

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 17 mars 2026
Par Mr Framery Pierre**

**Mal aigu des montagnes : physiopathologie, complications, traitements
et conseils de prévention**

Membres du jury :

Présidente et directrice de thèse : Pr Cécile-Marie Aliouat-Denis, Professeure des Universités en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale, Dept de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Assesseur(s) : Dr Laetitia Lesire, Pharmacien et maître de conférences en Physiologie, Dept de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Membre extérieur : Dr Alison Puliez, Pharmacien (Pharmacie grand place, Carvin)

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 1/11

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEQUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

À ma directrice, conseillère et présidente de ce jury de thèse, Mme Cécile-Marie Aliouat-Denis,

Mes premiers remerciements vous sont naturellement adressés. J'ai particulièrement apprécié les enseignements que vous avez dispensés tout au long de mon cursus ; j'étais donc très heureux que vous acceptiez de m'encadrer pour la rédaction de ce travail, et de vous rendre disponible pour nos échanges. Votre bienveillance et la pertinence de vos conseils ont été d'un grand soutien. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

À Mme Laetitia Lesire,

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous souhaite pleine réussite et de très belles années dans vos nouvelles fonctions au sein de la faculté.

À Mme Alison Puliez,

Avec qui j'ai fait mes premiers pas à l'officine. Je te remercie d'avoir contribué à ma formation tout au long de ces cinq années de travail ensemble. J'ai énormément appris grâce à toi, à ta patience, et aux nombreuses connaissances que tu as su me transmettre. Il me paraissait tout naturel que tu fasses partie de ce jury, et je te remercie d'avoir accepté.

À ma famille,

Mon père, pour avoir contribué à ma naissance, mais aussi et surtout, pour avoir toujours été présent pour moi. Je sais que je suis ton fils préféré, mais nous ne le dirons pas aux deux autres.

Ma mère, également pour sa part non négligeable et certainement plus importante du travail, et pour ses encouragements constants. Je ne serais certainement pas là aujourd'hui sans ton soutien, et l'énergie que tu as mise à me pousser à donner le meilleur de moi-même.

Mes (petits) frères, Greg et Nat, notre complicité reste intacte avec les années, je suis très heureux de ça, et fier de ce que vous devenez.

Ma grand-mère maternelle, merci d'être la mamie en or que tu es, je garde de très beaux souvenirs de mes plus jeunes années à tes côtés.

Mon parrain, Rémi, et ma marraine, Leticia, merci de faire partie de ma vie également. Même si je m'éloigne parfois et que je ne donne pas toujours beaucoup de nouvelles, je pense à vous.

À mes amis,

Victor, Arthur, et Émilien, dits les Boys B. On en a vécu des belles (et des mémorables) ensemble... merci pour tous ces moments. Ne changez rien.

Dams et Jules, la Triade. C'est l'histoire de trois potes de pharma devenus bien plus avec le temps, passé à réviser, ou à boire des coups, ou les deux à la fois... On s'est bien trouvé quand même.

Il y a aussi celles qui m'empêchent de les voir trop souvent : Charlotte et Maëlle. Je vous adore quand même.

Mathilde et Pierrot, arrivés un peu plus tard, mais déjà de très bons moments partagés avec vous.

Oli, ma biz, et Amande, Aurore, Axel, Clémiche, merci d'avoir aussi fait partie de ma vie pendant ces années.

Aux équipes des pharmacies qui ont contribué à ma formation,

À la pharmacie Deram, que je ne voulais plus quitter,
Merci à Mr Deram, qui avait à cœur de me transmettre les connaissances et la rigueur nécessaire à l'exercice de notre profession, ainsi qu'aux collègues avec qui on a aussi passé beaucoup de moments de rire, sans jamais oublier le sérieux nécessaire au travail, Alison, la petite et la grande Virginie, Émeline, et Athénaïs, plus que de simples collègues. Cette bonne ambiance me manque !

À La pharmacie du canon d'or,
Merci à Charlotte, Sophie, Margot, Lucie, Brigitte, Fred et Estelle de m'avoir accompagné dans une des dernières étapes de mon parcours et fait passer un très bon stage de 6^{ème} année.

Table des matières

1	INTRODUCTION	20
2	GENERALITES	22
2.1	L'ALTITUDE	22
2.1.1	Définition	22
2.1.2	Topographie de la planète	23
2.1.3	Composition de l'air	24
2.1.4	Pression atmosphérique	24
2.2	PRE-REQUIS DE PHYSIO-PATHOLOGIE	25
2.2.1	Rappels anatomo-physiologiques de la respiration	25
2.2.1.1	Anatomie et généralités de l'appareil respiratoire	25
2.2.1.2	La ventilation	31
2.2.1.3	La diffusion et le transport des gaz	38
2.2.1.4	Débit sanguin et échanges de liquides	45
2.2.2	Les conséquences physiologiques de l'hypoxie hypobarique	49
2.2.2.1	Le système cardiaque	49
2.2.2.2	Le facteur inductible par l'hypoxie ou Hypoxia Inducible Factor (HIF)	51
2.2.2.3	Érythropoïétine et érythropoïèse	52
2.2.2.4	Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	54
2.2.2.5	Les chémorécepteurs carotidiens	54
2.2.2.6	Les eicosanoïdes	56
2.2.2.7	Endothéline	58
3	LE MAL AIGU DES MONTAGNES (MAM)	59
3.1	GENERALITES	59
3.2	SIGNES CLINIQUES	60
3.3	ÉVALUATION A L'AIDE D'UN SCORE	61
3.3.1	Score de Hackett	61
3.3.2	Score de Lake Louise	62
3.4	PHYSIOPATHOLOGIE	63
3.4.1	Augmentation de la perméabilité endothéliale	64
3.4.2	Rétention hydrique	64
3.4.3	Les 3 hypothèses de l'origine de l'œdème	64
3.4.3.1	L'hypothèse vasogénique	65
3.4.3.2	L'hypothèse cytotoxique	65
3.4.3.3	L'hypothèse « tight fit »	66
3.5	INCIDENCE DU MAM ET FACTEURS DE RISQUES DE SEVERITE	67
3.5.1	Incidence	67
3.5.2	Facteurs de risques, favorisant et/ou prédisposants à un MAM sévère	67
3.6	LES CONTRE-INDICATIONS A UN SEJOUR EN ALTITUDE (>2500M)	69
3.7	LES ŒDEMES LOCALISES DE HAUTE ALTITUDE (OLHA)	69
4	COMPLICATIONS	71
4.1	L'ŒDEME CEREBRAL DE HAUTE ALTITUDE (OCHA)	71
4.1.1	Incidence	71
4.1.2	Circonstances de survenue	71
4.1.3	Aspects cliniques	71
4.1.4	Examens complémentaires	72
4.2	L'ŒDEME PULMONAIRE DE HAUTE ALTITUDE (OPHA)	73
4.2.1	Incidence et circonstances de survenue	73
4.2.2	Aspects cliniques	73
4.2.3	Physiopathologie	74
4.2.3.1	La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH)	74
4.2.3.2	L'hyperperméabilité alvéolo-capillaire	75
4.2.3.3	L'inflammation	75
4.2.3.4	Résumé	75
4.2.4	Examens complémentaires	76

4.2.4.1	Gazométrie	76
4.2.4.2	Radiographie	76
4.2.4.3	Électrocardiographie	78
4.2.4.4	Hémodynamique.....	78
4.2.4.5	Lavage broncho-alvéolaire (LBA).....	78
4.2.4.6	Anatomo-pathologie	78
5	PRISE EN CHARGE	79
5.1	TRAITEMENTS PREVENTIFS.....	79
5.1.1	<i>Acétazolamide (DIAMOX®)</i>	79
5.1.1.1	Indications	80
5.1.1.2	Mécanisme d'action	80
5.1.1.3	Posologie et mode d'administration	80
5.1.1.4	Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	81
5.1.1.5	Efficacité en prévention du MAM et de l'OCHA	81
5.1.2	<i>Dexaméthasone (DECTANCYL®)</i>	82
5.1.2.1	Indications	82
5.1.2.2	Mécanismes d'actions	83
5.1.2.3	Posologies.....	83
5.1.2.4	Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	83
5.1.2.5	Efficacité en prévention du MAM et de l'OCHA	84
5.1.3	<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	84
5.1.3.1	Ibuprofène.....	84
5.1.3.2	Acide acétylsalicylique	86
5.1.4	<i>Paracétamol</i>	87
5.1.5	<i>Nifédipine (ADALATE®/CHRONADALATE®)</i>	88
5.1.5.1	Indications	89
5.1.5.2	Mécanisme d'action	89
5.1.5.3	Posologie	89
5.1.5.4	Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	89
5.1.5.5	Efficacité en prévention de l'OPHA	90
5.1.6	<i>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5)</i>	91
5.1.6.1	Indication.....	91
5.1.6.2	Mécanisme d'action	91
5.1.6.3	Posologie	92
5.1.6.4	Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	92
5.1.6.5	Efficacité en prévention de l'OPHA	92
5.2	TRAITEMENTS CURATIFS	94
5.2.1	<i>Acétazolamide (DIAMOX®)</i>	94
5.2.2	<i>Dexaméthasone</i>	95
5.2.3	<i>Nifédipine</i>	96
5.2.4	<i>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5</i>	97
5.2.5	<i>Oxygénothérapie</i>	98
5.2.6	<i>Caisson hyperbare</i>	99
5.3	NOUVELLES PISTES ET ALTERNATIVES PREVENTIVES	101
5.3.1	<i>Antagonistes des récepteurs à l'endothéline</i>	101
5.3.2	<i>Salmétérol</i>	102
5.3.3	<i>Budésonide inhalé</i>	103
5.3.4	<i>Feuilles de coca</i>	104
5.3.5	<i>Ginkgo Biloba</i>	105
5.3.6	<i>Autres pistes</i>	105
6	CONSEILS ET MESURES PREVENTIVES	108
6.1	LA BONNE ATTITUDE EN ALTITUDE, LES 4 « REGLES D'OR ».....	108
6.1.1	<i>Ne pas monter trop vite, trop haut</i>	108
6.1.2	<i>Éviter les efforts intenses en début de séjour</i>	108
6.1.3	<i>Monter suffisamment haut pour s'acclimater</i>	109
6.1.4	<i>Ne pas rester trop haut, trop longtemps</i>	109
6.2	QUELQUES MESURES HYGIENO-DIETETIQUES	111
6.2.1	<i>Une bonne hydratation</i>	111
6.2.2	<i>Une bonne alimentation</i>	112

6.2.3	<i>Éviter l'hypothermie</i>	112
6.2.4	<i>Un bon sommeil</i>	112
6.3	LA CONSULTATION DE MEDECINE D'ALTITUDE.....	113
6.3.1	<i>L'interrogatoire et examen clinique</i>	113
6.3.2	<i>Le test d'effort en hypoxie</i>	114
7	FICHE PRATIQUE	117
8	CONCLUSION	119
9	BIBLIOGRAPHIE	121

Table des figures

Figure 1 : Les différents niveaux d'altitude (3)	22
Figure 2 : Les régions de haute altitude (4)	23
Figure 3 : Variation verticale de la pression atmosphérique (5).....	24
Figure 4 : Courbe de la pression atmosphérique p en hPa en fonction de l'altitude (hauteur) h en km	25
Figure 5 : Vue d'ensemble du système respiratoire (6).....	26
Figure 6 : Les voies aériennes inférieures (6).....	27
Figure 7 : Les voies aériennes distales (6).....	27
Figure 8 : Les muscles impliqués dans la respiration (6).....	29
Figure 9 : Le flux de sang entre le cœur et les poumons (circulation fonctionnelle (6)	30
Figure 10 : Les circulation sanguines pulmonaire et bronchique (6)	30
Figure 11 : Schématisation de l'hématose (9).....	31
Figure 12 : Évolution de la pression alvéolaire (en mmHg) au cours d'un cycle respiratoire (6).....	32
Figure 13 : Schéma résumé des facteurs de contrôle de la ventilation (6).....	33
Figure 14 : Schéma illustrant comment les variations de pCO ₂ stimulent les chémorécepteurs centraux (10)	34
Figure 15 : Concentration plasmatique des ions bicarbonates HCO ₃ ⁻ en fonction de la pCO ₂ (Diagramme de Davenport) ; Illustration des situations d'acidose et d'alcalose respiratoires (11).....	36
Figure 16 : Concentration des ions bicarbonates HCO ₃ ⁻ en fonction de la pCO ₂ (Diagramme de Davenport) ; Illustration des situations d'acidose et d'alcalose métaboliques (10).....	37
Figure 17 : Schéma du phénomène de diffusion du CO ₂ et de l'O ₂ à travers un tissu d'épaisseur E et de surface S et formules de calcul.....	38
Figure 18 : La molécule d'hémoglobine (6).....	41
Figure 19 : Courbes de saturation de l'hémoglobine en O ₂ en fonction de la pO ₂ (6)	41
Figure 20 : Comparaison de la saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine (6) 43	43
Figure 21 : Le transport du gaz carbonique dans l'érythrocyte ; CO ₂ + H ₂ O ⇌ H ₂ CO ₃ ⇌ HCO ₃ ⁻ + H ⁺ (6).....	44
Figure 22 : Influence des pressions hydrostatique et alvéolaire sur la distribution du flux sanguin dans le poumon, en position debout (12).....	46
Figure 23 : Distribution de la ventilation, du débit sanguin et du rapport V _A /Q d'un individu normal en position debout (12).....	47
Figure 24 : Les mécanismes cellulaires et fonctionnels de réponse à l'hypoxie (13). 49	49
Figure 25 : Variations schématiques de la fréquence cardiaque de repos et à l'exercice maximal en hypoxie aiguë (trait gras) et prolongée (trait fin) en fonction de l'altitude (13).....	50
Figure 26 : Variations de la fraction d'éjection du ventricule gauche en fonction de l'altitude (NM = Niveau de la mer ; RNM = Retour au niveau de la mer) (13).....	50
Figure 27 : Régulation de HIF-1α selon la pO ₂ (oxygen tension) (14).....	51
Figure 28 : Différents stades de différenciation des cellules de la lignée érythroïde (15).....	53
Figure 29 : Mécanisme d'action de l'EPO sur les cellules souches hématopoïétiques (16).....	53

Figure 30 : Variations de la concentration plasmatique en EPO, de l'hématocrite, et du pourcentage de réticulocytes au cours d'un séjour à 4350 m (13).....	53
Figure 31 : Schéma du modèle membranaire de la détection de l'O ₂ par les cellules glomériques (21)	55
Figure 32 : Schéma des voies conduisant à la formation des eicosanoïdes (24).....	57
Figure 33 : Définition biologique de l'altitude (13)	59
Figure 34 : Hypothèses physiopathologiques du MAM, de l'OCHA et de l'OPHA (32)	64
Figure 35 : Relations entre les hypothèses vasogénique et cytotoxique de la physiopathologie du MAM et de l'OCHA (29).	66
Figure 36 : Incidence du MAM en fonction de l'altitude (un point représente une étude) (29)	67
Figure 37 : Œdème localisé de la face (30).....	70
Figure 38 : Œdème localisé des mains (41).....	70
Figure 39 : Œdème localisé des pieds (41).....	70
Figure 40 : IRM permettant de visualiser l'intensification du signal dans le splénium du corps calleux, désigné par la flèche, d'un patient atteint d'OCHA à gauche, et la même vue 6 semaines plus tard, sans signal résiduel à droite (32)	72
Figure 41 : Schéma résumé possible des mécanismes physiopathologiques de l'OPHA et leur liens (29)	76
Figure 42 : Radiographies thoraciques d'un sujet ayant déclaré un OPHA au cours d'un trekking au Ladakh, à environ 4000 mètres, à J+2, J+4 et J+6, témoignant de l'amélioration progressive de l'œdème au fur et à mesure des jours passants (32)..	77
Figure 43 : Radiographie thoracique d'un OPHA déclaré à La Paz (3700 m) (42).....	77
Figure 44 : À gauche (a), une radiographie thoracique chez un homme de 37 ans atteint d'OPHA, et à droite (b) un scanner thoracique chez un sujet de 27 ans présentant des OPHA à répétition en altitude (19)	77
Figure 45 : Molécule de l'acétazolamide (46)	79
Figure 46 : Molécule de la dexaméthasone (51)	82
Figure 47 : Structure de l'ibuprofène (54).....	84
Figure 48 : Structure de l'acide acétylsalicylique (54)	86
Figure 49 : Structure du paracétamol (59).....	87
Figure 50 : Structure de la nifédipine (62)	88
Figure 51 : Molécule du sildénafil (66)	91
Figure 52 : Molécule du tadalafil (67).....	91
Figure 53 : Corrélation des variations de la différence de pressions partielles d'O ₂ alvéolaire et artérielle et des variations du score de Lake Louise 24h après début du traitement par acétazolamide ou placebo (72)	94
Figure 54 : Évolution des scores de Hackett dans les groupes placebo et Dexaméthasone (54).....	95
Figure 55 : Caisson hyperbare CERTEC® (30)	99
Figure 56 : Molécule du bosentan (78)	101
Figure 57 : Molécule de l'ambrisentan (79).....	101
Figure 58 : Molécule du salmétérol (81)	102
Figure 59 : Molécule du budésonide (83).....	103
Figure 60 : Les différentes phases d'évolution de l'état physiologique de l'organisme lors d'un séjour en altitude (13).....	110
Figure 61 : Atteinte de la limite physiologique tolérable par l'organisme humain en fonction de l'altitude où le séjour a lieu (13).....	110

Figure 62 : Évolution de la réponse ventilatoire lors du test en hypoxie (40)	114
Figure 63 : Évolution de la fréquence cardiaque lors du test en hypoxie (40)	114
Figure 64 : Arbre décisionnel de la consultation de médecine d'altitude (40)	116

Table des tableaux

Tableau 1 : Composition de l'air atmosphérique (3).....	24
Tableau 2 : Pressions partielles des gaz dans l'air alvéolaire et le sang à l'entrée et à la sortie des poumons (6).....	39
Tableau 3 : Questionnaire du score de Hackett (30)	62
Tableau 4 : Questionnaire du score de Lake-Louise (31)	63
Tableau 5 : Résultats des mesures des groupes contrôle et OPHA avant et pendant traitement par nifédipine (74).....	97
Tableau 6 : Résultats des mesures des scores et saturation artérielle en oxygène à différents moments du traitement par caisson hyperbare à 193 mbar, 20 mbar et repos seul (77)	100
Tableau 7 : Score de prédiction de la susceptibilité à la pathologie d'altitude (40)...	115

1 Introduction

« La conquête de la montagne enseigne la modestie »
Reinhold Messner

Alpiniste italien de légende, Reinhold Messner est le premier homme à avoir gravi les 14 sommets les plus hauts de la planète, atteignant tous plus de 8000 mètres d'altitude, sans utiliser d'oxygène supplémentaire. Sa citation permet de mettre en lumière la notion des risques inhérents aux milieux d'altitude et massifs montagneux, notre vulnérabilité face à la nature, et la modestie dont il faut faire preuve lors d'ascensions en haute montagne.

Les difficultés liées aux conditions environnementales rencontrées en altitude sont multiples (avalanches, froid, rayonnement solaire intense), et parmi elles, l'une est très préoccupante : le manque d'oxygène. La diminution progressive de la pression atmosphérique entraîne une réduction significative de la pression partielle en oxygène de l'air ambiant, induisant la mise en œuvre d'une série de mécanismes physiologiques visant à maintenir l'homéostasie de l'organisme. Toutefois, lorsque ces processus d'acclimatation sont insuffisants ou trop tardifs, un ensemble de manifestations cliniques regroupées sous le terme de Mal Aigu des Montagnes (MAM) peut survenir.

Le MAM constitue aujourd'hui la pathologie la plus fréquemment rencontrée en altitude et peut toucher aussi bien des sujets naïfs que des athlètes entraînés. Elle est cependant assez méconnue. En effet, la majorité de la population n'est simplement pas au fait de l'existence de cette pathologie, et quand bien même certains sont adeptes d'ascensions et de sports de montagne, ils n'ont, pour la plupart, que peu de connaissances sur ce sujet. C'est également le cas pour les professionnels de santé : le MAM n'est pas abordé dans les différents cursus des études de santé.

Le développement des activités de haute altitude, qu'il s'agisse d'alpinisme, de trekking, ou d'opérations militaires, expose un nombre croissant d'individus à des conditions hypoxiques auxquelles l'Homme n'est pas naturellement adapté. Les moyens mécaniques modernes (moyens de transport et remontées mécaniques) y participent également en facilitant l'accès à de hautes altitudes et de manière rapide. Face à tout cela, une meilleure compréhension de cette pathologie apparaît comme essentielle pour limiter les risques liés à l'hypoxie d'altitude et améliorer sa prise en charge.

Ce travail propose, en premier lieu, de définir l'altitude, ainsi que d'évoquer les conditions régnant dans les milieux d'altitude et expliquant l'origine du MAM. Quelques rappels de physiologie concernant certains systèmes, notamment respiratoire, et mécanismes mis en jeu dans ces conditions environnementales seront effectués à la suite. Nous entrerons dans le vif du sujet en explorant les différents aspects de la pathologie du mal aigu des montagnes, puis nous nous intéresserons également à ses deux complications que sont les œdèmes cérébral et pulmonaire. Nous aborderons, ensuite, les principales stratégies thérapeutiques et de prévention actuelles validées, ainsi que quelques pistes préventives qui sont encore à l'étude. Nous terminerons, enfin, par une partie réunissant les conseils et mesures de prévention participant à limiter les risques encourus par les ascensionnistes. Ce travail est enrichi d'une fiche pratique, rédigée de manière synthétique et qui présente les connaissances

indispensables à transmettre au sujet du MAM. Cette fiche, utilisable à l'officine, permettra d'éduquer le grand public sur ce sujet méconnu et contribuera ainsi à une meilleure prévention du MAM.

2 Généralités

2.1 L'altitude

2.1.1 Définition

L'altitude (positive) correspond à l'élévation verticale, à la hauteur d'un point par rapport au niveau moyen de la mer (1). Nous ne considérerons pas l'altitude négative car elle n'a pas d'intérêt dans le sujet choisi.

Le niveau 0 ou repère fondamental pour la France est déterminé entre 1885 et 1897, après donc 12 ans d'observation des variations du niveau de la mer (2).

On peut distinguer différents niveaux d'altitude selon son importance (figure 1) :

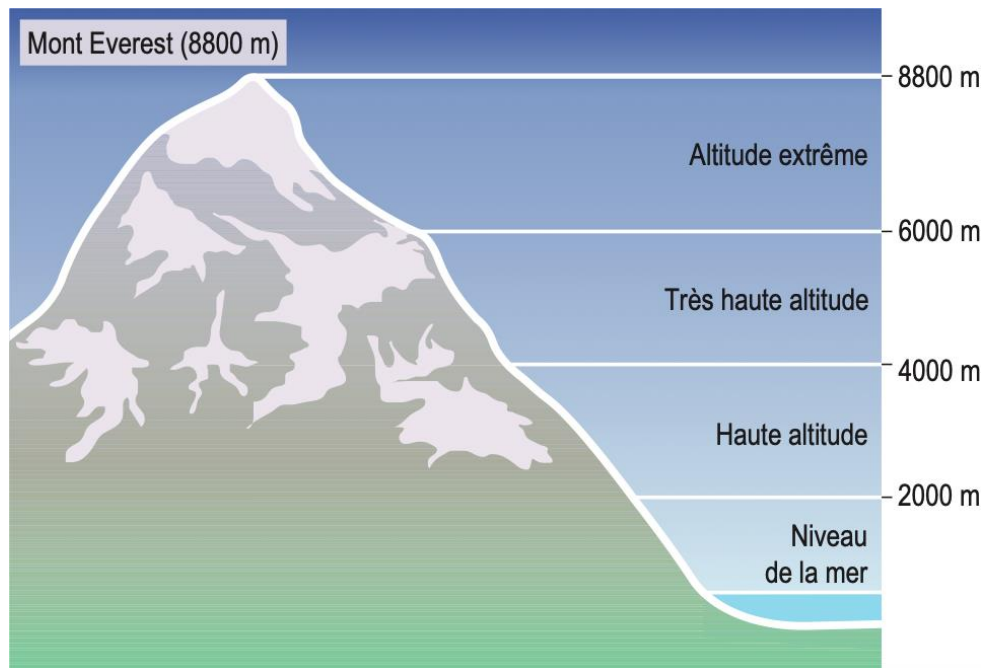


Figure 1 : Les différents niveaux d'altitude (3)

2.1.2 Topographie de la planète

Voici un aperçu des régions de la planète dont l'altitude est supérieure à 3000 m.

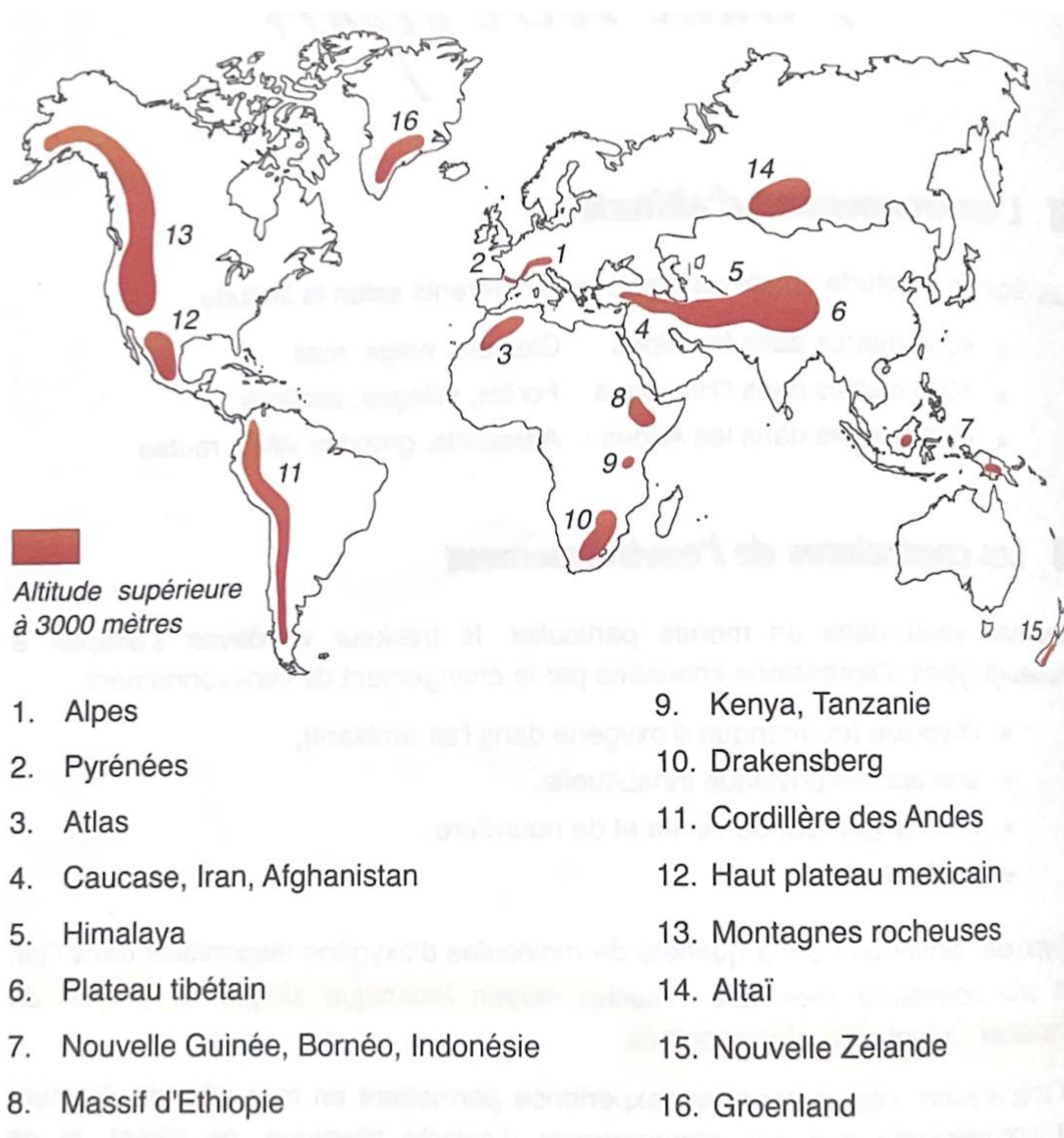


Figure 2 : Les régions de haute altitude (4)

Mais selon les régions, et à une même altitude, le paysage peut être bien différent. Cela est lié à l'influence de la latitude, la distance angulaire d'un point de la Terre par rapport à l'équateur. Pour une même altitude et selon la latitude, les températures ne sont donc pas les mêmes.

Pour donner des exemples, à 4000 mètres d'altitude dans les Alpes, on trouve de la neige, des glaciers, des rocs, alors que dans l'Himalaya, le paysage est forestier, sillonné de sentiers et parsemé de villages. Dans les Andes, on trouve même de grandes villes à haute altitude, avec des aéroports et des routes comme par exemple la Paz en Bolivie, se situant à 3650 mètres d'altitude.

2.1.3 Composition de l'air

La composition volumétrique de l'air, exprimée en pourcentage, est constante et ne change pas avec l'altitude, seule la teneur en vapeur d'eau varie.

Gaz constituants	Composition volumétrique (%)
Azote (N ₂)	78,09
Oxygène (O ₂)	20,95
Argon (Ar)	0,93
Dioxyde de carbone (CO ₂)	0,03
Néon (Ne)	1,8.10 ⁻³
Hélium (He)	5,24.10 ⁻⁴
Krypton (Kr)	1,0.10 ⁻⁴
Hydrogène (H ₂)	5,0.10 ⁻⁵
Xénon (Xe)	8,0.10 ⁻⁶
Ozone (O ₃)	1,0.10 ⁻⁶
Radon (Rn)	6,0.10 ⁻¹⁸

Tableau 1 : Composition de l'air atmosphérique (3)

2.1.4 Pression atmosphérique

La pression atmosphérique se définit comme étant la force qu'exerce le poids de l'air sur la surface de la Terre. Sa valeur est maximale au niveau de la mer et est en moyenne de 1013,25 hPa, soit 760 mmHg (5).

Elle diminue de manière exponentielle lorsque l'altitude augmente, comme l'évoquent les figures 3 et 4.

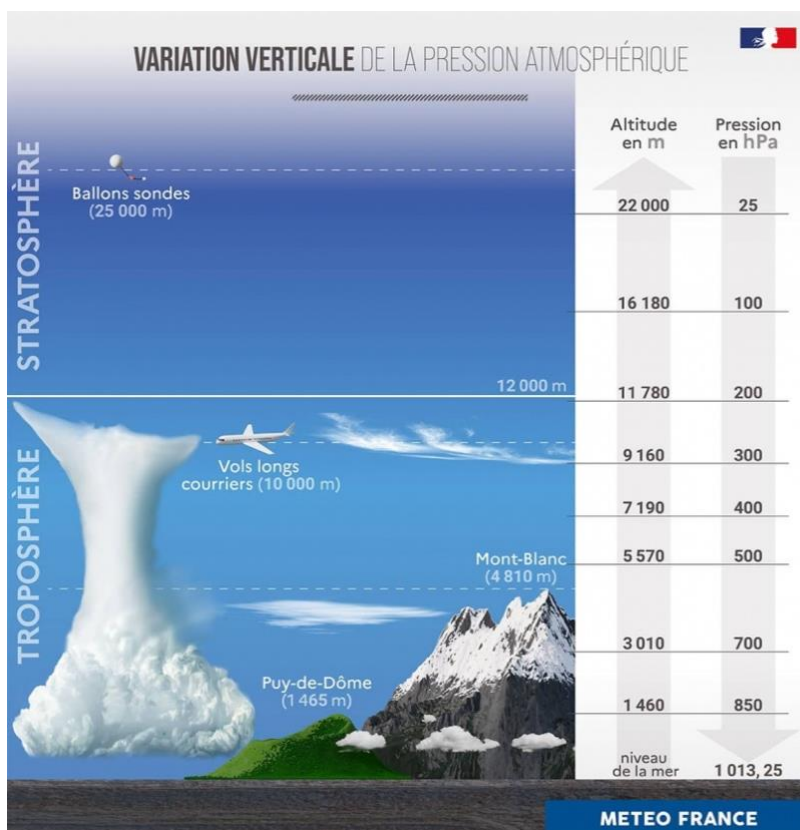


Figure 3 : Variation verticale de la pression atmosphérique (5)

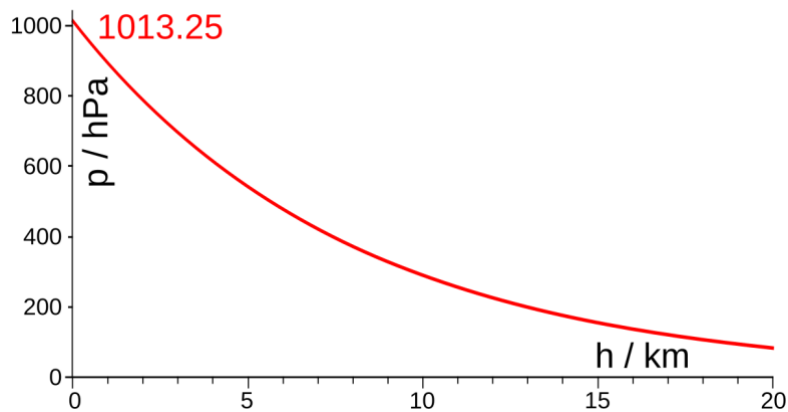


Figure 4 : Courbe de la pression atmosphérique p en hPa en fonction de l'altitude (hauteur) h en km

La valeur de la pression atmosphérique est déjà diminuée de moitié à environ 5000 m d'altitude, ce qui signifie qu'il y a autant d'air entre 0 et 5000 m, qu'entre 5000 m et l'espace.

2.2 Pré-requis de physio-pathologie

Les rappels qui ont été choisis d'être faits en préambule du vif de ce sujet de thèse permettent de constituer ce que l'on pourrait appeler une « base pour comprendre ». Ils sont présents dans le but d'éclaircir directement certains termes employés ou mécanismes mis en jeu dans la suite de ce travail, mais également pour placer le contexte et se rendre compte de la complexité de la physiologie humaine quand ils n'ont pas, à première vue, d'implication directe dans le contexte pathologique.

2.2.1 Rappels anatomo-physiologiques de la respiration

2.2.1.1 Anatomie et généralités de l'appareil respiratoire

Le système respiratoire correspond à l'ensemble des structures impliquées dans la respiration : d'une part celles qui permettent la ventilation, c'est-à-dire les voies conductrices de l'air, mais aussi les muscles, et d'autre part celles qui permettent les échanges gazeux entre l'air et le sang appelés hématoxe : les surfaces alvéolaires.

- **Les voies respiratoires**

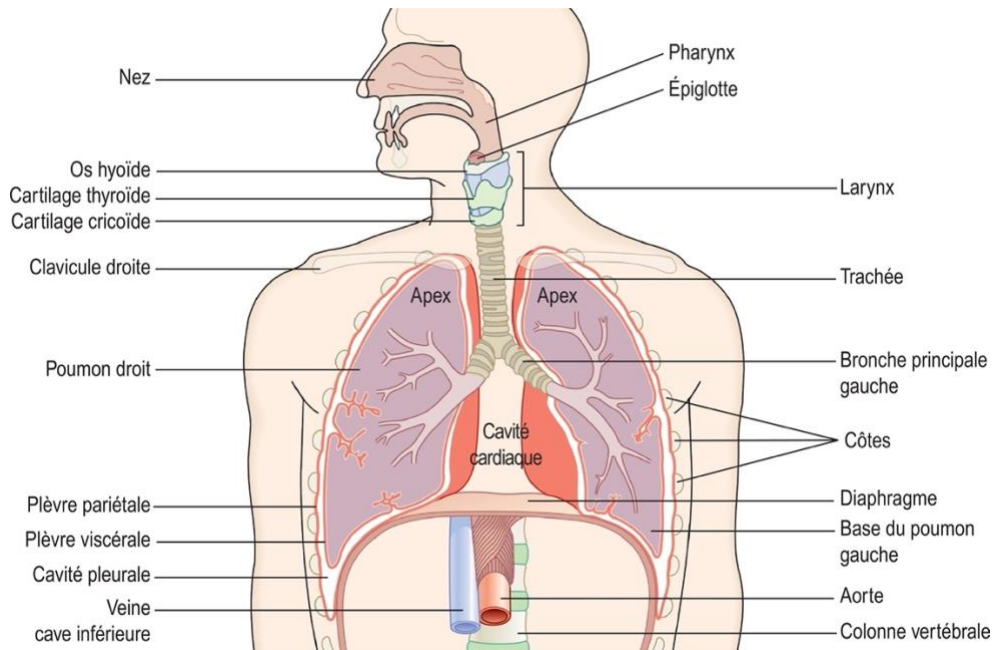


Figure 5 : Vue d'ensemble du système respiratoire (6)

Les poumons se situent dans la cavité thoracique et forment deux pyramides séparées par le médiastin, où se loge le cœur (figure 5). Ils reposent sur le diaphragme par leur base large, leur apex atteignant les clavicules. Chacun d'eux est divisé en lobes (2 au poumon gauche et 3 à droite), puis en segments, lobules, et enfin en acinus. Ils comportent les bronches et leurs ramifications jusqu'aux alvéoles.

Chaque poumon est recouvert par une double membrane élastique reliant leurs mouvements à l'action des muscles respiratoires : la plèvre. Celle-ci se compose d'un feuillet interne dit viscéral, adhérent au poumon, et d'un feuillet externe ou pariétal adhérent à la cage thoracique et au diaphragme. Ces deux feuillets sont joints, l'espace entre les deux n'est que virtuel et y règne une pression négative permettant leur accollement permanent. Quelques millilitres de liquide pleural est destiné à lubrifier ces derniers et faciliter le glissement de l'un sur l'autre. Tout mouvement de la paroi thoraco-abdominal entraîne donc un mouvement des poumons (6).

En ce qui concerne les voies aériennes, elles forment un système rigide destiné à faire circuler l'air atmosphérique jusqu'aux alvéoles. On distingue les voies aériennes supérieures des voies aériennes inférieures.

Les voies aériennes supérieures débutent à l'extrémité céphalique par le nez/les fosses nasales et la cavité buccale. La respiration est plutôt nasale lors d'une ventilation calme, buccale à l'occasion d'un effort physique par exemple, car il y a moins de résistance à l'air et le débit est plus important. Le trajet de l'air se poursuit par le pharynx, dernier passage commun avec les voies digestives, puis par le larynx, contenant les cordes vocales, avant de se jeter dans la trachée (figure 3). L'épiglotte située en haut du larynx permet au bol alimentaire lors de la déglutition d'emprunter l'œsophage, en arrière de la trachée, et d'éviter les « fausses routes » vers les voies aériennes (7).

Le pharynx et le larynx comportent des muscles qui permettent de garder leur état d'ouverture malgré les différences de pressions avec la pression atmosphérique (6).

Les voies aériennes inférieures ou système bronchique ressemblent grossièrement à un arbre en position inversée, où la trachée serait le tronc à l'origine, et les branchages toutes les divisions successives de diamètre de plus en plus petit. La trachée se divise en deux, donnant les bronches principales gauche et droite, se subdivisant encore chacune elles même dans les poumons droit et gauche en bronches lobaires, segmentaires et en bronchioles jusqu'au 11^{ème} niveau de division. On trouve à partir du 12^{ème} et jusqu'au 23^{ème} niveau la partie respiratoire de l'arbre bronchique qui permet donc les échanges avec le sang, composée des bronchioles respiratoires, puis des canaux alvéolaires et enfin des alvéoles (6) (figure 6 et 7).

Ces alvéoles sont près de 300 millions au total. Elles sont de forme généralement ronde et ont un diamètre allant de 200 à 300 μm . Leur surface représente 140 à 150 m^2 .

Leur paroi comprend deux types cellulaires épithéliaux, les pneumocytes de type I, représentant 95%, et les pneumocytes de type II (5%), beaucoup moins nombreux mais dont le rôle n'est pas négligeable. Ils sont, en effet, responsables de la synthèse du surfactant qu'ils excrètent par exocytose dans la lumière alvéolaire (6).

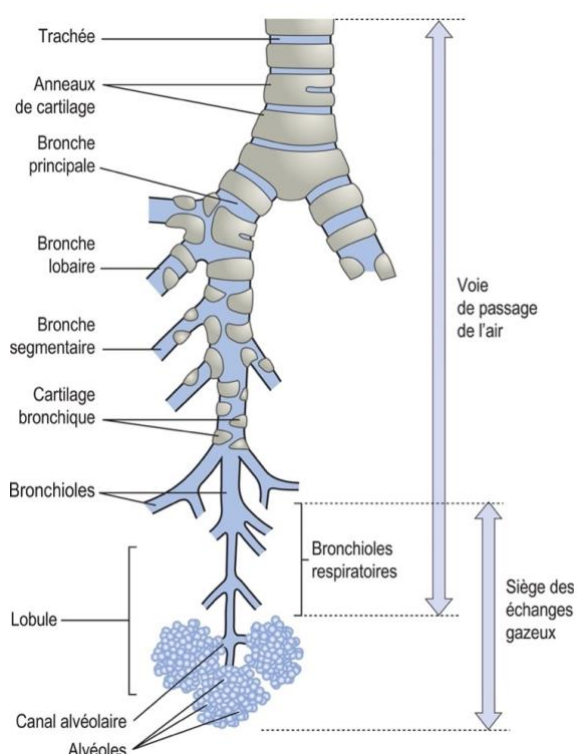


Figure 6 : Les voies aériennes inférieures (6)

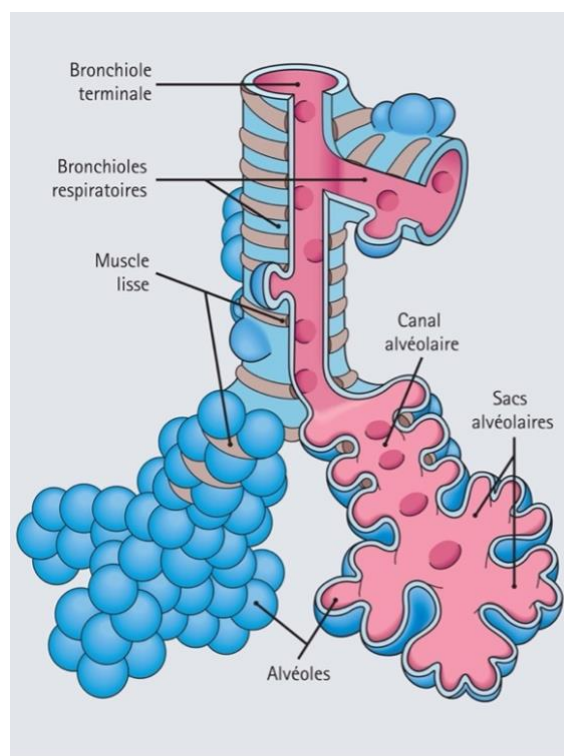


Figure 7 : Les voies aériennes distales (6)

- **Rôles des voies aériennes**

Toutes ces voies ne sont pas simplement des « tuyaux d'air », leurs rôles sont multiples :

- Réchauffement de l'air à la température corporelle (évite les agressions du froid sur les parties basses),
- Saturation en eau de l'air inspiré (à 100%), de cette façon les surfaces d'échanges ne s'assèchent pas,
- Filtrage, cela évite que les particules, bactéries et virus n'atteignent les surfaces d'échanges, c'est le rôle du mucus présent sur les parois du tractus respiratoire (6).

- **Le surfactant alvéolaire**

Composé de phospholipides et de protéines, le surfactant a pour rôle de former un film mince à la surface de la couche liquidienne aqueuse recouvrant les pneumocytes, afin de diminuer sa tension superficielle. Cette action permet d'éviter que les alvéoles ne se collabent lors des variations de pressions causées par les mouvements respiratoires. Il permet également d'égaliser les pressions entre les alvéoles de différentes tailles (6).

- **Les muscles de la respiration**

Ces muscles permettent, comme évoqué précédemment, la ventilation, par le biais de mouvements de la cage thoracique, plus précisément des côtes (6).

Le diaphragme, muscle principal de la respiration, se situe sous la base des poumons, au fond de la cage thoracique marquant sa séparation avec l'abdomen. Sa contraction permet l'inspiration (figures 8A et 8B).

Les muscles intercostaux ont aussi un rôle très important. Les muscles intercostaux externes ont une action lors de l'inspiration, les intercostaux internes et intimes sont quant à eux expirateurs (figures 8A et 8B) (7).

Au repos, la respiration ne sollicite que ces muscles principaux responsables de l'inspiration. En effet le relâchement de ces derniers provoque naturellement l'expiration, la pression à l'intérieur de la cage thoracique étant plus élevée qu'à l'extérieur à la fin de l'inspiration, l'air peut ensuite être exhalé sans effort supplémentaire (figure 8C).

Les autres muscles pouvant avoir un rôle dans la respiration sont dits « accessoires ». Ils ne sont sollicités que lors de mouvements d'inspiration ou d'expiration forcée, comme à l'occasion d'un effort. Ce sont :

- les muscles abdominaux (obliques, transverses et grands droits), expirateurs accessoires,
- les muscles scalènes, inspireurs accessoires,
- et les muscles sterno-cléido-mastoïdiens, inspireurs accessoires (7).

Tous ces muscles sont représentés sur la figure 8A.

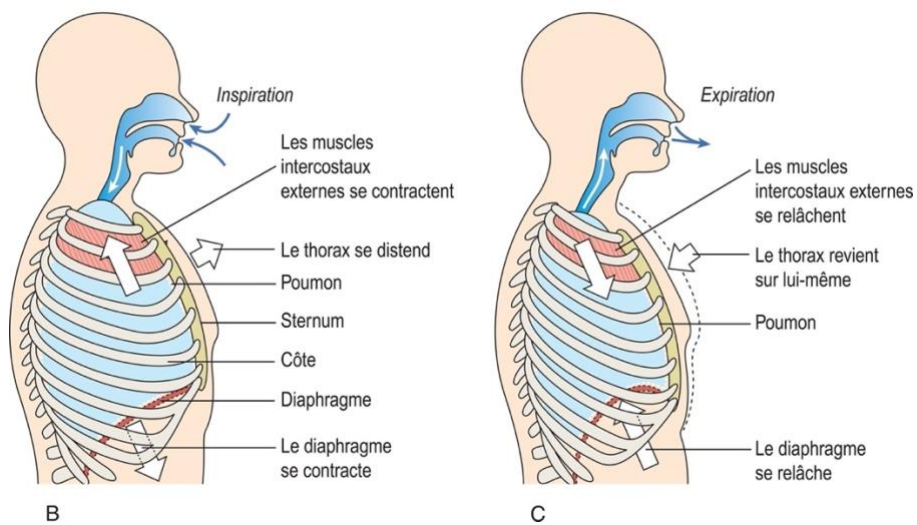
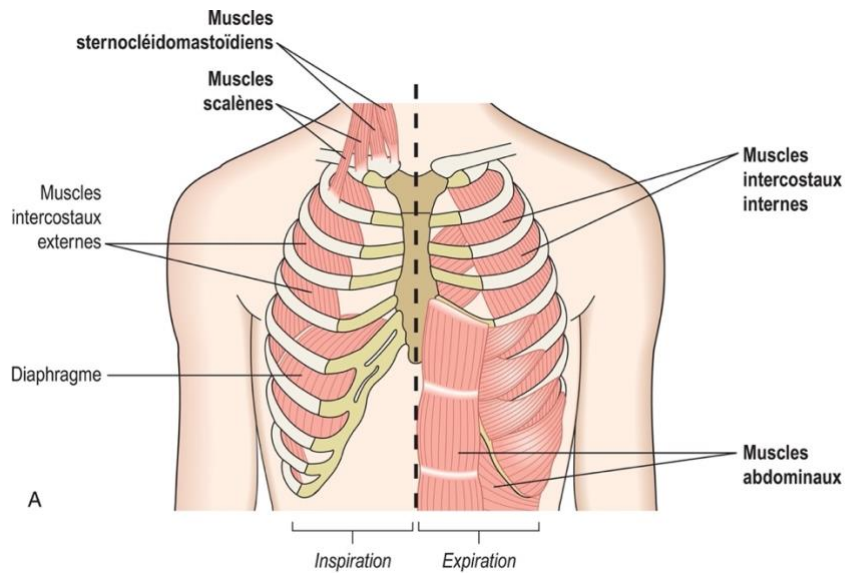


Figure 8 : Les muscles impliqués dans la respiration (6)

- **Les circulations sanguines**

Les poumons sont concernés par 2 types de circulation (figures 9 et 10), la première définissant la fonction de cet organe : réoxygéner le sang venant du reste de l'organisme par le biais de l'hématose (circulation fonctionnelle), la seconde pour lui-même car c'est un organe, et comme les autres, il a besoin d'être irrigué pour continuer de remplir sa fonction première (circulation nourricière) (6).

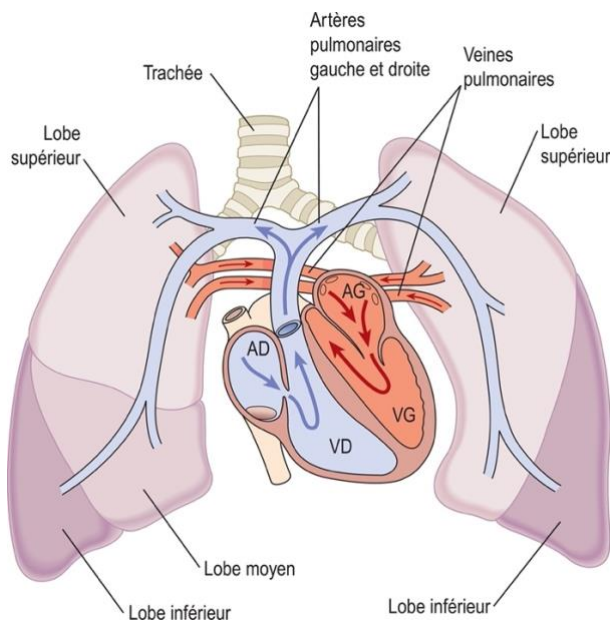


Figure 9 : Le flux de sang entre le cœur et les poumons (circulation fonctionnelle (6))

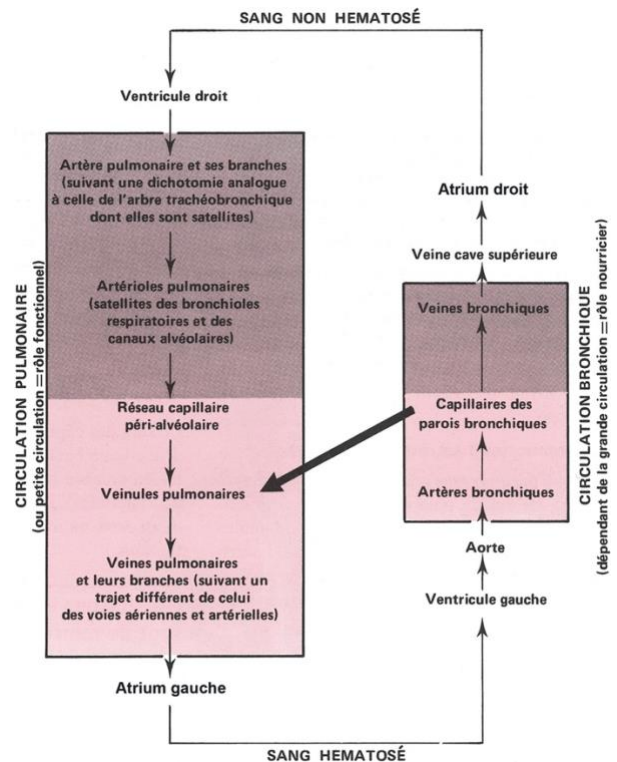


Figure 10 : Les circulation sanguines pulmonaire et bronchique (6)

Pour ce qui est de la circulation fonctionnelle, les poumons reçoivent le sang des artères pulmonaires. Contrairement à la majorité des organes, ces artères amènent du sang désoxygéné collecté de la circulation générale. Ce sang arrive par l'atrium droit puis passe par le ventricule droit, et est éjecté dans ces artères pulmonaires pour arriver aux poumons (figure 9). Ces artères pulmonaires se divisent ensuite en suivant les divisions des bronches et bronchioles puis donnent des artérioles terminales à hauteur des conduits alvéolaires avant de pénétrer dans les septums (séparations de tissu conjonctif entre les alvéoles). Elles y forment, à partir de là, un réseau capillaire très dense au contact des faces externes des alvéoles (figure 11). Le diamètre de ces capillaires est tellement fin qu'il ne laisse passer qu'une seule hématie à la fois (diamètre d'une hématie : 7 à 8 μm (8)), et la barrière entre l'air et le sang formée par les pneumocytes, leur lame basale et l'endothélium est de 0,5 μm . Cela facilite énormément les échanges air/sang (6).

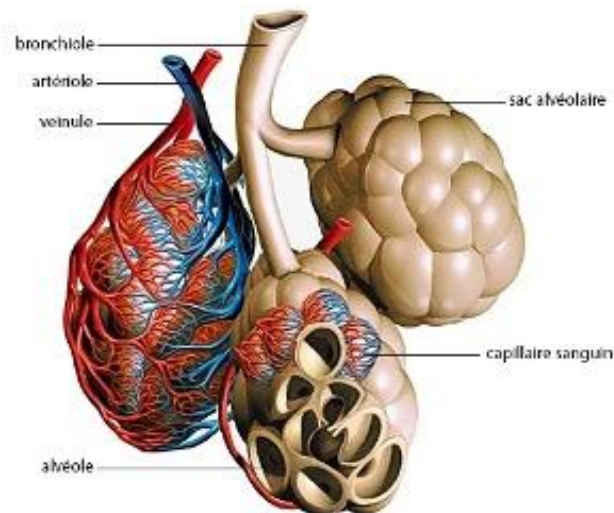


Figure 11 : Schématisation de l'hématose (9)

Le sang à présent enrichi en O_2 est collecté par des veinules se rassemblant en petites veines qui cheminent toujours dans les septums entre les lobules puis segments, elles se rejoignent encore donnent les veines pulmonaires à la sortie du hile de chaque poumon. Ces veines drainent enfin le sang oxygéné jusqu'à l'atrium gauche au niveau du cœur, qui passe ensuite dans le ventricule gauche pour y être rééjecté dans la circulation générale par l'aorte (figures 9 et 10) (6).

La circulation nourricière quant à elle démarre à partir des artères bronchiques naissant à la face antérieure de l'aorte thoracique descendante, au nombre de 2 ou 3. Elles circulent postérieurement dans la paroi des bronches et dans le tissu conjonctif des différents septums pour nourrir ces tissus. Le retour veineux de ce sang est effectué par les veines bronchiques qui se déversent dans les veines du système azygos rejoignant la veine cave (6).

2.2.1.2 La ventilation

- **Description**

Nous avons exposé précédemment les muscles de la respiration, qui par leurs actions, sont à l'origine de modifications de volume de la cage thoracique, générant les mouvements d'air dans les poumons par création de gradients de pression.

La ventilation correspond à ces mouvements d'air entre les alvéoles et l'atmosphère (6).

Dans une situation de repos, à l'inspiration, le volume de la cage thoracique augmente et la pression alvéolaire devient alors plus basse que la pression atmosphérique (figure 12 ; point A_2), ce qui fait entrer l'air à l'intérieur des poumons. Une fois que l'on arrive à pressions égales (point A_3), à la fin de l'inspiration, les muscles se relâchent, et démarre alors de manière totalement passive l'expiration. Le volume de la cage thoracique diminue, la pression alvéolaire augmente est devient supérieure à la pression atmosphérique (point A_4), l'air sort des poumons. L'expiration cesse lorsque les pressions alvéolaire et atmosphérique reviennent à valeurs égales (point A_5), et un nouveau cycle redémarre (point A_1).

Lors d'un effort physique, les cycles s'enchainent plus rapidement (augmentation de la fréquence respiratoire), les variations de pression sont plus importantes, et les muscles accessoires entrent en action, rendant l'expiration active (figures 8B et 8C). Si la fréquence respiratoire est trop rapide, l'amplitude des mouvements peut diminuer et causer un défaut de ventilation des alvéoles, entraînant de manière concomitante un défaut d'oxygénation du sang (6).

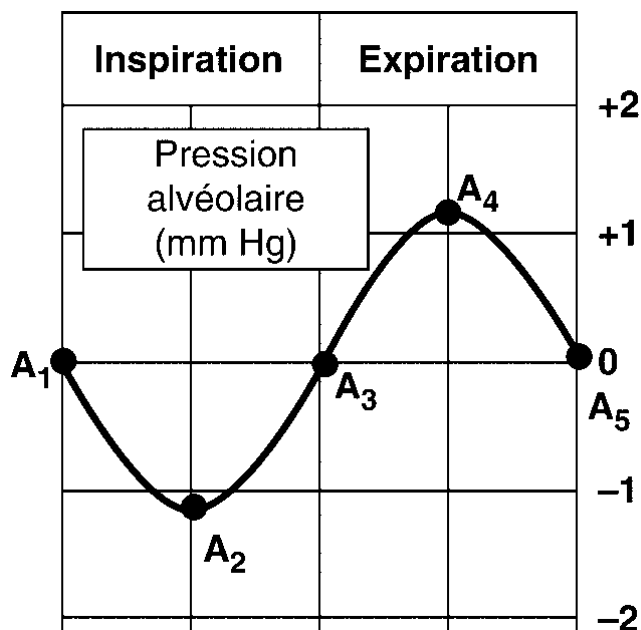


Figure 12 : Évolution de la pression alvéolaire (en mmHg) au cours d'un cycle respiratoire (6)

• Régulation de la respiration

La régulation de la respiration est un système complexe, capable de modifier la ventilation en fonction des besoins métaboliques en gardant les pressions partielles de CO₂ et d'O₂ dans leurs limites étroites physiologiques. Ce système comprend des centres doués d'autorythmicité qui se situent dans la région bulbo-protubérantielle du tronc cérébral, et qui commandent les muscles respiratoires et donc la ventilation, sa fréquence et son intensité.

Ces centres nerveux sont :

- Les centres bulbaires : avec le GRV (Groupe Respiratoire Ventral), responsable des influx nerveux commandants les muscles inspiratoires et expiratoires, et le GRD (Dorsal), le centre intégrateur des influx provenant des chémorécepteurs,
- Le centre respiratoire pontin : il a un rôle de régulation du rythme généré par le GRV, lors de la parole, du sommeil, et de l'activité physique.

Les centres bulbaires et pontin reçoivent des influx des centres nerveux supérieurs et de différents récepteurs sensoriels (6).

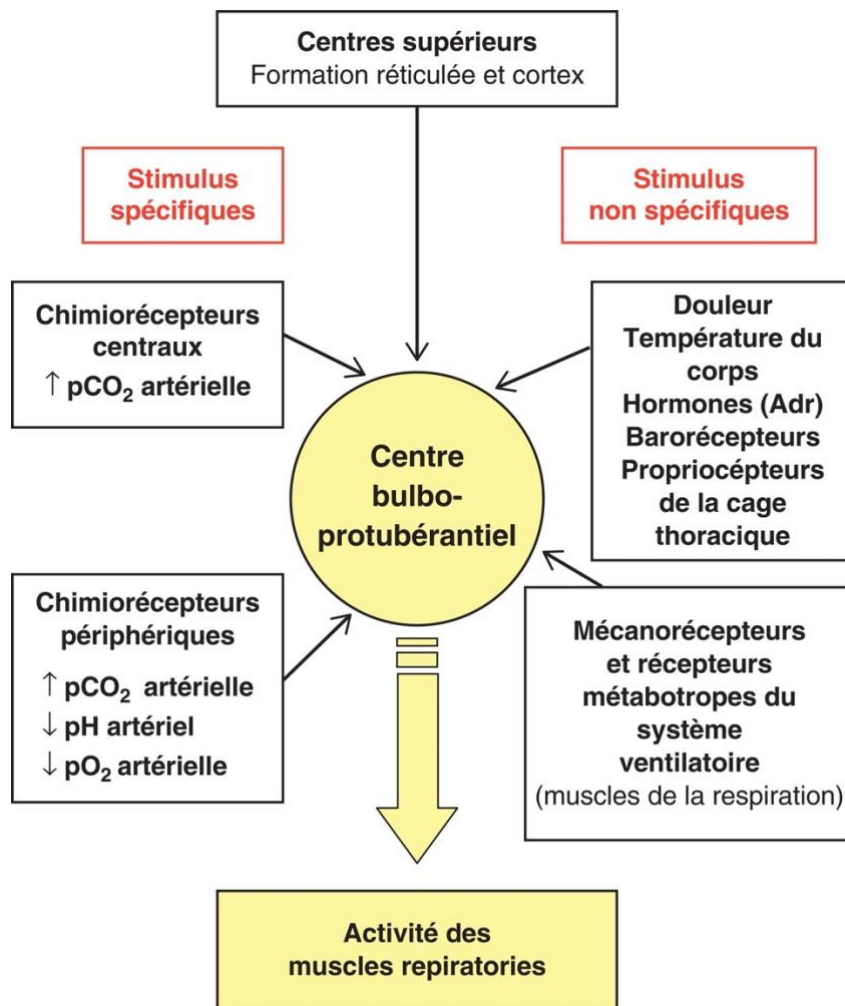


Figure 13 : Schéma résumé des facteurs de contrôle de la ventilation (6)

Nous nous intéresserons ici plutôt aux stimulus spécifiques, visibles sur la partie gauche du schéma de la figure 13, notamment le contrôle par les facteurs chimiques comme le CO_2 , l' O_2 et les ions H^+ (ou protons) qui sont plus importants et nous préoccupent davantage dans le cadre du MAM.

Leurs variations de concentration sont détectées par les chémorécepteurs qui engendrent les modulations de fréquence et d'amplitude des mouvements respiratoires.

Il existe deux types de chémorécepteurs : les chémorécepteurs centraux (tronc cérébral) prenant en compte les paramètres chimiques du liquide extracellulaire du Liquide Cérébro-Spinal (LCS), et les chémorécepteurs périphériques ou carotidiens (détaillés en partie 2.2.2.5), se situant au niveau de la crosse de l'aorte et au niveau de la division des artères carotides communes (glomus carotidiens). Tous deux évaluent les paramètres chimiques et stimulent les centres bulbaires en réponse (6).

○ Le CO_2

Le CO_2 est le plus puissant des facteurs chimiques influant sur la respiration. La pression partielle du CO_2 (pCO_2) est normalement de 40 mmHg dans le sang artériel, et dès qu'elle varie, des mécanismes entrent en jeu pour corriger rapidement le déséquilibre.

Une augmentation de cette $p\text{CO}_2$ dans le sang artériel, que l'on nomme hypercapnie, se répercute sur la $p\text{CO}_2$ du LCS puisque le CO_2 diffuse librement à travers la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), comme on peut le visualiser sur la figure 14. Les mécanismes et réactions se mettant en place lors d'une telle variation sont aussi illustrés à cette figure.

Quand la quantité de CO_2 augmente, la formation d'acide carbonique H_2CO_3 , instable, est engendrée, se dissociant en ions bicarbonates HCO_3^- et H^+ . Les ions H^+ ne peuvent être tamponnés dans le LCS, à la différence du sang où les hématies et les protéines remplissent ce rôle. Le pH diminue donc localement avec l'augmentation des ions H^+ qui viennent stimuler les chémorécepteurs centraux, à l'origine du contrôle des centres de la respiration. La réponse à ce stimuli est une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de respiration permettant d'éliminer davantage de CO_2 et de faire redescendre cette $p\text{CO}_2$ artérielle. L'inverse se produit ensuite, comme la $p\text{CO}_2$ chute dans le sang, celle du LCS aussi, les $p\text{CO}_2$ du LCS et du sang artériel s'équilibrent, le pH du LCS ré-augmente car la concentration en H^+ diminue, les récepteurs centraux sont donc moins stimulés, et il en résulte une diminution de la ventilation, le déséquilibre étant corrigé (6) (10).

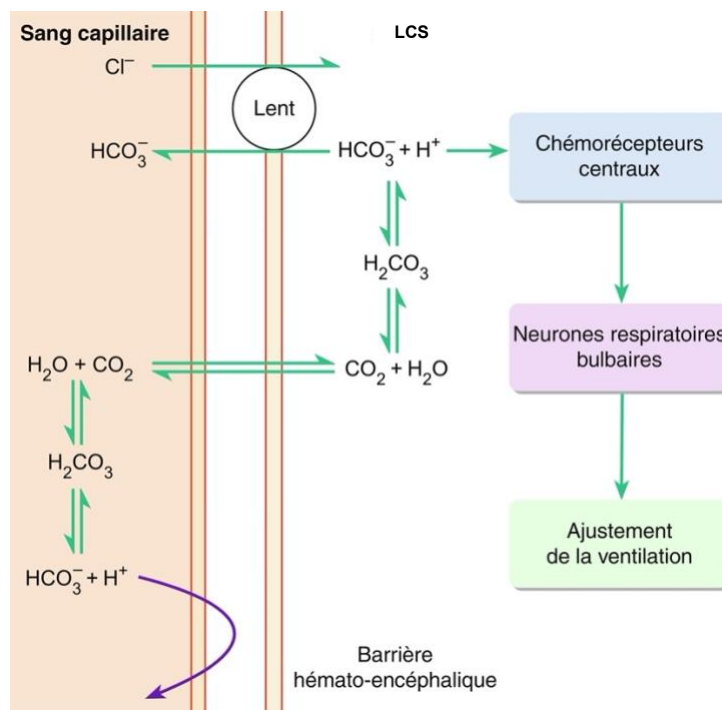


Figure 14 : Schéma illustrant comment les variations de $p\text{CO}_2$ stimulent les chémorécepteurs centraux (10)

Au niveau des récepteurs périphériques à présent, l'augmentation de la $p\text{CO}_2$ induit une réponse directe et immédiate, ce ne sont pas les ions H^+ qui stimulent. Par contre ces récepteurs ne sont responsables que de 30% de la réponse (70% pour les récepteurs centraux). Une diminution de la $p\text{CO}_2$ induit les effets inverses, pour les récepteurs centraux comme les récepteurs périphériques.

Si la $p\text{CO}_2$ artérielle reste élevée plusieurs jours (>40 mmHg : hypercapnie), les récepteurs centraux deviennent moins sensibles aux variations de $p\text{CO}_2$. Comme elle augmente, le pH diminue et la concentration des ions HCO_3^- du sang augmente également pour tamponner cette acidité (ions H^+), ces ions bicarbonates sont transportés dans le LCS par les plexus choroïdes (transporteurs lents) en échange d'ions chlorures Cl^- .

Ils viennent tamponner les ions H^+ dans le LCS, ainsi la stimulation des chémorécepteurs centraux par les ions H^+ diminue et la ventilation diminue également malgré l'hypercapnie persistante. Cette compensation est importante dans certaines conditions, notamment en haute altitude, à l'origine d'une diminution de la pCO_2 , car la ventilation augmente pour permettre de capter plus d' O_2 . La régulation se fait donc ensuite par les récepteurs périphériques et la pression partielle d' O_2 (pO_2) artérielle (6).

- L' O_2

Seuls les récepteurs périphériques sont sensibles à la pO_2 . Des diminutions modestes de la pO_2 dans le sang artériel n'ont pas d'effet sur la ventilation si sa valeur reste au-dessus de 60 mmHg, cependant il se produit une augmentation de la sensibilité de ces récepteurs aux variations de la pCO_2 .

La ventilation alvéolaire peut doubler si la valeur diminue en dessous de 60 mmHg. L'hypoxémie ralentit l'activité des neurones des centres respiratoires, la stimulation des récepteurs périphériques permet de garder une ventilation satisfaisante même si les centres du tronc cérébral sont inhibés par l'hypoxie (6).

- Le pH

Le pH est déterminé par les variations des concentrations d'ions H^+ , qui permettent, nous l'avons évoqué précédemment, de moduler fréquence et amplitude respiratoire même si la pCO_2 et la pO_2 artérielles sont normales.

Les ions H^+ et HCO_3^- , diffusant mal à travers la BHE, nécessitent des transporteurs. Il existe donc un certain délai avant que les récepteurs centraux ne puissent réagir aux situations d'acidose ou d'alcalose chroniques.

L'accroissement de la ventilation en réponse à une diminution aiguë du pH ne fait donc intervenir que les chémorécepteurs périphériques.

La diminution du pH peut provenir soit de l'accumulation du CO_2 dans le sang, soit d'autres situations métaboliques comme l'acidose lactique ou l'acidocétose diabétique par exemple (6).

- **Équilibre acido-basique**

Lorsque l'équilibre acido-basique est perturbé, divers mécanismes sont chargés de corriger ces écarts de pH par rapport à la normale par compensations. Elles peuvent être de natures respiratoires, rapides mais peu sensibles, ou rénales, plus lentes mais plus sensibles.

Ces compensations interviennent pour diverses causes sous-jacentes, néanmoins ces causes doivent être traitées pour revenir à un état d'homéostasie durable.

- Acidose respiratoire chronique

Dans ce cas de figure, la pCO_2 artérielle est élevée car la ventilation alvéolaire est insuffisante pour éliminer tout le CO_2 généré par le métabolisme. La concentration en ions H^+ est donc augmentée, ce qui fait diminuer le pH artériel, et leur sécrétion par le rein dans le tube proximal et les canaux collecteurs augmente. Deux mécanismes en sont responsables :

- Dans le tube proximal, la sécrétion des ions H^+ se fait par échange avec les ions sodium Na^+ , ce qui conduit à une réabsorption accrue des ions bicarbonates HCO_3^- associée à une augmentation de l'excrétion des ions chlorure Cl^- .

- Excrétion des ions H^+ en excès par les cellules intercalaires du tubule distal et des canaux collecteurs via un transporteur H^+ -ATPase. Les protons dérivés de l'acide carbonique conduit aussi à la génération de bicarbonates, qui sont réabsorbés. Leur concentration augmente donc à mesure que le pH revient à la normale (11).

On visualise cette situation par la ligne joignant les points A et B de la figure 15. La pCO_2 augmentée induit la réabsorption des bicarbonates par les reins, donc l'augmentation de leur concentration dans le sang et une augmentation du pH plasmatique. Le rapport $[HCO_3^-]/pCO_2$ ayant initialement diminué, ré-augmente pour être ramené à la normal.

- Alcalose respiratoire chronique

Nous avons vu précédemment qu'une situation d'hypoxie et donc d'hypoxémie induisait une augmentation de la ventilation permettant de rétablir une pO_2 normale. De manière concomitante lors de cette situation, davantage de CO_2 est éliminé de la circulation, nous menant dans le cas où ces conditions persistent à une hypocapnie et à cette alcalose respiratoire.

À présent la situation est inversée par rapport à l'acidose respiratoire. Cette fois ci les reins doivent excréter des bicarbonates pour rétablir le pH. On observe une réduction de la sécrétion des ions hydrogènes H^+ dans le tubule proximal de sorte qu'une moindre proportion de bicarbonates ne soit réabsorbée lorsque la pCO_2 chute dans le plasma. Puisque la pCO_2 diminue, cela entraîne une diminution de la formation d'acide carbonique donc d'ions H^+ , moins sont excrétés et moins de bicarbonates ne sont donc réabsorbés. La flèche entre les points C et D de la figure 15 permet d'illustrer cette situation.

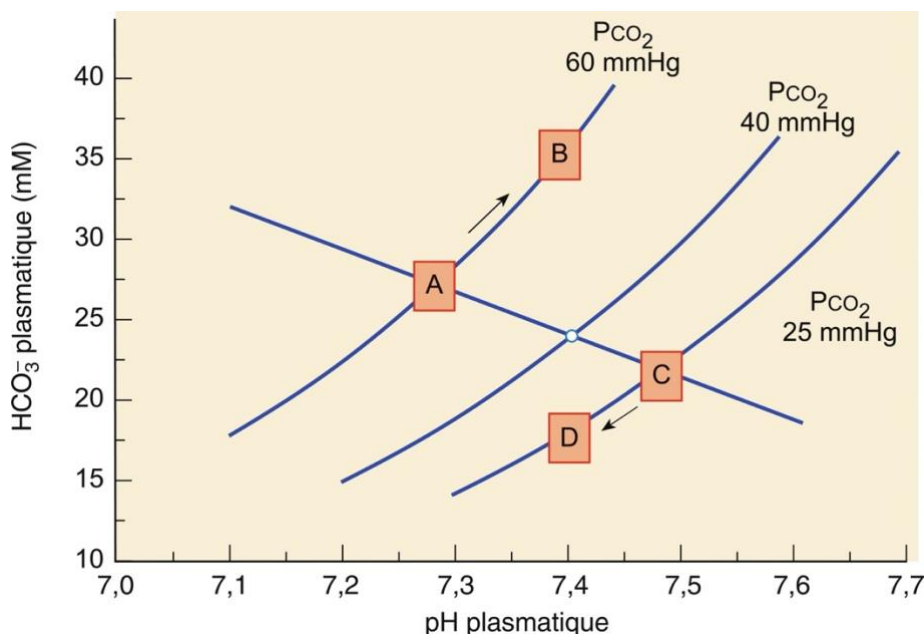


Figure 15 : Concentration plasmatique des ions bicarbonates HCO_3^- en fonction de la pCO_2 (Diagramme de Davenport) ; Illustration des situations d'acidose et d'alcalose respiratoires (11)

- Acidose et alcalose métaboliques

Lors d'acidose ou d'alcalose métabolique, les compensations sont d'abord minimisées par la respiration. L'ajustement final est plus long et obtenu en modifiant les quantités d' H^+ ou d' HCO_3^- excrétées par les reins.

Trois facteurs peuvent être à l'origine de l'acidose métabolique :

- Augmentation de la production d'acide métabolique,
- Perte de base à partir de la partie basse de l'intestin,
- Capacité réduite d'excréter de l'acide

À court terme, la diminution du pH stimule la respiration et fait augmenter l'élimination du CO_2 par les poumons. Le pH remonte vers la normale assez rapidement, mais le stimulus des récepteurs centraux diminue à mesure que le pH s'approche de 7,3, à 0,1 de la norme (7,4), et l'hyperventilation diminue donc. En parallèle on observe également une diminution de la concentration plasmatique en bicarbonates, le point B sur la figure 16 l'illustre.

Cette diminution du pH s'accompagne également de la sécrétion d'une urine plus acide, et d'une stimulation de l'ammoniogenèse, de sorte que les reins puissent excréter plus de NH_4^+ , un autre mécanisme permettant d'éliminer plus d'ions H^+ .

Une alcalose quant à elle peut être provoquée par des vomissements, ou la consommation excessive de substances alcalines (médicaments antiacides par exemple), que la fonction rénale ne permet pas d'excréter. La compensation immédiate mise en place, à l'inverse de l'acidose, est une diminution de la respiration causée par l'augmentation du pH plasmatique faisant donc augmenter la pCO_2 artérielle, ce qui va faire diminuer ce pH comme le montre le passage du point C au point D de la figure 16.

Néanmoins comme pour l'acidose métabolique, à mesure que la valeur du pH se rapproche de la norme, la dépression ventilatoire diminue et la correction finale ne pourra se faire que par l'excrétion de bases (ions HCO_3^-) en excès par le rein.

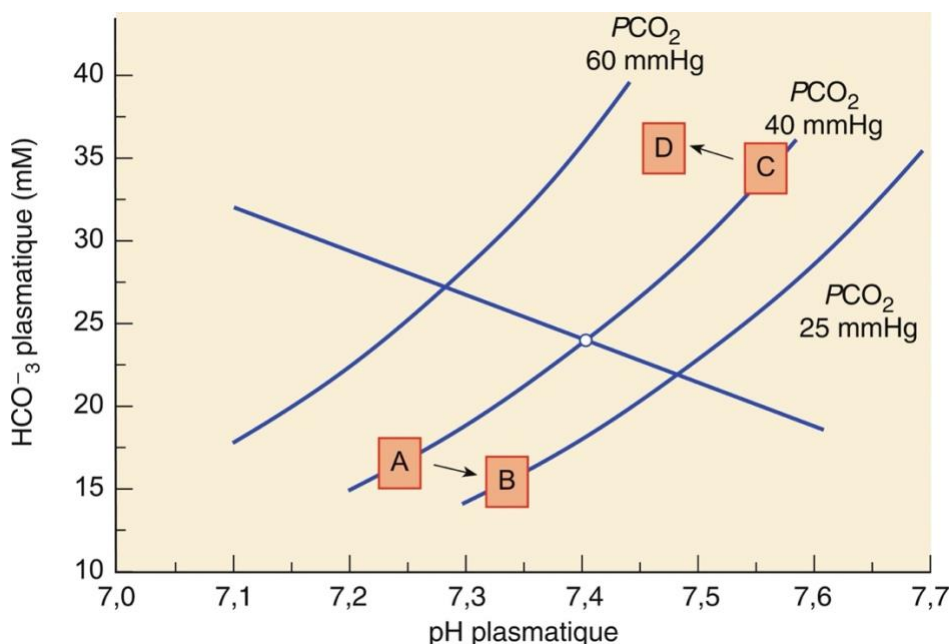


Figure 16 : Concentration des ions bicarbonates HCO_3^- en fonction de la pCO_2 (Diagramme de Davenport) ; Illustration des situations d'acidose et d'alcalose métaboliques (10)

Les mécanismes mis en place peuvent ramener le pH proche de sa valeur normale s'il est augmenté soit diminué, mais prennent des heures parfois des jours à se mettre en place, et ne peuvent à eux seuls rétablir un équilibre acido-basique complètement. La cause sous-jacente doit être traitée.

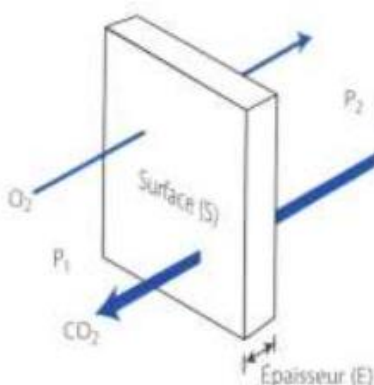
2.2.1.3 La diffusion et le transport des gaz

- **La diffusion**

Avant d'étudier ces phénomènes, il faut rappeler quelques lois de physique concernant les gaz. Leurs mouvements dépendent de la pression, ils se déplacent toujours de la plus élevée vers la plus basse, et le produit du volume d'un gaz par sa pression est constant, donc quand le volume diminue la pression augmente (loi de Boyle).

La diffusion, passive, d'O₂ et de CO₂ à travers une membrane suit la loi de Fick, et sa vitesse (v) est dépendante de :

- La surface alvéolaire S allant de 50 à 100 m², constante chez un même individu en conditions physiologiques,
- L'épaisseur E de la membrane alvéolo-capillaire égale à 0,5 µm, constante en conditions physiologiques,
- Des pressions de part et d'autre de cette membrane (ou gradient de pression P₁ - P₂),
- La constante de diffusion D qui tient compte des caractéristiques d'un gaz, proportionnelle à sa solubilité et inversement proportionnelle à la racine carrée de son poids moléculaire. Elle est 25 fois plus élevée pour le CO₂ que pour l'O₂.



$$v = \frac{S}{E} \cdot D (P_1 - P_2)$$

$$D = \frac{\text{Solubilité}}{\sqrt{PM}}$$

Figure 17 : Schéma du phénomène de diffusion du CO₂ et de l'O₂ à travers un tissu d'épaisseur E et de surface S et formules de calcul

Les pressions partielles de chaque gaz dans l'air, le sang et les tissus peuvent être calculées en tenant compte de la pression atmosphérique (égale à 760 mmHg au niveau de la mer pour rappel).

Pression partielle (mmHg) = Pression du mélange x Fraction du mélange dans l'air

Pression du mélange (mmHg) = Pression atmosphérique totale – 47 (pour la vapeur d'eau à saturation)

On exprime généralement les valeurs en mmHg car c'est l'unité de référence en physiologie et en médecine. 1 mmHg = 0,13 kPa.

GAZ	AIR ALVEOLAIRE		SANG DESOXYGENE		SANG OXYGENE	
	kPa	mmHg	kPa	mmHg	kPa	mmHg
OXYGENE	13,3	100	5,3	40	12,7	95
DIOXYDE DE CARBONE	5,3	40	5,8	44	5,3	40
AZOTE ET AUTRES GAZ INERTES	76,4	573	76,4	573	76,4	573
VAPEUR D'EAU	6,3	47				
TOTAL	101,3	760				

Tableau 2 : Pressions partielles des gaz dans l'air alvéolaire et le sang à l'entrée et à la sortie des poumons (6)

Comme spécifié dans le tableau 2, la pO_2 de l'air alvéolaire est de 100 mmHg et celle de du sang désoxygéné de 40 mmHg (au repos). Les pressions étant inégales et le mouvement se faisant de la plus élevée vers la moins élevée, l' O_2 diffuse donc des alvéoles vers le sang jusqu'à l'équilibre, à une pO_2 de 100 mmHg. Il est à noter qu'elle est de 95 mmHg dans l'aorte à cause du shunt physiologique : le passage d'une petite quantité de sang désoxygéné dans les vaisseaux contenant du sang oxygéné sans passer par la circulation pulmonaire, comme le sang de certaines veines bronchiques dans les veines pulmonaires par exemple, ou encore une partie du sang veineux coronarien dans le ventricule gauche.

Le mouvement se produit dans le sens inverse concernant le CO_2 , qui diffuse du sang vers les alvéoles, sa pression partielle étant plus élevée dans le sang au même moment (44 mmHg) que dans l'air alvéolaire (40 mmHg), correspondant à la valeur d'équilibre.

Ainsi, les valeurs de pO_2 et pCO_2 de l'air alvéolaire sont à peu près égales à celles du sang (oxygéné) quittant les poumons (6).

Les processus d'échanges sont très rapides, le temps de contact du sang avec l'air permettant ces échanges étant très réduit dans les capillaires pulmonaires, environ 0,75 seconde.

Certains paramètres peuvent cependant faire varier cette durée, dépendant directement de la diffusibilité à travers la barrière alvéolo-capillaire et de la solubilité du gaz dans l'eau.

Le CO_2 , 25 fois plus diffusible que l' O_2 est aussi 25 fois plus soluble dans l'eau, leur temps de transfert prennent donc finalement le même temps, avec seulement 0,2 à 0,3 seconde pour que l'équilibre de pO_2 soit atteint entre le sang du capillaire et l'air alvéolaire, ce qui correspond au tiers du temps de passage du sang dans le capillaire (0,75 seconde). Le temps de passage restant des hématies dans les capillaires après que les échanges gazeux aient été réalisés constitue ce que l'on appelle la réserve diffusionnelle, mise à profit lors de l'effort par exemple (6).

Cette diffusion comporte néanmoins certaines limites. À l'instar de la pression atmosphérique avec le gain d'altitude, la pO_2 diminue dans l'air alvéolaire. La valeur de pO_2 à l'équilibre, atteint lors de la réoxygénation, est inévitablement plus basse également, avec donc une quantité moindre d' O_2 disponible pour le sang.

La différence de pO_2 entre l'air alvéolaire (atmosphérique) et le sang conditionnant la diffusion de l' O_2 vers le sang, et puisque son mouvement se fait de la pression la plus élevée vers la moins élevée, alors si la pO_2 alvéolaire diminue la diffusion est moins bonne.

Au niveau de la mer, la pO_2 atmosphérique est égale à 160 mmHg (21,4 kPa), à 3000 m elle n'est plus qu'à 110 mmHg (14,7 kPa) et à 6000 m de 73 mmHg (9,8 kPa), pour une pO_2 sanguine sortant du poumon normalement de 100 mmHg au niveau de la mer. C'est ce phénomène précis qui nous intéresse dans ce travail, induisant toute la symptomatologie et les complications qui en découlent et que nous aborderons bientôt.

D'autres limites existent, se déclarant dans le cadre de certaines pathologies :

- La diminution de la surface d'échange (S) disponible est aussi logiquement un frein à la diffusion, comme dans le cas de l'emphysème par exemple, une maladie entraînant la destruction des alvéoles,
- L'augmentation de la distance de diffusion (épaisseur E de la membrane alvéolocapillaire) dans le cas de la fibrose pulmonaire par exemple (accumulation de collagène dans cette membrane), ou encore dans l'œdème pulmonaire (accumulation de liquide cette fois), qui va nous intéresser dans une prochaine partie (6).

- **Le transport des gaz O_2 et CO_2 dans le sang**

- L' O_2

L' O_2 est transporté dans le sang sous deux formes : une forme dissoute libre et une forme liée à l'hémoglobine. La forme dissoute est faible en proportion, puisque l' O_2 n'est pas d'une grande solubilité dans l'eau (le plasma), et elle est directement liée à la pO_2 du sang (0,03 ml/l par 1 mmHg de pO_2). La forme dissoute de l' O_2 est importante malgré sa faible quantité puisque cet oxygène est immédiatement utilisable par les tissus, mais la forme qui permet de couvrir les besoins en oxygène restants et majoritaires de l'organisme est la forme liée à l'hémoglobine, tout de même assez facilement mobilisable.

L'hémoglobine (Hb) est une protéine pigmentaire constitutive des hématies. Elle est composée de la globine, sa partie protéique, elle-même composée de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta, respectivement notées X1 et X2 sur la figure 18. Chacune de ces chaînes comporte un groupement hème permettant de fixer une molécule d'oxygène. Une molécule d'Hb peut donc lier jusqu'à 4 molécules d'oxygène en son sein. Ces liaisons réalisées, dites faibles, obéissent à la loi d'action de masse, c'est-à-dire que si la pO_2 plasmatique est importante alors il y a plus d' HbO_2 (oxygène lié à l'hémoglobine), et inversement. C'est le cas dans les capillaires pulmonaires : l' O_2 diffuse des alvéoles vers le plasma faisant augmenter la pO_2 , et l' O_2 vient se lier à l'hémoglobine. En revanche dans le cas où la pO_2 chute, l'hémoglobine relâche l' O_2 , la faisant réaugmenter et rendant disponible l' O_2 pour les tissus. C'est ce qu'il advient lorsque le sang riche en O_2 arrive dans les capillaires des tissus le nécessitant, où la pO_2 est diminuée (6).

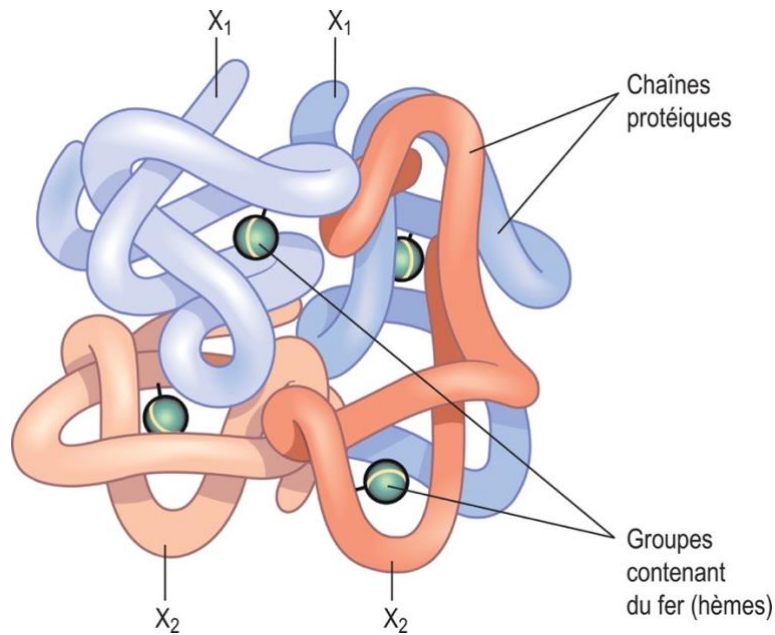


Figure 18 : La molécule d'hémoglobine (6)

La saturation en O_2 est l'expression du pourcentage de sites de liaisons de l'hémoglobine qui ont lié l' O_2 .

Le graphique suivant (figure 19) montre cette relation entre la pO_2 et la saturation en O_2 . Il s'agit de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (HbO_2) ou courbe de Barcroft.

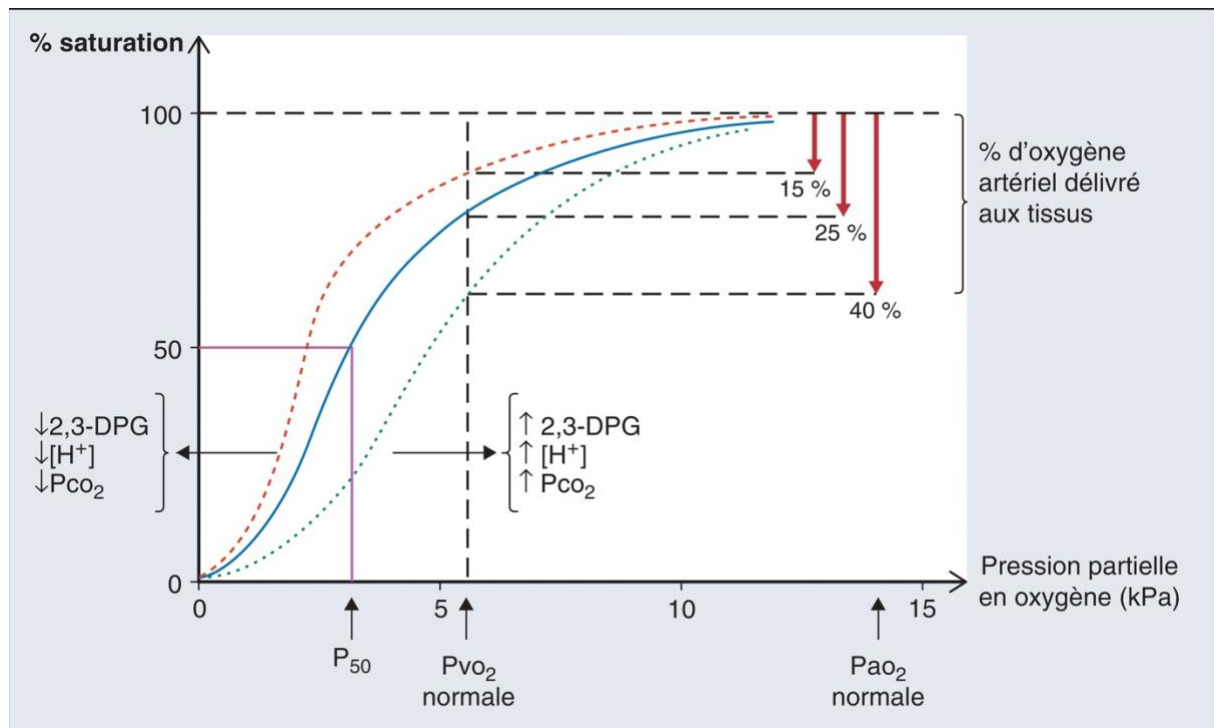


Figure 19 : Courbes de saturation de l'hémoglobine en O_2 en fonction de la pO_2 (6)

pV_{O_2} : Pression partielle d' O_2 veineuse

pA_{O_2} : Pression partielle d' O_2 artérielle

p_{50} : Pression partielle d' O_2 pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée

2,3 DPG : composé intermédiaire formé pendant la glycolyse cellulaire dans l'érythrocyte

On note que lorsque la courbe est déplacée vers la droite (courbe verte), pO_2 plus élevée, la saturation est diminuée, ce qui signifie donc une augmentation de la délivrance d' O_2 par l'hémoglobine. À l'inverse, quand la courbe est déplacée vers la gauche (courbe rouge), que la pO_2 est plus basse, on note une diminution de cette délivrance d' O_2 .

Pour une pO_2 égale à 100 mmHg (13,3 kPa) donc à la sortie du poumon, 98% de l'hémoglobine est saturée en O_2 (forme HbO_2), ce qui signifie que l'hémoglobine capte presque la quantité totale d' O_2 qu'elle peut transporter.

On peut remarquer sur le graphique que la saturation ne varie que très peu pour des variations de pO_2 assez importante, la courbe reste relativement plate, mais toujours au-dessus de 60 mmHg (7,8 kPa). En de ça, elle chute plus franchement, et passe en dessous des 90% de saturation. Une petite diminution de pO_2 induit une libération importante d' O_2 par l'hémoglobine, mais la réserve reste conséquente. À une pO_2 de 40 mmHg (5,2 kPa), celle des cellules au repos, la saturation est encore à 75%, cette réserve est utilisée lors d'effort musculaire notamment, lorsque leur métabolisme augmente. Dans les tissus métaboliquement très actifs, la pO_2 peut descendre jusqu'à 20 mmHg (2,6 kPa), à cette pression la saturation d' O_2 chute à 35%, ce qui veut dire que 40% d' O_2 est libéré pour une diminution de 20 mmHg de pO_2 (6).

Mais certains facteurs peuvent modifier la conformation de l'hémoglobine et donc sa capacité à fixer l' O_2 . C'est le cas de la pCO_2 , du pH, de la concentration érythrocytaire en 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG) et de la température.

Comme évoqué sur le graphique de la figure 19, l'augmentation de ces facteurs déplace la courbe vers la droite en faisant diminuer la saturation, induisant une augmentation de la pO_2 par libération d' O_2 lié à l'Hb. Leur diminution, l'inverse.

Les ions H^+ modifient la conformation de l'hémoglobine en multipliant les ponts salins reliant les différentes unités de globine entre elles, cela fait diminuer leur l'affinité pour l' O_2 . En situation d'acidose donc (acide lactique et exercice en anaérobiose), l'hémoglobine libère plus d' O_2 localement, le rendant plus disponible pour les tissus, notamment le muscle. Cela se nomme l'effet Bohr.

Le CO_2 quant à lui peut se fixer sur certains groupes aminés terminaux non chargés des chaînes de globine lorsque la pCO_2 augmente. Cette action fait diminuer l'affinité pour l' O_2 , le libérant davantage pour une même pO_2 . Cette situation est utile lorsque l' HbO_2 arrive dans les tissus nécessitant l' O_2 , donc avec une pO_2 et une pCO_2 élevée pour faciliter leur réoxygénation.

Dans les situations d'hypoxie, le taux de la 2-3 DPG est augmenté au sein du globule rouge et permet lui aussi dans le même sens la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 .

La température aussi participe à la libération d' O_2 par l'hémoglobine lorsqu'elle est augmentée. Les tissus actifs comme les muscles libèrent de la chaleur et ce mécanisme permet donc de faciliter leur réoxygénation (6).

Ces mécanismes utiles interviennent en haute altitude.

Certaines modifications structurales de l'hémoglobine sont observées dans la myoglobine, l'hémoglobine présente dans les muscles. Elles lui permettent cette fois-ci d'augmenter son affinité pour l' O_2 , facilitant sa diffusion du sang vers les muscles. Cela lui confère une plus grande saturation en O_2 en comparaison de l'hémoglobine du sang (figure 20). Il existe donc une réserve d' O_2 musculaire permettant de couvrir les besoins de ces tissus en cas de situations de manque (6).

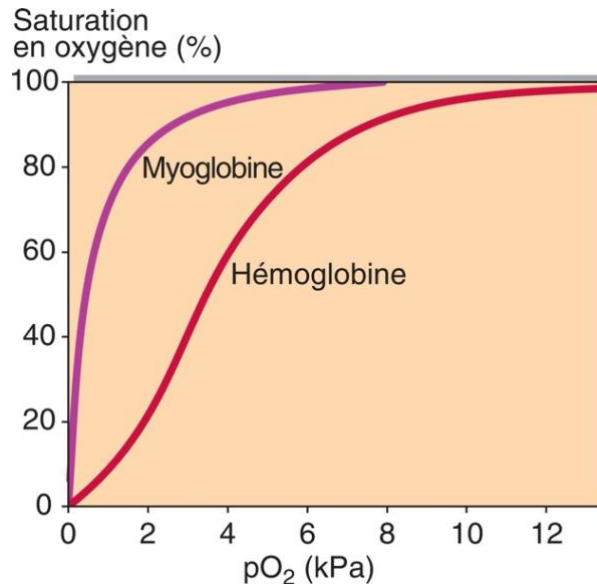


Figure 20 : Comparaison de la saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine (6)

Un apport insuffisant d'O₂ aux tissus se nomme hypoxie. Elle peut avoir plusieurs origines :

- Les anémies (anémie par carence martiale/vitaminique ou hémorragies),
- Les poisons de l'hémoglobine, composés perturbants la fixation de l'O₂ comme le monoxyde de carbone (CO) par exemple, ou modifiant la molécule d'hémoglobine (méthémoglobine),
- Circulatoire (hypotension sévère, insuffisance cardiaque),
- Histotoxique, lorsque les tissus ne sont pas capables d'utiliser l'O₂ comme dans le cas de l'exposition à la fumée du tabac, l'alcool, ou certaines drogues.

Celle que l'on va considérer ici est l'hypoxie hypoxémique. Elle correspond à une pO₂ insuffisamment élevée dans le sang artériel, et sera à l'origine de mécanismes de compensations, abordés dans une prochaine partie.

Les causes peuvent être :

- L'hypoventilation,
- L'obstruction des voies respiratoires,
- Communication cardiaque gauche/droite,
- Mauvaise diffusion des gaz à travers la membrane alvéolocapillaire (pneumonie, œdème aigu pulmonaire),
- Altitude (pO₂ atmosphérique basse) (6).

Les deux dernières causes sont surtout celles qui nous concerneront dans le cadre de ce travail.

○ Le CO₂

Le CO₂ est produit par la respiration cellulaire. Nous avons pu constater que son élimination est extrêmement importante pour l'organisme afin d'éviter des états graves comme la dépression du système nerveux central, le coma, et la mort, c'est donc un déchet toxique.

Il est beaucoup plus soluble dans l'eau que l'O₂, mais sa production est trop importante pour qu'il ne soit transporté que de cette manière dans le plasma. La forme dissoute représente 7% de la quantité présente dans le plasma, elle correspond à elle seule à la pCO₂ et à la forme qui diffuse librement. Les 93% restants diffusent dans les érythrocytes à la manière de l'O₂, mais seulement 23% se lient à l'hémoglobine nous donnant la carbhémoglobine, et la majeure partie (70%) est convertie en bicarbonates.

Leur formation est assurée par l'anhydrase carbonique, une enzyme présente en quantité importante dans les érythrocytes, selon le schéma réactionnel visible sur la figure 21. Toutes les réactions composant ce schéma réactionnel sont réversibles, cela permet au CO₂ de quitter le sang au niveau des poumons pour y diffuser vers les alvéoles.

Il existe cependant une deuxième fonction essentielle à cette réserve des ions bicarbonates HCO₃⁻ dans l'érythrocyte, c'est la fonction de système tampon extracellulaire pour aider à maintenir le bon pH plasmatique, plus précisément entre 7,38 et 7,42. La libération de ces ions bicarbonates dans le plasma par les érythrocytes se fait en échange d'un ion chlorure Cl⁻ afin de maintenir la neutralité électrique au sein du globule rouge, pour que cela n'affecte pas son potentiel de membrane.

Les ions H⁺ produits sont eux pris en charge par l'hémoglobine qui les neutralise par son pouvoir tampon, aussi très important pour limiter les grandes variations de pH au sein de l'organisme. Ce n'est que lorsque la pCO₂ est augmentée que ce pouvoir tampon ne suffit plus, et les ions H⁺ s'accumulent dans le plasma, créant une acidose respiratoire (6).

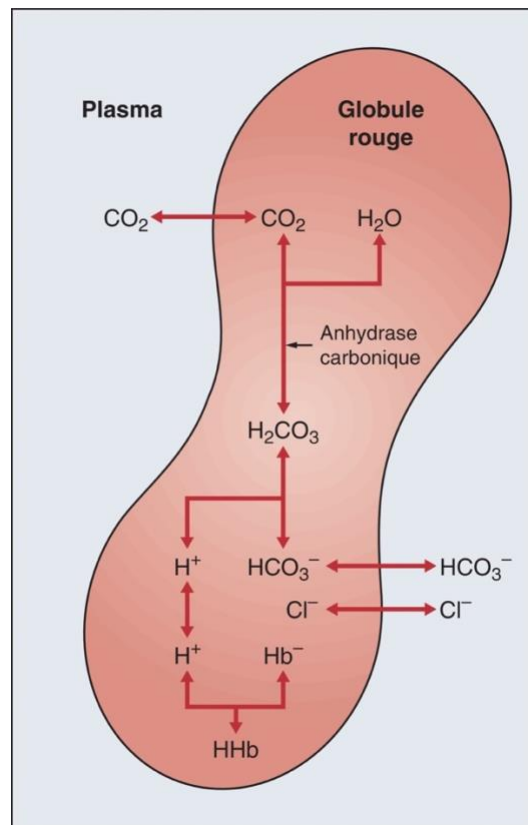


Figure 21 : Le transport du gaz carbonique dans l'érythrocyte ; $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ (6)

La partie liée à l'hémoglobine (23%), la carbhémoglobine ou forme carbaminée du CO₂ (noté HbCO₂ ou HbNH-COOH), se fait grâce à des liaisons avec des groupes aminés terminaux non chargés de la globine, donc sur d'autres sites que l'hème, pour former des groupes aminés terminaux selon l'équation : $\text{HbNH}_2 + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HbNH-COOH}$.

Le CO₂ se fixe de façon linéaire selon la pCO₂. Dans les capillaires où la pCO₂ augmente, la formation d'HbCO₂ est facilitée par le fait que l'hémoglobine est désoxygénée, elle lie plus facilement le CO₂ sous cette forme, c'est ce que l'on appelle l'effet Haldane. La désoxygénation du sang permet de transporter une quantité plus importante de CO₂ sous forme carbaminée (6).

2.2.1.4 Débit sanguin et échanges de liquides

- **Distribution et régulation**

Les débits cardiaques des ventricules droit et gauche sont pratiquement équivalents, de sorte qu'au repos 5L de sang passent dans les vaisseaux pulmonaires chaque minute, leur volume d'éjection est de 70 ml. Les poumons contiennent au global à peu près 500 ml de sang dont environ 70 ml se trouvent dans les capillaires pulmonaires, l'équivalent donc du volume sanguin éjecté par une contraction ventriculaire.

La pression sanguine à l'entrée du poumon est d'environ 15 mmHg, et de 5 mmHg à la sortie. La résistance vasculaire pulmonaire est donc très faible si l'on compare ces pressions aux valeurs de pressions systémiques.

La distribution du débit sanguin est hétérogène au sein du poumon. Cependant comme dans les autres lits vasculaires, le débit sanguin est dicté par la pression de perfusion et la résistance vasculaire.

Les différences de pressions hydrostatiques, liées à la gravité, dans les diverses zones de la circulation pulmonaire exercent une influence considérable sur la distribution du débit sanguin. Ce débit est en effet plus grand à la base qu'au sommet des poumons, du moins en position debout et au repos.

En effet, les capillaires se ferment lorsque la pression à l'intérieur de ces derniers diminue fortement. La pression hydrostatique étant bien plus élevée à la base qu'aux apex des poumons, les capillaires de la base sont toujours ouverts, et le sang est donc surtout dirigé vers cette zone au repos. Mais pendant l'exercice, comme la pression artérielle augmente, les capillaires des apex s'ouvrent, permettant l'oxygénation de plus de sang provenant du cœur. Cela permet également de faire diminuer la résistance vasculaire pulmonaire globale (6).

La pression alvéolaire a elle aussi un effet sur la résistance vasculaire, donc le débit sanguin.

3 pressions déterminent alors le débit sanguin vers chaque partie du poumon :

- La pression hydrostatique des artères pulmonaires des différentes zones du poumon
- La pression dans les veines pulmonaires
- La pression du gaz dans les alvéoles

L'influence de ces pressions est illustrée dans la figure 22.

La base du poumon se situant en dessous de l'origine de l'artère pulmonaire, la pression hydrostatique s'ajoute à la pression dans l'artère pulmonaire principale. Au-dessus, cette pression diminue jusqu'à l'apex. La circulation ne se fait que pendant la systole, pas pendant la diastole dans la zone 2 du poumon (12).

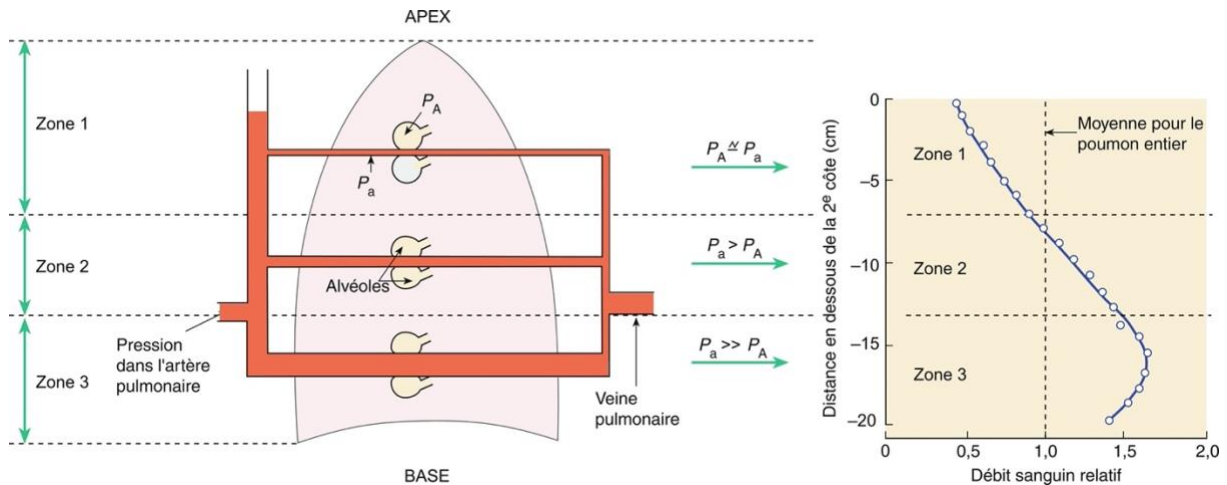


Figure 22 : Influence des pressions hydrostatique et alvéolaire sur la distribution du flux sanguin dans le poumon, en position debout (12)

Dans la zone 1, la pression de perfusion, équivalente et proportionnelle à la pression artérielle pulmonaire notée P_a , est faible, similaire à la pression alvéolaire notée P_A . Les vaisseaux sont comprimés et la résistance vasculaire est importante, donc le débit est faible. En revanche lorsque la pression de perfusion (P_a) augmente et dépasse la pression alvéolaire (P_A), le débit sanguin est élevé, c'est le cas de la zone 3. La zone 2 est une zone de transition.

Lors d'un exercice, le débit sanguin et la ventilation augmentent fortement, et par extension la pression de perfusion aussi mais très peu en proportion de la ventilation. Étant donnée la formule Pression = Débit x Résistance, une faible augmentation de la pression associée à la forte augmentation du débit induit donc une diminution de la résistance (Résistance = Pression/Débit). Celle-ci est une réponse passive à l'augmentation de la pression de perfusion et deux mécanismes seraient responsables : la distension des vaisseaux existants et le recrutement de vaisseaux supplémentaires (12).

En position debout, la perfusion ou le débit sanguin (Q) et la ventilation (V_A) diminuent de la base vers l'apex du poumon, le débit plus rapidement que la ventilation. Le rapport V_A/Q augmente en ce même sens. La ventilation servant à favoriser les échanges gazeux, cette variation a donc une conséquence physiologique considérable.

Les valeurs de ventilation et de débit cardiaque au repos sont respectivement de 4,2 L/min et 5,0 L/min, la valeur moyenne du rapport V_A/Q est donc de $4,2/5 = 0,84$. Pour la zone relativement bien perfusée et ventilée qu'est la base, cette valeur est d'environ 0,6, elle augmente à mesure que l'on se rapproche de l'apex, aux deux tiers $V_A/Q = 1$, et à l'apex environ 3.

Lors d'un exercice, la ventilation augmente beaucoup plus que le flux sanguin à la base tandis que le flux sanguin augmente plus à l'apex que la ventilation. Cela uniformise le rapport V_A/Q (12).

Nous pouvons observer ces modifications à l'aide de la figure 23.

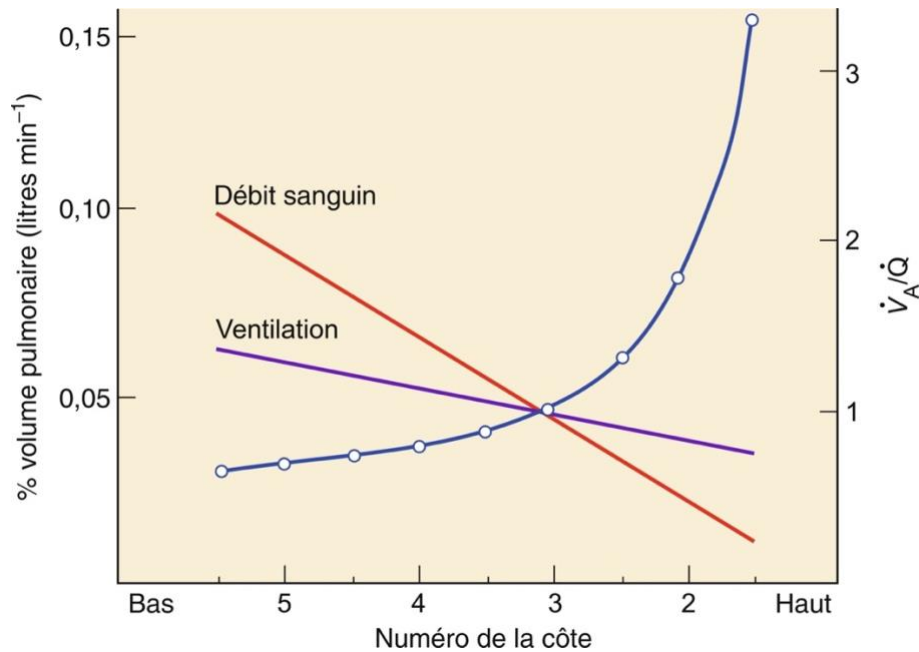


Figure 23 : Distribution de la ventilation, du débit sanguin et du rapport V_A/Q d'un individu normal en position debout (12)

En théorie, ce rapport peut prendre les valeurs de l'infini (alvéoles ventilées mais non perfusées), et 0 (alvéoles non ventilées mais bien perfusées), dans ce cas de figure le sang passe dans les capillaires sans entrer en contact avec le gaz alvéolaire.

Trois situations sont donc importantes à distinguer :

1. Alvéoles bien ventilées et bien perfusées : $V_A/Q \approx 1$.
La pO_2 et la pCO_2 du sang s'équilibrent avec celles de l'air alvéolaire, c'est l'adéquation optimale entre la ventilation et la perfusion.
2. Alvéoles mal ventilées mais bien perfusées : $V_A/Q \ll 1$.
La pO_2 et la pCO_2 auront plus de mal à s'équilibrer avec l'air, la pO_2 sera inférieure à la normale alors que la pCO_2 en sera proche. Leurs valeurs seront bien entendu dépendantes de la valeur de la ventilation alvéolaire, plus celle-ci est basse, plus les valeurs de pO_2 et pCO_2 du sang artériel se rapprocheront des valeurs du sang veineux.
3. Alvéoles bien ventilées mais mal perfusées : $V_A/Q \gg 1$.
La pO_2 est maximale car l'hémoglobine a le temps d'être saturée puisque moins de sang passe moins rapidement dans les capillaires alors que l'oxygène alvéolaire est très présent et disponible. Mais la pCO_2 quant à elle est très diminuée dans le sang sortant des capillaires car son passage dans l'autre sens (du sang vers les alvéoles) est aussi favorisé selon le gradient de pression.

Par ailleurs, une zone bien ventilée du poumon ne compense pas le sang inférieurement oxygéné provenant d'une zone mal ventilée. Comme il existe une saturation du niveau d'oxygène du sang, un sang oxygéné au maximum, donc avec un pO_2 maximale à la sortie du poumon, ne peut compenser le sang sortant d'une autre zone avec une pO_2 faible. En se mélangeant dans le ventricule gauche, ces deux types de sang mélangés ne pourront donner qu'une valeur inférieure à la normale. C'est pour cela qu'il convient de distinguer les différentes zones du poumon avec leur rapport V_A/Q , car c'est ce rapport pour chaque zone qui détermine la pO_2 du sang artériel et non le rapport moyen pour l'ensemble des poumons (12).

Il faut également mentionner que cette circulation pulmonaire est aussi en partie contrôlée par la pO_2 et la pCO_2 alvéolaire, c'est d'ailleurs la seule capable de réagir à ces variations. Dans les zones du poumon présentant une hypoxie (diminution de la pO_2) ou une hypercapnie (augmentation de la pCO_2), les artérioles se contractent de sorte que le sang puisse être dévié dans les zones mieux oxygénées, à l'inverse des lits vasculaires d'autres organes, où ces variations provoqueraient une dilatation.

Cette réaction permet de dévier le sang vers d'autres zones du poumons certainement mieux ventilées où le sang pourra mieux s'oxygéner. Et à l'inverse, si une zone est hyperventilée, une vasodilatation se met en place pour privilégier cette zone et augmenter son débit sanguin. Ces mécanismes permettent d'optimiser le rendement de l'oxygénation.

Cette réponse est donc indépendante du système nerveux autonome, locale et propre aux poumons (6) (12).

- **Échanges de liquides dans les poumons**

La faible pression hydrostatique (10 mmHg), associée à la pression oncotique, la pression liée à la présence de protéines (25 mmHg), empêchent le passage de liquide dans les poumons à l'état physiologique. Une augmentation de la pression dans ces capillaires au-delà de 25 mmHg engendre un œdème pulmonaire, comme lors d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) par exemple, nous y reviendrons dans la suite de ce travail.

Chez le sujet sain, aucun liquide n'est contenu dans les poumons.

Comme pour les autres lits vasculaires, la loi de Starling, régit l'échange de liquides entre les capillaires et le milieu interstitiel. La loi de Starling, ou pression de filtration, est la résultante de 2 pressions : la pression hydrostatique et la pression oncotique, liée à la présence de protéines.

La pression dans l'artère pulmonaire est faible, avec une moyenne d'environ 12 mmHg, celle des capillaires l'est encore plus : de 0 à 15 mmHg en fonction de la distance au-dessus du cœur. La pression interstitielle pulmonaire est d'environ 3,8 mmHg, inférieur à celle de l'atmosphère, la pression oncotique du plasma de 27 mmHg, et celle du liquide interstitiel de 16 mmHg, ce qui est assez élevé. Par conséquent, il existe une différence de pression entre le milieu interstitiel et vasculaire, une pression de filtration, de 7,5 mmHg dans la partie inférieure des poumons. Peu de liquide se forme dans la partie supérieure du fait de la pression hydrostatique vasculaire plus faible. Cependant si cette pression augmente légèrement, les forces de Starling favorisent davantage la filtration.

Le liquide filtré est normalement renvoyé par le réseau lymphatique dans la circulation, et sa capacité d'élimination est de 10 ml/h, empêchant l'accumulation de liquide. Si cette capacité est dépassée, avec une augmentation de la pression dans ces capillaires au-delà de 25 mmHg cela engendre un œdème pulmonaire : une accumulation de liquide dans l'interstitium, comme dans le cas d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Ce liquide envahit ensuite les vaisseaux lymphatiques, et passe dans les alvéoles en cas de pression critique dans les capillaires (12). Ce phénomène nuit gravement à la capacité des échanges gazeux, et il est mis en jeu lors des complications, notamment pulmonaires, du MAM.

2.2.2 Les conséquences physiologiques de l'hypoxie hypobarique

L'organisme est capable de mettre en place un certain nombre de mécanismes permettant de compenser le déficit oxygénique, comme évoqués sur la figure 24. Les mécanismes en rapport avec le système respiratoire ont déjà été exposés, et nous allons, dans cette partie, détailler d'autres adaptations physiologiques à l'hypoxie hypobarique. Nous ne pourrions, cependant, pas être exhaustif.

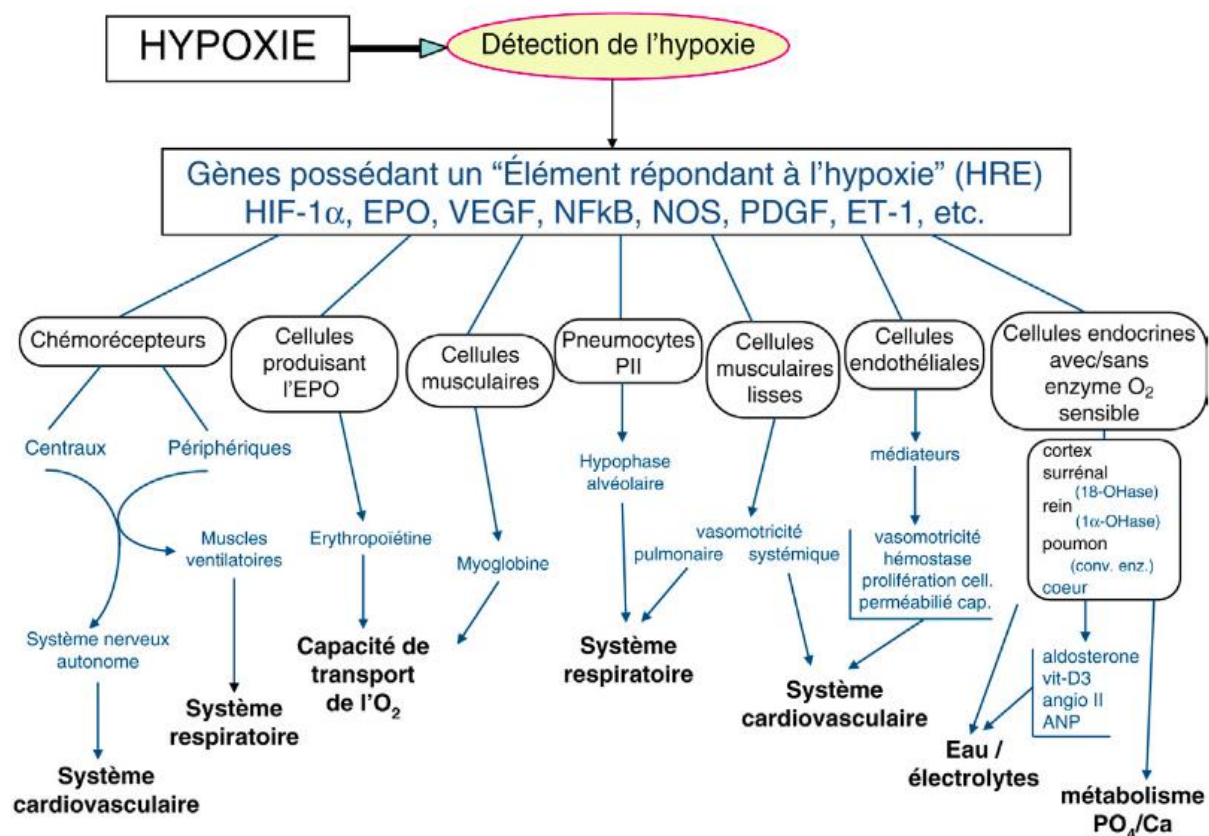


Figure 24 : Les mécanismes cellulaires et fonctionnels de réponse à l'hypoxie (13)

2.2.2.1 Le système cardiaque

En situation d'hypoxie, l'activité sympathique est augmentée. La concentration plasmatique plus importante de noradrénaline témoigne de cela : elle augmente progressivement en quelques jours avant de diminuer puis de se stabiliser après 2 à 3 semaines en altitude, restant tout de même au-dessus de sa valeur au niveau de la mer. Cette augmentation de la noradrénaline a un effet chronotrope sur la fonction cardiaque, que nous nous trouvons en situation d'hypoxie aiguë ou chronique, au repos ou à l'effort, la fréquence cardiaque est toujours supérieure à son seuil de base, en normoxie. La différence entre les situations de repos et d'exercice est quand même moins marquée en hypoxie chronique, lorsque l'organisme est acclimaté. Néanmoins à l'exercice maximal et en hypoxie chronique, la fréquence maximale diminue, comme le montre la figure 25. Cela constitue un facteur limitant pour l'oxygénation des tissus puisque comme la fréquence cardiaque diminue, le débit cardiaque diminue et donc le débit tissulaire aussi.

Cette limitation de la fréquence cardiaque est liée à une diminution de la réponse chronotrope cardiaque à la stimulation adrénergique, comme un effet « β -bloquant » de l'altitude, selon plusieurs études. La densité de récepteurs β -adrénergiques est diminuée, et cette désensibilisation ne serait pas complètement réversible au retour à des conditions de normoxie puisque le problème résiderait dans la transduction du signal des protéines G, β -récepteurs. Cela agit comme un effet protecteur sur le myocarde, car en effet la fréquence cardiaque est l'un des principaux déterminant de la consommation d'oxygène sur le myocarde, et une hypoxie sévère pourrait être incompatible avec les besoins nécessaires lors d'une tachycardie intense. L'organisme limite donc ses performances pour protéger un organe vital (13).

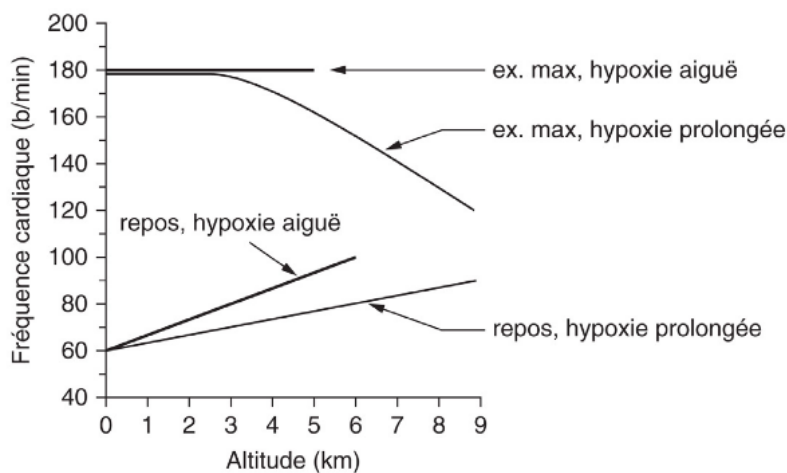


Figure 25 : Variations schématiques de la fréquence cardiaque de repos et à l'exercice maximal en hypoxie aiguë (trait gras) et prolongée (trait fin) en fonction de l'altitude (13)

En étroite relation avec la fréquence cardiaque, les variations du débit cardiaque, en fonction de la durée de l'hypoxie et selon l'effort, sont similaires. Le débit cardiaque augmente au repos et pour des exercices modérés, et il diminue en exercice maximal et pour une hypoxie prolongée.

Le volume d'éjection varie peu, a tendance à rester stable ou à augmenter en hypoxie aiguë et à diminuer en hypoxie chronique, à l'instar de la fréquence et du débit cardiaque. Sa diminution est à mettre en relation avec une diminution du retour veineux ; la diminution des pressions dans l'atrium droit en témoigne. La fraction d'éjection augmente de 6% et 10% au repos et à l'exercice à 7500 m mais pas plus, et a même tendance à diminuer quand l'altitude augmente encore, comme le montre la figure 26 (13).

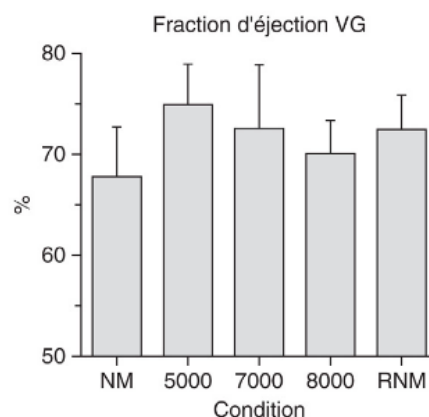


Figure 26 : Variations de la fraction d'éjection du ventricule gauche en fonction de l'altitude (NM = Niveau de la mer ; RNM = Retour au niveau de la mer) (13)

2.2.2.2 Le facteur inductible par l'hypoxie ou Hypoxia Inducible Factor (HIF)

Un point de départ à la plupart de ces mécanismes est un facteur de transcription : le facteur inductible par l'hypoxie (Hypoxia Inducible Factor, HIF). Celui-ci joue un rôle fondamental dans l'expression des gènes qui possèdent un élément de réponse à l'hypoxie ou Hypoxia Response Element (HRE) (13).

HIF, ou plus précisément HIF-1 α , est, en conditions normoxiques, dégradé par le protéasome dans le cytoplasme des cellules. En effet, et comme nous pouvons l'observer sur la figure 27 ci-après, HIF-1 α subit 3 hydroxylations sur différents sites de sa chaîne par les enzymes FIH (facteur inhibant HIF-1 α) et les prolyl-hydroxylases PHD2/PHD3, de manière à ce qu'il ne puisse interagir qu'avec la protéine de Von Hippel-Lindau (VHL). VHL permet à HIF-1 α d'être adressé au protéasome en lui faisant subir une ubiquitination (Ub).

L'activité de ces protéines « anti- HIF-1 α » est très réduite en conditions hypoxiques, ce qui permet à HIF-1 α de s'accumuler et de s'associer à HIF-1 β pour former un hétérodimère capable d'interagir avec des coactivateurs comme P300/CBP sur l'ADN, donc dans le noyau de la cellule, afin de déclencher la transcription des gènes ayant un rôle dans l'adaptation aux conditions hypoxiques (14).

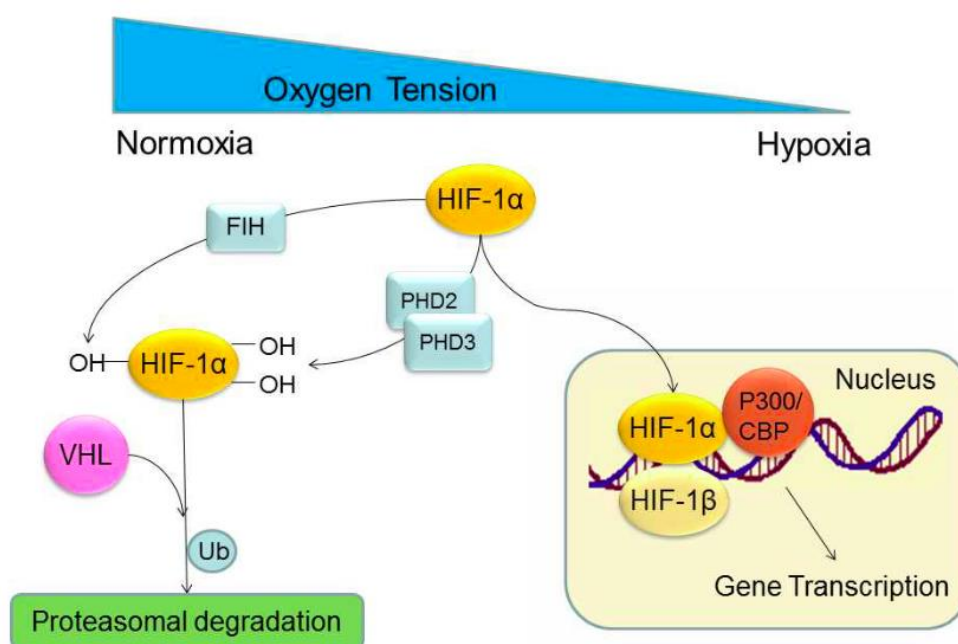


Figure 27 : Régulation de HIF-1 α selon la pO₂ (oxygène tension) (14)

Les gènes concernés, qui possèdent un élément de réponse à l'hypoxie (HRE), sont impliqués dans la fonction mitochondriale, les voies métaboliques glycolytiques (métabolisme anaérobie), l'angiogenèse (via le VEGF), la fonction endothéliale (via la NO synthase inductible), l'érythropoïèse (via l'EPO), des gènes induisant la production de monoxyde de carbone (CO) ou d'azote (NO) (vasodilatateurs), ou encore de gènes induisant l'activation de la tyrosine hydroxylase, enzyme jouant un rôle dans le mécanisme d'action des chémorécepteurs carotidiens, dont nous avons parlé en amont (13).

2.2.2.3 Érythropoïétine et érythropoïèse

L'érythropoïétine (EPO) constitue le principal facteur de régulation de l'érythropoïèse. Son activité consiste à faire remplacer les érythrocytes sénescents par des réticulocytes dans le plasma, derniers précurseurs avant les cellules matures que sont les érythrocytes. Les réticulocytes mûriront dans le plasma pour leur dernier stade de différenciation. L'EPO est donc un facteur de croissance hématopoïétique de la lignée érythrocytaire.

L'érythropoïèse peut être jusqu'à huit fois plus active lors de diverses situations comme lors d'hémorragie, d'hémolyse, ou encore lors d'une diminution d'apport d'oxygène aux tissus. L'EPO est le facteur primaire, et probablement le seul, d'induction de l'érythropoïèse par l'hypoxie, car la production de l'EPO par le rein est régulée par son apport en oxygène.

Plus précisément, l'EPO est une protéine composée de 165 acides aminés, pour un poids moléculaire d'environ 30 kDa.

Sa production provient en large majorité du rein, et plus particulièrement des fibroblastes péri-tubulaires du cortex rénal, selon le mécanisme présenté précédemment à l'aide de la figure 27 mettant en jeu HIF-1 α .

Une fois sécrétée dans le sang par la cellule rénale, l'EPO peut ensuite aller agir sur ses cibles localisées dans le sang et la moelle osseuse : les cellules souches hématopoïétiques de la lignée érythroïde, illustrées à la figure 28, aux stades de BFUe (Burst-Forming-Units-erythroid) et CFUe (Colony-Forming-Units-erythroid).

Ces progéniteurs de la lignée rouge expriment à leur surface le récepteur transmembranaire EPOR, spécifique de la molécule d'EPO. Ce récepteur, objet de la figure 29, est composé de deux chaînes chacune comportant un domaine extracellulaire responsable de la liaison à la molécule d'EPO, un domaine transmembranaire hydrophobe, et enfin un domaine cytoplasmique/intracellulaire de type protéine kinase Janus Kinase 2 (JAK2). Lorsque qu'EPOR lie une molécule d'EPO, sa conformation change et provoque le rapprochement des deux sous-unités JAK2 permettant leur phosphorylation. S'ensuit alors la transduction du signal par une cascade de signalisation qui implique :

- L'expression d'une protéine anti-apoptotique bcl-x_L,
- L'activation de la MAPK (Mitogen-Activated-Protein-Kinase) et de la PI-3K/Akt (Phosphatidyl-Inositol3-Kinase)
- L'homodimérisation de la protéine transcriptionnelle STAT-5.

L'action concertée de ces différents médiateurs permet d'augmenter la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes.

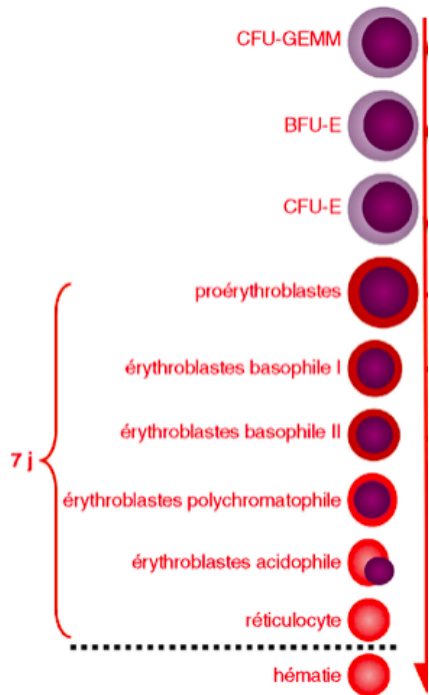


Figure 28 : Différents stades de différenciation des cellules de la lignée érythroïde (15)

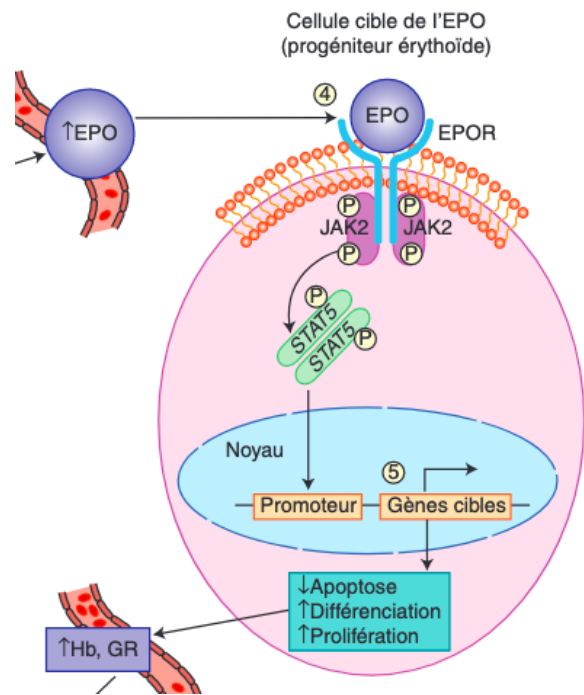


Figure 29 : Mécanisme d'action de l'EPO sur les cellules souches hématopoïétiques (16)

La différenciation des CFUe en réticulocytes prend environ une semaine, ce qui explique le délai de réponse entre la stimulation de la synthèse de l'EPO (situation d'hypoxie) et la réticulocytose, permettant à l'organisme d'augmenter sa capacité de transport d'oxygène (16). Les courbes du graphique suivant (figure 30) permettent d'illustrer ce délai, et la création de ce qui se nomme la polyglobulie : l'augmentation de l'hématocrite (Ht), le nombre de globules rouges.

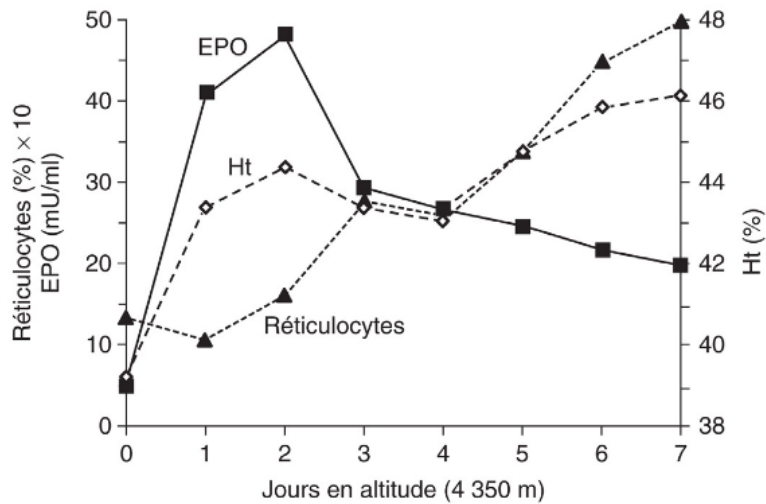


Figure 30 : Variations de la concentration plasmatique en EPO, de l'hématocrite, et du pourcentage de réticulocytes au cours d'un séjour à 4350 m (13)

On note dès le premier jour une augmentation accrue de la concentration d'EPO dans le sang, faisant augmenter, avec un délai, le taux de réticulocytes et l'hématocrite (polyglobulie).

Au bout du 2^{ème} jour, la concentration plasmatique de l'EPO diminue fortement puis beaucoup plus lentement à partir du 3^{ème} jour, et garde une concentration supérieure à celle avant l'arrivée à cette altitude. En parallèle l'hématocrite et le taux de réticulocytes se stabilisent lors de la baisse de concentration plasmatique de l'EPO puis réaugmentent du fait de la concentration plasmatique d'EPO toujours plus importante qu'à l'origine (13).

2.2.2.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) est un facteur de croissance au même titre que l'EPO, il possède également un HRE et favorise la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Il joue un rôle central dans des processus tels que la cicatrisation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, ainsi que dans certaines pathologies comme la croissance tumorale ou les états ischémiques. Deux récepteurs spécifiques au VEGF existent : VEGFR-1 et VEGFR-2, tous deux appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase présents sur les cellules endothéliales.

Des recherches ont révélé que l'hypoxie stimule l'expression du VEGF *in vitro*, à la fois en activant sa transcription et en stabilisant son ARN messager (17). De plus, des observations *in vivo* ont montré une élévation de l'expression du VEGF dans les zones hypoxiques, en particulier après une nécrose tumorale, ou dans des situations d'ischémie cérébrale, pulmonaire ou cardiaque. Ces résultats confirment que l'hypoxie est un déclencheur majeur de la production de VEGF en contexte pathologique (18).

Marti et Risau ont mis en lumière une forte activation des gènes du VEGF dans des cellules spécifiques de tissus soumis à l'hypoxie, où l'angiogenèse sert de mécanisme compensatoire : myocytes cardiaques, cellules gliales, ou encore cellules tubulaires rénales. À l'inverse, une baisse de l'expression du VEGF a été notée dans les plexus choroïdes cérébraux ainsi que dans les glomérules des reins.

En ce qui concerne les récepteurs, l'hypoxie augmente l'expression du VEGFR-1, en particulier dans le rein, et dans une moindre mesure au niveau cérébral et pulmonaire. Le VEGFR-2, quant à lui, ne semble pas être affecté par l'hypoxie. La suractivation conjointe du VEGF et de VEGFR-1 favorise la formation de nouveaux vaisseaux, contribuant ainsi à une meilleure oxygénation tissulaire.

Enfin, des études ont démontré qu'en bloquant l'activité du VEGF à l'aide d'anticorps, il est possible de prévenir l'augmentation de la perméabilité vasculaire liée à l'hypoxie, notamment au niveau cérébral, limitant ainsi le risque d'œdème dû à une fuite de liquide (19).

2.2.2.5 Les chémorécepteurs carotidiens

Nous les avons déjà évoqués dans cette deuxième grande partie, les chémorécepteurs périphériques sont des éléments essentiels à l'adaptation aux conditions hypoxiques.

Les corpuscules ou glomis, ou encore corps carotidiens, ont le rôle de maintenir une homéostasie cardiovasculaire et respiratoire. Ils assurent la détection des modifications des gaz du sang, surtout l'O₂, et activent en réponse des centres ventilatoires et cardiovasculaires. Les corpuscules carotidiens sont présents au niveau des divisions des artères carotides communes droite et gauche en artères carotides internes et externes, empiétant davantage sur l'arrière des artères carotides internes.

À ces endroits, une dilatation appelée sinus carotidien est visible témoignant d'une plus grande élasticité de la paroi de ces vaisseaux, il y a moins de fibres musculaires et plus de fibres nerveuses. Ces fibres provenant des paires de nerfs crâniens glossopharyngien (IX) et vague (X) sont des fibres provenant du système nerveux autonome (ortho et parasympathique), des fibres sensibles (afférentes) et des fibre motrices (efférentes). Les fibres sympathiques et efférentes participent à réguler le tonus vasculaire et donc l'apport sanguin aux corpuscules carotidiens, pour que ceux-ci puissent utiliser l'oxygène dissous dans le sang et non celui lié à l'hémoglobine.

Ces corps carotidiens sont composés de 2 types cellulaires : les cellules chémoréceptrices ou glomiques (type I), et les cellules sustentaculaires (type II). Les cellules de type I possèdent de nombreuses vésicules synaptiques contenant divers neurotransmetteurs dans leur cytoplasme, les cellules de type II ont un rôle de soutien et sont, pour une partie d'entre elles, capables de proliférer et se différencier en cellule de type I en situation hypoxique (20). Ces cellules forment des clusters circonscrits par un réseau de capillaires dense, de manière à capter plus aisément la diffusion de gaz et les métabolites sanguins.

Le stimulus principal de ces corpuscules est l'hypoxie, mais surtout la diminution de pO_2 artérielle. Ceci les rend moins sensibles aux faibles variations de la teneur général en oxygène du sang sans modifications de la pO_2 . La réponse à cette détection se caractérise par des effets cardiovasculaires : tachycardie, augmentation de la pression artérielle, et ventilatoires : augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire.

Les mécanismes d'action de ces corpuscules carotidiens ne sont pas encore totalement élucidés, deux théories ont cependant été avancées.

Sans entrer dans les détails des mécanismes moléculaires, la première théorie suppose que des protéines sensibles à l'oxygène, associées à un canal potassique provoqueraient une dépolarisation de la cellule chémoréceptrice, une entrée de calcium s'en suivrait, ce qui engendrerait la libération de neuromédiateurs. La dopamine y figurerait comme le principal, et sa libération serait proportionnelle à l'intensité de l'hypoxie. La figure 31 illustre cette première théorie.

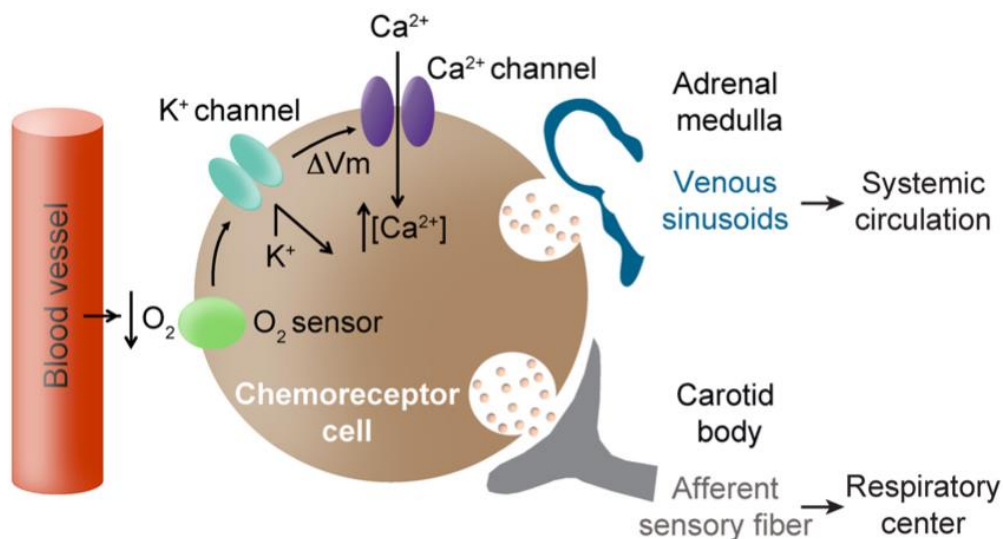


Figure 31 : Schéma du modèle membranaire de la détection de l' O_2 par les cellules glomiques (21)

La seconde théorie est basée sur des mécanismes d'oxydoréduction. Une protéine à noyau hémique sensible à l'oxygène engendrerait des réactions redox aboutissant également à la libération de neuromédiateurs.

Ces deux théories pourraient exister conjointement et ne semblent pas non plus exclusives.

Les informations produites par les chémorécepteurs sont ensuite modulées et transmises par voie nerveuse au niveau central pour y être intégrées par les centres respiratoires, qui à leur tour adaptent le réflexe afin de maintenir cette homéostasie en oxygène.

À l'instar des chémorécepteurs centraux, les corpuscules carotidiens sont également sensibles aux variations de concentrations d'ions hydrogène et dioxyde de carbone. Les mécanismes à l'origine des réponses engendrées par ces chémorécepteurs se font, soit par diffusion des ions H^+ dans les cellules glomiques, soit par conversion du CO_2 en acide carbonique H_2CO_3 , qui se dissocie ensuite en H^+ et HCO_3^- . Par le biais d'échanges d'ions grâce à des transporteurs membranaires, cela permet au final d'obtenir une libération de neuromédiateurs comme la dopamine une nouvelle fois. Cependant, l'intensité de, cette réponse n'est pas égalable à celle obtenue par des stimuli venant de la pO_2 , qui reste la plus importante. Ces corpuscules carotidiens sont responsables de 90% de la réponse à l'hypoxie contre 20 à 50% de la réponse à l'acidose ou l'hypercapnie, stimuli plutôt gérés par les récepteurs centraux (22).

Dans ces transmissions d'informations nerveuses des corpuscules carotidiens vers les centres nerveux en réponse aux stimuli hypoxiques, la dopamine en est donc au cœur. Nous évoquons la tyrosine hydroxylase en partie 2.2.2.2, cette enzyme est en effet responsable d'une étape de synthèse de ce neuromédiateur clé. Une étude confirme l'impact de l'hypoxie sur la synthèse de la tyrosine hydroxylase, qui se voit être accentuée en situation hypoxique, permettant aux corpuscules de synthétiser plus de dopamine afin d'effectuer une libération en quantité adéquate, proportionnellement à l'importance de l'hypoxémie détectée (23).

2.2.2.6 Les eicosanoïdes

Ce sont des dérivés d'oxydation des acides gras polyinsaturés à 20 carbones. Il existe 16 types d'eicosanoïdes différents, et leur synthèse est initiée en réponse à des stimuli très spécifiques d'un type de cellule particulier. Ils ont de nombreux effets au sein de l'organisme, et l'effet d'un eicosanoïde dépend de chaque tissu, cela s'explique par la présence de différents récepteurs. Par exemple les prostaglandines E_1 et E_2 (PGE_1 et PGE_2) ont un effet vasodilatateur en faisant relâcher les muscles lisses vasculaires, mais au niveau de l'intestin et de l'utérus ils provoquent la contraction de leurs muscles lisses.

Ils ont pour origine l'acide arachidonique, issu des phospholipides composant la membrane des cellules, qui par l'action de deux enzymes différentes vont donner deux groupes de médiateurs :

- Par l'action de la cyclo-oxygénase (COX), l'acide arachidonique donne les prostaglandines et thromboxane,
- Par l'action de la lipoxigénase, les leucotriènes (figure 32).

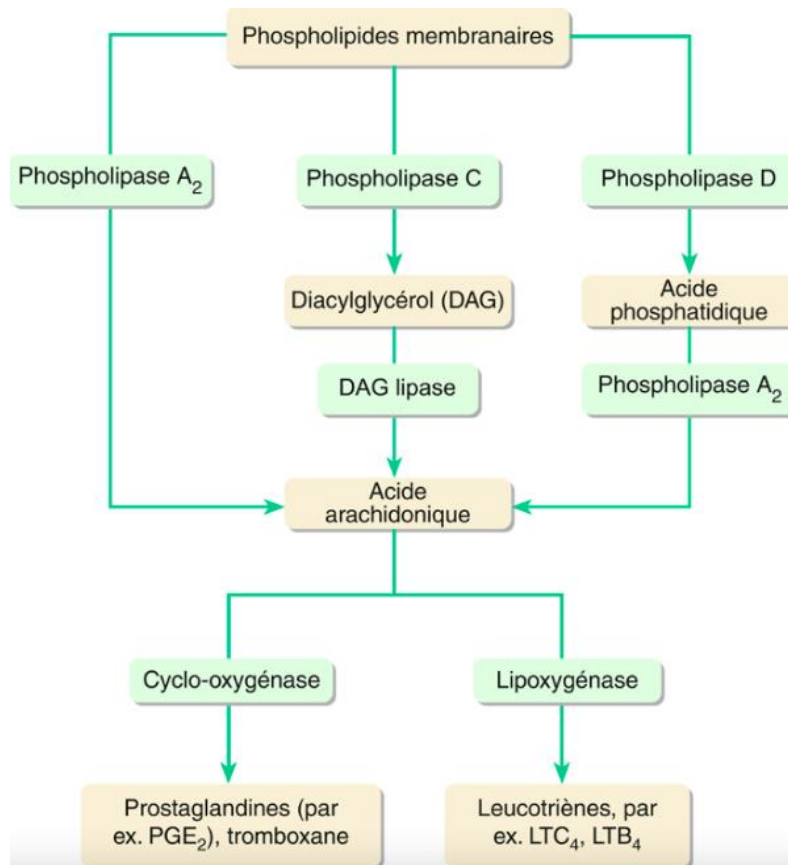


Figure 32 : Schéma des voies conduisant à la formation des eicosanoïdes (24)

Le thromboxane A_2 a une action vaso- et bronchoconstrictrice à l'instar des leucotriènes, mais il favorise aussi l'agrégation plaquettaire et a donc un rôle important dans l'hémostase. Les prostaglandines E_1 et E_2 ont une action plutôt vaso- et bronchodilatatrice, avec une action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire pour la PGE_1 .

Les prostaglandines et les leucotriènes ont un rôle assez complexe dans la régulation des mécanismes de l'inflammation en réponse à la lésion ou l'infection. Leurs effets sont en partie responsables des réactions inflammatoires observées classiquement : rougeur, chaleur, gonflement, douleur. Ces substances augmentent la perméabilité vasculaire laissant le passage aux immunoglobulines par exemple, mais conduit également à une accumulation de liquide tissulaire et donc au gonflement (œdème).

Une étude de Richalet et al a permis de mettre en évidence que l'hypoxie hypobarique était en relation avec l'augmentation des concentrations plasmatiques des eicosanoïdes, et également de contrôler s'ils étaient impliqués dans le MAM et ses complications. Il avait été démontré antérieurement que ces médiateurs de l'inflammation étaient libérés dans des conditions de stress hypoxémique par l'endothélium, et des leucotriènes avait été mis en évidence dans des sécrétions bronchiques de personnes souffrant d'OPHA. L'étude comprenait 10 sujets emmenés à 4350 mètres d'altitude, dans l'observatoire Vallot à Chamonix pendant 8 jours. Tous ont souffert de MAM sans complications, et des concentrations plasmatiques en forte hausse de thromboxane A_2 , prostaglandines E_2 , $F_{1\alpha}$, et leucotriènes B_4 ont été observés après seulement 24 heures. Ces résultats ont montré que l'hypoxie induisait l'activation de la voie des cyclo-oxygénases et lipoxygénases (25).

2.2.2.7 Endothéline

La famille des endothélines est constituée de 3 peptides formés à partir de 3 gènes distincts : l'endothéline 1 (ET-1), ET-2, et ET-3. Nous ne considérerons que le premier d'entre eux car il est seul à avoir un intérêt ici, ET-2 et ET-3 ont plutôt un rôle dans l'embryogénèse.

ET-1 est un peptide de 21 acides aminés produit par les cellules endothéliales, les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses périphériques et pulmonaires, le rein, la peau, les fibroblastes, la surrénale, le système nerveux, *etc.* Sa synthèse présente une analogie avec celle de l'Angiotensine II et le système rénine-angiotensine-aldostérone : un prépropeptide est synthétisé à partir de l'expression d'un gène codant, ici la préproET-1, elle est ensuite clivée par une protéase en un propeptide inactif, la big-ET-1, clivée une nouvelle fois par une enzyme de conversion, principalement l'ECE-1, en ET-1 active. L'expression génique de l'ET-1 est régulée de manière lente par de nombreux agents dont l'angiotensine II, les cytokines, les catécholamines, et l'hypoxie. Elle est inhibée par le monoxyde d'azote NO et la prostacycline, vasodilatateurs endothéliaux.

L'endothéline est active via sa fixation à deux sous types de récepteurs : ET_A et ET_B, les deux sont présents sur les cellules musculaires lisses, et la vasoconstriction induite impose une stimulation des deux récepteurs. Cependant les ET_B sont présents sur les cellules endothéliales, et leur stimulation a une action vasodilatatrice via la production des substances énoncées précédemment. Cela permet une modulation de l'action vasoconstrictrice (26).

Une corrélation positive de l'élévation de la concentration plasmatique d'ET-1 et de la pression artérielle pulmonaire en situation hypoxique a bien été établie (27).

Des molécules inhibant les récepteurs à l'endothéline-1 existent : Bosentan et Ambrisentan, elles figurent parmi les traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire, nous en reparlons d'ailleurs dans la partie 5.3.1.

3 Le Mal Aigu des Montagnes (MAM)

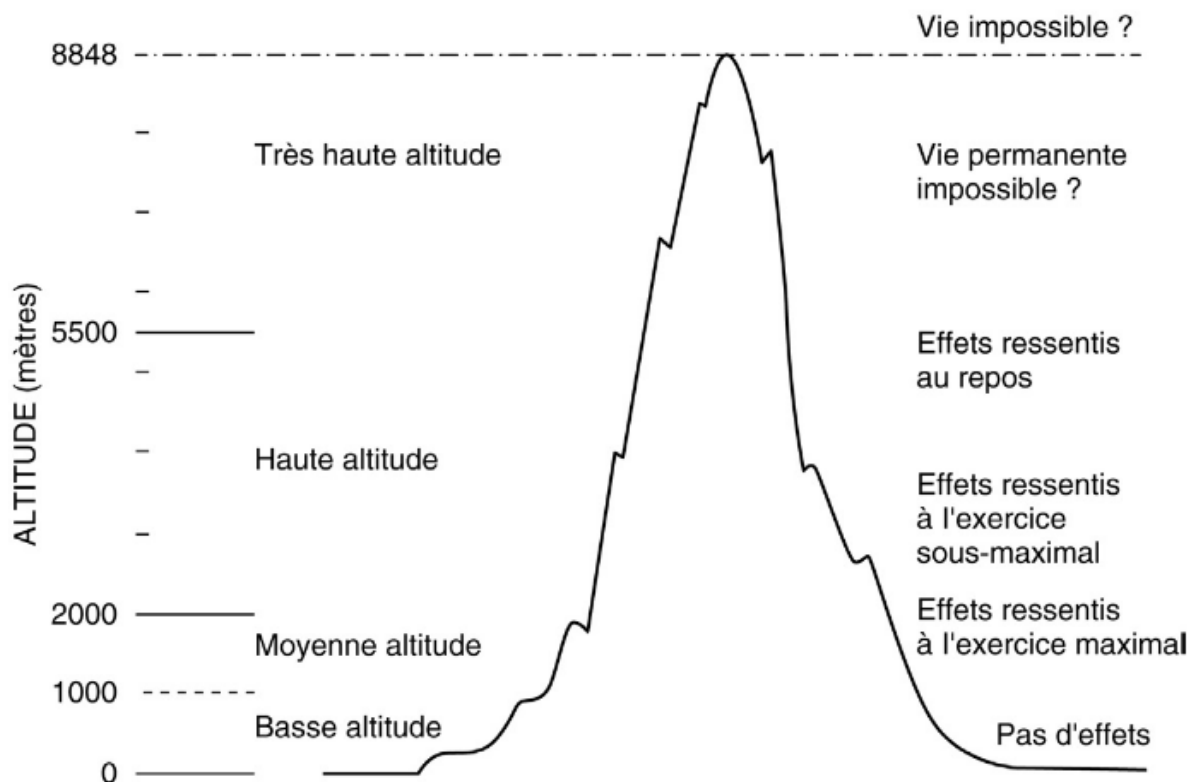
3.1 Généralités

Le Mal Aigu des Montagnes (MAM) est un ensemble de symptômes aspécifiques qui surviennent après une montée en altitude et résultants principalement de la diminution de la disponibilité en oxygène dans l'air. Ils peuvent apparaître à partir d'une altitude d'environ 2500 mètres selon les sensibilités individuelles chez des sujets non acclimatés, rarement en dessous de 2000 mètres, 4 à 12 heures après l'arrivée en altitude.

Ainsi des visiteurs de l'aiguille du Midi à Chamonix faisant l'ascension rapide à 3800 mètres pour 2 à 3 heures ressentent rarement ces symptômes. Au contraire, des alpinistes qui réaliseraient l'ascension du Mont Blanc avec une nuit au refuge du Goûter situé à la même altitude peuvent ressentir ces signes dans la nuit ou le lendemain matin.

Des symptômes plus prononcés peuvent apparaître si aucune mesure n'est prise, notamment après la première nuit (28).

La figure 33 nous permet de nous rendre compte à partir de quelles altitudes en moyenne nous pouvons ressentir des effets, leur importance, croissante en fonction des différents paliers en partant du niveau de la mer, ainsi que des capacités de survie. Ces limites ne sont pas tranchées et dépendent évidemment de facteurs environnementaux et individuels.



En basse altitude, donc jusqu'à environ 1000 mètres, seules des personnes souffrant de problèmes pulmonaires et présentant déjà une hypoxémie basse au niveau de la mer peuvent subir une aggravation de leurs symptômes.

C'est au palier suivant que des sportifs en exercice maximal peuvent ressentir des premiers effets sur leur performance : la consommation maximale d'oxygène (VO_2) diminue.

Pour des exercices d'intensité basse et même au repos, des effets peuvent être ressentis au moment du passage à la haute altitude (2000 à 5500 m) : tachycardie, hyperventilation. Aux alentours de 2000 mètres, peuvent être ressentis des effets pathologiques pour des sujets assez sensibles, mais de manière générale c'est vers 3000 mètres que la plupart des personnes peuvent commencer à en expérimenter.

Au-delà de 5500 mètres, les conditions ne permettent pratiquement pas la vie humaine permanente. Certaines expériences de survie réalisées, comme celle de Nicolas Jeager ayant passé 2 mois à 6700 mètres, celle de l'ARPE (l'Association pour la Recherche en Physiologie de l'Environnement) en Bolivie à 6542 mètres pendant 3 semaines, ou encore des cas de personnes piégées dans une mine pendant plusieurs mois au nord du Chili, ont permis de constater que l'Homme n'est pas fait pour vivre à ces altitudes. Des dégradations physiques (perte de masse musculaire) ou psychologiques ont été observées et obligent à la redescente.

Cependant, tant que l'Homme respecte le temps incompressible d'acclimatation à ces altitudes, une vie temporaire et même une activité physique est possible, mais si cette étape essentielle et raccourcie alors on s'expose à des risques importants pour la santé, pouvant mener au coma et la mort.

3.2 Signes cliniques

Nous le disions, aucun de ces signes n'est spécifique, mais associés, et dans un contexte d'altitude ils doivent tout de suite faire penser à un MAM et être attribués à ce dernier.

Il faut savoir que ces symptômes sont assez mal acceptés, niés, cachés, ou souvent mis sur le compte d'autres causes comme de mauvaises conditions de sommeil, la nourriture, ou encore le manque d'entraînement. Ils sont souvent pris comme un aveu de faiblesse, car on ne veut pas ralentir le groupe, on ne comprend pas pourquoi certains sont touchés et pas d'autres, mais en dissimulant le problème, on s'expose à de plus grands dangers quelques centaines de mètres plus haut. Le diagnostic de ce mal chez un sujet peut aussi être plus difficile à réaliser même pour les personnes avec un sens clinique aiguisé (professionnels de santé), du fait qu'ils puissent également expérimenter les mêmes symptômes simultanément (29).

La symptomatologie la plus fréquente du MAM comporte des signes d'ordre neurologique comme :

- Des céphalées, symptôme clé quasiment toujours présent (96% des cas), souvent ressenties à l'arrêt de l'effort et s'estompant à la reprise d'activité,
- Une lassitude,
- Une insomnie, dans 70% des cas donc très fréquente même chez des sujets en bonne santé, avec une certaine somnolence diurne.

Mais aussi des signes plutôt d'ordre digestifs comme :

- Une anorexie,
- Des nausées (30%), vomissements typiques dits « en jet »,
- Des diarrhées.

D'autres signes qualifiés de symptômes d'accompagnement peuvent aussi apparaître comme :

- Une sensation d'ébriété, des vertiges,
- Des œdèmes localisés (OLHA) à la face et aux extrémités (voir partie 3.7),
- Une diminution de la diurèse,
- Une dyspnée s'estompant difficilement après l'effort,
- Une asthénie avec une lenteur de récupération après l'effort,
- Une toux sèche (29).

L'apparition de ces signes cliniques n'est donc pas à prendre à la légère, et ils peuvent faire l'objet de la détermination de scores. Ces scores visent à aider les personnes touchées, dans un premier temps, en objectivant qu'elles expérimentent certainement un MAM, mais également en évaluant le degré d'atteinte par cette pathologie.

3.3 Évaluation à l'aide d'un score

Deux scores permettent, à l'aide de critères cliniques, d'évaluer l'état d'un sujet éventuellement atteint de MAM. Il s'agit des scores de Hackett et de Lake-Louise.

Le score de Hackett est destiné à évaluer l'état du patient dans sa globalité avec une approche plutôt médicale et qualitative, mais il est assez subjectif car il dépend beaucoup de l'expérience de l'évaluateur.

Le score de Lake-Louise est quant à lui surtout utilisé pour la recherche, et permet aux scientifiques d'avoir un standard diagnostique car il est reproductible. C'est une approche plutôt quantitative de l'état du patient, centrée sur les symptômes. Nous le retrouverons dans les études cliniques détaillées ultérieurement dans ce travail, relatives à l'efficacité des différents traitements du MAM et de ses complications.

Si on voulait simplifier, on pourrait dire que le score de Hackett permet de répondre à la question : « Comment va cette personne ? », et celui de Lake-Louise à : « Quel est son score ? ». Ce sont deux modes d'évaluation complémentaires de l'état du patient.

3.3.1 Score de Hackett

Il est inventé par Peter Hackett dans les années 70. C'est le plus simple et le plus pratique d'utilisation des deux. Il permet, sur le terrain, même aux personnes non-médecins, d'évaluer facilement leur propre degré d'acclimatation, et donner un score dépendant de la présence ou non de symptômes listés dans notre précédente partie. Il permet également de pouvoir s'orienter plus facilement sur la conduite à tenir (30).

Voici ses critères :

<ul style="list-style-type: none">• Céphalées• Nausées ou anorexie, diarrhées• Insomnie• Sensation vertigineuse	1 point pour chaque symptôme
<ul style="list-style-type: none">• Céphalées résistantes aux antalgiques habituels (aspirine, paracétamol)• Vomissements	2 points pour chaque symptôme
<ul style="list-style-type: none">• Dyspnée de repos• Fatigue anormale ou trop intense• Trouble de l'équilibre et/ou trouble du comportement• Diminution de la diurèse	3 points pour chaque symptôme

Tableau 3 : Questionnaire du score de Hackett (30)

L'interprétation se fait de la façon suivante :

< 4 : MAM léger

4 - 6 : MAM modéré

> 6 : MAM sévère

3.3.2 Score de Lake Louise

Ce score est créé plus tard, en 1991, et son questionnaire fût révisé en 2018 à l'occasion du symposium international organisé par la société internationale de médecine de montagne (ISMM). Il incluait dans sa version précédente les troubles du sommeil, jugés discordants et sans relation fiable par rapport aux autres critères le composant. En effet, les troubles du sommeil sont très fréquents voir systématiques même en l'absence d'autres symptômes en altitude. À la place, a été ajouté un score destiné à évaluer l'impact fonctionnel. Il est optionnel et n'est donc pas inclus dans le calcul du score de MAM.

Seul, il ne permet donc pas d'évaluer la gravité du MAM comme le score de Hackett, mais une classification a néanmoins été proposée :

- 0 à 2 points : Pas de MAM
- 3 à 5 points : MAM léger (si présence de céphalées)
- 6 à 9 points : MAM modéré
- 10 à 12 points : MAM sévère

Le MAM est ici défini à partir d'un score supérieur ou égal à 3, calculé à partir du questionnaire de ce score de Lake-Louise avec au moins un point pour les céphalées, dans un contexte d'ascension récente ou de gain d'altitude (31).

Céphalées		
	Aucune	0
	Légères	1
	Modérées	2
	Sévères/invalidantes	3
Symptômes digestifs		
	Aucun, bon appétit	0
	Manque d'appétit/nausées	1
	Nausées et/ou vomissements modérés	2
	Nausées et/ou vomissements sévères	3
Fatigue/faiblesse		
	Aucune	0
	Légère	1
	Modérée	2
	Sévère	3
Vertiges		
	Aucun	0
	Légers	1
	Modérés	2
	Sévères	3
Score clinique fonctionnel : « Si vous avez ressenti des symptômes du MAM, comment ont-ils affecté vos activités ? »		
	Pas du tout	0
	Présence mais pas d'influence sur les activités ou l'itinéraire	1
	Nécessité d'un arrêt de l'ascension et redescente par ses propres moyens	2
	Évacuation	3

Tableau 4 : Questionnaire du score de Lake-Louise (31)

3.4 Physiopathologie

En général, les auteurs s'accordent à distinguer d'une part la physiopathologie du mal aigu des montagnes et de l'Œdème Cérébral de Haute Altitude (OCHA) avec d'autre part celle de l'Œdème Pulmonaire de Haute Altitude (OPHA), liée à l'hypertension artérielle pulmonaire. Il existe cependant des mécanismes communs aux manifestations pathologiques de ces différents syndromes que l'on pourra qualifier finalement de « maladie œdémateuse d'altitude ».

La physiopathologie du MAM que nous allons exposer dans cette sous-partie est donc commune à celle de l'OCHA ; celle de l'OPHA sera évoquée plus en détails dans la partie 4 sur les complications (29).

3.4.1 Augmentation de la perméabilité endothéliale

C'est une action directe de l'hypoxie sur les cellules endothéliales mais elle se produit également indirectement par le biais de la libération de certains médiateurs.

Les mécanismes impliqués sont divers, certains ont été mentionnés en partie 2.2.2 : augmentation du stress oxydant, inflammation, libération de VEGF, monoxyde d'azote, endothéline et eicosanoïdes par les cellules endothéliales. La relation entre ces mécanismes et l'observation clinique et subjective du MAM est néanmoins difficile à mettre en évidence (29).

3.4.2 Rétention hydrique

Elle est un facteur favorisant de l'œdème, en périphérie comme au niveau central. La rétention hydrosodée est constante dans les manifestations liées au MAM et ses complications.

Aucune source scientifique ne met en évidence l'implication de systèmes et mécanismes d'action de façon claire et précise. L'origine de cette rétention hydrique serait multiple, et pourrait s'expliquer par l'augmentation de la sécrétion de l'hormone anti-diurétique, de cortisol, un défaut d'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone non compensé par l'élévation du facteur atrial natriurétique (FAN), peptide pouvant faire augmenter l'élimination du sodium urinaire, qui auraient pour résultat cette rétention qui serait à la fois intra- et extracellulaire (29).

3.4.3 Les 3 hypothèses de l'origine de l'œdème

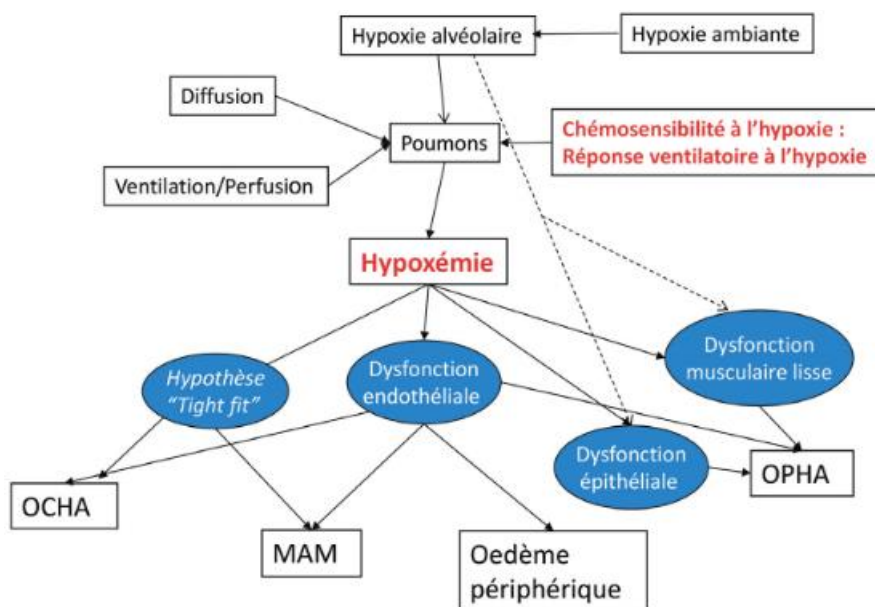


Figure 34 : Hypothèses physiopathologiques du MAM, de l'OCHA et de l'OPHA (32)

3.4.3.1 L'hypothèse vasogénique

L'hypoxie causerait un œdème cérébral par une augmentation du Débit Sanguin Cérébral (DSC) et ce dernier engendrerait des modifications de la perméabilité vasculaire par altérations mécaniques. En effet, selon une étude réalisée à 4559 mètres d'altitude, les personnes souffrant le plus des signes cliniques d'ordre neurologique du MAM avaient une régulation de ce débit sanguin cérébral, exploré par Doppler transcrânien, altérée.

De plus, les facteurs chimiques jouent un rôle primordial dans cette défaillance : l'hypoxie cause une vasodilatation mais l'hypocapnie, diminution de la $p\text{CO}_2$ causée par l'hyperventilation, une vasoconstriction. Il y a également une influence des facteurs mécaniques, car les variations de DSC, qui découlent des variations de pressions de perfusion cérébrales sont amorties par un mécanisme réflexe myogénique. En temps normal, lors d'une hypotension se met en place une vasodilatation et inversement lors d'une hypertension, mais l'hypoxie altérerait ces autorégulations du DSC et rendrait le cerveau plus sensible aux variations de pression de perfusion. Il faut noter que cette régulation du DSC est surtout sensible les premiers jours d'exposition à des conditions d'hypoxie. À l'IRM cérébral, les aspects sont spécifiques d'un œdème vasogénique.

Dans une étude comprenant 12 sujets exposés à une FiO_2 de 0,12 (fraction d'oxygène présente dans le mélange de gaz inhalé), tous ont souffert à des degrés divers de MAM. L'IRM montre une augmentation transitoire du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne et une compression des veines cérébrales profondes (33). L'œdème vient donc gêner le retour veineux, et la réponse engendrée est une augmentation de la pression de perfusion cérébrale et donc de la pression intracrânienne. S'ajoute à cette altération hémodynamique (gêne du flux sanguin), une atteinte cytotoxique (œdème cellulaire), qui contribuent ensemble au développement de la clinique du MAM, puis de l'OCHA.

Mais cette hypothèse et le rôle d'un hyperdébit cérébral dans la genèse des signes cliniques MAM et de l'OCHA peut être discutée, notamment lorsque l'on remarque que l'inhalation de CO_2 , qui fait augmenter le DSC, atténue les céphalées induites lors du MAM. De plus, les lésions induites par l'hypoxie ne sont pas identiques dans tous les territoires cérébraux. À l'exercice, certaines zones du cerveau sont plus touchées que d'autres, et lors d'un retour au repos, se produirait l'effet d'une « reperfusion ». Ceci se traduirait par un allègement des signes cliniques (29).

3.4.3.2 L'hypothèse cytotoxique

En situation hypoxique, et logiquement, la cellule produit moins d'ATP, ce qui conduit à une dissipation des gradients ioniques transmembranaires et à une entrée de calcium Ca^{2+} dans la cellule. Ceci amène à une altération cellulaire par une activation de l'hydrolyse des phospholipides membranaires. La régulation de la perméabilité membranaire pourrait être assurée par des modifications de la densité des canaux ioniques par le biais de l'hormone anti-diurétique, l'aldostérone ou les nucléotides cycliques. De plus, l'hypoxie entraînerait une altération de la pompe Na^+/K^+ provoquant une sortie du potassium K^+ vers l'extérieur de la cellule, dans le milieu interstitiel, donc une augmentation de l'osmolarité dans ce milieu, et de ce fait un mouvement d'eau pour satisfaire l'équilibre. Ce phénomène viendrait donc gêner la diffusion de l' O_2 et aggraverait l'hypoxie tissulaire préexistante.

Le MAM et l'OCHA seraient donc provoqués par des modifications hémodynamiques, mais également de la perméabilité vasculaire, ainsi que par une dysfonction de la membrane cellulaire. L'œdème péri-cellulaire et l'hypertension intracrânienne seraient induits par les facteurs vasogéniques, qui viennent aggraver l'hypoxie cellulaire primitive qui elle, conduit à l'œdème intracellulaire cytotoxique dans lequel l'homéostasie de l'ion calcium jouerait un rôle fondamental (29).

3.4.3.3 L'hypothèse « tight fit »

Cette hypothèse a été formulée par un scientifique, Ross, en 1985. Elle expliquerait la nature à priori aléatoire des prédispositions au MAM et à l'OCHA par des différences anatomiques inter-individuelles.

Les personnes plus sujettes au MAM et à l'OCHA auraient « un gros cerveau dans une petite boîte crânienne » ; ceux qui présenteraient un espace intracrânien plus large seraient plus à même de tolérer l'expansion du tissu cérébral du fait de l'œdème.

Cette hypothèse a reçu une validation indirecte par l'observation d'un sujet souffrant de MAM à l'exercice qui présentait une élévation de la pression intracrânienne ainsi qu'une diminution des volumes des ventricules cérébraux corrélée aux symptômes de MAM (29).

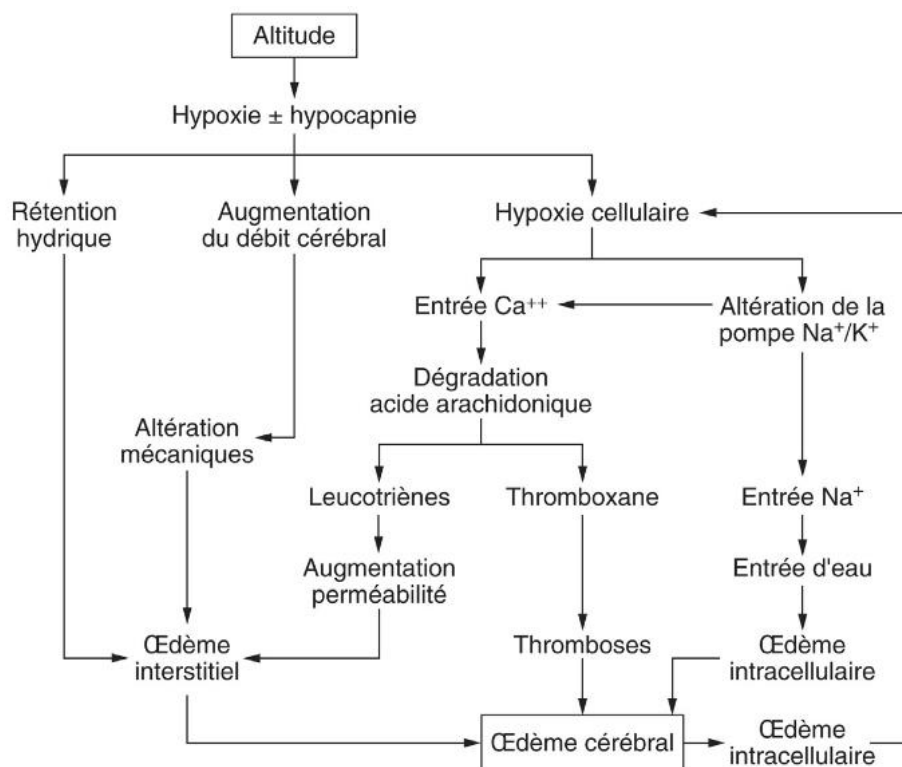


Figure 35 : Relations entre les hypothèses vasogénique et cytotoxique de la physiopathologie du MAM et de l'OCHA (29).

3.5 Incidence du MAM et facteurs de risques de sévérité

3.5.1 Incidence

L'incidence du MAM est difficilement mesurable. Plusieurs études existent et donnent des chiffres, mais le contexte (altitude, durée) de réalisation des études et l'origine des populations étudiées diffèrent énormément d'une étude à l'autre, ce qui rend l'interprétation compliquée. L'incidence varie dans une fourchette large et dépend de nombreux facteurs, à commencer par le plus évident : l'altitude, comme l'évoque la figure 36 (29).

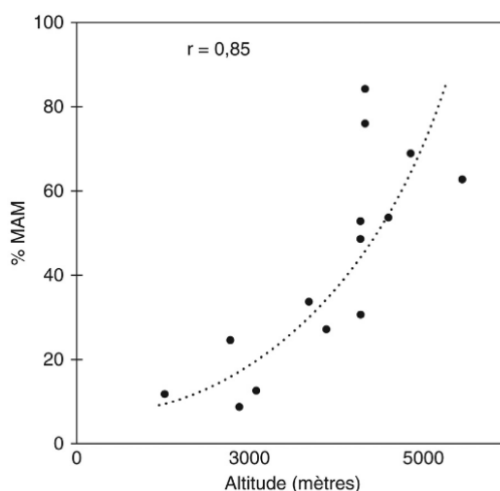


Figure 36 : Incidence du MAM en fonction de l'altitude (un point représente une étude) (29)

Nous remarquons, en effet, que l'incidence est faible en dessous de 3000 m. Elle augmente à partir de 3500 m et c'est à partir d'environ 4500 m qu'elle atteint 50%. À 5000 m, l'incidence du MAM peut atteindre les 80%.

La tendance à l'augmentation de cette incidence avec l'altitude est logique au vu des conditions environnementales de plus en plus rudes pour l'organisme humain.

L'incidence du MAM n'est pas seulement dépendante de l'altitude ; de nombreux autres facteurs peuvent influencer celle-ci et sont évoqués ci-dessous.

3.5.2 Facteurs de risques, favorisant et/ou prédisposants à un MAM sévère

Cette partie s'intéresse aux facteurs augmentant le risque de développer un MAM, parfois sévère. Certains facteurs dépendent de la physiologie du sujet et ne sont donc pas modulables. *A contrario*, d'autres facteurs sont liés à la réalisation de certaines actions ou à l'hygiène de vie de chaque sujet.

Le premier facteur le plus important et déterminant de tous, est la sensibilité des récepteurs carotidiens, pour laquelle il existe une grande variabilité inter-individuelle. Comme nous avons pu le voir, ces récepteurs sont responsables en grande partie de la réponse cardio-respiratoire à l'hypoxie. Des variabilités dans cette réponse sont, en effet, observées entre les sujets d'un même groupe, comme le montre l'étude de cohorte de Richalet et al par exemple (34). D'ailleurs, les personnes ayant subi une chirurgie telle que l'ablation de ces corpuscules carotidiens ou encore une radiothérapie de la région du cou, constituent logiquement des sujets à risque (32).

Le deuxième facteur déterminant, sur lequel il est possible de jouer cette fois, est la vitesse d'ascension. Dans les premiers jours de l'ascension et au-delà de 3000 mètres, si la différence d'altitude entre deux nuits consécutives est trop élevée, soit supérieure à 400 m, alors le risque de développer un MAM est considérablement augmenté. L'étude de Hackett et al montre même qu'une ascension de 2900 à 4500 m en 4 jours, soit environ 400 mètres de dénivellé par jour, par rapport à la même ascension en 6 jours, soit 267 mètres par jour, augmente l'incidence du MAM de 26% (35). L'organisme a moins le temps de s'acclimater correctement.

Contre toute attente, fumer n'est pas un facteur de risque. Au contraire, d'après les résultats de plusieurs études, l'incidence de MAM est moins élevée chez les sujets fumeurs par rapport aux non-fumeurs (36,37).

Une activité physique régulière, comme l'alpinisme, ou un entraînement d'endurance, serait aussi en défaveur d'une bonne réponse à l'hypoxie. Dans l'étude de Richalet, on retrouve un plus grand nombre de sujets exerçant une activité physique régulière et souffrant de MAM sévère alors qu'ils sont moins nombreux à être atteints de MAM non compliqué (33).

Un exercice intense en début de séjour en altitude constitue également un facteur de risque de MAM sévère. L'hypoxémie accrue causée serait responsable du développement accéléré du MAM (38).

L'âge serait plutôt un facteur protecteur, car l'incidence du MAM sévère diminue au-delà de 42 ans. La réponse respiratoire aurait tendance à être meilleure avec l'âge (39).

Aucun facteur de risque ne semble être attribué à l'un des deux sexes. La majorité des études ne mettent pas en évidence de différence significative d'incidence de MAM sévère entre les populations masculine et féminine, comme celle de Hackett par exemple (35). Certaines évoquent le rôle des hormones sexuelles, pouvant influencer certains mécanismes d'adaptation à l'hypoxie. Chaque hormone présenterait ses avantages et ses inconvénients, mais cela ne permet pas de mettre clairement en évidence un quelconque désavantage pour l'un des deux sexes (40). Ce propos est à nuancer du fait que les études concernant le MAM n'incluent généralement que peu de femmes, ce qui complique l'interprétation des données. Les plus récentes d'entre elles ont tendance à en inclure davantage.

Les sujets qui sont migraineux à basse altitude, particulièrement ceux qui souffrent de migraines avec aura, sont plus sensibles aux céphalées d'altitude (33).

L'obésité s'inscrit aussi comme un facteur de risque de développement accéléré du MAM. Une hypoventilation relative et des troubles respiratoires nocturnes en seraient responsables. Une moins bonne réponse de la saturation en oxygène du sang en comparaison de sujets non-obèses a été observée (41).

Enfin, il a été remarqué que les sujets ayant déjà expérimenté un MAM sévère sont plus à risque d'en développer un nouveau en cas de nouvelle exposition à l'hypoxie d'altitude (33).

3.6 Les contre-indications à un séjour en altitude (>2500m)

La liste suivante recense des pathologies d'ordre pulmonaire et cardiaque, qui contre-indiquent un séjour en altitude de façon absolue ou relative. En effet, ces pathologies sont à risque de décompensation dans ces situations d'hypoxie, du fait de l'investissement de ces systèmes dans la mise en place des adaptations de l'organisme. Cette liste est donc intuitive plutôt que basée sur des études contrôlées de larges cohortes de patients, et elle s'appuie sur le bon sens et le principe de précaution en fonction de l'état clinique de chaque patient et du type d'activité envisagé en altitude (42).

On retrouve :

- Maladie coronarienne non équilibrée, contrôlée (antécédent d'infarctus, angioplastie ou pontages) sans un ECG d'effort négatif datant de moins de 6 mois
- Cardiopathies cyanogènes (shunt droit-gauche)
- Hypertension artérielle même modérée et contrôlée,
- Insuffisance cardiaque, troubles du rythme graves
- Absence congénitale ou acquise d'une artère pulmonaire
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- Asthme d'effort ou dû au froid
- Insuffisance respiratoire chronique
- Emphysème, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) modérée
- Antécédents de troubles respiratoires nocturnes (SAOS)
- Artériopathie des membres inférieurs
- Risque thrombo-embolique élevé (antécédent isolé de phlébite, prise d'œstroprogestatifs à forte dose, troubles de la coagulation même traités)
- Antécédents ischémiques cérébraux
- Antécédents psychiatriques même mineurs, prise de psychotropes
- Épilepsie, migraine vraie (avec aura)
- Grossesse (3^{ème} trimestre surtout)
- Nouveau-né (<12 mois)
- Diabète, obésité majeure, insuffisance hépatique
- Drépanocytose hétérozygote, thalassémie, anémie modérée
- Antécédents d'OCHA ou d'OPHA

3.7 Les Œdèmes Localisés de Haute Altitude (OLHA)

Les œdèmes localisés de haute altitude peuvent apparaître comme les premiers signaux d'une mauvaise adaptation à l'hypoxie d'altitude. Ce sont des œdèmes sous-cutanés pouvant être localisés principalement aux chevilles et aux poignets de manière bilatérale, et à la face (sous palpébraux). Ils peuvent être associés à des symptômes de MAM typiques ou isolés en l'absence de céphalées associées, et sont plus fréquents chez la femme.

Une montre ou un bracelet qui serre, des chaussettes qui marquent, les plis nasogéniens qui disparaissent sont les signes précoces d'une rétention hydrique, puis d'un OLHA. L'évolution est donc à surveiller (32).

Leur physiopathologie est similaire à celle du MAM, seules les localisations diffèrent. Ils se caractérisent par la perturbation des mouvements de l'eau et des ions entre les compartiments central et périphérique. Les figures 37 à 39 illustrent ce phénomène.



Figure 37 : Œdème localisé de la face (30)

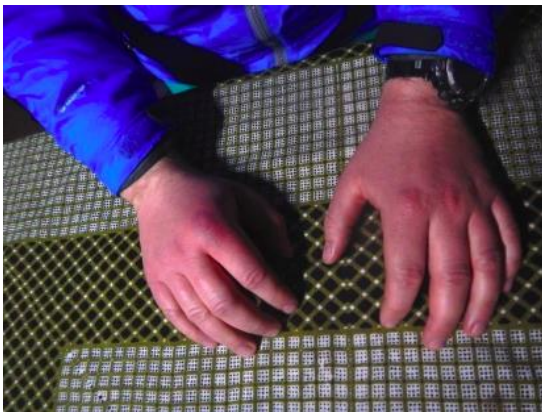


Figure 38 : Œdème localisé des mains (43)



Figure 39 : Œdème localisé des pieds (43)

4 Complications

Le MAM comporte des complications que sont l'Œdème Cérébral de Haute Altitude (OCHA) et l'Œdème Pulmonaire de Haute Altitude (OPHA).

Rencontrées dans des conditions plus avancées du mal d'altitude, on nomme ces formes sévères de la pathologie d'altitude « mal de haute altitude sévère », ou « *Severe High Altitude illness (SHAI)* » en anglais.

4.1 L'Œdème Cérébral de Haute Altitude (OCHA)

Comme expliqué précédemment, l'OCHA constitue un stade avancé du MAM, ainsi que son évolution logique si ses premiers symptômes ne sont pas considérés. Les facteurs favorisants du MAM ont donc inévitablement la même influence sur le développement de cette complication.

Il explique une grande partie des accidents survenus en haute montagne, où l'on ne comprend pas les décisions et fautes techniques aberrantes d'alpinistes expérimentés. Il peut être d'évolution très rapide, et mener au coma, puis à la mort en moins de 48 heures voire moins de 24 heures, et ce, même pour des sujets pourtant acclimatés.

4.1.1 Incidence

L'OCHA a une incidence faible. Dans une étude menée par Hackett, Rennie et Levine comportant 278 sujets non acclimatés allant à une altitude de 4243 mètres, 53% ont ressentis des symptômes de MAM, et seuls 5 ont développé un OCHA, soit environ 1,8% (35).

4.1.2 Circonstances de survenue

On distingue par ailleurs deux niveaux d'altitude de survenue : entre 3500 et 5000 mètres, lors des périodes d'acclimatation, et à 7000 mètres quand ces périodes semblent terminées (32).

L'intensification des symptômes du MAM malgré une tentative de prise en charge par une thérapeutique de première intention (antalgiques et antiémétiques), peuvent indiquer la progression vers un OCHA. Il n'existe pas d'analyse de facteurs de risques spécifiques de l'OCHA car il ne survient que rarement, mais comme il est l'évolution du MAM, les facteurs de risques du MAM énoncés dans sa partie propre sont pertinents à prendre en compte pour l'OCHA (28).

4.1.3 Aspects cliniques

Ils réalisent ce que l'on nomme un syndrome d'hypertension intracrânienne. Les céphalées ressenties pendant l'initiation du MAM s'intensifient, et sont le plus souvent localisées dans les régions frontosusorbitaires et occipitocervicale ; elles s'accroissent le matin, à l'exercice, et lors des mouvements de tête.

Les vomissements éventuellement rencontrés lors du MAM peuvent y être associés, ainsi qu'une ataxie tronculaire (troubles de l'équilibre), des troubles oculaires (diplopie, vision floue) et de la parole.

Les troubles de la conscience peuvent apparaître assez rapidement et c'est ce qui alerte souvent l'entourage, mais peuvent se manifester par de multiples façons : cela peut aller de l'aboulie (diminution de la volonté), des modifications de l'humeur (irritabilité), inaugurales et trompeuses sans forcément de céphalées préexistantes, à des états quasi psychiatriques de confusion mentale avec torpeur. Certains sujets peuvent même expérimenter des hallucinations : c'est d'ailleurs fréquent au-delà de 7000 mètres. Des crises comitiales généralisées peuvent également survenir dans ces conditions (28,44).

4.1.4 Examens complémentaires

Les examens qui ont permis de recueillir les observations exposées à la suite, ont dû être réalisés très rapidement, probablement à l'arrivée du patient à l'hôpital, après sauvetage par hélicoptère.

L'examen du fond d'œil peut être réalisé pour détecter une dilatation, une tortuosité anormale des vaisseaux rétiniens ainsi que des hémorragies dites « en flammèches », ou un œdème papillaire de stase (la papille, ou « tâche aveugle » est la zone correspondant à la tête du nerf optique au niveau de la rétine), signes d'une hypertension intracrânienne (44).

En imagerie médicale, l'œdème cérébral peut être visualisé au scanner, même s'il peut être discret voire absent, sans diminution du volume des ventricules. À l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM), on peut noter une anomalie du signal au niveau du corps calleux qui est intensifiée en conséquence de l'œdème. La figure 40 rend compte ce phénomène en comparaison avec une IRM réalisée 6 semaines plus tard pour le même patient.

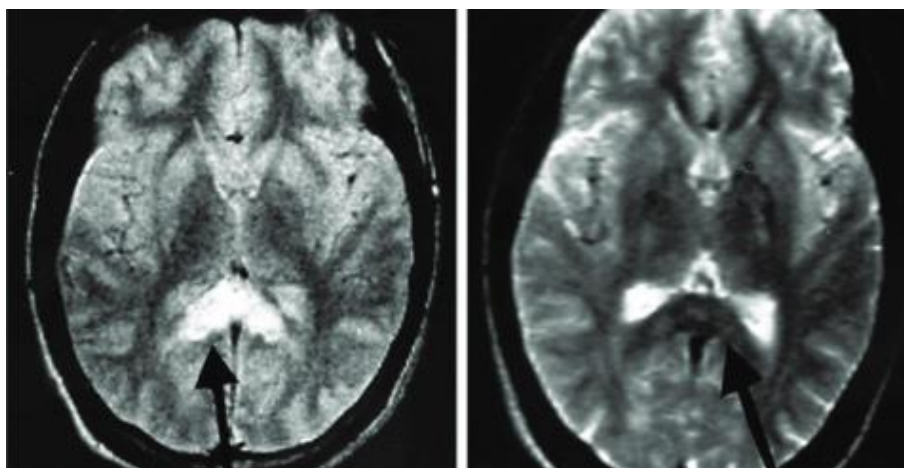


Figure 40 : IRM permettant de visualiser l'intensification du signal dans le splénium du corps calleux, désigné par la flèche, d'un patient atteint d'OCHA à gauche, et la même vue 6 semaines plus tard, sans signal résiduel à droite (32)

À l'examen anatomopathologique, le cerveau œdématié présente des pétéchie (de petites taches de sang), des hémorragies plus diffuses ainsi que quelques thromboses veineuses (32).

D'éventuels dépôts persistants d'hémosidérine dans le corps calleux et dans le reste du cerveau témoignent d'une fuite d'érythrocytes dans le LCS par la BHE dans le cas d'OCHA graves (28).

4.2 L'Œdème Pulmonaire de Haute Altitude (OPHA)

L'OPHA est donc la deuxième complication du MAM. Avec l'OCHA, ils sont les causes les plus fréquentes de décès dans les expéditions et trekkings en altitude. Cependant, l'OPHA est bien distinct du MAM et de l'OCHA. Il vient s'associer et jouer un rôle aggravant en majorant l'hypoxémie.

4.2.1 Incidence et circonstances de survenue

Il existe une grande sensibilité inter-individuelle à cette complication puisque des sujets jeunes et en pleine santé peuvent être touchés.

Comme celle de l'OCHA, l'incidence de l'OPHA reste assez faible malgré tout, avec 0,5 à 2% des sujets séjournant au-delà de 3000 mètres. Elle dépend beaucoup des facteurs de risque mentionnés pour le MAM, à savoir l'altitude atteinte et la vitesse d'ascension, et survient généralement après 7 heures à une altitude supérieure à 3500 mètres.

Ainsi, l'incidence pour des montagnards qui atteignent une altitude de 4500 mètres en 2 à 4 jours reste inférieure à 0,2%, alors que si cette altitude est atteinte en moins de 22 heures elle s'élève à 10%.

Pour une personne ayant un antécédant d'OPHA, l'incidence ou le risque de récurrence s'élève à 60%.

D'autres facteurs favorisants sont la déshydratation, l'effort intense, et une éventuelle infection des voies aériennes supérieures préexistante (44).

4.2.2 Aspects cliniques

Les signes cliniques plus spécifiques à cette complication, s'additionnant fréquemment à ceux du MAM, sont essentiellement de nature respiratoire.

Il s'agit au début d'une dyspnée anormale à l'effort, qui persiste ensuite au repos à laquelle s'ajoute une toux sèche, ainsi qu'une douleur thoracique et une asthénie.

Dans la phase d'état, advenant généralement la nuit, la toux s'accompagne d'expectorations mousseuses et rosâtres dites « hémoptoïques », témoignant donc de la présence de sang, et des râles pulmonaires deviennent perceptibles par le sujet, ainsi que par son entourage.

Une cyanose, coloration bleue de la peau qui témoigne d'un défaut d'oxygénation, est également à rechercher car c'est un signe constant et précoce. Elle se remarque souvent au niveau de la face et des extrémités.

Les signes comme la somnolence diurne, l'apathie et la confusion sont des signes d'aggravation de la pathologie.

L'évolution de l'OPHA peut être très rapide et brutale, voire fatale. Parfois, une défaillance respiratoire aiguë survient la nuit et le sujet est trouvé le lendemain matin, inconscient et asphyxique (30,32,44).

4.2.3 Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de l'OPHA restent encore obscurs et complexes malgré de nombreux travaux réalisés au cours de la dernière décennie sur le sujet. Les difficultés à pratiquer des explorations paracliniques dans les circonstances et les régions dans lesquelles se produisent ces accidents, ainsi que l'absence de modèles animaux, sont responsables des connaissances partielles en la matière.

Nous pouvons cependant avancer que l'OPHA est un œdème pulmonaire dit « non cardiogénique », du fait de l'absence de défaillance cardiaque ventriculaire gauche aiguë. De plus, la pression dans l'artère pulmonaire est élevée, et la membrane alvéolo-capillaire est lésée.

Trois points participant à induire cette pathologie sont donc à prendre en compte :

- Les mécanismes hémodynamiques,
- Les troubles de la perméabilité alvéolo-capillaire,
- Et le syndrome inflammatoire.

4.2.3.1 La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH)

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cette VPH. Les artérioles pulmonaires ont tendance à se contracter sous l'influence de l'hypoxie, et certaines substances vasoactives et hormones en sont également responsables.

L'hypoxie provoque la dégranulation des mastocytes, et l'histamine est alors libérée mais aussi des leucotriènes, puissants vasoconstricteurs retrouvés en grande quantité dans le cas de la VPH. Leur inhibition est d'ailleurs une piste de traitement. L'endothéline est également sécrétée en excès dans cette situation, et aurait un rôle important dans la vasoconstriction. En revanche, le monoxyde d'azote (NO) jouerait plutôt un rôle de modulateur puisqu'il est quant à lui vasodilatateur, et le déficit de l'enzyme responsable de sa synthèse au niveau pulmonaire, la NO synthase endothéliale, expliquerait une plus grande sensibilité pour le MAM et l'OPHA chez certains sujets.

Des expériences ont donc été réalisées pour tenter de prédire l'OPHA. Il a été observé que les sujets ayant des antécédents d'OPHA présentent une réponse plus importante de la pression vasculaire pulmonaire, supérieure à celle des sujets sains, mais lors d'une nouvelle expédition, les résultats attendus se sont avérés différents car peu de sujets parmi les plus sensibles ont développé un OPHA, même lors d'une montée rapide. Il est donc difficile de prédire cet OPHA.

La VPH ne peut donc constituer la seule cause à l'explication de l'OPHA. Des mesures concomitantes de la pression artérielle pulmonaire et de la perméabilité réalisées chez des sujets développant un OPHA à 4559 mètres semblaient démontrer que l'HTAP était la cause initiale de l'œdème. Mais en normoxie, la pression artérielle pulmonaire s'élève aussi et ne s'accompagne pourtant pas d'œdème pulmonaire, cela est normal. L'hypertension artérielle pulmonaire développée serait responsable dans un deuxième temps des lésions mécaniques des parois vasculaires, selon la théorie de la « surperfusion » de Hultgren et la rupture par étirement des capillaires (« *stress failure* »).

Des micro-thromboses induites par l'hypercoagulabilité en l'altitude due à l'hémoconcentration joueraient aussi un rôle en la faveur de l'œdème mais ne pourraient le causer puisqu'elles se forment après l'apparition de ce dernier (29).

4.2.3.2 L'hyperperméabilité alvéolo-capillaire

Cette hyperperméabilité participe à la genèse de l'œdème, et se produit par le biais de différents mécanismes.

Les leucotriènes, vasoconstricteurs, ont un autre rôle : celui d'augmenter la perméabilité endothéliale. Ils se retrouvent d'ailleurs en forte concentration dans les liquides recueillis à l'occasion de Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) fait à des sujets présentant un OPHA.

Les pneumocytes de type II ont un rôle important dans la réabsorption des liquides pulmonaires. Il a été mis en évidence *in vitro* que leur fonction Na^+/K^+ ATPase est altérée en conditions hypoxiques, favorisant l'apparition de l'œdème.

Un effet mécanique lié à l'hyperventilation pourrait participer également à cet œdème par l'altération de cette membrane alvéolo-capillaire (29).

4.2.3.3 L'inflammation

Il faut noter qu'un syndrome inflammatoire préexistant ou concomitant a été trouvé plus fréquemment chez des sujets présentant une pathologie d'altitude que chez les sujets indemnes. Elle est à suspecter devant une élévation importante des médiateurs de l'inflammation, d'origine infectieuse ou non. Les médiateurs concernés sont les leucotriènes, et les cytokines, notamment l'interleukine 6.

L'action de ces médiateurs est aussi d'augmenter la perméabilité endothéliale, ce qui provoque l'œdème interstitiel (29).

4.2.3.4 Résumé

Les différentes composantes de la physiopathologie de l'OPHA, étroitement liées, participent donc toutes à une fuite du compartiment sanguin vers le compartiment interstitiel puis alvéolaire. Les mécanismes physiologiques habituels destinés à éliminer ces fluides sont saturés, les échanges gazeux sont perturbés, et le tableau clinique se met en place.

Le schéma de la figure 41 permet de faire le résumé, et se rendre compte des liens existants entre tous les paramètres.

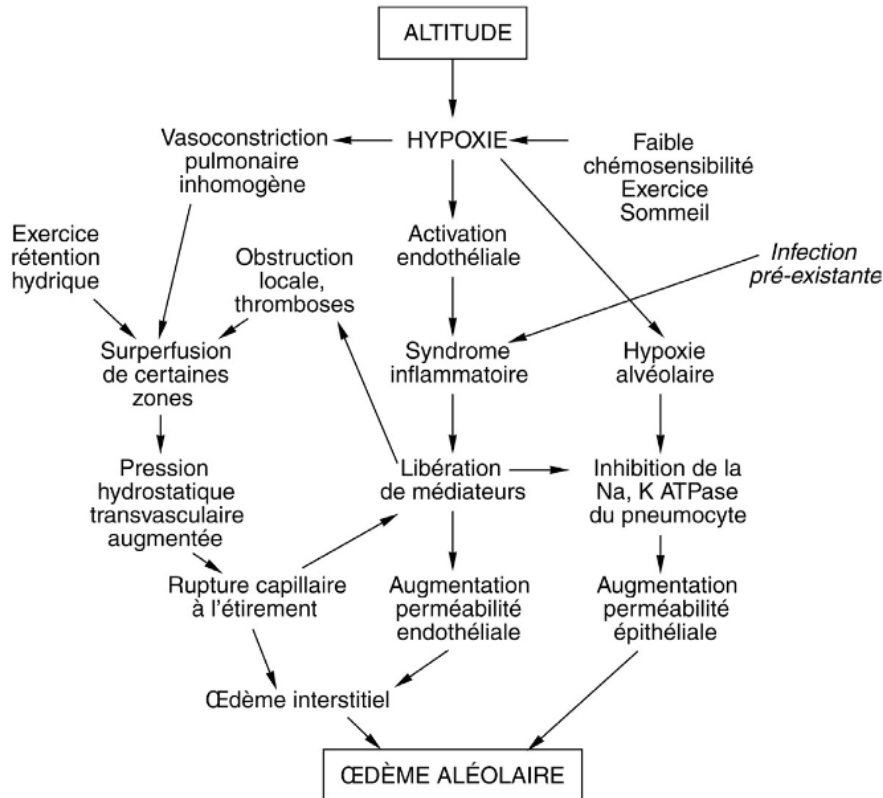


Figure 41 : Schéma résumé possible des mécanismes physiopathologiques de l'OPHA et leur liens (29)

4.2.4 Examens complémentaires

La plupart de ces examens ne sont pas réalisables dans les milieux d'altitude, seulement après rapatriement des victimes de cette complication à l'hôpital.

4.2.4.1 Gazométrie

Un oxymètre peut être utilisé sur le terrain, mais les conditions ne sont pas toujours favorables à des mesures fiables.

Les mesures de paO_2 (pression partielle d' O_2 dans le sang artériel) et SaO_2 (saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang) sont constamment plus basses chez un sujet atteint d'OPHA par rapport à un sujet sain. Une étude d'Hackett et Roach montre une SaO_2 comprise entre 58 et 73,5 % chez des sujets pathologiques contre 89 % pour des sujets sains (45).

4.2.4.2 Radiographie

Une radiographie du thorax est généralement réalisée à l'arrivée dans un service de soin, et produit des clichés dont quelques exemples sont visibles sur les figures 42, 43 et 44. Ces opacités irrégulières, encore appelées « patchy distribution », sont souvent localisées dans les parties moyennes, parahiliaires ou supérieures des champs pulmonaires, et sont le reflet de cet œdème interstitiel.

La silhouette cardiaque n'est en général pas affectée ; il se peut qu'elle soit un peu élargie, et notamment au niveau de sa partie droite, du fait de la dilatation causée par la surcharge ventriculaire droite lors de l'OPHA (32,44).

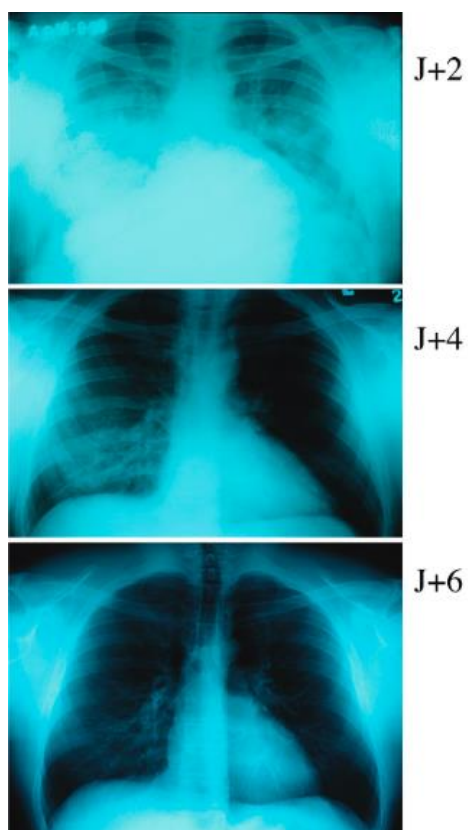


Figure 42 : Radiographies thoraciques d'un sujet ayant déclaré un OPHA au cours d'un trekking au Ladakh, à environ 4000 mètres, à J+2, J+4 et J+6, témoignant de l'amélioration progressive de l'œdème au fur et à mesure des jours passants (32)

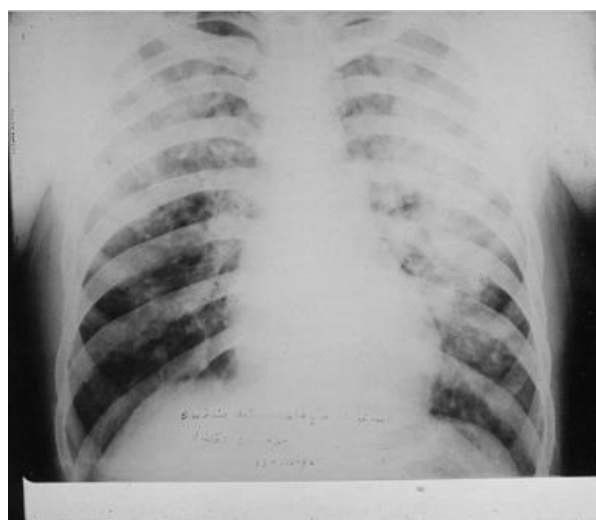


Figure 43 : Radiographie thoracique d'un OPHA déclaré à La Paz (3700 m) (44)

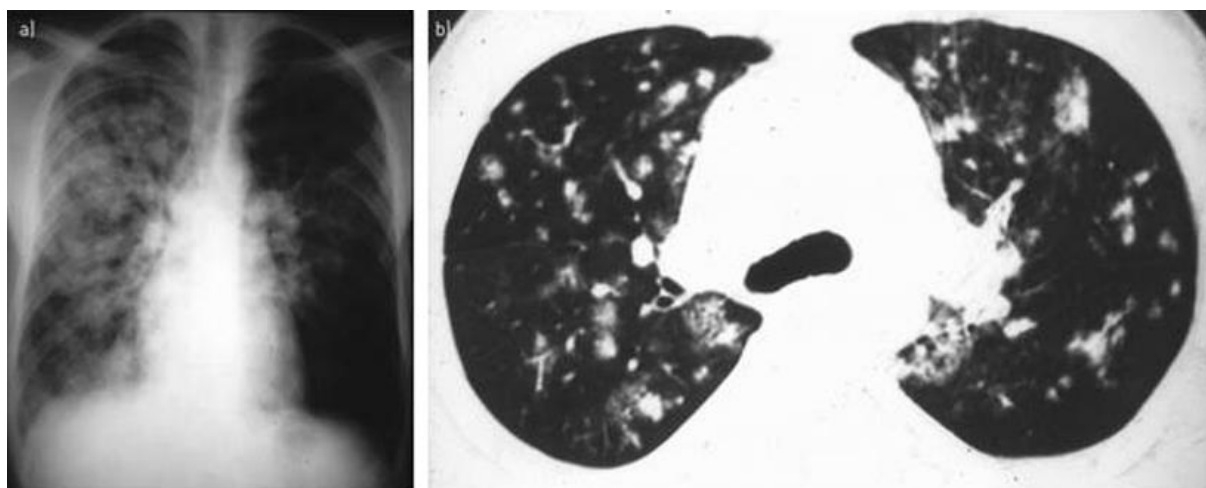


Figure 44 : À gauche (a), une radiographie thoracique chez un homme de 37 ans atteint d'OPHA, et à droite (b) un scanner thoracique chez un sujet de 27 ans présentant des OPHA à répétition en altitude (19)

4.2.4.3 *Électrocardiographie*

L'ECG laisse observer une tachycardie sinusale et souvent une onde P ample et pointue, ainsi que des modifications de l'axe moyen des complexes QRS et de l'onde T traduisant la surcharge ventriculaire droite (44).

4.2.4.4 *Hémodynamique*

Une HTAP survient chez tous les sujets se rendant en altitude, elle est cependant plus importante chez les sujets déclarant un OHPA que pour des sujets normaux à des conditions équivalentes, tout comme les résistances pulmonaires.

L'étude de Hackett et Roach montre que chez des sujets expérimentant un OHPA dans différentes expéditions les amenant à des altitudes à peu près équivalentes, les valeurs moyennes de pression artérielle pulmonaire sont comprises entre 58 et 63 mmHg, ceux des sujets sains est en moyenne de 21,3 mmHg. Cette moyenne tombe à 18 mmHg chez les sujets pathologiques après récupération (45).

4.2.4.5 *Lavage broncho-alvéolaire (LBA)*

Le LBA consiste en une injection de liquide dans les poumons, souvent une solution salée (sérum physiologique), ce liquide est ensuite ré-aspiré et sa composition est analysée.

L'aspect d'hyperperméabilité responsable de l'OPHA s'illustre lors des résultats de cet examen. En effet, des éléments du plasma sont retrouvés comme des protéines de haut poids moléculaire en concentrations importantes, des globules blancs, de grandes quantités de leucotriènes, de thromboxane, ainsi que des protéines impliquées dans les réactions immunitaires (immunoglobulines, fragments du complément). Les résultats sont comparables à ceux obtenus lors du Syndrome de Détresse Respiratoire de l'Adulte (SDRA) (32).

4.2.4.6 *Anatomo-pathologie*

Des autopsies peuvent être effectuées lorsque l'OPHA est fatal.

Dans ce cas de figure, on note le caractère hétérogène de la distribution de l'œdème. Les poumons peuvent peser 2 à 4 fois leur poids normal, avec la présence de fluide mousseux contenant du sang à l'intérieur (érythrocytes et polynucléaires). Il y a présence de dépôts de fibrine intra-alvéolaires typique du SDRA, et que l'on retrouve aussi dans le cas de la maladie des membranes hyalines chez les nouveaux-nés prématurés. Les thrombi artériels pulmonaires sont également nombreux (32).

5 Prise en charge

Cette partie a été grandement élaborée à l'aide de l'article de la *Wilderness Medical Society* (WMS) dans sa dernière version, datant de 2024 (47). La WMS est une communauté de professionnels de santé et d'experts qui établissent des recommandations et guides fondées sur des preuves scientifiques concernant la médecine en milieux sauvages, en altitude mais aussi dans milieux sous-marins, tropicaux. Elle émet aussi des conseils en matière de sauvetages, de médecine du sport, ect. Cet article sert donc de référence concernant la prévention et le traitement des maladies aiguës d'altitude liées à l'hypoxie.

Nous aborderons donc, dans un premier temps, les traitements préventifs du MAM et de ses complications puis, dans un second temps les traitements curatifs, et terminerons par une partie mentionnant des alternatives : d'autres options existantes qui ne sont pas, ou pas encore recommandées mais pouvant constituer de nouvelles perspectives thérapeutiques.

À la manière de la WMS, nous nous appuyerons sur les études cliniques disponibles dans la littérature scientifique, et sur lesquelles la WMS s'appuie elle-même, notamment pour justifier de l'efficacité de ces traitements.

5.1 Traitements préventifs

5.1.1 Acétazolamide (DIAMOX®)

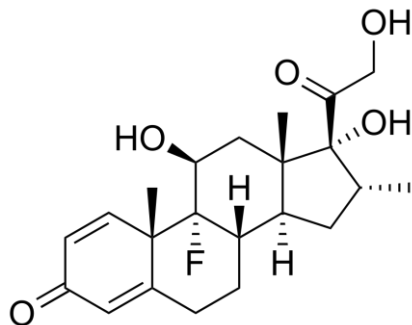


Figure 45 : Molécule de l'acétazolamide (48)

L'acétazolamide, de son nom commercial DIAMOX®, peut être présenté comme le médicament phare utilisé dans le traitement du MAM. C'est le plus connu et le plus utilisé, car c'est le médicament pour lequel le plus de preuves scientifiques de son efficacité existent.

L'acétazolamide existe sous forme IV, IM et en comprimé dosé à 250 mg. Cette dernière forme galénique est la plus employée puisqu'elle est la plus adaptée pour une administration en conditions extrêmes ou de voyage.

5.1.1.1 Indications

L'acétazolamide est utilisé dans le traitement des hypertonies oculaires non jugulables par traitement topique, celui de certaines alcaloses métaboliques (décompensation d'insuffisance respiratoire) et l'HAS reconnaît également une indication dans le traitement symptomatique du mal aigu des montagnes (49). La WMS le recommande dans la prévention du MAM et de l'OCHA (47).

5.1.1.2 Mécanisme d'action

L'anhydrase carbonique est une enzyme métalloprotéique. Son action réside en la présence d'un ion hydroxyde lié au zinc (Zn) en son site actif qui permet la formation des ions bicarbonates HCO_3^- et ions H^+ à partir du CO_2 sans passer par la formation préalable d'acide carbonique H_2CO_3 . Cette réaction peut se produire spontanément sans la présence de cette enzyme mais elle se fait beaucoup plus lentement.

L'anhydrase carbonique est présente dans de nombreuses cellules et participe à de nombreux processus physiologiques ou pathologiques de l'organisme (50,51).

L'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique à plusieurs niveaux.

Au niveau du tubule rénal, l'acétazolamide a un effet diurétique par substitution ionique. Il provoque une augmentation de la diurèse aqueuse, une augmentation forte de l'élimination des bicarbonates, moindre pour le potassium et le sodium, et donc également une alcalinisation des urines.

Au niveau de l'œil, l'acétazolamide en cas d'hypertension oculaire préalable provoque une diminution de cette pression par action sur le corps ciliaire et par une élimination accélérée des bicarbonates et électrolytes présents dans les liquides intra-oculaires. La pression osmotique diminue donc, et la pression intra-oculaire également.

Au niveau du système nerveux, son action est un effet antisécrétoire sur les plexus choroïdes, diminuant la formation du liquide cérébro-spinal.

Lors de l'hématose, l'acétazolamide provoque une diminution de l'hypercapnie par acidose métabolique et une élimination des bicarbonates (52).

Dans le cadre du MAM, les effets sur les systèmes nerveux central et rénal de l'acétazolamide sont les plus intéressants. En effet, l'alcalose respiratoire engendrée par la réaction à l'hypoxie a un effet dépresseur sur la respiration, et comme le DIAMOX® permet de favoriser l'élimination des bicarbonates induisant une acidose métabolique, il favorise la respiration, c'est là son effet principal recherché dans le cadre du MAM. Il élève donc la SaO_2 (32).

5.1.1.3 Posologie et mode d'administration

La WMS recommande une posologie de 125 mg 2 fois par jour, dose minimale à partir de laquelle les effets bénéfiques de l'acétazolamide apparaissent. Il est conseillé de prendre le médicament le matin et le midi pour éviter la diurèse nocturne, et pendant le repas de préférence, pour diminuer les éventuels effets indésirables digestifs. Il est préférable de débuter le traitement 1 jour avant l'arrivée à 3000 mètres et l'arrêter après avoir atteint l'altitude la plus élevée durant l'expédition ou le voyage (32).

Pour des ascensions à hauts risques, plus rapides et avec des dénivelés importants, la posologie peut être augmentée à 250 mg 2 fois par jour, selon la WMS (47).

D'autres études évoquent des posologies plus importantes encore (750 mg/j), néanmoins, l'augmentation de cette posologie va de pair avec la fréquence des effets indésirables du médicament.

L'acétazolamide peut être utilisé chez l'enfant de plus de 6 ans à une posologie de 1,25 mg/kg/12h, avec un maximum de 125 mg par prise.

5.1.1.4 Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables de l'acétazolamide peuvent être : dysgueusie, polyurie (effet diurétique), paresthésies (prédominantes la nuit), somnolence, troubles digestifs, glaucome bilatéral aigu par fermeture de l'angle et/ou myopie, hypokaliémie associée à une acidose métabolique, hyperuricémie, lithiases urinaires, et perturbation du métabolisme glucidique.

Certains effets indésirables peu spécifiques peuvent également être des symptômes du MAM, et éventuellement énonciateurs d'une complication : c'est le cas pour les céphalées, les nausées et les vertiges. L'apparition de ces symptômes peut donc retarder ou précipiter un diagnostic car il peut y avoir une confusion entre les causes. Les scores de Hackett et Lake Louise ont donc un intérêt et leur utilisation est justifiée. Quelques contre-indications à l'utilisation de cette molécule existent : intolérance connue aux sulfamides (réaction d'hypersensibilité), insuffisance hépatique, rénale ou surrénale sévère, antécédents de coliques néphrétiques ou encore présence d'un risque de décollement de rétine. De plus, l'acétazolamide possède des effets tératogènes, cette molécule est donc contre-indiquée chez la femme enceinte (4).

Les précautions d'emploi de ce médicament résident surtout en une surveillance biologique de l'ionogramme, de la glycémie, peu évident à mettre en œuvre en conditions d'altitude et également peu pertinents étant donnée la courte durée de prise dans le cadre du MAM.

Les interactions médicamenteuses de l'acétazolamide avec l'acide acétylsalicylique, la carbamazépine, l'acide valproïque, l'hydroquinidine/quinidine entraînent une diminution de l'élimination rénale de ces médicaments et donc une majoration de leur concentration plasmatique, engendrant un surdosage et une augmentation des effets indésirables de ces derniers. Associé au lithium, l'effet est inverse : une augmentation de l'élimination du lithium est observée, engendrant une inefficacité thérapeutique (52).

5.1.1.5 Efficacité en prévention du MAM et de l'OCHA

L'étude de Hackett et al datant de 1976 avançait déjà ce que beaucoup d'autres études démontrent. L'acétazolamide est une molécule efficace dans la prévention du MAM, mais surtout dans l'incidence du MAM sévère. En effet, l'incidence du MAM est peu impactée par la prise d'acétazolamide comparé à un placebo ou à un groupe témoin ; c'est bien l'incidence de sa forme sévère et de ses complications qui est nettement réduite à l'occasion d'une ascension à une altitude élevée, 4243 mètres dans cette étude.

Dans l'expérience, certains sujets faisaient toute l'ascension à pied, tandis que d'autres parcouraient une partie de l'ascension en avion jusqu'à 2800 mètres, et le reste à pied sans considération du dénivelé par rapport au temps. L'acclimatation de ces derniers n'était donc pas progressive et la prise d'acétazolamide réduisait sensiblement la sévérité du MAM dans ce groupe (35).

L'intérêt de la prise d'acétazolamide n'est donc pas de réduire l'incidence du MAM mais bien l'incidence de sa forme sévère et de ses complications. Son utilisation est donc justifiée dans le cas d'ascension à de très hautes altitudes et/ou quand le temps d'acclimatation n'est pas suffisant, lors d'une montée rapide ou d'un atterrissage en haute altitude lors d'un voyage par exemple.

5.1.2 Dexaméthasone (DECTANCYL®)

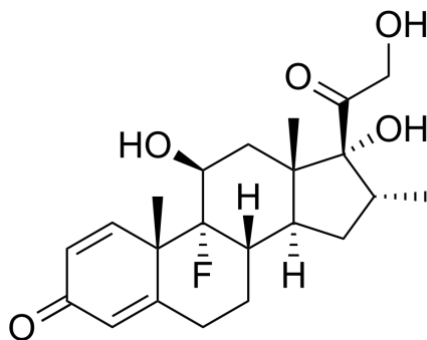


Figure 46 : Molécule de la dexaméthasone (53)

Il existe de nombreuses molécules corticoïdes sur le marché qui diffèrent essentiellement par leurs relations structure-activité, pour permettre un large panel d'utilisations. La dexaméthasone nous intéresse davantage ici puisqu'elle possède une grande action glucocorticoïde (effets anti-inflammatoires) mais très peu d'effets minéralocorticoïdes (rétention hydrosodée) (54). C'est sans doute pour cette raison qu'elle fait un candidat idéal pour une indication dans la prévention du MAM. C'est le corticoïde le plus étudié dans la littérature scientifique concernant cette indication, et il est recommandé par la WMS (47).

Plusieurs formes galéniques existent, mais la forme orale (DECTANCYL® 0,5 mg comprimé) est la plus adaptée et utilisée en traitement préventif du MAM et de l'OCHA. Les formes injectables, moins faciles d'utilisation surtout sur le terrain en altitude, permettent une durée d'action plus rapide. Ces formes galéniques ont toute leur place dans cet arsenal thérapeutique mais plutôt, dans des situations d'urgence, en traitement curatif.

5.1.2.1 Indications

Les corticoïdes ont de nombreux domaines d'application (54) :

- Dermatologie (ex : urticaire)
- Hématologie (ex : Anémie hémolytique auto-immune, Purpura thrombopénique immunologique)
- Endocrinologie (ex : insuffisance surrénalienne)
- Infections (ORL, pulmonaires...)
- Pneumologie (ex : Asthme, BPCO)
- Rhumatologie (ex : Polyarthrite rhumatoïde)
- Et autres : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, rejet de greffes, ect.

Les propriétés des corticoïdes et de la dexaméthasone peuvent profiter à la prise en charge du MAM et de l'OCHA malgré le fait que la rubrique « indications » du RCP de la dexaméthasone ne les mentionnent pas, ils sont donc prescrits hors AMM dans ce cadre et donc non remboursés.

5.1.2.2 Mécanismes d'actions

Les glucocorticoïdes synthétiques tels que la dexaméthasone possèdent un effet anti-inflammatoire principalement, en se fixant sur les récepteurs des glucocorticoïdes ce qui provoque une augmentation de la transcription de la lipocortine, de l'IL10 et de l'Ik β , des molécules anti-inflammatoires.

Il y a également un effet immunosuppresseur à forte dose, par diminution des lymphocytes circulants et de la production d'IFN- α et d'IL2 (54).

5.1.2.3 Posologies

Dans le cadre de la prévention du MAM et de l'OCHA, la WMS recommande une posologie de 2 mg toutes les 6h, ou 4 mg toutes les 12h.

Ce médicament n'est pas conseillé dans la population pédiatrique pour cette même indication (47).

5.1.2.4 Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables de la dexaméthasone concernent surtout les traitements à fortes doses ou sur de longues périodes (plusieurs semaines/mois), ce qui n'est pas le cas dans le cadre du MAM. On retrouve :

- Des effets métabolique (effet minéralocorticoïdes) : rétention hydrosodée, hypokaliémie, alcalose métabolique,
- Des effets glucocorticoïdes comme un syndrome cushingoïde, un effet diabétoène (par augmentation de la glycogénolyse, de la néoglucogénèse et de la résistance à l'insuline), une ostéoporose dite « cortisonique », une augmentation du catabolisme des protéines (musculaires et squelettiques) et une augmentation de l'absorption du calcium et de l'élimination du calcium et des phosphates,
- Une insuffisance corticosurrénalienne aiguë si arrêt brutal (insuffisance corticotrope par effet freinateur sur l'axe hypotallamo-hypophyso-surrénalien),
- Des troubles digestifs (gastrites, ulcères),
- Des effets neuropsychiatriques (à posologie élevée et chez les sujets âgés) : troubles de l'humeur et du comportement, euphorie, effet orexigène, insomnie, aggravation de l'épilepsie,
- Des effets oculaires (glaucome à angle ouvert, cataracte),
- Le possible développement d'infections (bactériennes/parasitaires/fongiques) favorisées par l'immunodépression cellulaire et humorale. Il faut donc surveiller la survenue de fièvre et y associer un anti-infectieux dans ce cas,
- Des effets hématologiques : neutrophilie, éosinopénie, lymphopénie, thrombocytose,
- Et enfin des effets gynécologiques comme des dysménorrhées ou une impuissance.

Il n'y a pas de contre-indications absolues à mentionner pour l'utilisation de corticoïdes.

Les précautions d'emploi se rapportent, pour les plus importantes dans le cadre du MAM, aux effets indésirables tels que les effets immunosuppresseurs et digestifs.

Les interactions médicamenteuses principales à relever ici concernent les médicaments hypokaliémisants tels que les diurétiques hypokaliémisants et les laxatifs stimulants par exemple, susceptibles d'être utilisés en milieu d'altitude. L'association à l'acide acétylsalicylique à des doses élevées (supérieures ou égales à 1g/prise et/ou 3g/j) est déconseillée car le risque hémorragique est favorisé avec l'utilisation des corticoïdes (54).

5.1.2.5 Efficacité en prévention du MAM et de l'OCHA

Une revue méta-analytique est parue en 2014. Elle porte sur 8 études dont les dates de publication sont comprises entre 1984 et 2011, ces études sont toutes des essais contrôlés randomisés comparant la dexaméthasone à un placebo en prophylaxie du MAM.

Elle comprenait au cumul 116 participants dans les groupes expérimentaux (placebo), 110 dans les groupes témoins (dexaméthasone), et les études testaient les doses de 8, 12 et 16 mg par jour. L'altitude atteinte était en moyenne de 4057 mètres (simulée en chambre hypobare ou réelle).

Les résultats obtenus démontrent une efficacité assez importante de la dexaméthasone dans la réduction de l'incidence du MAM. En effet, 70 cas de MAM (avec ou sans complication) pour les groupes expérimentaux ont été relevés, contre 32 dans les groupes témoins, soit une incidence d'environ 60,3% dans les groupes expérimentaux contre environ 29,1% dans les groupes témoins. L'odds ratio calculé pour la méta-analyse de ces études est de 6,03, ce qui signifie que les sujets sous placebo ont environ 6 fois plus de risques de développer un MAM que ceux sous dexaméthasone (55). En ce qui concerne la dose efficace, il semble que celle de 8 mg par jour convienne car les études statistiques ne mettent pas en évidence de relation de dose à effet pour les différentes posologies. La WMS la recommande donc.

5.1.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

5.1.3.1 Ibuprofène

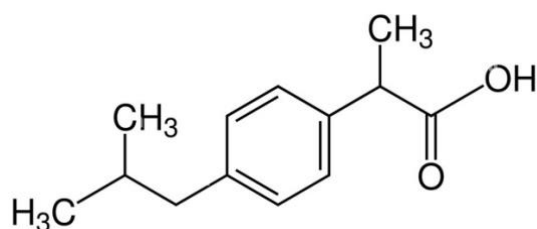


Figure 47 : Structure de l'ibuprofène (56)

La molécule d'ibuprofène est le chef de file de la famille des acides arylpropioniques dérivés des acides arylcarboxyliques (56).

Il est indiqué classiquement dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles, et de la crise de migraine avec ou sans aura (57).

Il agit par inhibition de la COX-1 constitutive (responsable de la majorité des effets indésirables) et de la COX-2 inductible qui produit les prostaglandines pro-inflammatoires.

L'ibuprofène possède donc des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques (54). Dans le MAM, il peut donc être utilisé pour réduire les céphalées, c'est d'ailleurs ce pour quoi la WMS le recommande, mais aussi pour agir sur la composante inflammatoire générée par l'hypoxie.

La posologie usuelle est de 400 mg/6h, avec un maximum de 3 par jour (54).

Ses effets indésirables sont assez nombreux, ils sont d'une part prostaglandines dépendants, avec des effets digestifs : gastrites/ulcères ± hémorragies, nausées. C'est pourquoi il est vivement conseillé de le prendre au milieu d'un repas. Un bronchospasme par augmentation des leucotriènes, une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (diminution des prostaglandines vasodilatatrices), une neurotoxicité (céphalées, vertiges, ototoxicité et troubles visuels), et enfin un risque infectieux par diminution prostaglandines nécessaires au recrutement des macrophages sont possibles également. D'autre part, il existe des effets non prostaglandines dépendants comme des effets cutanés avec une réaction d'hypersensibilité qui peut s'avérer bénigne (rash, urticaire) ou sévère (syndrome de Lyell/Steven-Johnson), hématologiques périphériques (thrombopénie donc risque hémorragique majoré avec effet anti-agrégant, anémie, leucopénie) et hépatiques (hépatite cytolitique et/ou cholestatique) (54).

Les contre-indications à la prise de cette molécule sont donc en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance rénale et hépatique sévère, d'ulcère gastro-duodéal en évolution, mais aussi d'une insuffisance cardiaque non contrôlée. En cas de grossesse, ce médicament est déconseillé tout au long de la gestation mais surtout au 6^{ème} mois, et également lors de l'allaitement. Il est aussi déconseillé aux enfants de moins de 15 ans (54).

Récemment, deux études prospectives randomisées réalisées en double aveugle contre un placebo démontrent l'efficacité de l'ibuprofène dans la prévention du MAM. La première, celle de Lipman et al en Californie fait participer 86 sujets qui se devaient d'être en bonne santé, résider à basse altitude et d'être capables de réaliser une randonnée d'intensité modérée en haute altitude. Les deux groupes Ibuprofène (44 sujets) et placebo (42 sujets) ne possédaient pas de différences dans les caractéristiques démographiques. Les sujets démarraient à 1240 m d'altitude à 8h, où la première administration d'ibuprofène et des mesures de saturation en oxygène ont été réalisées. Ils ont ensuite été conduits à 3545 m en voiture et ont reçu une seconde dose à 14h, puis ont effectué la randonnée de 4,3 km et 265 m de dénivelé positif (jusqu'à 3810 m) et reçu une autre dose d'ibuprofène à 20h. Des questionnaires s'appuyant sur le score de Lake Louise et de nouvelles mesures de la saturation en oxygène ont été réalisés le soir. Une dernière dose était administrée le lendemain matin. La posologie de l'ibuprofène était de 600 mg, plus élevée que dans les recommandations françaises de 400 mg par prise.

Les résultats sont les suivants : 19 MAM déclarés dans le groupe Ibuprofène (43%) et 29 (69%) dans le groupe placebo. Selon le score de Lake Louise, la sévérité du MAM était en moyenne de 3,2 dans le groupe Ibuprofène contre 4,4 dans le groupe placebo. Les résultats de cette étude démontrent bien une certaine efficacité de l'ibuprofène, avec une diminution de l'incidence et de la sévérité des symptômes (58).

La seconde étude de Guersch et al se déroulant à une altitude plus importante (d'environ 4300 à 4928 m), au Népal, met en évidence des résultats plus mitigés par rapport à l'efficacité de l'ibuprofène. Au départ de l'étude, il y avait 294 participants mais les données de seulement 183 sujets ont pu être analysées (perdus de vue ou protocole enfreint). Le groupe Ibuprofène n'était au final constitué que de 110 sujets, et le groupe placebo, 73 sujets.

Les résultats ont été obtenus en utilisant également le score de Lake Louise. L'incidence était de 33% dans le groupe placebo (24/73, dont 7 cas sévères soit un peu moins de 10%) et 23% dans le groupe Ibuprofène (25/110, dont 9 cas sévères soit environ 8%). L'incidence du MAM est donc moins élevée dans le groupe Ibuprofène mais la sévérité du MAM ne varie presque pas entre les deux groupes (59). Ces deux études nous apportent donc une preuve de l'efficacité de l'Ibuprofène dans la prévention du MAM, mais cependant limitée au vu des chiffres, et la sévérité des symptômes peu impactée.

5.1.3.2 Acide acétylsalicylique

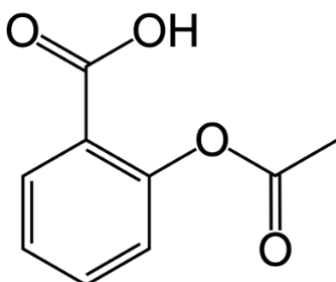


Figure 48 : Structure de l'acide acétylsalicylique (56)

L'acide acétylsalicylique présente habituellement un double emploi. À faible dose (entre 75 et 300 mg par jour), il est utilisé pour ses propriétés d'anti-agrégant plaquettaire, généralement en prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. À forte dose (1 g par prise 3 fois par jour maximum) et à l'instar de l'Ibuprofène, il est administré pour ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques, intéressantes donc également dans le cas du MAM.

Il possède une activité inhibitrice irréversible des COX plaquettaires, produisant une inhibition de la synthèse de thromboxane A₂ pro-agrégant, et des prostaglandines. Du fait de ce mécanisme d'action assez similaire, l'acide acétylsalicylique partage ses effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi avec ceux de l'Ibuprofène (54).

Son efficacité dans le cadre du MAM suit *de facto* cette logique. Une étude de Burtscher et al de 1998 réalisée en double aveugle a tenté de l'évaluer, en analysant aussi d'autres paramètres que les céphalées. Vingt-neuf volontaires ayant des antécédents de céphalées d'altitude ont été répartis au hasard en deux groupes : placebo (8 hommes, 6 femmes) et acide acétylsalicylique 320 mg (9 hommes, 6 femmes). Les doses étaient données toutes les 4h, la première une heure avant l'arrivée en altitude à 3840 m. Les paramètres évalués étaient les céphalées, par échelle à 4 points (aucunes, légères, modérées, fortes), la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la saturation du sang en oxygène, une heure avant, et à 3, 7, 10 et 19h après le début de l'étude. Les sujets devaient également réaliser un exercice physique de 2 minutes, à basse altitude puis entre 2 et 5h après l'arrivée en altitude pour évaluer son influence sur ces paramètres.

Sept sujets du groupe placebo ont perçu des céphalées (de légères à sévères) contre 1 seul dans le groupe médicament, et il a été observé que le développement des céphalées avait lieu à des niveaux de saturation en oxygène plus faibles dans le groupe médicament que le groupe placebo (83% pour le groupe médicament contre 88% pour le groupe placebo). La moyenne des différences de fréquence cardiaque à la fin du test d'effort du groupe médicament étaient également plus faibles pour le groupe médicament par rapport au groupe placebo. Dans le groupe placebo, le score maximum des céphalées était corrélé positivement avec la différence de fréquence cardiaque, et inversement corrélé avec les valeurs de saturations en oxygène après 3 heures en haute altitude (60).

La conclusion faite est que l'acide acétylsalicylique relève le seuil de déclenchement des céphalées, comme le montre les valeurs de tolérance de saturation plus basses mais n'améliore pas l'oxygénation, et est associé à une réponse cardiovasculaire moins élevée.

En comparaison de l'acétazolamide et de la dexaméthasone, les AINS ont donc un bénéfice bien moindre. De plus, on ne sait pas réellement dire s'ils accélèrent l'acclimatation ou masquent simplement les symptômes du MAM du fait qu'ils soient employés pour leurs propriétés anti-inflammatoires mais aussi anti-céphalalgiques, sans considérer leurs effets indésirables. Les AINS ne sont donc recommandés qu'en deuxième intention par la WMS, en cas d'intolérance à l'acétazolamide ou à la dexaméthasone (47).

5.1.4 Paracétamol

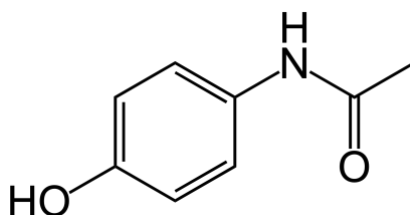


Figure 49 : Structure du paracétamol (61)

Largement utilisé, le Paracétamol (PARA-ACETyl-AMino-phénOL) est un antalgique de première intention dans de nombreux contextes pathologiques. Il existe sous des formes galéniques très variées (comprimé, gélule, poudre, solution buvable, injectable, suppositoire), et son association avec d'autres molécules comme les opiacés, la caféine, ou encore la vitamine C est courante. Malgré un mécanisme d'action non élucidé à ce jour, il est indiqué à tous les âges dans le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou des états fébriles. Une hypothèse évoque une action centrale et périphérique liée à une inhibition de la synthèse de prostaglandines. La posologie maximale chez l'adulte est de 1g toutes les 6h, et de 60 mg/kg/j en 4 prises espacées de 6h chez l'enfant (54,62).

C'est une molécule très bien tolérée, ses effets indésirables sont rares. On se doit néanmoins de rappeler que des réactions d'hypersensibilité sont toujours possibles (réaction cutanée, digestive, hématologique, anaphylactique, œdème de Quincke).

Le paracétamol peut également causer une toxicité hépatique, occasionnée lors d'un surdosage (ou d'un alcoolisme concomitant) en raison de ses propriétés pharmacocinétiques et de son métabolite intermédiaire toxique (le N-acétylbenzoquinone imine), qui est normalement tamponné par le glutathion, mais cette voie peut être saturée. Ces effets constituent donc également des contre-indications à la prise de cette molécule.

Des interactions médicamenteuses sont possibles avec les anti-vitamine K (risque d'augmentation de l'INR) et les médicaments présentant une toxicité hépatique.

La principale précaution d'emploi consiste à ne pas associer le paracétamol avec d'autres médicaments qui en contiennent (54,62).

Dans la prévention du MAM, son efficacité est prouvée. En effet, une étude récente menée par Kanaan et al, comparant l'efficacité du paracétamol à celle de l'ibuprofène le montre. L'essai a été randomisé et réalisé en double aveugle au Népal, il incluait 332 participants non népalais recrutés à Pêriche et Dingboche (4371 et 4410 m) sur le sentier menant au camp de base de l'Everest. Deux groupes ont été constitués : dans l'un, les sujets ont reçu du paracétamol à la dose de 1000 mg 3x/j et dans l'autre, une dose d'ibuprofène 600 mg 3x/j.

Parmi eux, les données de 225 participants répondant aux critères d'inclusion ont pu être analysées à leur arrivée à 4940 m à Lobuche. Le principal critère d'évaluation était l'incidence du MAM déterminé à l'aide du questionnaire du score de Lake Louise. Sur les 113 participants appartenant au groupe Paracétamol, 25 ont développé un MAM (environ 22%), contre 18 sur 112 sujets ayant été traités par l'ibuprofène (environ 16%). L'incidence combinée du MAM était donc de 19,1% (43 participants), soit 14% en dessous de l'incidence attendue chez des randonneurs non traités en se basant sur des chiffres d'études antérieures réalisées dans les mêmes conditions (63).

Même si l'incidence était légèrement inférieure dans le groupe Ibuprofène, nous pouvons tout de même conclure à une efficacité globalement équivalente.

La WMS ne recommande cependant pas le paracétamol dans la prévention du MAM, elle juge que les études réalisées ne fournissent pas assez de données (47). En effet, les études disponibles permettent de le comparer à d'autres études évaluant l'ibuprofène dans des conditions similaires, ou encore par rapport à des taux d'incidences chez des randonneurs non traités, mais aucune ne permet de le comparer directement à un groupe placebo.

5.1.5 Nifédipine (ADALATE®/CHRONADALATE®)

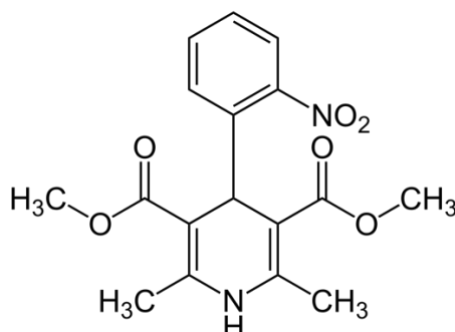


Figure 50 : Structure de la nifédipine (64)

La nifédipine fait partie de la classe des inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire, les dihydropyridines. C'est à ce jour la seule molécule de sa classe pour laquelle des données d'études sont disponibles dans le cadre des pathologies d'altitude.

5.1.5.1 Indications

Ses indications sont multiples et se précisent en fonction du dosage et de la forme galénique de la nifédipine.

En comprimé à libération immédiate (ADALATE® 10 mg), elle est indiquée dans l'angor spastique, dit de Prinzmetal, et dans l'angor stable, éventuellement en association avec un bêtabloquant, mais également dans le traitement symptomatique du syndrome de Raynaud.

La forme à libération prolongée dosée à 20 mg (ADALATE® LP 20 mg) possède une indication uniquement dans l'hypertension artérielle, comme la forme à libération prolongée dosée à 30 mg (CHRONADALATE® LP 30 mg), qui est aussi indiquée dans le traitement préventif de l'angor stable en association avec un bêtabloquant (65). C'est cette dernière forme qui est indiquée dans le cadre du MAM et plus précisément en prévention de sa forme compliquée qu'est l'OPHA, selon les recommandations de la WMS (47). Elle ne figure pas dans les indications de l'HAS, sa prescription médicale et sa délivrance hors AMM par le pharmacien sont donc possibles mais non remboursées par la sécurité sociale.

5.1.5.2 Mécanisme d'action

À faible concentration, les dihydropyridines et la nifédipine inhibent l'entrée des ions calcium dans les canaux calciques voltage dépendants de type L du muscle lisse vasculaire et à moindre degré du muscle cardiaque. Cela engendre une diminution du tonus vasculaire artériel donc une vasodilatation périphérique mais également coronarienne (66).

5.1.5.3 Posologie

Les posologies usuelles de la nifédipine diffèrent selon les formes évoquées, les indications et le profil du patient. Dans la prévention du MAM et de l'OPHA, et toujours selon la WMS, la recommandation est d'une dose de nifédipine 30 mg en forme à libération prolongée toutes les 12h (47).

5.1.5.4 Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables majeurs communs aux inhibiteurs calciques sont les effets liés à la vasodilatation comme les céphalées, le flush, l'hypotension, les vertiges, et les œdèmes périphériques. Des effets digestifs existent également comme des diarrhées, des nausées, une constipation, une dyspepsie et des atteintes hépatiques, et enfin, une hyperplasie gingivale réversible.

Les contre-indications à ce type de molécules sont l'hypersensibilité à celles-ci, un infarctus du myocarde datant de moins d'un mois, un angor instable, un choc cardiovasculaire avec une hypotension sévère. La nifédipine est aussi contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement. Son association avec un inhibiteur calcique à tropisme cardiaque tel que le diltiazem est contre-indiqué également du fait des risques de perturbation de son métabolisme hépatique et d'hypotension sévère, ainsi qu'avec la rifampicine, puissant inducteur enzymatique produisant une augmentation de son métabolisme.

Il convient d'être prudent dans le cas d'association avec des inhibiteurs enzymatiques également, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, mais aussi le pamplemousse, qui à l'inverse majorent sa concentration et ses effets indésirables (54,66).

5.1.5.5 Efficacité en prévention de l'OPHA

L'efficacité de la Nifédipine fût l'objet de l'étude de Bärtsch et al (67). Elle consistait en un essai randomisé en double aveugle contre placebo, comprenait 21 sujets avec des antécédents d'OPHA, 20 hommes et 1 femme d'âges équivalents et se déroulait dans les Alpes italiennes.

Les participants ont subi quelques examens médicaux tels que des examinations cliniques, échocardiographies, et mesure de la saturation à 490 m, l'étude a débuté à 1130 m. Ils sont montés de 1130 à 4559 m en 22h : de 1130 à 3200 m en remontées mécaniques, s'en suivait une marche d'1h30 jusqu'à 3611 m où ils ont bivouaqué, et la dernière partie de l'ascension a été réalisée à pied jusqu'à la cabane Reine Marguerite à 4559 m en 4h30. Ils sont ensuite restés plusieurs jours à cette altitude, où ils étaient libres de leurs activités s'ils en étaient capables.

Le groupe placebo se composait de 11 sujets, le groupe nifédipine 20 mg, 10, et dans chaque groupe, 6 avaient eu un seul antécédent d'OPHA, le reste plus d'un. Tous recevaient 1 dose toutes les 8h.

Les résultats ont révélé une incidence d'OPHA d'environ 64% dans le groupe placebo (7 sujets sur 11), contre 10% pour le groupe Nifédipine (1 seul sujet sur les 10).

En haut, la pression artérielle pulmonaire a été mesurée et s'est montrée très augmentée : 41 ± 8 mmHg chez les sujets du groupe nifédipine, davantage encore dans le groupe placebo avec 53 ± 16 mmHg.

Des mesures de la différence de pression partielle en oxygène entre les milieux alvéolaire et artériel ont également pu être réalisées pour les sujets ayant développé un OPHA. La différence était de $11,8 \pm 4,4$ mmHg dans le groupe placebo, $6,6 \pm 3,8$ mmHg pour celui du groupe nifédipine. Cette valeur est normalement comprise en 5 et 15 mmHg, et une élévation est le signe d'une inadéquation du rapport ventilation/perfusion.

La nifédipine, par son action réductrice de la pression artérielle pulmonaire, est donc très efficace en prévention de l'OPHA, en tous cas chez des sujets ayant des antécédents de cette pathologie. Malheureusement, aucune étude comprenant des sujets naïfs n'est renseignée dans la littérature scientifique, et la WMS précise que ce traitement n'est recommandé dans la prévention de cette pathologie que pour des sujets présentant une susceptibilité (47).

5.1.6 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5)

Plusieurs molécules composent cette classe thérapeutique et co-existent sur le marché : sildenafil, tadalafil, vardénafil, avanafil, udenafil (surtout en Asie), lodenafil (Amérique du sud). Leur indication la plus connue sous le nom « VIAGRA® » (Sildénafil) aujourd'hui concerne la dysfonction érectile, même si à l'origine, ces propriétés sont découvertes fortuitement. En effet, les recherches menées étaient destinées à trouver une nouvelle molécule pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'érection provoquée lors des essais cliniques n'était qu'un effet indésirable et a donc donné l'idée d'un double emploi. La dispensation de ces molécules en pharmacie d'officine (en ville) ne concerne maintenant que cette seconde indication. Leur efficacité dans l'HTAP avaient également fait ses preuves, mais leur utilisation dans cette indication concerne essentiellement le milieu hospitalier.

Pour le sildénafil et le tadalafil, nos molécules d'intérêt dans la prévention de l'OPHA, leurs différentes indications se distinguent par leur nom de marque : respectivement VIAGRA® et CIALIS® dans la dysfonction érectile, REVATIO® et ADCIRCA® dans le traitement de l'HTAP.

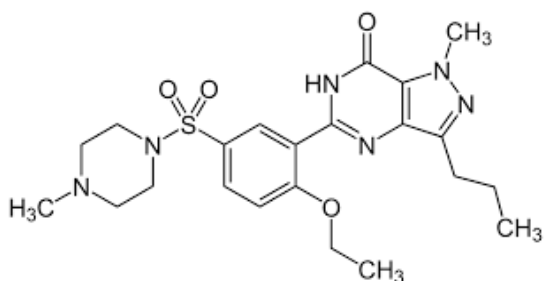


Figure 51 : Molécule du sildénafil (68)

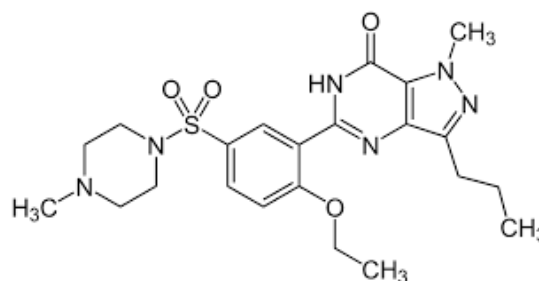


Figure 52 : Molécule du tadalafil (69)

5.1.6.1 Indication

Seule l'indication dans le traitement de l'HTAP sera détaillée ici. Les monographies de ces IPDE5 stipule : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort ». Cependant, la WMS ne le recommande pas en première intention, ces molécules ne sont à donner que lorsqu'il existe une contre-indication à la Nifédipine chez le sujet sensible à l'OPHA (47).

5.1.6.2 Mécanisme d'action

Sildénafil et tadalafil sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la phosphodiesterase de type 5, une enzyme dégradant la Guanosine MonoPhosphate cyclique (GMPc). Le GMPc est responsable de la libération de monoxyde d'azote qui provoque une vasodilatation ; donc, quand l'enzyme qui le dégrade est inhibée, la concentration du GMPc augmente dans les cellules musculaires lisses vasculaires et la libération de monoxyde d'azote aussi, provoquant une vasodilatation (70,71).

5.1.6.3 Posologie

En ce qui concerne l'HTAP, à titre informatif et chez l'adulte, les posologies sont de 40 mg de tadalafil en une prise par jour, ou 20 mg de sildénafil 3 fois par jour. Pour la prévention de l'OPHA, la WMS recommande 10 mg de tadalafil toutes les 12h, ou 50 mg de sildénafil toutes les 8h (47).

5.1.6.4 Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables de ces molécules sont assez nombreux ; les plus fréquents peuvent être infectieux (syndrome grippal, bronchite, sinusite, rhinite, gastro-entérite), hématologiques (anémie), des troubles métaboliques (rétention hydrique), psychiatriques (insomnie, anxiété), nerveux (céphalées), oculaires (hémorragie rétinienne, déficience visuelle, photophobie), des troubles respiratoires (épistaxis, toux, congestion nasale), gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien), cutanés (alopécie, érythème, sueurs nocturnes), musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, myalgies, douleurs dorsales), des vertiges, des rougeurs de la face, et de la fièvre.

Une hypersensibilité à ces molécules est évidemment possible et constitue une contre-indication à leur utilisation, comme chez les patients présentant une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN). Leur association avec d'autres médicaments dits « donneurs de monoxyde d'azote » et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (ex : riociguat) l'est également, en raison des effets hypotenseurs, ainsi qu'avec des inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir. Leur sécurité chez les populations insuffisantes hépatiques sévères, avec antécédents d'accidents ischémiques ou en cas d'hypotension sévère n'ayant pas fait l'objet d'études, une contre-indication s'applique également par le principe de précaution (70,71).

5.1.6.5 Efficacité en prévention de l'OPHA

Peu d'études très fiables sur ces molécules sont disponibles à l'heure actuelle, et celles présentées ne comportent que de faibles cohortes.

L'efficacité du tadalafil en comparaison à la dexaméthasone et à un placebo a fait l'objet d'une étude aux conditions similaires que pour la nifédipine d'ailleurs : 29 sujets avec antécédent d'OPHA, une ascension de 490 à 4559 m jusqu'à la cabane Reine Marguerite en moins de 24h, de 1100 à 3200 m en téléphérique, 1h30 à pied jusqu'à 3611 m, une nuit passée à cette altitude et reste de l'ascension le lendemain (72). Les participants sont ensuite restés deux nuits à 4559 m.

Les groupes constitués étaient :

- Placebo : 7 hommes et 2 femmes, âge moyen de 41 ans
- Tadalafil : 9 hommes et 1 femme, âge moyen de 46 ans, 10 mg toutes les 12 heures
- Dexaméthasone : 9 hommes et 1 femme, âge moyen de 44 ans, 8 mg toutes les 12 heures

Tous les participants avaient au moins un antécédent d'OPHA, certains jusqu'à 3, et 2 participants du groupe tadalafil ont dû être exclus de l'étude pour MAM sévère sans OPHA avant la première nuit à 4559 m.

À l'issue de cette étude, 7 participants sur 9 du groupe placebo ont développé un OPHA (soit une incidence de 78%), 1 sur 8 du groupe tadalafil (12,5 %), et aucun des 10 du groupe dexaméthasone. Un MAM était présent chez 8 des 9 sujets du groupe placebo, 8 des 10 composant le groupe tadalafil, et chez 3 des 10 du groupe dexaméthasone. Le MAM était déterminé à l'aide du score de Lake Louise (score >3), et les scores étaient d'ailleurs en moyenne plus élevés dans les groupes placebo et tadalafil que dans le groupe dexaméthasone, à l'instar de l'intensité des céphalées. Tous ceux qui présentaient un OPHA présentaient aussi un MAM.

À 4559 m, la pression artérielle pulmonaire systolique a augmenté pour tous les groupes, mais plus fortement dans le groupe placebo : en moyenne 28 mmHg contre 13 mmHg dans le groupe Tadalafil et 16 mmHg dans le groupe Dexaméthasone. La fréquence cardiaque a augmenté de façon significative dans les groupes placebo et tadalafil, pas chez le groupe dexaméthasone : environ 60 bpm de moyenne pour tous à 490 m, 88 bpm pour le groupe tadalafil et 86 bpm pour le groupe placebo à 4559 m. La pO₂ artérielle quant à elle était en moyenne plus importante dans les groupes dexaméthasone et tadalafil (38 et 48 mmHg) par rapport au groupe placebo (30 mmHg). Des prélèvements urinaires ont également été réalisés avant et après l'ascension pour mesurer les taux de GMPc excrétés, ils étaient supérieurs dans les groupes tadalafil et dexaméthasone par rapport au groupe placebo.

En conclusion, le tadalafil présente une réelle efficacité dans la diminution de la pression artérielle pulmonaire et par extension dans la prévention de l'OPHA, au même titre que la nifédipine, néanmoins ses effets indésirables et contre-indications doivent être pris en compte dans le choix de la prophylaxie. La nifédipine semble être tout de même une meilleure option de ce point de vue.

Zhao et al ont réalisé un essai randomisé et en double aveugle sildenafil contre placebo (73). Dix sujets masculins auxquels des cathéters cardiaques ont été posés pour mesurer la pression artérielle pulmonaire étaient inclus, ils recevaient soit 100 mg de Sildenafil soit un placebo 1 heure avant de respirer un mélange d'air à 11% d'oxygène pendant 30 minutes.

Une augmentation de 56% de la pression artérielle pulmonaire moyenne a été observée pour les participants placebo sous hypoxie (de 16 à 25 mmHg), elle était seulement de 12,5% dans le groupe sildenafil (de 16 à 18 mmHg). Il faut ajouter que la valeur de pression artérielle systémique n'a pas été affectée dans aucun des deux cas, ce qui montre l'effet sélectif sur la circulation pulmonaire.

Les résultats de ces études, malgré le nombre de participants, sont déjà probants et démontrent une efficacité certaine des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, même si pour la dernière étude, les conditions expérimentales ne sont pas forcément représentatives d'une expédition réelle en milieu d'altitude.

5.2 Traitements curatifs

5.2.1 Acétazolamide (DIAMOX®)

Une seule étude évaluant l'efficacité de l'acétazolamide en traitement curatif du MAM existe dans la littérature scientifique. Il s'agit d'un essai randomisé, réalisé en double aveugle contre placebo par Grissom et al en 1889, publié en 1992 (74). L'étude s'est déroulée en Alaska à 4200 mètres d'altitude dans la station de recherche du *Denali Medical Research Project*, sur 12 alpinistes atteints de MAM. Ils démarraient à 2100 mètres et atteignaient la station en 5 à 10 jours, avec un dénivelé positif quotidien compris entre 210 et 420 mètres. Leur MAM est apparu en moyenne 24 heures après leur arrivée, et a été déterminé par le score de Lake Louise. Les sujets ont été divisés en 2 groupes de 6, le groupe placebo (1 femme et 5 hommes, âge moyen de $38 \pm 2,7$ ans, 5 antécédents de MAM), et le groupe acétazolamide 250 mg (6 hommes, $29,5 \pm 5,8$ ans, 4 antécédents de MAM), ils recevaient une dose toutes les 8 heures. Plusieurs examens ont été pratiqués, notamment des mesures de la saturation artérielle en O₂, ainsi que de la pression partielle d'O₂ artérielle et alvéolaire.

Vingt-quatre heures après le début du traitement, 5 patients du groupe acétazolamide n'avaient plus de MAM, avec un score de Lake Louise en moyenne de $1,0 \pm 1,6$ (<2), tandis que tous les patients du groupe placebo en étaient encore atteints, ils obtenaient une moyenne de $2,5 \pm 0,8$. La différence de pression alvéolo-artérielle avait diminué pour le groupe acétazolamide, alors qu'elle augmentait dans le groupe placebo, elle a donc été corrélée positivement au score de Lake Louise par l'équipe de chercheurs. Le graphique de la figure 53 le montre.

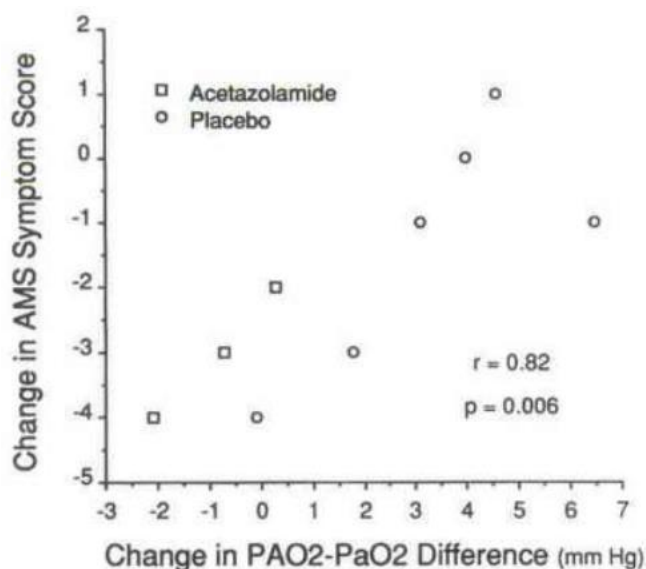


Figure 53 : Corrélation des variations de la différence de pressions partielles d'O₂ alvéolaire et artérielle et des variations du score de Lake Louise 24h après début du traitement par acétazolamide ou placebo (74)

En améliorant l'oxygénation du sang, l'acétazolamide, dans le traitement du MAM non compliqué, semble démontrer son efficacité dans cette étude malgré le fait que cette dernière ne réunisse à nouveau que peu de sujets. Les résultats confirment cependant l'utilité de cette molécule qui est utilisée de manière empirique depuis bon nombre d'années, c'est pourquoi la WMS la recommande tout de même fortement, malgré un faible niveau de preuves.

5.2.2 Dexaméthasone

La WMS recommande également la dexaméthasone pour le traitement du MAM et de l'OCHA (47). Pour cela, elle s'appuie entre-autre sur l'étude de Ferrazzini et al, un essai en double aveugle randomisé dexaméthasone contre placebo, qui a évalué l'efficacité de la dexaméthasone en traitement curatif (75).

Des alpinistes étaient recrutés à leur arrivée à 4559 mètres d'altitude à la cabane Marguerite, il fallait qu'ils aient prévu d'y passer la nuit, et qu'ils présentent des symptômes de MAM. Les volontaires devaient d'abord se reposer pendant 12 heures avant de répondre au questionnaire pour établir le score de Hackett. Les participants obtenant 3 points ou plus étaient sélectionnés, ceux qui ont présenté un OCHA ou un OPHA ont été évacués par hélicoptère (3 sujets). Des examens comme des mesures du poids, de la saturation artérielle, la ventilation minute, la capacité vitale forcée, le volume expiratoire maximal, et une photographie rétinienne pour mesurer la largeur des artères et des veines ont été réalisés. Les participants, au nombre de 35 ont été répartis aléatoirement en 2 groupes équivalents en termes d'âges, d'antécédents de MAM, et de vitesse d'ascension. Le groupe dexaméthasone, comportaient 2 femmes et 15 hommes avec un score de Hackett moyen de $5,4 \pm 1,7$, et le groupe placebo 5 femmes et 13 hommes, et un score moyen de $4,8 \pm 1$. Les doses de dexaméthasone délivrées étaient de 8 mg initialement, suivies de doses de 4 mg toutes les 6h.

Douze à 16 heures plus tard, les examens ont été répétés, les scores de Hackett sont passés à $1,3 \pm 2$ pour le groupe traité par la dexaméthasone, soit une variation de moins 4,1 points en moyenne. Pour 8 d'entre eux, tous les signes avaient disparu (score = 0), 2 n'ont signalé qu'une baisse d'un point. Ce score n'a pas évolué de manière significative dans le groupe placebo (-0,4 point) (figure 54).

Peu de variations franches des autres mesures ont été observées. La saturation du sang en oxygène a significativement augmenté dans le groupe dexaméthasone de 6,5% (de 75,5 à 82%), les variables spirométriques telles que la capacité vitale forcée et le volume expiratoire maximal par seconde ont légèrement mais significativement augmenté pour le groupe dexaméthasone par rapport au placebo.

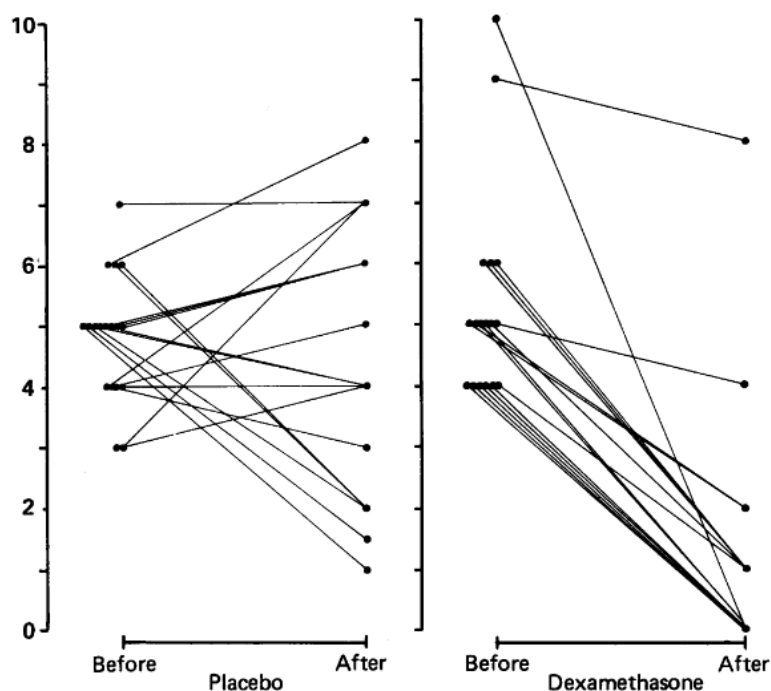


Figure 54 : Évolution des scores de Hackett dans les groupes placebo et Dexaméthasone (54)
« Before » signifie avant administration de la dose, « after » signifie après, 12 à 16h après dans le cas de l'étude.

Cette étude démontre donc que la dexaméthasone peut être efficace pour traiter un MAM déjà bien établi. L'hypothèse serait que la dexaméthasone réduirait l'œdème cérébral, ce qui expliquerait la diminution des symptômes cérébraux tels que les céphalées, et l'œdème interstitiel pulmonaire, qui expliquerait une plus grande saturation en oxygène du sang.

L'étude précise que les participants traités par dexaméthasone n'ont pas été assistés pour la descente ; en revanche, ce fût le cas pour plusieurs membres du groupe placebo.

L'OCHA faisant suite à un MAM sévère, la dexaméthasone est également recommandée pour son traitement par la WMS, même si aucune étude spécifique n'est à ce jour disponible. La gravité d'un OCHA ne cause aucune prise de risque comme dans le cas de cette étude dans laquelle les participants ont été rapidement évacués par hélicoptère. Les posologies mentionnées dans les recommandations de la WMS sont de 4 mg toutes les 6h pour le traitement du MAM, 8 mg en dose initiale suivi de 4 mg toutes les 6h pour celui de l'OCHA.

Dans le traitement de l'OPHA, aucune étude n'est disponible non plus concernant l'efficacité de la dexaméthasone : elle serait utilisée en pratique malgré l'absence de données collectées en conditions réelles.

5.2.3 Nifédipine

L'efficacité de la nifédipine en traitement de l'OPHA a été étudiée dans un essai clinique mené par Oelz et al en 1989 (76). Les 6 participants, des hommes de 27 à 51 ans, participaient déjà à une autre étude prospective incluant 23 sujets sur la physiopathologie du MAM. Les conditions d'ascension étaient exactement les mêmes que dans l'étude de la nifédipine administrée en traitement préventif (partie 5.1.5.5), et l'arrivée était toujours la cabane Marguerite à 4559 mètres. Sur les 23 sujets, 6 ont donc déclaré un OPHA dans les 12 à 36 heures, et remplissaient les conditions d'inclusion : un score de Hackett supérieur à 3, un gradient alvéolo-artériel d'O₂ (noté AaDO₂) supérieur à 10 mmHg, et une preuve radiographique d'OPHA. Sur ces 6 sujets, 5 d'entre eux avaient au moins un antécédant d'OPHA documenté par radiologie au cours des 4 dernières années.

Après consentement éclairé, une première dose de 10 mg de nifédipine sublingual puis une seconde de 20 mg à libération prolongée leur ont été administrées, et si la pression artérielle systolique ne diminuait pas d'au moins 10 mmHg dans les 10 minutes, une troisième dose de 10 mg était administrée après 15 minutes. Ils recevaient ensuite 20 mg de nifédipine à libération prolongée toutes les 6 heures durant le reste du séjour, où ils participaient à des activités d'alpinisme en fonction de leurs capacités.

Des mesures diverses ont été effectuées avant, puis 1 heure, entre 12 et 18 heures, et entre 24 et 42 heures après le début du traitement (voir tableau 5). Les valeurs de pression artérielle pulmonaire (PAP) ont été obtenues par échographie cardiaque en évaluant le gradient de pression entre l'atrium et le ventricule droit, le gradient alvéolo-artériel (noté AaDO₂) par prélèvements d'air expiré et de sang artériel simultanés. Des radiographies thoraciques ont également été réalisées lors des deux derniers examens.

Les valeurs contrôles de référence, ont été obtenues auprès de 14 hommes de moyenne d'âge équivalente qui participaient à l'étude prospective 18 heures après l'arrivée à la cabane Marguerite, ils ne présentaient aucune preuve radiologique d'OPHA.

Les résultats des mesures sont présentés dans le tableau suivant (tableau 5) :

	Contrôle	OPHA			
		Avant traitement	Pendant traitement		
			1 h	12-18 h	24-42 h
Score de Hackett (nb de points)	3,4 ± 1,7	9,2 ± 1,6	5,7 ± 1,8	2,5 ± 0,8	3,0 ± 1,5
FC (bpm)	77 ± 17	100 ± 9	103 ± 12	101 ± 9	94 ± 6
PAS/PAD (mmHg)	135/81	131/78	119/73	123/72	128/70
PAP (mmHg)	63,5 ± 14,9	133,7 ± 19,8	73,7 ± 13,8	58,2 ± 5,0	65,5 ± 11,7
SaO ₂ (%)	80,7 ± 5,3	65,5 ± 11,0	73,4 ± 11,3	68,9 ± 8,1	68,9 ± 7,5
AaDO ₂ (mmHg)	1,9 ± 3,7	13,0 ± 2,9	9,0 ± 2,8	6,3 ± 2,5	6,6 ± 3,6

Tableau 5 : Résultats des mesures des groupes contrôle et OPHA avant et pendant traitement par nifédipine (76)

Dans le groupe OPHA, tous les participants avaient signalé un essoufflement et/ou une pression thoracique avant la prise de nifédipine, et leurs symptômes ont été soulagés en moins d'une heure ; de plus, aucun n'a ressenti d'effets indésirables.

On note un score de Hackett nettement diminué dans le groupe OPHA après 24 à 42 heures de traitement (9,2 contre 3 points en moyenne). Les pressions artérielles pulmonaires, dont la moyenne du groupe OPHA avant traitement représentait le double de celle du groupe contrôle (133,7 contre 63,5), sont même devenues équivalentes 24 à 42 heures après le début du traitement pour le groupe OPHA. Le gradient alvéolo-artériel, fortement augmenté dans le groupe OPHA avant le début du traitement par rapport au groupe contrôle s'est vu également être réduit de moitié après 12h à 18h, mais n'atteignait pas les valeurs du groupe contrôle. L'hypoxémie, évaluée par la saturation en O₂, se montrait plus marquée dans le groupe OPHA par rapport au groupe contrôle. La saturation s'est améliorée significativement au cours du traitement, restant tout de même inférieure d'environ 11% après 24 à 42 heures dans le groupe OPHA par rapport au groupe contrôle. Enfin, les radiographies thoraciques ont mis en évidence une régression de l'œdème pulmonaire alvéolaire et interstitiel au bout de 24 à 42 heures pour les sujets OPHA.

Les valeurs de fréquence cardiaque (FC) et de pression artérielle (PAS/PAD) n'ont quant à elle pas varié de façon significative au cours de l'étude.

La nifédipine présente donc une efficacité dans le traitement de l'OPHA ; elle permet de nettement réduire la PAP, l'œdème pulmonaire et les symptômes associés comme la pression thoracique et les difficultés respiratoires, ainsi que d'améliorer l'hypoxémie. Néanmoins, il est précisé à la fin de l'étude qu'elle doit être utilisée pour améliorer le pronostic de l'OPHA quand la descente n'est pas immédiatement possible, et non pour autoriser la poursuite de l'ascension.

5.2.4 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les IPDE5 permettent également de traiter l'OPHA, bien qu'aucune étude clinique en milieu d'altitude ne soit parue dans un contexte d'altitude et spécifiquement, pour cette classe médicamenteuse.

Un article de 2010, publié par Maggiorini, fait référence à certaines études réalisées en laboratoire en conditions d'hypoxie normoxiques et hypobariques, dans lesquelles les IPDE5 montrent bien une diminution de la pression artérielle pulmonaire.

Les propriétés vasodilatatrices pulmonaires des IPDE5, leur faculté à diminuer la pression artérielle pulmonaire et les résultats des études en prévention de l'OPHA donnent une perspective encourageante pour le traitement de l'OPHA (72). Malgré le manque de données d'efficacité, la WMS les recommande donc tout de même, mais seulement en dernière intention. En effet, elle conseille de ne les utiliser uniquement si la redescente n'est pas possible immédiatement, une supplémentation en oxygène, un traitement par sac de recompression, ou un traitement par nifédipine ne peut être mis en place pour traiter cet OPHA (47).

5.2.5 Oxygénothérapie

Elle se présente comme une solution logique à la diminution de la disponibilité de l'oxygène de l'air, l'oxygénothérapie peut être envisagée en altitude.

L'oxygène médical se présente sous deux formes (gazeuse ou liquide). Pour une utilisation portable, c'est la forme gazeuse qui convient le mieux. L'oxygène est stocké dans des bouteilles métalliques encore appelées « obus », comprimé à une pression de 200 bars. Un manodétendeur est présent (intégré directement à la bouteille ou non) pour permettre son administration, en détendant la pression de 200 à 4,8 bars. Leur contenance peut aller de 2 à 50 litres. Les bouteilles utilisées dans le cas d'ascension en altitude sont évidemment les plus petites : contenance 2 litres d'oxygène comprimé, ce qui correspond à environ 400 litres d'oxygène non comprimé.

Des règles strictes de conservation et de manipulation des bouteilles sont à appliquer pour la sécurité d'utilisation ; il faut également mentionner le risque d'incendie et les dangers associés à une détérioration de la bouteille (77). Ces risques, sans évoquer la question de la logistique, font que l'oxygénothérapie n'est pas une solution simple à mettre en place en milieu extérieur.

L'oxygène est généralement plutôt utilisée en milieu hospitalier, et sert à corriger les hypoxies d'étiologies diverses qui nécessitent une oxygénothérapie normobare ou hyperbare, alimenter les respirateurs en anesthésie/réanimation, traiter les crises d'algies vasculaires de la face, mais également en tant que vecteur pour l'administration de certains principes actifs en inhalation par nébuliseur (78).

La WMS ne recommande l'utilisation de l'oxygène dans un contexte d'hypoxie d'altitude seulement si la descente est indiquée mais impossible, ou pendant la descente pour des personnes gravement atteintes, que ce soit par l'OCHA ou l'OPHA (47).

Sa « posologie » est déterminée en fonction de la mesure de la saturation en oxygène du sang (SaO_2). Il faut viser un débit, exprimé en litres par minute, satisfaisant une SaO_2 supérieure à 90% plutôt qu'une fraction inspirée (FiO_2) précise, car elle peut varier considérablement selon les dispositifs utilisés (canules, masques). De plus, cette administration d'oxygène doit se faire préférentiellement de manière continue, et non pulsatile à haut débit : une administration de 1 à 2 L/min pendant environ 2 heures procure un bénéfice nettement plus important.

5.2.6 Caisson hyperbare

Le caisson hyperbare est un dispositif médical gonflable et étanche qui permet d'augmenter la pression autour d'une personne pour simuler les conditions atmosphériques d'une altitude inférieure, de façon à atténuer la symptomatologie d'un MAM sévère et de ses complications. Il est conçu pour être utilisé sur le terrain et transporté facilement, loin des structures médicales fixes. Plusieurs marques fabriquent ce genre de dispositif, la figure 55 illustre celui de la marque CERTEC®, une des plus répandues.



Figure 55 : Caisson hyperbare CERTEC® (30)

Concernant son utilisation, une fois le caisson déplié et ouvert, le patient doit être allongé confortablement à l'intérieur. Il faudra donc veiller à se placer sur un terrain le plus adéquat et éventuellement arrimer le caisson à l'aide de sangles, car après avoir fermé le caisson et commencé à gonfler l'intérieur avec une pompe, le patient doit y rester 1 à 2 heures selon son état. Pour éviter un inconfort au niveau des oreilles du patient, il ne faut pas gonfler le dispositif trop vite, lui laisser le temps de déglutir pour équilibrer les pressions et éventuellement lui donner quelque chose à sucer ou à mâcher comme un bonbon ou un chewing-gum. Il faudra prendre les mêmes précautions au moment de dégonfler le caisson. La pression maximale pouvant être atteinte est de 220 mbar (220 hPa), un manomètre est présent sur le caisson pour la contrôler. Par ailleurs, une pression de 220 mbar permet de simuler une descente d'environ 2500 mètres d'altitude. Une fois la pression voulue atteinte, il faut donner 5 coups de pompe toutes les minutes pour renouveler l'air à l'intérieur.

À l'instar de l'oxygénothérapie, le caisson n'est pas à utiliser dans toutes les situations. La WMS ne recommande son utilisation que lorsque la descente n'est pas immédiatement possible, ou que l'oxygène supplémentaire n'est pas disponible, et ce, pour des sujets expérimentant un MAM sévère, un OCHA ou un OPHA (30,47).

Son efficacité fût l'objet d'une étude de Bärtsch et al (79). Le lieu d'expérimentation est encore une fois le laboratoire de recherche de la cabane Reine Marguerite dans les Alpes italiennes, à 4559 mètres d'altitude. Pour donner un ordre d'idée, à cette hauteur, la pression atmosphérique est d'environ 440 mmHg, soit environ 587 mbar ou hPa. Rappelons qu'elle est de 760 mmHg ou 1013,25 hPa ou mbar au niveau de la mer. Les sujets recrutés pour l'étude présentaient des symptômes de céphalées associés à au moins un symptôme de MAM, à l'exclusion de ceux présentant des signes cliniques d'OPHA, ou encore qui avaient eu recours à un traitement comme l'acétazolamide ou la nifédipine.

Deux valeurs de pressions ont été testées dans cette étude : 20 mbar (10 sujets) et 193 mbar (18 sujets), cachées aux participants, et un groupe où les participants étaient simplement mis au repos, hors d'un sac, ils servaient de témoin (10 sujets). Une pression de 20 mbar correspond à une descente simulée d'environ 230 m, 193 mbar équivaut environ à 2200 m.

Des scores d'évaluation du MAM et des mesures de la saturation artérielle en oxygène ont été relevés 15 minutes avant et 12 heures après le traitement ou repos. Le score était établi sur la base de la présence de signes cliniques du MAM. Un point était attribué pour chacun des éléments suivants : céphalées, nausées, vertiges, insomnie, et œdème facial ; et 2 points pour chacun de ces éléments : céphalées résistantes aux antalgiques légers pris au cours des 12 dernières heures, nausées avec vomissements, et ataxie. Un second score était utilisé, celui de l'AMS-C, c'est un score destiné à évaluer la présence d'un MAM, en s'appuyant sur des symptômes évocateurs d'une hypoxie cérébrale (C pour « *cerebral* »).

Les groupes ne différaient pas significativement selon l'âge, le nombre de jours passés au-dessus de 2000 m, le nombre d'heures passées à 4559 m, la prise d'antalgiques, le nombre de fumeurs (9 au total), et le nombre de sujet ayant consommé de l'alcool au cours des 24 heures précédentes (en quantité modérée). Des râles crépitants avaient été observés chez 5 sujets sans autres signes cliniques en faveur de l'OPHA, ils étaient également répartis entre les 3 groupes.

Résultats des mesures		193 mbar	20 mbar	Repos seul
Score clinique moyen	Avant traitement	4,1	4,3	4,5
	Après traitement	1,4	2,7	2,7
	12h après traitement	2,5	3,1	2,3
Score AMS-C moyen	Avant traitement	1,88	1,60	1,42
	Après traitement	0,81	1,13	1,20
	12h après traitement	1,02	1,36	0,92
SaO ₂ moyenne (%)	Avant traitement	71	72	70
	Pendant traitement	90	71	68
	Après traitement	72	74	74

Tableau 6 : Résultats des mesures des scores et saturation artérielle en oxygène à différents moments du traitement par caisson hyperbare à 193 mbar, 20 mbar et repos seul (79)

Nous pouvons noter que les scores, et les valeurs de saturation en oxygène avant traitement sont équivalents. Pendant le traitement, la saturation en oxygène n'a augmenté que dans le groupe 193 mbar, pour revenir à sa valeur d'origine après. Le score clinique quant à lui a diminué significativement dans les 3 groupes après traitement, de manière plus importante pour le groupe à 193 mbar que pour le groupe 20 mbar, lui-même plus que le groupe repos. L'AMS-C n'a diminué significativement que pour les groupes 193 et 20 mbar. Dans les 12 heures après, 58 à 80% des participants ont eu recours aux médicaments (antalgiques légers, antiémétiques), une utilisation moindre non significative a cependant été relevée dans le groupe traité à 193 mbar.

Ces résultats montrent bien une efficacité supérieure du traitement à 193 mbar comparé au groupe traité à une pression de 20 mbar, qui peut être considéré comme un traitement contrôle/placebo au regard des résultats des scores et de la saturation obtenus vis-à-vis de ceux du groupe repos.

Les effets bénéfiques à court terme observés peuvent être attribués à une amélioration de l'oxygénation ; cependant, aucun effet bénéfique significatif à long terme attribuable au caisson hyperbare n'a pu être observé. Les améliorations de symptômes du MAM après 12 heures reflètent principalement l'effet des médicaments et de l'évolution naturelle de la pathologie.

La saturation en oxygène est inversement corrélée à la gravité du MAM. L'inhalation d'air enrichi en O₂ permet cette amélioration des symptômes, qu'elle soit obtenue par oxygénothérapie ou traitement hyperbare comparablement.

L'amélioration rapide des symptômes du MAM permettent de reconnaître l'efficacité du caisson hyperbare lors de son utilisation à une pression suffisante, et de le recommander pour faciliter, et non retarder, la descente.

5.3 Nouvelles pistes et alternatives préventives

Des alternatives aux traitements présentés précédemment existent en matière de prévention du MAM et de ses complications. Ces alternatives ne sont pas recommandées, car elles ne sont pas encore étayées par suffisamment de données collectées lors d'essais cliniques, mais la WMS les évoque tout de même dans son article (47). Cette partie recense quelques-unes : médicaments à base de plantes, alternatives naturelles, mais également quelques médicaments traditionnels qui peuvent constituer de nouvelles pistes en vertu de leurs possibles actions dans la physiopathologie des maladies d'altitude. Nous le rappelons, cette physiopathologie reste à éclaircir pleinement, mais les recherches portant sur l'efficacité de nouvelles molécules participent à en découvrir davantage sur cette physiopathologie.

Nous nous contenterons dans cette partie de développer rapidement certaines des plus intéressantes de ces alternatives et d'en énoncer simplement d'autres.

5.3.1 Antagonistes des récepteurs à l'endothéline

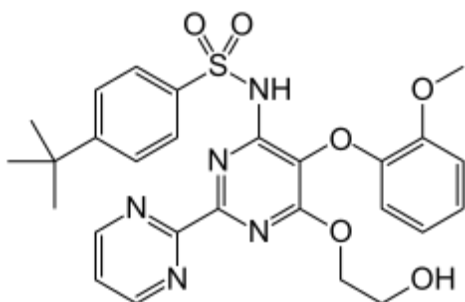


Figure 56 : Molécule du bosentan (80)

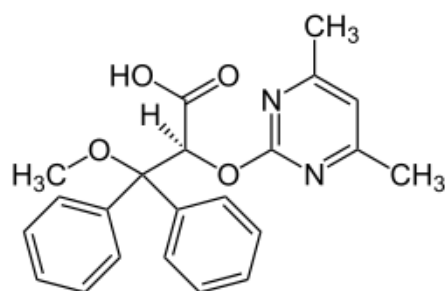


Figure 57 : Molécule de l'ambrisentan (81)

La classe des antagonistes des récepteurs à l'endothéline, évoqués en partie 2.2.2.7. de ce travail, constitue une piste dans le traitement de l'OPHA.

Le Bosentan, qui possède une action antagoniste mixte sur les récepteurs ET_A et ET_B, permet une diminution des résistances pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer le rythme cardiaque.

L'ambrisentan quant à lui, possède une sélectivité 4000 fois plus élevée sur le récepteur ET_A que sur le récepteur ET_B : cela permet de respecter la production de substances vasodilatatrices médiée par ET_B.

Aucune étude n'est encore disponible sur l'efficacité du bosentan et de l'ambrisentan dans la prévention de l'OPHA, mais une étude a permis de mettre en évidence le rôle de l'endothéline-1 dans la physiopathologie du MAM et de l'OPHA en se servant du bosentan. Il a été montré que cette molécule faisait bien baisser la pression artérielle pulmonaire induite par l'hypoxie, une légère augmentation de la saturation en oxygène a également été observée dans le groupe bosentan par rapport au groupe placebo. Cependant une diminution de la diurèse a été relevée, chose qui favorise la survenue du MAM et de ses complications (82).

Ces molécules peuvent tout à fait représenter une piste sérieuse. Il faudrait que des essais cliniques dédiés à l'évaluation de leur efficacité soient mis en place, en gardant à l'esprit aussi que ces molécules comportent beaucoup d'effets indésirables fréquents et graves : anémie, réactions d'hypersensibilité, atteinte hépatique, etc. D'autres effets indésirables peuvent potentiellement accentuer la gravité du MAM, tels que les céphalées, les œdèmes et la rétention hydrosodée.

5.3.2 Salmétérol

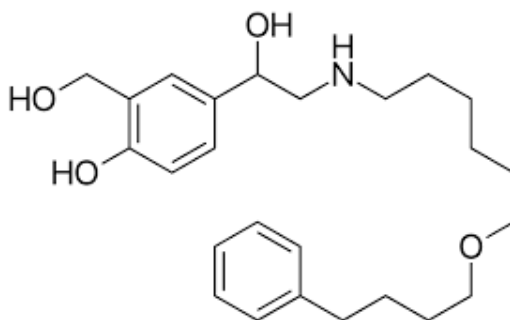


Figure 58 : Molécule du salmétérol (83)

Autre molécule employée en pneumologie, dans le traitement symptomatique de pathologies chroniques comme l'asthme et la BPCO, le salmétérol est un agoniste des récepteurs bêta-2 adrénergique bronchiques de longue durée d'action. Il permet, une fois inhalé, d'induire une bronchodilatation.

Ce ne serait pas son seul effet, et d'ailleurs, ce mécanisme d'action n'est pas concerné dans l'étude de Sartori et al, qui tente d'évaluer l'efficacité de cette molécule dans la prévention de l'OPHA. Les chercheurs se sont penchés sur un autre mécanisme d'action qu'aurait le salmétérol, à une posologie importante (125 µg/12h) : un effet d'amélioration de la clairance du liquide alvéolaire (84).

Dans les rappels effectués au début de ce travail, nous avons présenté les forces de Starling, régissant les échanges liquidiens au sein du poumon. Le mécanisme secondaire du salmétérol participerait à ces échanges : l'entrée de sodium dans le pneumocyte de type II grâce à des canaux ioniques sensibles à l'amiloride serait favorisée par la molécule de salmétérol. Ce sodium passerait ensuite dans le milieu interstitiel par la membrane basolatérale grâce à la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, ce qui créerait un gradient osmotique par transport vectoriel transépithélial, autrement dit l'eau suivrait le mouvement du sodium vers le milieu interstitiel, permettant ainsi son élimination par la circulation sanguine.

Le salmétérol permettrait donc par ce biais de diminuer l'œdème pulmonaire, ce qui lui donne un intérêt dans la prise en charge préventive de l'OPHA. Les résultats de l'étude montrent d'ailleurs une diminution de près de 40% de l'incidence de l'OPHA dans le groupe salmétérol par rapport au groupe placebo, mais la survenue d'effets indésirables tels que la tachycardie et les tremblements ainsi que le manque de données cliniques supplémentaires nuancent ses atouts. La WMS n'a donc pas approuvé la recommandation de son utilisation dans la stratégie de prévention de l'OPHA, ni en traitement, malgré une possible utilisation relatée dans la littérature scientifique (47).

5.3.3 Budésonide inhalé

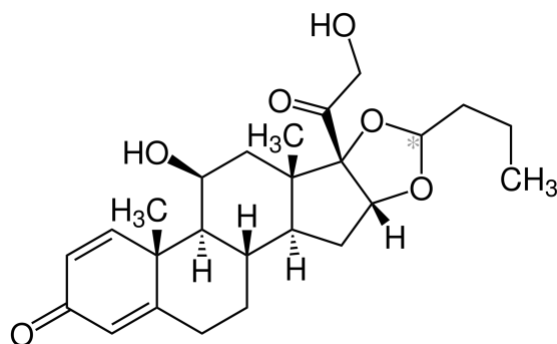


Figure 59 : Molécule du budésonide (85)

Le budésonide est un glucocorticoïde utilisé par voie inhalée, il est utilisé pour son action anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique et est indiqué dans le traitement de fond de l'asthme persistant. Le médicament peut se présenter sous forme d'unidoses qui s'administrent à l'aide d'un appareil aérosol par nébulisation, sous forme d'inhalateur pressurisé ou à poudre sèche.

Les études disponibles et mentionnées par la WMS concernant son efficacité dans la prévention du MAM présentent des résultats contrastés.

Celle de Zheng et al datant de 2014 et celle de Chen et al de 2015 avançaient des résultats très encourageants (86,87). Toutes deux évaluaient l'efficacité du budésonide contre un placebo et à d'autres molécules comme la dexaméthasone pour la première et à un agoniste bêta-2 par voie orale et une association de budésonide et formotérol pour la seconde. Les conditions d'ascension sont similaires avec une ascension passive de 400 et 500 à 3900 et 3700 mètres, en une fois. Les traitements étaient débutés 1 jour avant le début de l'ascension pour la première, 2 jours avant pour la seconde. Les résultats obtenus avec le budésonide étaient équivalents entre les deux études, en considérant des paramètres comme l'incidence du MAM, qui diminuait de plus de moitié par rapport au placebo, la fréquence cardiaque, qui avait une tendance à la baisse, à l'inverse de la saturation en oxygène du sang, qui était augmentée dans les premières heures après le début d'exposition à l'altitude. Cependant, peu d'améliorations des données spirométriques ont été notées.

Les conclusions de la première étude furent que le budésonide peut prévenir le MAM mais la deuxième étude nuance davantage en disant que l'amélioration de l'incidence semble plutôt être liée à une augmentation de l'oxygénation sanguine plutôt qu'à une modification de la fonction pulmonaire. Il faut également évoquer les limites méthodologiques que présentent ces études comme le moment d'évaluation du MAM, le nombre de participants, qui amène à ne pas se fier totalement à ces résultats.

Les recherches plus récentes sur cette molécule n'ont cependant pas réussi à obtenir des résultats similaires. L'étude de Lipman et al de 2018 pour ne citer qu'elle, conclut à une inefficacité du budésonide. Elle le compare à l'acétazolamide et un placebo, mais cette fois ci à l'occasion d'une ascension active de 1240 à 3810 mètres sur 4 heures de temps. Les résultats présentent des données proches pour les groupes budésonide et placebo par rapport au groupe acétazolamide concernant l'incidence du MAM et des formes sévères, significativement plus faible pour les sujets traités à l'acétazolamide (88).

La WMS ne recommande donc pas le budésonide en prophylaxie du MAM, au vu des résultats non concordants des différentes études publiées dans la littérature scientifique (47). Cette molécule ne reste pour l'instant qu'une piste à creuser.

5.3.4 Feuilles de coca

Le cocaier, de son nom scientifique *Erythroxylum coca*, est une plante très présente en Amérique du sud. La mastication de ses feuilles, le thé de coca, et d'autres produits dérivés sont utilisés par les populations locales notamment des Andes depuis plus de 3000 ans, et fréquemment recommandés aux voyageurs pour le soulagement supposé des symptômes du MAM. Cet arbuste contient de nombreux composants dont un alcaloïde stimulant bien connu, la cocaïne. Il agit biologiquement en inhibant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, et possède une action sur une grande part des systèmes organiques et fonctions biologiques (psychologique, neurologique, cardiaque, rénal, pulmonaire, etc.).

Un certain nombre d'études, résumées dans une revue médicale de l'*Indian journal of clinical biochemistry*, ont tenté d'évaluer les effets et l'efficacité de la mastication des feuilles de coca dans les conditions d'altitude (hypoxie, efforts physiques) en prévention du MAM (89). Plusieurs paramètres étaient évalués comme la fréquence cardiaque, des paramètres ventilatoires, la consommation d'oxygène, la saturation en oxygène du sang, ou encore la régulation hormonale des fluides. Peu de variations ont été observées entre les groupes expérimentaux et contrôles. Seule la fréquence cardiaque pouvait être significativement plus élevée, et il a été mentionné une influence sur l'homéostasie du glucose, avec une tendance à l'hypoglycémie. D'autres paramètres plus subjectifs ont pu être observés également comme la tolérance à l'effort, l'amélioration de l'humeur ou encore une plus grande énergie. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au cours de ces études, ni de mentions d'abandons de participants. En général, peu ont ressenti des effets notables pour ceux ayant consommé les feuilles de coca.

On ignore donc pourquoi une majorité de touristes randonneurs, certainement peu informés des dangers liés à la haute altitude, ont recours à cette méthode naturelle plutôt qu'aux médicaments synthétiques ayant fait leurs preuves, du moins dans les Andes. Cela est peut-être lié à l'influence de la population locale sur cette population extérieure, et il faut bien dire qu'il est plus facile de se procurer ces feuilles sur les lieux de destination que des médicaments sur ordonnance.

Malgré des modifications physiologiques modestes, la consommation de cette plante est une pratique vénérée depuis des milliers d'années par les peuples andins, il est donc raisonnable de penser qu'il puisse exister un avantage fonctionnel. Cependant des recherches supplémentaires sont nécessaires. La WMS les incluent dans les « autres options », et spécifie que cette méthode de doit pas se substituer aux mesures préventives établies sur la base de données cliniques et mentionnées dans ses recommandations (47).

5.3.5 *Ginkgo Biloba*

Le Ginkgo est un arbre de grande taille qui pousse à peu près partout dans le monde. La feuille est la partie la plus utilisée de cette plante car elle contient les principaux composés actifs. Malgré un mécanisme d'action précis non connu, des médicaments et de nombreux compléments alimentaires issus de cette plante existent sur le marché. Sa principale indication concerne la lutte contre certains troubles cognitifs chez le sujet âgé, en particulier les troubles de la mémoire. Le Ginkgo possède des effets antioxydants, fluidifiants, et vasodilatateurs artériels qui mettraient en jeu le monoxyde d'azote (NO), propriétés intéressantes vis-à-vis de la physiopathologie du MAM (90). L'opinion sur l'efficacité de cette plante en prévention du MAM est, à l'instar des feuilles de coca, divisée. Plusieurs études présentent des résultats négatifs, comme celle de Chow et al, qui compare le Ginkgo à l'acétazolamide et à un placebo. Dans cette étude, des sujets non acclimatés sont conduits à 3800 mètres d'altitude pendant 24 heures, et l'incidence est évaluée par le score de Lake Louise. Ce score était significativement plus faible pour le groupe acétazolamide par rapport au groupe placebo, aucune différence pour le groupe Ginkgo. L'incidence du MAM (score > 3) a suivi la même logique, plus faible dans le groupe acétazolamide, équivalente dans les groupes Ginkgo et placebo (91).

D'autre part, une étude de Moraga et al témoigne d'une grande efficacité du Ginkgo par rapport à un placebo et même à l'acétazolamide. Le principal critère évalué dans cette étude était aussi le score de Lake-Louise, qui permettait également de déduire l'incidence du MAM. Les sujets étaient transportés à 3696 m d'altitude, mais commençaient le traitement 24 heures avant l'ascension cette fois-ci, et le score du MAM était évalué d'abord au niveau de la mer puis durant le séjour de 3 jours en altitude. Les résultats ne montraient pas d'augmentation significative du score de Lake-Louise moyen et de l'incidence du MAM dans le groupe Ginkgo, qui restait à 0%. Dans les groupes placebo et acétazolamide, le score de Lake-Louise moyen augmente, et les incidences relevées sont respectivement de 56% et 36% (92).

Il est mentionné d'autres études dans l'article de cette étude, relatant également l'efficacité du Ginkgo, mais les chercheurs insistent néanmoins sur un début de traitement plusieurs jours avant le début de l'exposition aux conditions d'altitude pour maximiser son efficacité.

Devant ces discordances la WMS ne prononce pas de recommandation pour ce traitement, rappelle que l'Acétazolamide reste la référence, que l'utilisation du Ginkgo chez des personnes sous anticoagulants doit être prudente, et qu'elle doit être évitée chez la femme enceinte, en raison du manque de données concernant son utilisation dans ce cas et de ses propriétés pouvant amener à un travail précoce ou un saignement incontrôlé pendant l'accouchement.

5.3.6 Autres pistes

Des molécules déjà commercialisées constituent d'autres pistes permettant de prévenir ou traiter le MAM ou ses symptômes. Ils ont parfois fait l'objet d'essais cliniques au regard de leur propriétés, vis-à-vis de leur pertinence supposée au regard des théories avancées pour expliquer la physiopathologie du MAM.

C'est le cas par exemple de la Théophylline (DILATRANE®), une molécule inhibitrice de phosphodiésterases, indiquée dans le traitement de l'asthme persistant. Son action, principalement bronchodilatatrice par relaxation des muscles lisses bronchiques, en fait une piste d'intérêt dans la prévention du MAM. Une étude, réalisée en vue d'évaluer son efficacité à faible dose et libération prolongée, a d'ailleurs donné des résultats intéressants, notamment une amélioration du score de Lake-Louise, de la saturation en oxygène, et de quelques paramètres respiratoires. Néanmoins, cette molécule comporte un risque important à son utilisation, puisque c'est un médicament à marges thérapeutiques étroites et sa métabolisation est fortement influencée par l'activité des cytochromes hépatiques (93).

Améliorer le transport de l'oxygène par le biais d'une supplémentation en fer par voie intraveineuse, également dans l'idée de prévenir le MAM, fût une autre possibilité testée. Il a aussi été remarqué que le score de MAM était significativement diminué lorsque les sujets avaient recours à ce traitement, mais c'est un traitement difficile à mettre œuvre de par sa voie d'administration, et de ses bénéfices néanmoins mitigés (94).

Les leucotriènes, dérivés des lipides éicosanoïdes, médiateurs de l'inflammation et évoqués en partie 2.2.2.5, sont des molécules qu'il serait logique d'inhiber au vu de leur implication dans la composante inflammatoire de la physiopathologie du MAM et plus particulièrement de l'OPHA. Mais aucune action bénéfique n'a été observée à l'issue d'études sur le montélukast, antagoniste des leucotriènes, indiqué dans le traitement de certaines formes d'asthme. Aucun rôle causal des leucotriènes dans la physiopathologie du MAM n'aurait été observé au cours de cette étude (95).

D'autres expérimentations reposent sur la base d'autres théories que celles présentées plus tôt dans ce travail, les plus probables et sûres, et expliquant la physiopathologie du MAM. Ces théories, apparues au fil du temps, sont encore à l'état de questionnement sur leur responsabilité dans cette physiopathologie.

C'est le cas de la genèse d'espèces réactives de l'oxygène provoquée par l'hypoxie. De ce fait, une supplémentation en anti-oxydants tels que l'acide L-ascorbique (vitamine C), l'acétate d'alpha-tocophérol (vitamine E), et l'acide alpha-lipoïque auraient pu être un moyen d'améliorer la condition des sujets touchés par le MAM : cependant, aucune efficacité n'a été relevée (96).

L'augmentation d'aldostérone dans des conditions hypoxiques figure également parmi ces théories. L'aldostérone, hormone antidiurétique, permet une rétention de sodium donc d'eau, favorisant l'apparition d'œdèmes. La stratégie d'inhiber sa sécrétion a donc été explorée, et deux molécules de deux classes différentes, indiquées initialement pour traiter l'hypertension artérielle, ont été testées. Il s'agit du spironolactone, antagoniste de l'aldostérone et diurétique épargneur de potassium, et du losartan, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II). Leur action ne se fait pas au même niveau de la cascade d'étapes amenant à la sécrétion de cette hormone, mais tous deux permettent de l'inhiber. Les études les évaluant dans la prévention du MAM n'ont jusqu'alors pas démontré de bénéfices (97,98).

Les dernières pistes que nous évoquerons sont des traitements symptomatiques. La gabapentine et le sumatriptan sont utilisés pour traiter les céphalées d'altitude. La gabapentine est habituellement utilisée pour traiter l'épilepsie partielle et les douleurs neuropathiques périphériques (99).

Le sumatriptan est indiqué dans le traitement de la migraine (100). Ces molécules ont démontré une certaine efficacité dans le cadre des céphalées liées au MAM (101,102). Cependant il faut garder à l'esprit les effets indésirables liés à leur emploi et qu'ils ont en communs, comme les effets sédatifs, les vertiges, les nausées ou la dyspnée. De plus, ces molécules ne traitent qu'une conséquence symptomatique du MAM et non la cause. Le problème est qu'elles pourraient masquer l'apparition du MAM, et potentiellement causer un état grave.

Les antiémétiques, comme le métopimazine ou le métoclopramide par exemple, auxquels il est possible d'avoir recours pour traiter les nausées et vomissement, ne permettent aussi que de traiter des symptômes du MAM.

Manque d'efficacité franche, risques trop importants liés à leur utilisation, ou action incomplète, ces nouvelles pistes à l'état d'études cliniques ont pour l'instant peu de chances de s'inscrire dans les recommandations de prévention et/ou de traitement du MAM et de ses complications. Les recherches visant à mieux comprendre l'intervention de ces molécules dans la physiopathologie du MAM doivent être poursuivies afin que ces alternatives puissent être considérées comme de véritables options.

6 Conseils et mesures préventives

6.1 La bonne attitude en altitude, les 4 « règles d'or »

Nous nous intéressons dans cette partie aux mesures préventives, aux conseils à appliquer dans le cas d'expéditions en milieux d'altitude. Certaines ont plus ou moins été mises en évidence dans les parties précédentes mais il convient de les rappeler et d'en faire une liste exhaustive ici.

Aucun moyen technique simple ne permet de remplacer l'adaptation physiologique à l'hypoxie liée à l'altitude, et au cours d'une ascension, tout le monde sera concerné par au moins un des symptômes du MAM. L'objectif de ces mesures réside plutôt dans le fait de ne pas empirer la situation et d'éviter les formes sévères nettement plus préoccupantes, nous avons pu le voir.

L'ARPE (l'Association pour la Recherche en Physiologie de l'Environnement), composée de chercheurs dans le domaine de l'altitude, a publié une brochure destinée au grand public, qui formule 4 « règles d'or » à respecter pour limiter les risques liés au MAM lors d'une ascension (4).

6.1.1 Ne pas monter trop vite, trop haut

C'est une règle très importante surtout en début de séjour, quand l'acclimatation ne s'est pas encore développée. Il est recommandé de ne monter en moyenne que 400 mètres entre deux nuits consécutives lorsque l'altitude est supérieure à 3000 mètres.

Exemples :

- 1^{ère} nuit à 3500 m, 2^{ème} nuit à 4000 m, 3^{ème} nuit à 4300 m
- 1^{ère} nuit à 3500 m, 2^{ème} nuit à 4300 m, 3^{ème} nuit à 4300 m, dans ce deuxième cas cette règle est bien respectée puisque la montée de 800 m est suivie de deux nuits à la même altitude ensuite (103)

La WMS l'évoque d'ailleurs dans ses lignes de recommandations concernant la prévention du MAM en s'appuyant sur plusieurs études dont notamment celle d'Hackett, Rennie et Levine déjà mentionnée précédemment. Les résultats sont formels : planifier son trajet afin d'éviter de gravir des altitudes trop importantes en une seule journée est une méthode très efficace pour réduire l'incidence du MAM, et l'altitude à laquelle on dort l'est plus encore (35,47).

6.1.2 Éviter les efforts intenses en début de séjour

La saturation du sang en oxygène diminue à l'occasion du moindre effort. Pour donner un exemple, au sommet du Mont Blanc la saturation mesurée est d'environ 88% au repos, et passe à 78% à l'effort, c'est le même taux mesuré au repos à 7000 mètres d'altitude. Par abus de langage, on pourrait dire que le fait d'arriver au sommet du Mont Blanc en courant fait « monter 2200 mètres plus haut ».

Tant que l'acclimatation est en cours, et surtout à partir d'une haute altitude (>2500 m), ménager ses efforts est essentiel. Lors d'une ascension par exemple, on conseillera de ne pas adopter un rythme trop important, se traduisant par un essoufflement (4).

6.1.3 Monter suffisamment haut pour s'acclimater

L'altitude à atteindre pour le respect de cette règle dépend de l'altitude finale visée, surtout si cette dernière se situe à partir de la très haute altitude (au-delà de 4000 mètres). Un « camp d'acclimatation » doit être établi en fonction de l'altitude à atteindre, pour permettre à l'organisme de stimuler ses mécanismes de réponse à l'hypoxie et donc d'obtenir une bonne performance.

La WMS mentionne également plusieurs études qui témoignent de l'importance de cette règle (47). Celles-ci montrent qu'un séjour de 6 à 7 jours à une altitude d'environ 3000 mètres avant d'entreprendre une ascension à 4300 mètres améliore la ventilation, l'oxygénation, et atténue la réponse de la pression artérielle pulmonaire, même si on observe déjà un bénéfice au bout de 2 jours. Cela permet, quand ce séjour est possible, de réduire nettement le risque de MAM.

Pour une altitude visée supérieure à 7000 mètres, l'altitude du camp de base doit idéalement se trouver entre 4800 et 5200 mètres. Dans le cas de l'ascension de l'Everest, qui culmine à 8849 mètres d'altitude, les camps de base existants s'établissent à 5154 et 5364 mètres, et les alpinistes y restent plusieurs jours. Ils en profitent aussi pour attendre les conditions météorologiques adéquates pour entreprendre cette dernière étape de l'ascension.

6.1.4 Ne pas rester trop haut, trop longtemps

Une altitude de 5500 mètres est la limite maximale à laquelle la vie humaine est possible ; au-delà, les conditions sont trop difficiles à supporter pour l'organisme. Aucune population n'y vit de manière permanente d'ailleurs, car l'organisme se dégrade irrémédiablement. Il est généralement observé, en altitude et pour des séjours prolongés (plus d'une dizaine de jours), une perte de poids : de la masse grasse surtout, mais aussi de la masse musculaire au-delà de 5500 m, ainsi que la perte de cellules neuronales. En effet, le cerveau souffre lors d'un manque d'oxygène prolongé. Pour une altitude de 6000 m, il faut limiter le nombre de nuits passées à 8, dont 4 consécutives sans redescente à une altitude inférieure. Attendre dans un camp d'altitude où notre état se dégrade, les bonnes conditions météorologiques pour terminer une ascension, peut donc s'avérer dangereux pour la suite. Redescendre à une altitude inférieure pour mieux se reposer et bien s'alimenter puis remonter est une meilleure stratégie, pourvu que cette redescente ne soit pas trop dangereuse (104).

L'état physiologique de l'organisme évolue en 4 phases identifiées selon l'altitude, visualisables sur la figure 60 :

- La phase blanche, pendant laquelle aucun signe anormal n'est observé. Elle dure entre 4 et 8 heures.
- La phase d'acclimatation, qui représente les quelques jours où les mécanismes d'adaptation commencent à se mettre en place et où un MAM peut se développer. Ménager ces efforts pendant cette phase est donc primordial.
- La phase d'acclimatement, qui signifie que l'état physiologique se stabilise, et où les performances du sujet sont optimales. Elle dure entre 1 et 4 semaines, elle prend fin quand l'altitude atteinte est supérieure à la limite où un séjour prolongé est possible pour l'Homme, menant à la phase suivante.
- La phase de dégradation, où les performances se sont diminuées par un épuisement. Elle intervient quand l'altitude atteinte est supérieure à 5500 mètres.

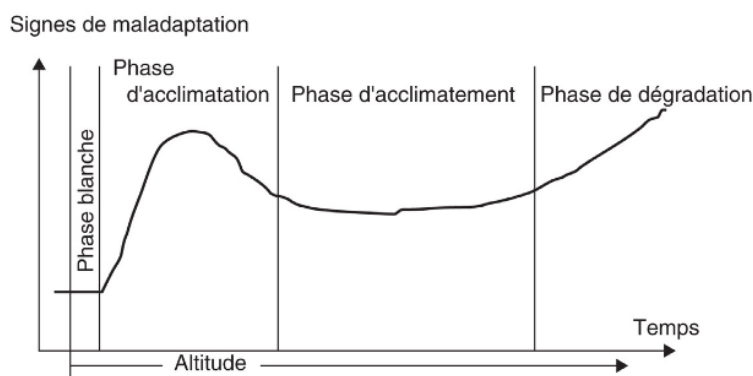


Figure 60 : Les différentes phases d'évolution de l'état physiologique de l'organisme lors d'un séjour en altitude (13)

On note sur la figure 61 que plus l'altitude est importante, plus la phase de dégradation est rapide pour atteindre la limite physiologique tolérable par l'organisme.

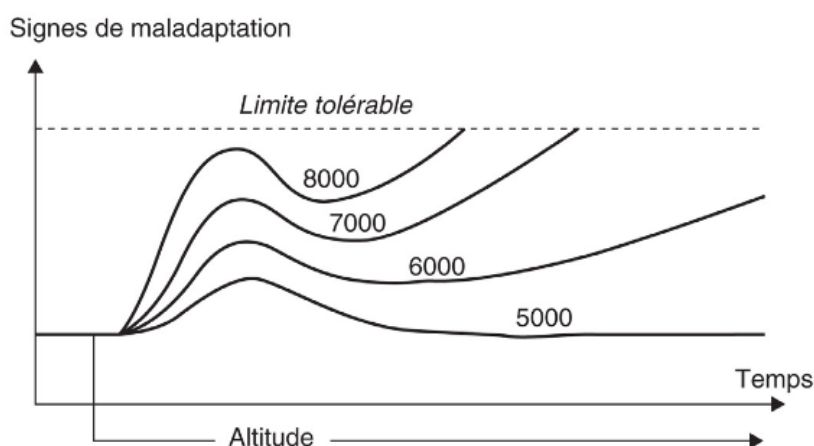


Figure 61 : Atteinte de la limite physiologique tolérable par l'organisme humain en fonction de l'altitude où le séjour a lieu (13)

Une phrase tirée du document de l'ARPE et inscrite comme une idée forte dit : « Tout malaise ou symptôme en altitude doit *a priori* être considéré comme un défaut d'acclimatation. »

Il ne faut pas, bien qu'ils soient peu spécifiques, attribuer les symptômes du MAM à une autre cause dans ce contexte. Exemples :

- Maux de tête = soleil, alcool
- Nausées = indigestion, nourriture inhabituelle
- Insomnie = inconfort

Des diagnostics différentiels peuvent néanmoins être posés, mais la première pensée doit se tourner vers un MAM (4).

Si un malaise ou un symptôme cité ci-dessus survenaient durant l'ascension, la descente, nous l'avons déjà mentionnée, reste le meilleur moyen de le soulager. La descente constitue la première recommandation formulée par la WMS pour traiter le MAM, l'OCHA, ou l'OPHA, quand elle est envisageable.

6.2 Quelques mesures hygiéno-diététiques

Une bonne condition physique est élémentaire pour permettre à l'organisme de bien s'acclimater à l'altitude.

L'ARPE mentionne dans sa brochure le danger des quatre « hypos » :

- Hypoxie
- Hypohydratation
- Hypoglycémie
- Hypothermie (4)

Malheureusement, l'hypoxie est un paramètre qu'il est impossible de faire varier, il faut s'y adapter. Il conviendra d'appliquer les conseils précédents pour favoriser une bonne acclimatation de l'organisme. Les mesures hygiéno-diététiques reprises ci-dessous permettent d'optimiser l'état de l'organisme afin de favoriser cette adaptation à l'hypoxie et/ou d'éviter d'aggraver un état de MAM.

6.2.1 Une bonne hydratation

Les pertes hydriques sudorales (0,5 à 1 L/h) et respiratoires (200 mL/h en haute altitude), associées à la baisse de la pression hygrométrique et à l'effort en altitude, s'élèvent à plusieurs litres de liquide par jour, ce qui fait diminuer les performances physiques. Quand bien même le volume de la diurèse s'adapte, le bilan hydrique est toujours négatif en raison de l'importance de ces pertes.

Une perte en eau représentant 5% du poids total du corps (3,5 litres pour un sujet de 70 kg) entraîne une diminution du débit cardiaque de 4%, du volume d'éjection systolique de 15%, de la durée d'un exercice sous-maximal de 40%, et une augmentation de la fréquence cardiaque de 10%.

Il faut boire davantage en altitude, profiter de chaque pause pour se réhydrater, sans attendre d'avoir soif afin d'éviter les « coups de pompes ». Si elle dure, la déshydratation peut être à l'origine de nombreuses défaillances brutales de l'organisme : perte de conscience, état de choc, lésions d'organes internes.

L'alcool est donc naturellement déconseillé, puisqu'il favorise la déshydratation.

Le mieux est de boire fréquemment de l'eau tempérée, en petites quantités, et de remplir sa gourde à chaque fois que cela est possible. Divers éléments peuvent être ajoutés à l'eau de boisson (sucres, sels minéraux, etc.) d'autant plus s'il fait chaud et/ou si l'effort est prolongé. Il faut préférer des solutions isotoniques, qui contiennent environ la même quantité d'ions que dans le sang, et iso-osmotiques (moins de 50g de glucides par litre). Elles sont mieux absorbées et ne risquent pas d'aggraver cette déshydratation ; les boissons hypertoniques peuvent être mal tolérées au niveau digestif.

Pour reprendre de nouveau le document de l'ARPE, l'idée forte, qui est mise en avant, est la suivante : « Les boissons abondantes facilitent l'adaptation. Il faut boire suffisamment pour que les urines soient claires. » Les affirmations qui disent qu'il ne faut pas trop boire pour éviter l'œdème, ou que la survenue d'un œdème implique l'arrêt de l'hydratation et la prise de diurétiques, sont des idées fausses et des pratiques à exclure (4,104).

6.2.2 Une bonne alimentation

La qualité de l'alimentation est également capitale. Elle doit être équilibrée et tenir compte de la dépense énergétique, donc de l'intensité et de la durée de l'exercice, ainsi que de la lutte contre le froid.

Le métabolisme basal, l'énergie que le corps consomme sans effort supplémentaire, varie généralement de 1600 à 2000 kcal/j. Pour donner des exemples, la dépense énergétique d'une course de 8h dans un climat tempéré est estimée à 4400 kcal, la marche fait consommer 350 kcal/h, le froid ajoute 100 kcal/h.

Avec l'alimentation, il est difficile de dépasser un apport de 4000 kcal/j. Au-delà de 5 à 6h d'effort, le déficit calorique est inévitable, et les calories sont prélevées sur les réserves de masse grasse. Les lipides fournissent l'essentiel de l'énergie tant que l'effort reste aérobie (en consommant de l'oxygène). Pour un sujet peu entraîné ou à l'occasion d'un effort intense, ce sont les glucides qui sont utilisés, mais la réserve est limitée à environ 1200 kcal, correspondant aux stocks de glycogène. Il faut 48h pour reconstituer ces stocks ; il est donc justifié d'absorber 25g de glucides par heure dès l'arrêt de l'activité (boissons sucrées, barres énergétiques, biscuits, etc).

Dans l'idéal lors des repas, la part de glucides doit représenter 55 à 60% des apports (d'autant plus importante en haute altitude), environ 30% pour les lipides et environ 15% de protides, l'apport protéique ne doit pas spécifiquement être augmenté en altitude. Le dîner doit être essentiellement composé de glucides à assimilation lente (pâtes, riz, féculents, etc), un apport en lipides n'est pas indispensable sauf peut-être pour des expéditions de longue durée et pour des sujets comportant peu de masse grasse.

L'anorexie liée à l'altitude et potentiellement les signes cliniques du MAM, imposent, pour pouvoir maintenir un apport calorique suffisant, de prévoir des repas appétissants, variés, caloriques, si possible peu encombrants et faciles à préparer pour des expéditions en autonomie. Le grignotage, habituellement déconseillé au niveau de la mer, pourra être favorisé en altitude. On préférera, cependant, aux confiseries habituelles des encas énergétiques (barres et boissons) pour éviter un pic glycémique suivi d'une hypoglycémie (4,104).

6.2.3 Éviter l'hypothermie

Les conditions météorologiques sont à prendre en considération à l'occasion d'une expédition, car l'hypothermie est un des dangers rencontrés dans certains milieux d'altitude. Elle peut induire une consommation importante d'énergie, et altérer considérablement l'état général d'une personne. Des vêtements techniques adaptés aux conditions sont conseillés. Ils permettent d'être maintenu au chaud et de rester au sec ; l'humidité est un facteur favorisant de l'hypothermie dans le froid. De plus, ils facilitent l'évaporation et rendent la sudation plus efficace pour la thermorégulation (104).

6.2.4 Un bon sommeil

Dormir n'est pas une activité évidente à réaliser en altitude. En effet, l'hypoxie perturbe également le sommeil, est cela se manifeste par des difficultés à s'endormir, des réveils nocturnes, des sensations d'essoufflement.

Afin de garder une bonne condition physique et mentale, il est possible d'avoir recours à certains médicaments en cas d'insomnie persistante. L'acétazolamide peut améliorer le confort de la respiration ; des somnifères comme des benzodiazépines, du zopiclone, ou du zolpidem pourront également faire l'objet d'une prescription médicale, mais il faut les éviter au maximum, surtout à de très hautes altitudes (6000 m), car ils peuvent induire une dépression respiratoire. En début de séjour, ils peuvent perturber l'acclimatation (4).

6.3 La consultation de médecine d'altitude

L'état de santé est naturellement à considérer avant d'envisager un séjour en altitude, à partir de 2500 mètres notamment. Nous avons évoqué certaines pathologies dans la partie 3.6 sur les états et conduites à risque. Néanmoins d'autres pathologies comme les pathologies ORL par exemple, ainsi que la grossesse peuvent également comporter un risque supplémentaire. Une simple consultation médicale avec son médecin traitant peut déjà être un bon moyen de prendre conscience d'éventuels premiers obstacles à un séjour en altitude. En cas de doute, il est possible d'évaluer la capacité de réponse de l'organisme à de telles conditions, il existe pour cela une consultation plus spécifique : la consultation de médecine d'altitude.

Une consultation de médecine d'altitude peut être sollicitée en vue de la préparation d'un voyage ou d'une ascension par des touristes, mais aussi pour des professionnels se rendant en altitude, et les destinations peuvent être très variées, nous les avons exposées au début de ce travail : Himalaya (Népal, Tibet, Ladakh), Asie centrale (Kirghyzstan, Ouzbékistan), Andes (Pérou, Bolivie, Équateur, Chili, Argentine), Afrique (Kilimandjaro, Mont Kenya, Éthiopie), Amérique du nord (McKinley), etc.

Cette consultation n'est pas obligatoire pour des activités de loisirs et de sports mais elle l'est pour le personnel des organismes de recherche français par exemple (Inserm, CNRS, Universités) se rendant pour une mission de recherche au-delà de 2500 mètres d'altitude.

Par exemple, les chercheurs de l'observatoire de Mauna Kea à Hawaï (4200 m) et ceux du nord du Chili, le personnel diplomatique se rendant en poste en Bolivie (La Paz) ou en Équateur (Quito) y sont aussi soumis.

En France, elle ne fait malheureusement pas l'objet d'un remboursement par la sécurité sociale sauf si une intolérance est à explorer à la suite d'un séjour en haute altitude (42).

Nous allons nous intéresser à ce qu'elle comporte.

6.3.1 L'interrogatoire et examen clinique

Cela va au-delà de l'interrogatoire d'une consultation de médecine du sport, car une attention particulière est portée sur les antécédents médicaux et contre-indications que nous avons listés dans la partie 3.6, sur les contre-indications des médicaments possiblement prescrits en prévention du MAM, mais aussi sur l'hygiène de vie du patient, ainsi que son objectif prévu. En cas de contre-indication relative ou facteur de risque cardiovasculaire, un ECG d'effort peut également être demandé (42).

6.3.2 Le test d'effort en hypoxie

Il est indiqué pour toute personne se rendant à une altitude de 4000 mètres et plus, et qui passe au moins 2 nuits à une altitude de plus de 3500 mètres. Les activités de randonnée ou d'alpinisme dans les Alpes en sont exclues, sauf pour des personnes ayant souffert de graves problèmes dans ces conditions.

Si l'interrogatoire et l'examen clinique ne mettent en évidence aucune contre-indication à ce que le sujet se rende en altitude, alors aucune précaution n'est à prendre pour ce test. Les seuls incidents à déplorer pour celui-ci sont des malaises vagues, des personnes qui ne tolèrent pas l'embout buccal ou qui ne savent pas pédaler sur l'ergocycle.

Le matériel nécessaire à la réalisation du test d'effort à l'hypoxie est le suivant :

- Un métabographe, pour la mesure de la ventilation et des paramètres métaboliques classiques,
- Un oxymètre pour mesurer la saturation en oxygène, placé sur le lobe de l'oreille et non le doigt dans un souci de fiabilité de mesure,
- Un ergocycle,
- Un mélangeur de gaz, qui devra fournir un mélange d'oxygène correspondant à des altitudes simulées variables,
- Un ECG 12 dérivations, pour une surveillance continue,
- Un brassard pour évaluer la pression artérielle systémique.

Le test se déroule en 5 phases visualisables sur les figures 62 et 63 ; chacune dure environ 4 minutes. L'objectif pour passer d'une phase à la suivante est surtout d'avoir atteint un état stable de 30 secondes sur 3 variables : la Fréquence cardiaque (FC), la ventilation (\dot{V}_e) et la saturation en O_2 (SaO_2).

Les 5 phases sont :

1. Repos en normoxie (RN)
2. Repos en hypoxie (RH)
3. Exercice en hypoxie (EH)
4. Exercice en normoxie (EN)
5. Exercice en normoxie+ (EN+)

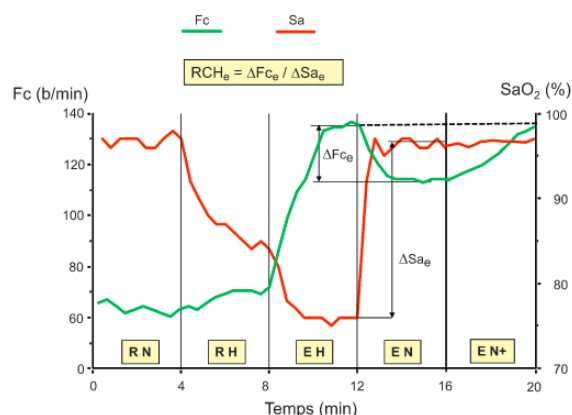
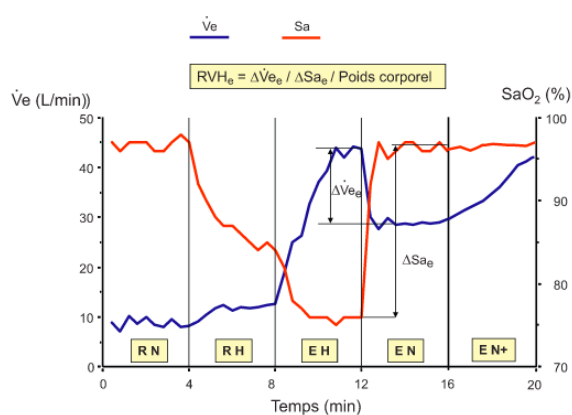


Figure 62 : Évolution de la réponse ventilatoire lors du test en hypoxie (42)

Figure 63 : Évolution de la fréquence cardiaque lors du test en hypoxie (42)

Les paramètres calculés pour évaluer la réponse à l'hypoxie sont les suivants :

- La réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'exercice RVH_e :
 $RVH_e (L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}) = (Ve_{EH} - Ve_{EN}) / (Sa_{EN} - Sa_{EH}) / \text{poids corporel} \times 100$
 $Ve = \text{Ventilation en } L \cdot \text{min}^{-1}$; $Sa = \text{Saturation en } O_2 \text{ en } \%$; le poids en kg
- La réponse cardiaque à l'hypoxie à l'exercice RCH_e :
 $RCH_e (b \cdot \text{min}^{-1} \cdot \%^{-1}) = (FC_{EH} - FC_{EN}) / (Sa_{EN} - Sa_{EH})$
 $FC : \text{fréquence cardiaque en battements par minute}$; $Sa = \text{Saturation en } O_2 \text{ en } \%$
- La désaturation en exercice en hypoxie ΔSa_e :
 $\Delta Sa_e (\%) = Sa_{EN} - Sa_{EH}$

À l'issue des résultats de ces calculs, on détermine pour le sujet un score de susceptibilité. Celui-ci tient compte des facteurs de risque cliniques et physiologiques selon deux cas possibles : avec ou sans antécédents significatifs en altitude (au moins deux séjours au-delà de 4000 m avec nuits au-delà de 3500 m). Les points attribués aux différents facteurs de risque sont indiqués dans le tableau 7. Si le score est égal ou dépasse 5 ou 5,5 selon les antécédents, le sujet est considéré comme « à risque ».

	Avec séjours documentés précédents en haute altitude	Sans séjours documentés précédents en haute altitude
Antécédents de SHAI	2,5	
Montée rapide prévue (> 400 m/nuit)	2	2
Antécédents de migraine vraie	1,5	
Localisation géographique (Ladakh, Aconcagua, Mt Blanc)	1	0,5
Entraînement régulier en endurance	0,5	1
Âge < 46 ans	0,5	
Sexe féminin		0,5
$RVH_e < 0,68 L/min/kg$	3	3
$0,68 \leq RVH_e < 0,95 L/min/kg$	1	1
$RCH_e < 0,72 b/min/\%$	1	
$RCH_e < 0,95 b/min/\%$		1
$\Delta Sa_e \geq 24\%$		2
$24\% > \Delta Sa_e \geq 19\%$		1
Valeur seuil du score correspondant à un risque élevé	5	5,5

SHAI : « *severe high altitude illnesses* » : MAM sévère ou OPHA ou OCHA ; RVH_e : réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'exercice ; RCH_e : réponse cardiaque à l'hypoxie à l'exercice ; ΔSa_e : désaturation à l'exercice en hypoxie.

Tableau 7 : Score de prédiction de la susceptibilité à la pathologie d'altitude (42)

La phase EN+ sert à étudier les tracés de l'ECG en conditions hypoxiques et normoxiques pour une même fréquence cardiaque, l'intensité de l'exercice étant augmentée par rapport à la phase EN. Cela permet de mettre en évidence un risque coronarien mais ces valeurs ne sont pas prédictives de la survenue d'une complication de MAM. Cette phase permet également de visualiser les variations de pression sanguine : on remarque en effet que pour une même fréquence cardiaque la pression augmente en phase EN+ par rapport à la phase EH. Cela s'explique par le fait qu'en hypoxie les résistances périphériques diminuent. La pression sanguine augmente parce que la fréquence et le débit cardiaque augmentent, mais à débit égal les résistances diminuent. Une HTA traitée et équilibrée ne constituent donc pas une contre-indication à un séjour en altitude (42).

Pour simplifier et à partir du contexte clinique, des objectifs de séjour et des valeurs du score, cet arbre décisionnel peut-être proposé :

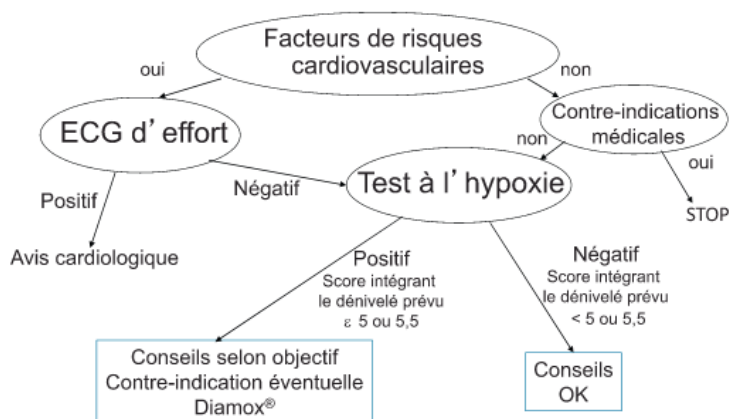


Figure 64 : Arbre décisionnel de la consultation de médecine d'altitude (42)

7 Fiche pratique

Le Mal Aigu des Montagnes (MAM)

Définition, tableau clinique, facteurs de risque, contre-indications, traitements, conseils et mesures préventives

QUOI ? Le MAM est un ensemble de symptômes causés par la diminution de la disponibilité en oxygène avec l'augmentation de l'altitude. Son incidence augmente avec l'altitude : environ 15% à 3000 m, jusqu'à 80% à 5000 m. Il est donc assez fréquent.

QUI ? Chez tous les sujets non acclimatés. Des facteurs de risques/favorisants individuels existent cependant.

OÙ ? En haute altitude. Le MAM peut se déclarer à partir de 2500 m, 2000 m pour les sujets les plus sensibles.

QUAND ? 4 à 12h après l'arrivée en altitude.

POURQUOI ? Le MAM se déclare lorsque l'organisme, exposé à ces conditions hypoxiques inhabituelles, ne parvient pas à s'acclimater, ou de manière incomplète.

COMMENT ? La physiopathologie du MAM serait liée à une augmentation de la perméabilité endothéliale, une rétention hydrique, et la genèse d'un œdème cérébral.



Signes cliniques

- Neurologiques :
 - Céphalées (96% des cas), souvent ressenties à l'arrêt de l'effort et s'estompant à la reprise d'activité
 - Lassitude
 - Insomnie (70% des cas)
- Digestifs :
 - Anorexie
 - Nausées (30%), vomissements typiques dits « en jet »
 - Diarrhées
- Autres symptômes dits "d'accompagnement" :
 - Sensation d'ébriété/vertiges
 - Œdèmes Localisés de Haute Altitude (OLHA) (paupières, poignets, chevilles)
 - Diminution de la diurèse
 - Dyspnée s'estompant difficilement après l'effort
 - Asthénie avec une lenteur de récupération après l'effort
 - Toux sèche

Ces signes sont assez aspécifiques, mais associés et dans un contexte d'ascension en altitude, ils doivent tout de suite être attribués au MAM.



Facteurs de risque

- Sensibilité des chémorécepteurs (1^{er} facteur déterminant)
- Sujets ayant déjà expérimenté un MAM
- Vitesse d'ascension (2^{ème} facteur déterminant)
- Exercice intense en début de séjour
- Entraînement en endurance
- Obésité
- Âge jeune (<42 ans)
- Sujets migraineux en basse altitude



Évaluation à l'aide de scores

Le score de Hackett est destiné à évaluer l'état du malade dans sa globalité, avec une approche plutôt médicale et qualitative. C'est un outil d'aide à la décision de prise en charge sur le terrain.

• Céphalées • Nausées ou anorexie, diarrhées • Insomnie • Sensation vertigineuse	1 point pour chaque symptôme
• Céphalées résistante aux antalgiques habituels (paracétamol, AINS) • Vomissements	2 points pour chaque symptôme
• Dyspnée de repos • Fatigue anormale ou trop intense • Trouble de l'équilibre et/ou trouble du comportement • Diminution de la diurèse	3 points pour chaque symptôme

< 4 : MAM léger

4 - 6 : MAM modéré

> 6 : MAM sévère

Un autre score existe : le score de Lake-Louise. Il est davantage utilisé pour la recherche car il permet une approche quantitative de l'état du patient. Moins subjectif que le score de Hackett, il permet une meilleure reproductibilité.



Complications

Elles apparaissent quand le MAM est ignoré, ou qu'aucune mesure n'est prise. Ces complications constituent des urgences médicales nécessitant un rapatriement rapide vers un hôpital. Elles ont cependant une incidence faible en comparaison du MAM (0 à 2%).

► Œdème Cérébral de Haute Altitude (OCHA)

Il peut être la suite logique d'un MAM ignoré, les mêmes mécanismes physiopathologiques sont mis en cause.

► Signes cliniques :

- Céphalées ressenties à l'avant et à l'arrière du crâne, ainsi qu'au dessus des yeux
- Troubles de l'équilibre
- Troubles oculaires
- Troubles de la parole
- Vomissements
- Troubles de la conscience (remarqués par l'entourage), allant de l'aboulie à la confusion mentale.

► Œdème Pulmonaire de Haute Altitude (OPHA)

Complication distincte du MAM et de l'OCHA, plus influencée par la susceptibilité individuelle. Les mécanismes à l'origine de cet œdème sont une hypertension artérielle pulmonaire en réponse à l'hypoxie et une augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire, pouvant parfois être aussi dû à une inflammation pré-existante.

► Signes cliniques :

- Dyspnée anormale à l'effort puis au repos
- Toux sèche
- Douleurs thoraciques
- Asthénie
- Expectorations rosâtres et mousseuses
- Râles pulmonaires
- Cyanose (état avancé)



Quelques contre-indications (absolues ou relatives) à un séjour en altitude

- Maladies coronariennes (ATCD infarctus, pontages, etc)
- Insuffisance cardiaque
- Hypertension artérielle
- Asthme et BPCO
- Épilepsie
- Pathologies psychiatriques
- Grossesse (3^{ème} trimestre surtout)
- Nouveau-né <12 mois

Une consultation avec le médecin traitant, est un premier moyen de déceler une contre-indication à un séjour en altitude, ou une précaution à prendre. Une consultation de médecine d'altitude, plus spécifique, est possible, et permet d'évaluer la réponse de l'organisme aux conditions rencontrées en altitude (ECG, test d'effort à l'hypoxie), mais elle n'est pas prise en charge par la sécurité sociale.



Mesures préventives : Les 4 règles d'or

1. **Ne pas monter trop vite, trop haut**
Éviter qu'en moyenne plus de 400 m de dénivelé positif ne séparent deux nuits consécutives passées à plus de 3000 m. Faire par exemple : 1^{ère} nuit à 3500 m, 2^{ème} nuit à 4000 m, 3^{ème} nuit à 4300 m
2. **Éviter les efforts intenses en début de séjour**
La saturation en oxygène diminue bien plus rapidement à l'occasion du moindre effort quand l'organisme n'est pas acclimaté.
3. **Monter suffisamment haut pour s'acclimater**
Quand l'altitude visée est supérieure à 4000 m, un "camp d'acclimatation" doit être établi à une altitude inférieure pendant au moins 2 jours pour stimuler les mécanismes d'adaptation et obtenir de meilleures performances ensuite.
4. **Ne pas rester trop haut, trop longtemps**
Au-delà de 5500 m, les conditions sont trop difficiles à supporter pour l'organisme. Il faut y limiter le nombre de nuits passées, car on s'expose à une dégradation irrémédiable de l'organisme (perte de poids, masse musculaire, neurones). Une telle hypoxie est difficile à supporter pour le cerveau humain.



Traitements

► OTC et plantes :

- **Paracétamol et AINS** (ibuprofène ou acide salicylique), aux posologies maximales habituelles, peuvent être conseillés pour prévenir l'apparition des céphalées et aider à diminuer leur intensité. Leur efficacité est, cependant, limitée.
- **Ginkgo Biloba, et feuilles de coca** (Andes+++), sont d'autres options envisageables, mais leur efficacité ne fait pas l'objet d'études cliniques solides.

► Molécules listées et recommandations :

Molécule et spécialité(s)	Indication(s)	Forme(s) galénique(s)	Posologie(s)
Acétazolamide (DIAMOX®)	Prévention du MAM et de l'OCHA	Comprimé	• 125 mg/12h • Pédiatrique : 1,25 mg/kg/12h (max 125 mg/prise)
	Traitement du MAM		• 250 mg/12h • Pédiatrique : 2,5 mg/kg/12h (max 250 mg/prise)
Dexaméthasone (DÉXTANCYL®)	Prévention du MAM et de l'OCHA	Comprimé	2 mg/6h ou 4 mg/12h
	Traitement du MAM et de l'OCHA		• MAM : 4 mg/6h • OCHA : 8 mg puis 4 mg/6h • Pédiatrique : 0,15 mg/kg/6h
Nifédipine (ADALATE®/CHRONADALATE®)	Prévention et traitement de l'OPHA	Comprimé LP	30 mg LP/12h ou 20 mg LP/8h
Sildénafil (REWATIO®)	Prévention de l'OPHA	Comprimé	50 mg/8h
Tadalafil (ADCIRCA®)	Prévention de l'OPHA	Comprimé	10 mg/12h

Le **DIAMOX®** est le médicament phare du MAM, c'est le plus connu et utilisé car de nombreuses études cliniques démontrent une efficacité importante, surtout préventive. Il est d'ailleurs le seul à bénéficier d'une indication reconnue par l'HAS.

Le meilleur traitement reste la **redescende**. Quand elle n'est pas envisageable immédiatement, une **oxygénothérapie** est possible, l'utilisation d'un **caisson hyperbare** également, afin de simuler une redescende et améliorer l'état clinique du malade.



Mesures hygiéno-diététiques

1. Une bonne hydratation

Les pertes hydriques sont plus élevées en altitude, une déshydratation peut faire diminuer les performances physiques.
→ **Boire fréquemment, eau ou boissons isotoniques, pas d'alcool.**

2. Une bonne alimentation

À adapter selon la dépense énergétique.
→ **Repas idéal à 55-60% glucides, 30% lipides, 15% protides, variés, équilibrés, appétissants, et caloriques.** Des encas type barres énergétiques, éviter les sucres rapides.

3. Éviter l'hypothermie

Cause une consommation importante d'énergie et une altération de l'état général. → **Vêtements techniques adaptés pour un maintien au chaud et au sec.**

4. Un bon sommeil

Cette fiche pratique permet de disposer de connaissances générales sur le MAM en vue de sensibiliser et conseiller un public projetant un séjour en altitude. Elle permet également de pouvoir identifier un sujet faisant l'objet d'une contre-indication à ce type de séjour et, le cas échéant, de l'orienter vers un professionnel qualifié.

8 Conclusion

Le MAM constitue une pathologie fréquente et potentiellement grave, directement liée à une exposition à l'hypoxie hypobare en altitude et pour laquelle des facteurs de risques individuels existent. Peu considérée, malgré les risques pour la santé qu'elle comporte, cette pathologie peut évoluer de façon imprévisible et conduire à de sévères complications, notamment les œdèmes cérébral et pulmonaire de haute altitude, engageant le pronostic vital en l'absence de prise en charge adaptée.

La compréhension des mécanismes physiopathologique du MAM, impliquant des phénomènes complexes d'adaptation ventilatoire, hémodynamique et cellulaire à l'hypoxie, est essentielle pour appréhender la diversité des manifestations cliniques observées. Les connaissances actuelles, même si elles sont partielles, expliquent à la fois la symptomatologie initiale, peu spécifique, et la survenue des complications graves lorsque les mécanismes d'acclimatation sont dépassés.

La prise en charge du mal aigu des montagnes et de ses complications repose avant tout sur une stratégie préventive rigoureuse, qui demeure l'approche la plus efficace. Celle-ci s'appuie en premier lieu sur le respect de mesures non pharmacologiques simples mais essentielles, telles qu'un rythme d'ascension modéré, une gestion adaptée de l'effort physique et l'atteinte d'une altitude suffisante permettant l'activation des mécanismes physiologiques d'acclimatation. En complément, plusieurs traitements médicamenteux ont démontré leur efficacité au cours d'études cliniques. Parmi eux, l'acétazolamide et la dexaméthasone occupent une place centrale dans l'indication préventive du MAM et de l'OCHA, et sont largement recommandés par les sociétés savantes, tandis que les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 constituent des alternatives validées dans l'indication préventives de l'OPHA. D'autres options thérapeutiques ont été proposées, mais pour l'instant, leur utilisation n'est pas recommandée en raison de l'absence de données cliniques probantes.

Lorsque les mesures préventives sont insuffisantes ou n'ont pas été respectées, des stratégies curatives doivent être mises en œuvre sans délai. L'installation d'un MAM sévère, ou de ses formes compliquées, impose une prise en charge urgente dont la mesure prioritaire demeure la redescende du sujet malade. Celle-ci peut être associée à l'administration des traitements médicamenteux précédemment cités, ainsi qu'à l'utilisation de l'oxygénothérapie et du caisson hyperbare portable, dont l'efficacité est reconnue pour améliorer l'état clinique des patients.

Dans ce contexte, le pharmacien peut jouer un rôle clé. Par sa position privilégiée au sein du système de soins, il peut participer à la diffusion des connaissances relatives à ces pathologies et à leur prise en charge, à la dispensation sécurisée des médicaments prophylactiques et à l'orientation des personnes vers un professionnel de santé qualifié lorsque cela s'avère nécessaire. À travers ce rôle, le pharmacien s'inscrit pleinement dans une double démarche de prévention et de santé publique, composantes importantes du métier.

La formation des professionnels de santé, et en particulier des pharmaciens, constitue donc un enjeu majeur afin d'améliorer la prévention et la prise en charge de ces pathologies, étant donné la population grandissante s'y exposant. Concrètement, cette diffusion pourrait s'appuyer sur le Développement Professionnel Continu (DPC), ainsi que sur l'inclusion de modules spécifiques à la médecine d'altitude dans les cursus universitaires de pharmacie. La sensibilisation des équipes officinales par le biais de

formations internes, de supports pédagogiques validés et de recommandations de bonnes pratiques permettrait également d'harmoniser les conseils délivrés aux patients qui s'exposent à l'altitude.

9 Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : altitude - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/altitude/2584>
2. Comment mesure-t-on le niveau de la mer ? Zoom sur le marégraphe de Marseille - Portail IGN - IGN [Internet]. 2021 [cité 18 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ign.fr/mag/comment-mesure-t-le-niveau-de-la-mer-zoom-sur-le-maregraphe-de-marseille>
3. 16._vm_structure_atmosphere.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2025]. Disponible sur: https://www.umr-cnrm.fr/ecole_lidar/IMG/pdf/16._vm_structure_atmosphere.pdf
4. ARPE. Brochure Santé & Altitude.
5. Qu'est-ce que la pression atmosphérique ? | Météo-France [Internet]. [cité 23 mars 2025]. Disponible sur: <https://meteofrance.com/actualites-et-dossiers/comprendre-la-meteo/quest-ce-que-la-pression-atmospherique>
6. Physiologie du système respiratoire - Physiologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 17 mars 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294742873000077>
7. Pr. Demondion, Faculté de médecine de Lille. Cours d'anatomie (UE 5) de PACES. 2017.
8. hématie - LAROUSSE [Internet]. [cité 29 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/h%C3%A9matie/57788#>
9. Larousse É. appareil respiratoire - LAROUSSE [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_respiratoire/15843
10. Le contrôle de la respiration - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000357>
11. Équilibre acidobasique - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 2 juill 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000412>
12. Ventilation alvéolaire et échanges gazeux entre les alvéoles et le sang - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000345>
13. Richalet JP. 3 - Les réactions physiologiques à l'altitude.
14. Tal R. The Role of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1Alpha in Preeclampsia Pathogenesis. Biol Reprod. 1 déc 2012;87(6). doi:10.1095/biolreprod.112.102723

15. Hématopoïèse - Hématologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 3 sept 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294782800500095>
16. 10.1016/s2211-9698(15)56569-2. CrossRef Listing Deleted DOIs. 2000. doi:10.1016/s2211-9698(15)56569-2
17. Ikeda E, Achen MG, Breier G, Risau W. Hypoxia-induced Transcriptional Activation and Increased mRNA Stability of Vascular Endothelial Growth Factor in C6 Glioma Cells (*). *J Biol Chem*. 25 août 1995;270(34):19761-6. doi:10.1074/jbc.270.34.19761
18. Marti HH, Risau W. Systemic Hypoxia Changes the Organ-Specific Distribution of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(26):15809-14.
19. Schoch HJ. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain*. 1 nov 2002;125(11):2549-57. doi:10.1093/brain/awf257
20. López-Barneo J, González-Rodríguez P, Gao L, Fernández-Agüera MC, Pardal R, Ortega-Sáenz P. Oxygen sensing by the carotid body: mechanisms and role in adaptation to hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 15 avr 2016;310(8):C629-642. doi:10.1152/ajpcell.00265.2015 PubMed PMID: 26764048.
21. Gao L, Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Acute oxygen sensing—Role of metabolic specifications in peripheral chemoreceptor cells. *Respir Physiol Neurobiol*. 1 juill 2019;Proceedings of the XIVth Oxford conference on modelling and control of breathing265:100-11. doi:10.1016/j.resp.2018.08.007
22. (PDF) Chemoreflexes from physiology to practice. ResearchGate [Internet]. 6 août 2025 [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/286592874_Chemoreflexes_from_physiology_to_practice
23. Czyzyk-Krzeska MF, Bayliss DA, Lawson EE, Millhorn DE. Regulation of Tyrosine Hydroxylase Gene Expression in the Rat Carotid Body by Hypoxia. *J Neurochem*. 1992;58(4):1538-46. doi:10.1111/j.1471-4159.1992.tb11376.x
24. Pocock, Gillian. Principes de la signalisation cellulaire - Physiologie humaine et physiopathologie. In. Elsevier Masson; 2019. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000060#hl0000889>
25. Richalet JP, Hornych A, Rathat C, Aumont J, Larmignat P, Rémy P. Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia. *Respir Physiol*. 1 août 1991;85(2):205-15. doi:10.1016/0034-5687(91)90062-N
26. Richard V. L'endothéline : de la découverte aux avancées pharmacothérapeutiques. *Presse Médicale*. juill 2014;43(7-8):742-55. doi:10.1016/j.lpm.2014.01.015

27. Endothelin-1 in Pulmonary Hypertension Associated With High-Altitude Exposure [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.91.2.359>
doi:10.1161/01.CIR.91.2.359
28. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev.* 31 mars 2017;26(143):160096. doi:10.1183/16000617.0096-2016
29. Richalet JP. 7 - La pathologie liée à l'hypoxie d'altitude.
30. Dieupart C, Hoang AV, Munch S, Naline V, Rosenfeld F, Rossi-Maitenaz C. Le travail en HAUTE ALTITUDE.
31. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol.* mars 2018;19(1):4-6. doi:10.1089/ham.2017.0164
32. Richalet JP. Diagnostic, facteurs de risque et prévention des pathologies de la haute altitude. *Rev Francoph Lab.* déc 2022;2022(547):44-55. doi:10.1016/S1773-035X(22)00372-0
33. Sahoo RS, Hutchinson CE, Wright A, Handford C, Parsons H, Sherwood V, et al. Magnetic Resonance investigation into the mechanisms involved in the development of high-altitude cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* janv 2017;37(1):319-31. doi:10.1177/0271678X15625350 PubMed PMID: 26746867; PubMed Central PMCID: PMC5167111.
34. Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canoui-Poitaine F. Physiological Risk Factors for Severe High-Altitude Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2012;185(2):192-8. doi:10.1164/rccm.201108-1396OC
35. Hackett P. THE INCIDENCE, IMPORTANCE, AND PROPHYLAXIS OF ACUTE MOUNTAIN SICKNESS. *The Lancet.* nov 1976;308(7996):1149-55. doi:10.1016/S0140-6736(76)91677-9
36. Sánchez-Masculá A, Masuet-Aumatell C, Morchón-Ramos S, Ramon JM. Relationship of altitude mountain sickness and smoking: a Catalan traveller's cohort study. *BMJ Open.* 24 sept 2017;7(9):e017058. doi:10.1136/bmjopen-2017-017058 PubMed PMID: 28947454; PubMed Central PMCID: PMC5623483.
37. Xu C, Lu HX, Wang YX, Chen Y, Yang S hong, Luo YJ. Association between smoking and the risk of acute mountain sickness: a meta-analysis of observational studies. *Mil Med Res.* 8 déc 2016;3:37. doi:10.1186/s40779-016-0108-z PubMed PMID: 27980800; PubMed Central PMCID: PMC5146861.
38. Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude | *Journal of Applied Physiology* | American Physiological Society. *J Appl Physiol* [Internet]. [cité 28 janv 2026]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jappl.2000.88.2.581>

39. Lhuissier FJ, Canouï-Poitrine F, Richalet JP. Ageing and cardiorespiratory response to hypoxia. *J Physiol.* 1 nov 2012;590(Pt 21):5461-74. doi:10.1113/jphysiol.2012.238527 PubMed PMID: 22907053; PubMed Central PMCID: PMC3515831.
40. Laligue G. Revue systématique de la littérature sur l'influence du sexe dans l'apparition d'un Mal Aigu des Montagnes (MAM) [other] [Internet]. Université de Lorraine; 2024 [cité 26 mars 2026]. p. NNT : 2024LORR1051. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04793945>
41. Ri-Li G, Chase PJ, Witkowski S, Wyrick BL, Stone JA, Levine BD, et al. Obesity: Associations with Acute Mountain Sickness. *Ann Intern Med.* 19 août 2003;139(4):253-7. doi:10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00007
42. Richalet JP, Lhuissier FJ, Larmignat P, Canouï-Poitrine F. Évaluation de la tolérance à l'hypoxie et susceptibilité aux pathologies de haute altitude. *Sci Sports.* 1 déc 2015;30(6):355-63. doi:10.1016/j.scispo.2015.10.001
43. Clown Hands and Sausage Toes. Continental Drifter [Internet]. 23 mars 2015 [cité 19 sept 2025]. Disponible sur: <https://cdrifter.wordpress.com/2015/03/23/clown-hands-and-sausage-toes/>
44. Coudert J. Les œdèmes de haute altitude. *Réanimation.* 1 janv 2001;10(1):103-11. doi:10.1016/S1164-6756(00)00081-5
45. High altitude pulmonary edema [Internet]. [cité 9 sept 2025]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1580/0953-9859-1.1.3> doi:10.1580/0953-9859-1.1.3
46. Doutreleau S. Réponses physiologiques et pathologiques à l'altitude. *Rev Mal Respir.* 1 déc 2021;38(10):1013-24. doi:10.1016/j.rmr.2020.12.007
47. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness: 2024 Update [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1016/j.wem.2023.05.013> doi:10.1016/j.wem.2023.05.013
48. Acétazolamide. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 3 janv 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ac%C3%A9tazolamide&oldid=226035361>
49. CT-15372_DIAMOX_PIS_RI_Avis2_CT15372.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15372_DIAMOX_PIS_RI_Avis2_CT15372.pdf
50. Esbaugh AJ, Tufts BL. The structure and function of carbonic anhydrase isozymes in the respiratory system of vertebrates. *Respir Physiol Neurobiol.* nov 2006;154(1-2):185-98. doi:10.1016/j.resp.2006.03.007
51. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* juin 2010;20(12):3467-74. doi:10.1016/j.bmcl.2010.05.009

52. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68693244/extrait>
53. Dexaméthasone. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 3 janv 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dexam%C3%A9thasone&oldid=226110355>
54. Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi. Médicaments. De Boeck Supérieur.
55. Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* mai 2014;173(2):133-8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.019
56. Pr. Chavatte. Cours de 3ème année de pharmacie - EC Douleur et inflammation - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
57. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 27 oct 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60550988/extrait>
58. Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, Constance BB, Gertsch JH. Ibuprofen Prevents Altitude Illness: A Randomized Controlled Trial for Prevention of Altitude Illness With Nonsteroidal Anti-inflammatories. *Ann Emerg Med.* juin 2012;59(6):484-90. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.01.019
59. Gertsch JH, Corbett B, Holck PS, Mulcahy A, Watts M, Stillwagon NT, et al. Altitude Sickness in Climbers and Efficacy of NSAIDs Trial (ASCENT): Randomized, Controlled Trial of Ibuprofen Versus Placebo for Prevention of Altitude Illness. *Wilderness Environ Med.* 1 déc 2012;23(4):307-15. doi:10.1016/j.wem.2012.08.001
60. Burtscher M, Likar R, Nachbauer W, Philadelphia M. Aspirin for Prophylaxis against Headache at High Altitudes: Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Trial. *BMJ.* 1998;316(7137):1057-8.
61. Pr. Chavatte. Cours de 3ème année de pharmacie - EC Douleur et inflammation - Les analgésiques non morphiniques.
62. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 25 oct 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60234100/extrait#5.1._Propri%C3%A9t%C3%A9s_pharmacodynamiques
63. Prophylactic Acetaminophen or Ibuprofen Result in Equivalent Acute Mountain Sickness Incidence at High Altitude: A Prospective Randomized Trial [Internet]. [cité 25 oct 2025]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/epub/10.1016/j.wem.2016.12.011> doi:10.1016/j.wem.2016.12.011
64. Pr. Chavatte. Cours de 3ème année de pharmacie - EC Maladies cardiovasculaires - Médicaments agissant sur les canaux ioniques.
65. Lp A. 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT.

66. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 4 nov 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61636187/extrait#5.1._Propri%C3%A9t%C3%A9s_pharmacodynamiques
67. Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of High-Altitude Pulmonary Edema by Nifedipine. *N Engl J Med*. 31 oct 1991;325(18):1284-9. doi:10.1056/NEJM199110313251805
68. Sildénafil. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 3 janv 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sild%C3%A9nafil&oldid=230899867>
69. Tadalafil. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 3 janv 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tadalafil&oldid=226035713>
70. [adcirca-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/adcirca-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 nov 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/adcirca-epar-product-information_fr.pdf
71. [revatio-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/revatio-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 nov 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/revatio-epar-product-information_fr.pdf
72. Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, Fischler M, Böhm T, Bernheim A, et al. Both Tadalafil and Dexamethasone May Reduce the Incidence of High-Altitude Pulmonary Edema. *Ann Intern Med*. 3 oct 2006;145(7):497-506. doi:10.7326/0003-4819-145-7-200610030-00007
73. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil Inhibits Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 24 juill 2001;104(4):424-8. doi:10.1161/hc2901.093117
74. Grissom CK, Roach RC, Sarnquist FH, Hackett PH. Acetazolamide in the Treatment of Acute Mountain Sickness: Clinical Efficacy and Effect on Gas Exchange. *Ann Intern Med*. 15 mars 1992;116(6):461-5. doi:10.7326/0003-4819-116-6-461
75. Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriemler S, Bärtsch P, Oelz O. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Br Med J Clin Res Ed*. 30 mai 1987;294(6584):1380-2. doi:10.1136/bmj.294.6584.1380 PubMed PMID: 3109663; PubMed Central PMCID: PMC1246548.
76. Oelz O, Ritter M, Maggiorini M, Waber U, Vock P. NIFEDIPINE FOR HIGH ALTITUDE PULMONARY OEDEMA.
77. [oxygenotherapie.pdf](https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24200/oxygenotherapie.pdf) [Internet]. [cité 10 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24200/oxygenotherapie.pdf>
78. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 10 déc 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67208154/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques

79. Bärtsch P, Merki B, Hofstetter D, Maggiorini M, Kayser B, Oelz O. Treatment of acute mountain sickness by simulated descent: a randomised controlled trial. *BMJ*. 24 avr 1993;306(6885):1098-101. doi:10.1136/bmj.306.6885.1098 PubMed PMID: 8495155; PubMed Central PMCID: PMC1677493.
80. Bosentan. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Bosentan&oldid=1329244514>
81. Ambrisentan. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ambrisentan&oldid=226039244>
82. Seheult RD, Ruh K, Foster GP, Anholm JD. Prophylactic bosentan does not improve exercise capacity or lower pulmonary artery systolic pressure at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*. 28 févr 2009;165(2):123-30. doi:10.1016/j.resp.2008.10.005
83. Salmétérol. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 2 janv 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salm%C3%A9t%C3%A9rol&oldid=226039076>
84. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 23 mai 2002;346(21):1631-6. doi:10.1056/NEJMoa013183 PubMed PMID: 12023995.
85. Budésonide. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 5 janv 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bud%C3%A9sonide&oldid=226037254>
86. Zheng CR, Chen GZ, Yu J, Qin J, Song P, Bian SZ, et al. Inhaled Budesonide and Oral Dexamethasone Prevent Acute Mountain Sickness. *Am J Med*. 1 oct 2014;127(10):1001-1009.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2014.04.012 PubMed PMID: 24784698.
87. Chen GZ, Zheng CR, Qin J, Yu J, Wang H, Zhang JH, et al. Inhaled Budesonide Prevents Acute Mountain Sickness in Young Chinese Men. *J Emerg Med*. 1 févr 2015;48(2):197-206. doi:10.1016/j.jemermed.2014.07.047
88. Lipman GS, Pomeranz D, Burns P, Phillips C, Cheffers M, Evans K, et al. Budesonide Versus Acetazolamide for Prevention of Acute Mountain Sickness. *Am J Med*. 1 févr 2018;131(2):200.e9-200.e16. doi:10.1016/j.amjmed.2017.05.034
89. Casikar V, Mujica E, Mongelli M, Aliaga J, Lopez N, Smith C, et al. Does Chewing Coca Leaves Influence Physiology at High Altitude? *Indian J Clin Biochem*. juill 2010;25(3):311-4. doi:10.1007/s12291-010-0059-1 PubMed PMID: 21731204; PubMed Central PMCID: PMC3001837.
90. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 7 janv 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63271335/extrait>
91. Chow T, Browne V, Heilesen HL, Wallace D, Anholm J, Green SM. Ginkgo biloba and Acetazolamide Prophylaxis for Acute Mountain Sickness: A Randomized, Placebo-

Controlled Trial. *Arch Intern Med.* 14 févr 2005;165(3):296-301.
doi:10.1001/archinte.165.3.296

92. Moraga FA, Flores A, Serra J, Esnaola C, Barriento C. Ginkgo biloba Decreases Acute Mountain Sickness in People Ascending to High Altitude at Ollagüe (3696 m) in Northern Chile. *Wilderness Environ Med.* 1 déc 2007;18(4):251-7. doi:10.1580/06-WEME-OR-062R2.1
93. Küpper TEAH, Strohl KP, Hoefler M, Gieseler U, Netzer CM, Netzer NC. Low-Dose Theophylline Reduces Symptoms of Acute Mountain Sickness. *J Travel Med.* 1 sept 2008;15(5):307-14. doi:10.1111/j.1708-8305.2008.00228.x
94. Talbot NP, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Velarde F, et al. <https://home.liebertpub.com/ham> [brief-report] [Internet]. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2011 [cité 10 janv 2026]. Intravenous Iron Supplementation May Protect Against Acute Mountain Sickness: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. Located at: 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2011.1005> doi:10.1089/ham.2011.1005
95. Luks AM, Henderson WR, Swenson ER. Leukotriene Receptor Blockade Does Not Prevent Acute Mountain Sickness Induced by Normobaric Hypoxia. *High Alt Med Biol.* juin 2007;8(2):131-8. doi:10.1089/ham.2007.1052
96. Baillie JK, Thompson AAR, Irving JB, Bates MGD, Sutherland AI, MacNee W, et al. Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial. *QJM Int J Med.* 1 mai 2009;102(5):341-8. doi:10.1093/qjmed/hcp026
97. Delamere JP, Bradwell SB, Lewis CT, Clarke A, Bradwell AR. Losartan Has No Effect on High Altitude Diuresis or Acute Mountain Sickness in Well-Acclimatizing Individuals. *High Alt Med Biol.* mars 2021;22(1):96-101. doi:10.1089/ham.2020.0156
98. Basnyat B, Holck PS, Pun M, Halverson S, Szawarski P, Gertsch J, et al. Spironolactone Does Not Prevent Acute Mountain Sickness: A Prospective, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial by SPACE Trial Group (Spironolactone and Acetazolamide Trial in the Prevention of Acute Mountain Sickness Group). *Wilderness Environ Med.* 1 mars 2011;22(1):15-22. doi:10.1016/j.wem.2010.10.009
99. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/66295505/extrait#tab-rcp>
100. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/65103126/extrait>
101. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, Lotfi J. Low-Dose Gabapentin in Treatment of High-Altitude Headache. *Cephalalgia.* 1 nov 2007;27(11):1274-7. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01387.x

102. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, Lotfi J. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Ann Neurol.* 2007;62(3):273-7. doi:10.1002/ana.21162
103. Le Mal Aigu des Montagnes.
104. Herry JP. 12 - La préparation physique et la prévention des accidents.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : Framery
Prénom : Pierre

Titre de la thèse : Mal aigu des montagnes : physiopathologie, complications, traitements et conseils de prévention

Mots-clés : altitude, oxygène, hypoxie, mal aigu des montagnes, œdème cérébral de haute altitude, œdème pulmonaire de haute altitude, traitements, conseils, prévention

Résumé :

Pathologie aux mécanismes physiopathologiques multiples et complexes, le mal aigu des montagnes (MAM), demeure encore insuffisamment connu, tant par la population grandissante s'y exposant que par les professionnels de santé. À travers ce travail de thèse, nous nous attachons à analyser les différents aspects de cette pathologie. La compréhension de sa physiopathologie constitue un élément fondamental pour optimiser sa prise en charge et limiter les risques associés à l'exposition à l'altitude. Ainsi, nous abordons les mécanismes impliqués dans la réponse adaptative de l'organisme aux conditions hypoxiques, leurs limites, ainsi que les caractéristiques cliniques du MAM, incluant ses formes graves et compliquées. Enfin, ce travail s'intéresse aux modalités de prise en charge préventive et curative, en soulignant le rôle essentiel du pharmacien dans la délivrance de conseils de prévention, qui ont résumé sous forme d'une fiche de conseils dans ce travail.

Membres du jury :

Présidente et directrice de thèse : Pr Cécile-Marie Aliouat-Denis, Professeure des Universités en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale, Dept de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Assesseur(s) : Dr Laetitia Lesire, Pharmacien et maître de conférences en Physiologie, Dept de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Membre extérieur : Dr Alison Puliez, Pharmacien (Pharmacie grand place, Carvin)