



HAL
open science

Le mal aigu des montagnes : physiopathologie, complications, traitement médicamenteux

Hugo Blanc

► **To cite this version:**

Hugo Blanc. Le mal aigu des montagnes : physiopathologie, complications, traitement médicamenteux. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297580

HAL Id: hal-03297580

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297580v1>

Submitted on 24 Jan 2024

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2018

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 septembre 2018, sur un sujet dédié à :

LE MAL AIGU DES MONTAGNES : PHYSIOPATHOLOGIE, COMPLICATIONS, TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Hugo BLANC

né le 17 mars 1991 à Nancy

Membres du Jury

Président :	Mme Béatrice FAIVRE,	Docteur en Pharmacie Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	Mr. Joël COULON,	Docteur en Pharmacie Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mr. Bernard NAMOUR,	Docteur en Médecine, Médecin Biologiste Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine de Nancy
	Mr. Renaud BEURTON,	Docteur en Médecine, Médecin ORL
	Mr. Emmanuel SCHMIDT,	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référent dotation sur projet (DSP)

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

–D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

–D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

–De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Aux membres de mon jury :

Madame le professeur Béatrice Faivre, pour m'avoir fait l'honneur d'être Président du jury, pour vos enseignements au cours de mon cursus universitaire (dont certains m'ont été très utiles pour la rédaction de cette thèse), ainsi que pour votre ouverture d'esprit sur les sujets que nous avons pu aborder lors de nos entrevues. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Monsieur Joël Coulon, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ta patience, mais surtout pour ton accompagnement et ton investissement tout au long de mes études. Je suis heureux de te considérer aujourd'hui non pas comme un enseignant mais comme un ami, et que ma thèse soit la dernière que tu auras l'occasion de diriger dans ta carrière universitaire.

Monsieur le professeur Bernard Namour, pour avoir accepté de juger ce travail qui, je l'espère, sera à la hauteur de vos attentes. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Je vous exprime ici toute ma reconnaissance.

Monsieur Renaud Beurton, pour votre intérêt pour ce travail. J'espère qu'il pourra vous être utile, tant dans votre vie professionnelle que sur les skis. J'attends avec impatience de pouvoir affronter les pistes en votre compagnie.

Monsieur Emmanuel Schmidt, merci d'avoir accepté de juger ce travail qui, je l'espère, te servira lors de tes futures escapades en altitude avec Audrey. Merci aussi pour tous les bons moments passés pendant nos études, à la fac, à Chambrey, au McCarthy, à Chamonix... La liste est longue !

À **Cyrielle**, ma petite pomme, pour ton amour et les efforts que tu fais quotidiennement afin de supporter mon caractère... Merci pour tous ces moments passés avec toi et pour ceux à venir. Je t'aime.

À ma famille :

À mes parents, Denise et Eric, pour m'avoir toujours poussé, soutenu, accompagné depuis le début sans perdre confiance en moi. Je sais que je vous ai fait attendre pour passer cette thèse, mais nous y voilà enfin ! Merci encore. Je vous aime.

À mon frère Grégoire, pour avoir été un modèle jusqu'à ton départ à Strasbourg et m'avoir enseigné les rudiments de la vie, ainsi qu'à ta famille : Cécile, Oscar, Félix, qui nous apportent chaque jour plus de bonheur. Merci à tous les quatre.

À mes grands-parents. Je suis certain que vous auriez été très fiers de moi. Merci pour tous ces souvenirs qui resteront gravés à jamais...

Au reste de ma famille, en souvenir des vacances à Affracourt, des cousinades, des fêtes de famille où nous nous retrouvons tous.

À Nicole, Hervé et Yannick : merci d'être là et de m'accueillir dans votre famille, c'est toujours un plaisir de passer un moment en votre compagnie.

À mes amis :

À la bande : Paul, Tim, Bizot, Louis, Max, Günther. Essayer d'évoquer nos souvenirs ici serait trop long tant il y a à raconter ! Merci pour les soirées dans le grenier, les fests, les escapades à l'improvisiste, les virées à moto, toutes ces aventures passées et à venir.

À mes fillots : Pucò, Cuny, Thomas (c'est l'ordre chronologique, pas de préférence !), vous êtes les meilleurs, je suis heureux et fier d'avoir été votre parrain (ou marrain) et d'avoir partagé autant de moments avec vous trois.

Aux copains de lycée : Pierre, Antoine, Meuh, Adrienne, Nico. Après toutes ces années, vous êtes toujours présents. Vous êtes la preuve qu'une véritable amitié ne meurt jamais.

Aux copains de fac : Collaboi, Chator, Nina, Jeannine, Enguerrand, Dante, Jb, Dorian, Arnaud, les coincoins, et ceux que j'oublie ici. Ces 6 années (enfin... 8...) passées sur les bancs des amphes (ou pas) n'auraient pas été aussi agréables sans vous.

Au bureau du GNARF : Leïa et Amandine pour ce bref passage associatif qui fut riche en aventures ! El papa vous remercie.

Aux 4 fantastiques de Braconnot (enfin aux 3 autres) : Théo, Jérémie, Quentin, une amitié qui dure depuis plus de 20 ans malgré les distances qui nous séparent, ça n'est pas fréquent. Merci pour toutes ces années, toutes ces bêtises qu'on a pu faire dans notre enfance et tout ce qu'il reste à faire.

À tous les amis de mes parents : vous avez toujours été là pour eux et pour moi, je tiens à vous remercier ici pour tout ce que vous avez fait pour nous.

À l'équipe de la Pharmacie de la Salle : Christophe, Karim, Annick, Greg, Didier. Merci de m'avoir (presque) tout appris dans la joie et la bonne humeur ! Je n'oublierai jamais ces 6 mois passés avec vous.

À l'équipe de la Pharmacie Carnot : Mme Mayot, Tiffany, Céline, Véronique et Christine, pour m'avoir aidé à faire mes premiers pas dans le monde de la pharmacie.

Aux équipes de la pharmacie de la Gare, de la pharmacie Saint-Jacques, de la pharmacie cantonale de Vic-sur-Seille, et des autres pharmacies où j'ai effectué des remplacements, pour m'avoir accordé votre confiance et contribué à me former.

Table des matières

Table des figures	4
Table des tableaux.....	7
Abréviations et acronymes.....	8
I Introduction.....	10
1. Paramètres physico-chimiques de l'altitude.....	10
1.1. Définition de l'altitude.....	10
1.2. Composition de l'air.....	10
1.3. La pression atmosphérique.....	10
1.4. L'humidité de l'air	12
2. Définition biologique de l'altitude	12
2.1. Définition biologique de l'altitude.....	12
2.2. L'acclimatation à l'altitude	13
3. Rappels anatomo-physiologiques de la respiration	14
3.1. Structure, fonction et mécanique de l'appareil respiratoire	14
3.2. La ventilation.....	16
3.3. La diffusion.....	18
3.4. Débit sanguin et métabolisme	21
3.5. Transport des gaz par le sang	24
4. Conséquences de l'hyposie hypobarique	31
4.1. Facteur inductible par l'hyposie	32
4.2. Chémorécepteurs carotidiens.....	32
4.3. Erythropoïétine et érythropoïèse	33
4.4. VEGF et angiogénèse	35
4.5. Eicosanoïdes	35
4.6. Endothéline	37
4.7. Peptide atrial natriurétique, peptide cérébral natriurétique et hormone antidiurétique	38
II Le mal aigu des montagnes (MAM)	39
1. Généralités	39
2. Incidence	39
3. Aspects cliniques.....	41

3.1. Signes cliniques	41
3.2. Evaluation du mal aigu des montagnes	41
3.3. Œdème localisé de haute altitude (OLHA)	43
3.4. Délai d'apparition	43
3.5. Diagnostic différentiel	43
4. Examens complémentaires.....	43
5. Facteurs de risque.....	43
6. Physiopathologie.....	44
6.1. Augmentation de la perméabilité endothéliale	44
6.2. Rétention hydrique	45
6.3. Origine de l'œdème : trois hypothèses.....	45
III Complications	47
1. Œdème cérébral de haute altitude (OCHA)	47
1.1. Incidence	47
1.2. Aspects cliniques	47
1.3. Examens complémentaires	47
1.4. Facteurs de risque	47
1.5. Diagnostic différentiel	48
2. Œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA)	48
2.1. Incidence	48
2.2. Aspects cliniques	48
2.1. Examens complémentaires	49
2.2. Facteurs de risque	51
2.3. Diagnostic différentiel	51
2.4. Physiopathologie	51
IV Traitement.....	53
1. Traitements médicamenteux préventifs du MAM et de ses complications.....	53
1.1. Acétazolamide (DIAMOX®)	53
1.2. Corticoïdes.....	57
1.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	59
1.4. Antalgiques.....	61
1.5. Inhibiteurs calciques	62

1.6. Bêta-2 mimétiques inhalés.....	64
1.7. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.....	67
2. Traitements médicamenteux curatifs du MAM et de ses complications	70
2.1. Acétazolamide.....	70
2.2. Corticostéroïdes	71
2.3. Inhibiteurs calciques.....	72
2.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.....	73
3. Résumé des stratégies thérapeutiques médicamenteuses.....	74
3.1. Traitement préventif.....	74
3.2. Traitement curatif.....	75
4. Perspectives.....	75
4.1. Ginkgo biloba.....	75
4.2. Théophylline.....	77
4.3. Sumatriptan	78
4.4. Anti-leucotriènes	79
4.5. Gabapentine	79
4.6. Budésonide inhalé.....	80
4.7. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline	81
Conclusion.....	84
Bibliographie.....	85

Table des figures

Figure 1 : Variations de la pression barométrique en fonction de l'altitude pour diverses latitudes et saisons	11
Figure 2 : Définition biologique de l'altitude	12
Figure 3 : Phases d'adaptation, cas général	13
Figure 4 : Phases d'adaptation pour différentes altitudes	13
Figure 5 : Organisation de l'appareil respiratoire.	14
Figure 6 : Modélisation des voies aériennes.....	15
Figure 7 : Relations entre les vaisseaux sanguins et les voies aériennes	16
Figure 8 : Fonctionnement schématique d'un spiromètre et mise en évidence des volumes pulmonaires.....	17
Figure 9 : Mesure des différences régionales de ventilation à l'aide de xénon radioactif.....	18
Figure 10 : Influence de l'altitude sur la ventilation lors d'un exercice, en fonction de la consommation en oxygène.....	18
Figure 11 : Diffusion du CO ₂ et de l'O ₂ à travers une couche de tissu d'épaisseur E, de surface S .	18
Figure 12 : Captation de monoxyde de carbone CO, d'oxyde nitreux (N ₂ O) et d'oxygène (O ₂) le long du capillaire pulmonaire.	19
Figure 13 : Evolution des concentrations en oxygène dans le capillaire pulmonaire lors de différentes situations	20
Figure 14 : Distribution du débit sanguin dans le poumon	21
Figure 15 : Distribution inégale du débit sanguin dans le poumon en fonction des pressions exercées sur les capillaires	22
Figure 16 : Deux voies possibles d'évacuation des liquides hors des capillaires pulmonaires	23
Figure 17 : Structure quaternaire de l'hémoglobine mettant en évidence l'hème et le fer	24
Figure 18 : Structure de l'hème.....	24
Figure 19 : Formes tendue et relâchée de l'hémoglobine	25
Figure 20 : Courbe de Bancroft.....	25
Figure 21 : Influence de la température, de PCO ₂ , du pH et du 2,3,-diphosphoglycérate sur la courbe de Bancroft.....	26
Figure 22 : Influence de l'hypoxie sur la glycolyse et la production de 2,3,-DPG.....	27
Figure 23 : Schéma de la captation du dioxyde de carbone (CO ₂) et de la libération de l'oxygène (O ₂) dans les capillaires systémiques.	28

Figure 24 : Courbe de dissociation du dioxyde de carbone (CO ₂) du sang selon la saturation en oxygène (%HbO ₂).....	28
Figure 25 : Diagramme de Davenport.	29
Figure 26 : Diagramme de Davenport illustrant les modifications et mécanismes de compensations lors d'acidoses et d'alcaloses métaboliques et respiratoires	30
Figure 27 : Mécanismes cellulaires et fonctionnels de réponse à l'hypoxie.....	31
Figure 28 : Régulation de HIF-1 α selon la PO ₂	32
Figure 29 : Modèle membranaire de la détection de l'O ₂ par les cellules glomériques du corps carotidien.....	33
Figure 30 : Variations de l'hématocrite, du pourcentage de réticulocytes et de la concentration plasmatique en EPO lors d'un séjour en altitude	34
Figure 31 : Voie de la lipo-oxygénase	36
Figure 32 : Voie des cyclo-oxygénases.....	36
Figure 33 : Synthèse de l'endothéline-1 et sites d'action	37
Figure 34 : Incidence du MAM selon l'altitude, un point correspond à une étude	39
Figure 35 : Incidence du MAM selon l'altitude.....	40
Figure 36 : OLHA des mains en Himalaya.....	43
Figure 37 : OLHA des pieds en Himalaya.....	43
Figure 38 : Radiographie pulmonaire à l'arrivée à l'hôpital (J+0) et deux jours après	50
Figure 39 : Mécanisme d'action de l'anhydrase carbonique	53
Figure 40 : Structure tertiaire de l'anhydrase carbonique.....	54
Figure 41 : Structure chimique de l'acétazolamide	54
Figure 42 : Résumé des mécanismes par lesquels les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agissent pour augmenter l'oxygénation artérielle et limiter les effets néfastes en hypoxie cérébrale pour prévenir et traiter le MAM.	55
Figure 43 : Structure de la dexaméthasone	57
Figure 44 : Structure de l'acide acétylsalicylique.....	59
Figure 45 : Structure de l'ibuprofène.....	60
Figure 46 : Structure du paracétamol	61
Figure 47 : Structure de la nifédipine.....	63
Figure 48 : Structure du salmétérol.....	65
Figure 49 : Cellule alvéolaire de type II.	65

Figure 50 : Structure du sildénafil.....	67
Figure 51 : Structure du tadalafil	67
Figure 52 : Voie de transduction du NO/GMPc et site d'action des inhibiteurs de PDE 5.....	68
Figure 53 : Corrélation des variations de la différence $P_{A}O_2 - P_aO_2$ et des variations du score de Lake Louise après 24h de traitement par acétazolamide ou placebo	70
Figure 54 : Score de Hackett avant et après 12 à 16 heures de traitement dans les deux groupes ...	71
Figure 55 : Structure de la théophylline.....	77
Figure 56 : Structure du sumatriptan.....	78
Figure 57 : Structure de la gabapentine	79
Figure 58 : Profil d'ascension, période de prophylaxie et examens pratiqués par Zheng et al.....	80
Figure 59 : Structure du bosentan	82
Figure 60 : Structure de l'ambrisentan.....	82

Table des tableaux

Tableau I : Rapport de mélange pour de l'air sec	10
Tableau II : Valeurs de différents paramètres atmosphériques en fonction de l'altitude (standard de l'Organisation de l'aviation civile internationale, Montréal, Canada).....	11
Tableau III : Résumé des déséquilibres acido-basiques et mécanismes de compensation	31
Tableau IV : Score de Hackett	41
Tableau V : Score de Lake Louise 2018	42
Tableau VI : Classification de l'OPHA (adaptation du tableau établi par Hultgren en 1962)	49
Tableau VII : Résultats des différentes observations dans le groupe de contrôle et le groupe OPHA (avant et après traitement).....	73
Tableau VIII : Résumé des stratégies thérapeutiques médicamenteuses préventives pour les pathologies de haute altitude liées à l'hypoxie	74
Tableau IX : Résumé des stratégies thérapeutiques médicamenteuses curatives pour les pathologies de haute altitude liées à l'hypoxie.....	75
Tableau X : Analyses des extraits de Ginkgo biloba utilisés par Leadbetter et al.....	76
Tableau XI : Paramètres étudiés par l'équipe de Zheng et al à 3900m d'altitude	81

Abréviations et acronymes

ADH : hormone antidiurétique
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMP(c) : adénosine monophosphate (cyclique)
ANP : facteur/peptide atrial natriurétique
BHE : barrière hémato-encéphalique
BNP : peptide cérébral natriurétique
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CI : contre-indication
COX : cyclo-oxygénase
ECG : électrocardiogramme
EPO : érythropoïétine
ET-1 : endothéline-1
ET-A/B : récepteurs à l'endothéline A ou B
FC : fréquence cardiaque
FR : fréquence respiratoire
GMP(c) : guanosine monophosphate (cyclique)
HA : haute altitude
HAS : Haute Autorité de Santé
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IRM : imagerie par résonance magnétique
LLS : Lake Louise Score
MAM : mal aigu des montagnes
mmHg : millimètres de mercure
NO : monoxyde d'azote
NOSe : NO synthase endothéliale
OCHA : œdème cérébral de haute altitude
OPHA : œdème pulmonaire de haute altitude
PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène
PAP : pression artérielle pulmonaire
PDE : phosphodiesterase
PLA₂ : phospholipase A₂
ppb : parties par billion
ppm : parties par million
SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
SMR : service médical rendu
SpO₂ : saturation pulsée en oxygène
TxA₂ : thromboxane A₂
WMS : Wilderness Medical Society

« Ce n'est pas la montagne que nous conquérons, mais nous-mêmes. »

Sir Edmund Hillary

C'est toujours avec une grande humilité que s'exprimait celui qui a le premier, avec le sherpa Tensing Norgay, posé le pied sur le « toit du monde » le 29 mai 1953 : le sommet du Mont Everest. Cette citation est d'autant plus vraie que les risques inhérents à l'altitude et aux massifs montagneux sont nombreux. Avalanches, froid extrême, luminosité intense et manque d'oxygène ne sont qu'une partie des conditions et des risques auxquels s'exposent tous les jours à travers le monde des alpinistes mais également des populations locales, des secouristes et des militaires. Le mal aigu des montagnes constitue pour nombre de ces personnes un véritable défi, et nécessite une excellente connaissance de soi-même afin d'en déceler les symptômes avant qu'il ne soit trop tard. Les cas les plus sévères et les complications de ce « mal » lié à l'hypoxie peuvent en effet amener à la mort.

L'objectif de cette thèse est d'aborder ces pathologies souvent méconnues du public et des professionnels de santé qui n'y sont pas confrontés régulièrement, en analysant dans un premier temps les paramètres physiques et physiologiques que l'altitude modifie. Une seconde et une troisième partie seront consacrées aux aspects cliniques et à la physiopathologie du mal aigu des montagnes, de l'œdème cérébral de haute altitude et de l'œdème pulmonaire de haute altitude. Enfin, les traitements médicamenteux prophylactiques et curatifs actuellement disponibles seront étudiés, ainsi que certains traitements qui pourraient s'avérer utiles à l'avenir si la pratique les confirme.

I Introduction

L'objectif de cette première partie est de fournir les éléments nécessaires à la compréhension de la physiopathologie du mal aigu des montagnes ainsi que de ses complications. Des paramètres physico-chimiques liés à l'altitude seront abordés, puis des éléments d'anatomie et de physiologie respiratoire et enfin une partie des modifications physiologiques liées à l'hypoxie sera vue afin de bien saisir l'intégralité des mécanismes impliqués en pathologie de haute altitude.

1. Paramètres physico-chimiques de l'altitude

1.1. Définition de l'altitude

L'altitude se définit par l'élévation verticale, la hauteur (d'un point) par rapport au niveau moyen de la mer : La pression atmosphérique diminue avec l'altitude.¹

En France, l'altitude 0 (niveau de la mer) a été déterminé entre le 1^{er} février 1885 et le 1^{er} janvier 1897 à l'aide d'observations marégraphiques obtenues à Marseille. Ce point particulier est appelé repère fondamental et est toujours utilisé par le réseau NGF-IGN69 (réseau français de nivellement) de l'Institut Géographique National.²

1.2. Composition de l'air

L'air est un mélange homogène de gaz en proportions constantes. La composition chimique de l'air sec est présentée en tableau I.

Tableau I : Rapport de mélange pour de l'air sec³

<i>Gaz</i>	<i>Fraction molaire</i>
Azote (N ₂)	78%
Oxygène (O ₂)	21%
Argon (Ar)	0,93%
Dioxyde de carbone (CO ₂)	390 ppm
Néon (Ne)	18 ppm
Ozone (O ₃)	0,01 – 10 ppm
Hélium (He)	5,2 ppm
Méthane (CH ₄)	1,7 ppm
Krypton (Kr)	1,1 ppm
Hydrogène (H ₂)	500 ppb
Protoxyde d'azote (NO)	310 ppb

1.3. La pression atmosphérique

Elle se définit par la pression exercée par la couche d'air en un lieu donné et se mesure en millimètres de mercure ou en hectopascals (unités du système international) à l'aide d'un baromètre. Elle représente la valeur voisine de celle qu'exerce un corps de 1 kg de masse sur une surface de 1 cm².⁴

La pression atmosphérique diminue avec l'altitude selon une relation exponentielle. Le niveau de la mer correspond à 1 atmosphère (atm) soit 760 millimètres de mercure (mmHg) ou encore 1,01325 bars soit 1 013,25 hectopascals (hPa). Cette valeur est divisée par deux à 5 500 m d'altitude, par trois à 8 800 m et par dix à 16 000 m.

Le tableau II donne des valeurs de pression atmosphérique, de pression partielle de l'oxygène dans l'air ambiant et dans l'air inspiré au niveau trachéal, ainsi que de température.

Tableau II : Valeurs de différents paramètres atmosphériques en fonction de l'altitude (standard de l'Organisation de l'aviation civile internationale, Montréal, Canada)⁵

Altitude (mètres)	Pression atmosphérique (mmHg)	Pression d'O ₂ air ambiant sec (mmHg)	Pression d'O ₂ air inspiré trachéal (mmHg)	Pression d'O ₂ air ambiant sec (% P. Atm. niveau mer)	Température (°C)
0	760,1	159,2	149,4	20,95	15,0
1000	674,1	141,2	131,4	18,60	8,5
2000	596,3	124,9	115,1	16,40	2,0
3000	526,0	110,2	100,4	14,50	-4,5
4000	462,5	96,9	87,0	12,70	-11,0
4800	416,3	87,2	77,4	11,50	-16,2
5000	405,4	84,9	75,1	11,20	-17,5
6000	354,2	74,2	64,4	9,76	-24,0
7000	308,3	64,6	54,7	8,50	-30,5
8000	267,4	56,0	46,2	7,37	-36,9
8848	236,3	49,5	39,7	6,51	-42,4
9000	231,0	48,4	38,5	6,37	-43,4

Richalet précise que : « Les valeurs indiquées sur ce tableau sont calculées pour un air idéal, dépourvu d'humidité, de substances volatiles et de poussière. La pression atmosphérique, et surtout la température ambiante, peuvent varier suivant les conditions atmosphériques et la latitude. Il est nécessaire d'utiliser ces tables avec prudence, particulièrement au-delà de 4000 m d'altitude en Himalaya où la pression atmosphérique réelle peut excéder de 5 à 10 mmHg la pression standard. »

Ces valeurs sont également susceptibles de varier selon les saisons. Un exemple des variations de pression atmosphérique est présenté en figure 1.

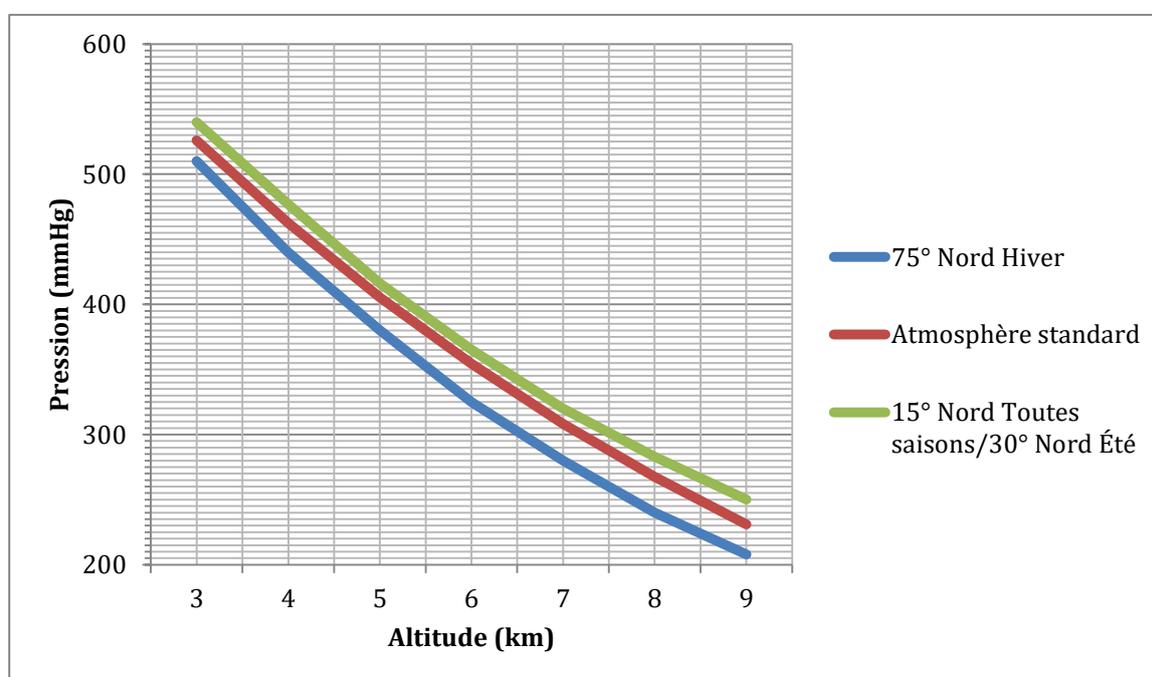


Figure 1 : Variations de la pression barométrique en fonction de l'altitude pour diverses latitudes et saisons⁵

1.4. L'humidité de l'air

L'altitude a une forte influence sur la quantité de vapeur d'eau dans l'atmosphère. Cette dernière diminue de manière plus rapide que la pression atmosphérique avec l'élévation de l'altitude. D'après le tableau 1, on constate que la pression atmosphérique représente à 4000m environ deux tiers de la pression au niveau de la mer. La tension de la vapeur d'eau à cette même altitude correspond à un quart de sa valeur au niveau de la mer.

De même, la température joue un rôle dans la masse d'eau contenue par unité de volume : 150g d'eau pour 1kg d'air à +20°C contre seulement 7,8g d'eau pour 1kg d'air à -20°C.⁵

2. Définition biologique de l'altitude

2.1. Définition biologique de l'altitude

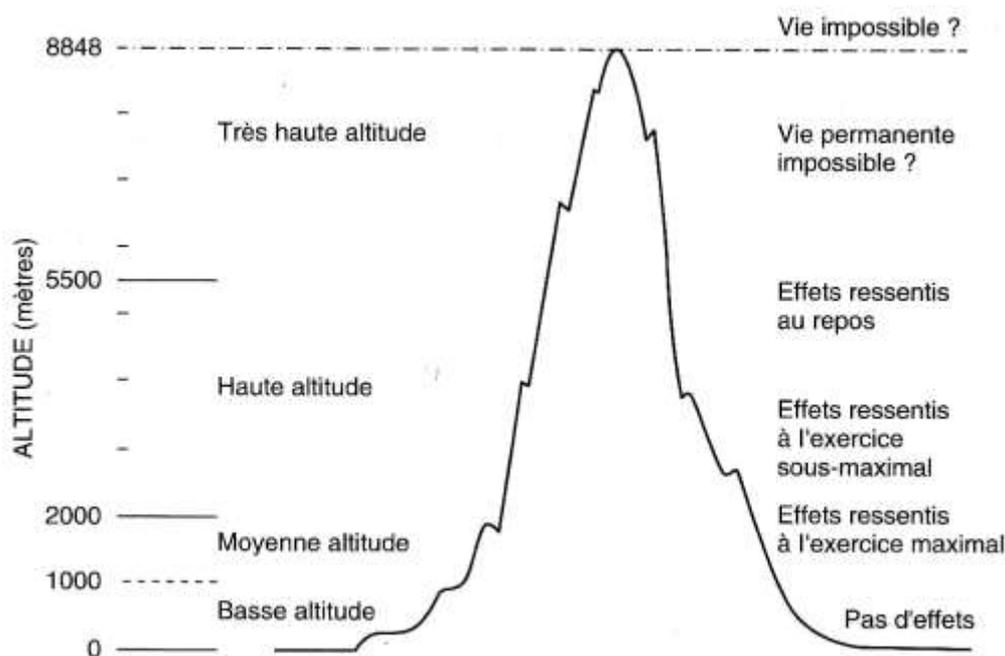


Figure 2 : Définition biologique de l'altitude⁶

La figure 2 montre de manière synthétique les différents effets ressentis en fonction de l'altitude.

En basse altitude (moins de 1000 mètres), aucune différence n'est ressentie par rapport au niveau de la mer chez un sujet sain. Certains sujets présentant des affections pulmonaires peuvent ressentir une légère altération de leur condition physique.

Lorsque le sujet passe à la moyenne altitude (entre 1000 et 2000m), la consommation maximale d'oxygène diminue et se répercute sur les performances maximales des sportifs. En haute altitude (de 2000m à 5 500m), des effets immédiats liés à l'hypoxie tels que tachycardie et hyperventilation peuvent être ressentis pour des exercices de faible intensité et au repos.

Des effets pathologiques peuvent être ressentis à partir de 3000m d'altitude, voire plus bas pour des sujets sensibles ou souffrant d'affections diverses.

Au-delà de 5 500m, la vie permanente est impossible et une montée rapide aboutit au coma. Il est néanmoins possible d'avoir une activité physique au-delà de cette altitude si une période d'acclimatation est respectée.

2.2. *L'acclimatation à l'altitude*

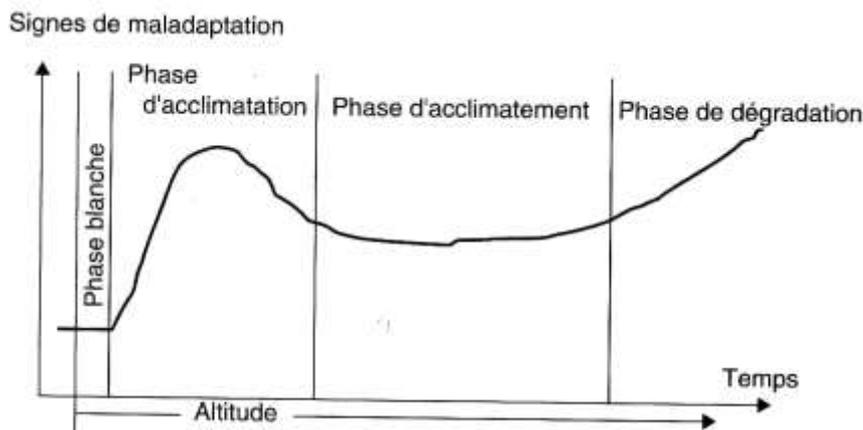


Figure 3 : Phases d'adaptation, cas général⁶

Toute montée en altitude, en particulier au-delà de 3000m doit se faire de manière progressive afin de limiter les effets de la baisse de l'apport en oxygène.

La phase blanche ou phase d'accommodation (figure 3) correspond à une phase d'exposition aiguë à l'hypoxie. Des mécanismes de compensation se mettent en place : augmentation des débits ventilatoire et cardiaque. Il s'agit d'une phase où des symptômes éventuels de maladaptation ne sont pas encore apparus. Elle peut durer de quelques heures à plusieurs jours.

Il s'en suit la phase d'acclimatation, qui dure de quelques jours (fin de la phase blanche) à quelques semaines (deux ou trois tout au plus). Il s'agit pour l'organisme de mettre en place des mécanismes afin d'améliorer la capacité de transport de l'oxygène dans le sang et le transfert de l'oxygène vers les tissus.

Enfin, après plusieurs semaines au-delà de 5000 m d'altitude, l'état physique des sujets se détériore. C'est la phase de dégradation. Les manifestations sont une perte importante de masse corporelle. Ainsi, un séjour trop prolongé pour gravir un sommet de plus de 5000 m se solde souvent par un échec. Cette phase arrive d'autant plus vite que l'altitude est élevée⁶.

Par conséquent, plus l'altitude est élevée, moins la durée du séjour peut être longue. La figure 4 schématise cet aspect de l'adaptation à l'altitude.

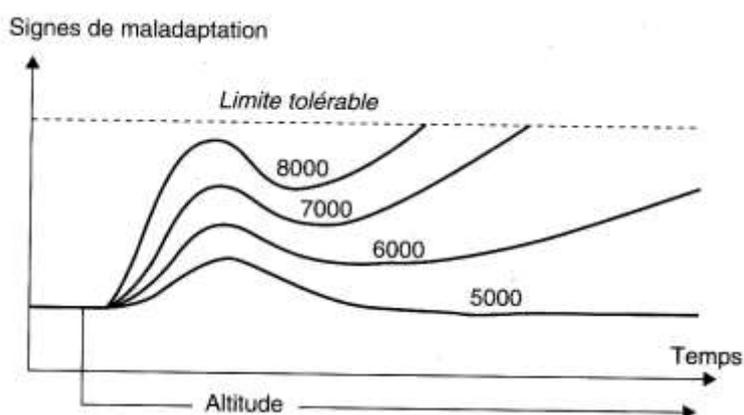


Figure 4 : Phases d'adaptation pour différentes altitudes⁶

3. Rappels anatomo-physiologiques de la respiration

3.1. Structure, fonction et mécanique de l'appareil respiratoire

La respiration est assurée par l'appareil respiratoire qui est constitué d'une partie conductrice de l'air et d'une partie respiratoire où s'effectuent les échanges gazeux. Le poumon est l'organe où s'effectuent les échanges gazeux après conduction de l'air jusqu'aux alvéoles.

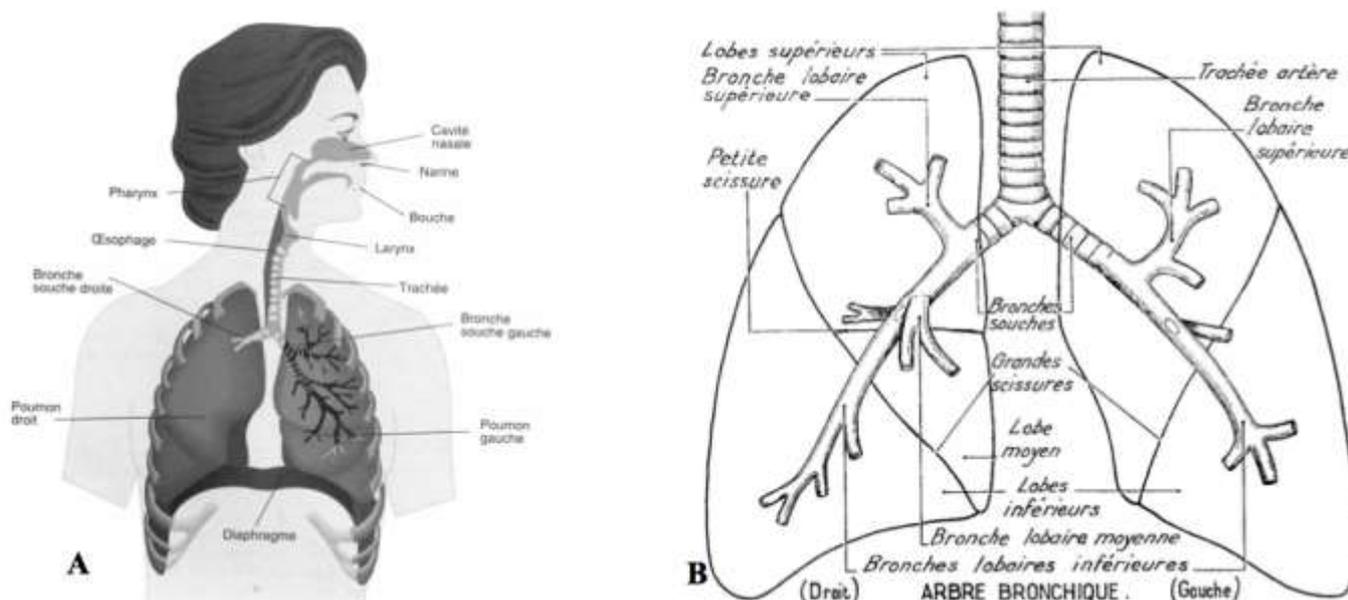


Figure 5 : Organisation de l'appareil respiratoire A) d'après Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS et Brière R. B) d'après Seguy B.⁷

La partie conductrice est elle-même constituée du pharynx qui est prolongé par le larynx pour arriver à la trachée (figure 5). La trachée est ensuite séparée en bronches souches droite et gauche (1^{er} ordre de division) puis en bronches lobaires (2^{ème} ordre) et segmentaires (3^{ème} ordre), sous segmentaires (4^{ème} ordre) et ainsi de suite jusqu'aux bronchioles terminales (11^{ème} au 13^{ème} ordre). Les bronchioles respiratoires prolongent cet ensemble et aboutissent aux canaux alvéolaires puis aux sacs alvéolaires. Cet ensemble (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires et sac alvéolaires) forment une unité anatomique appelée acinus pulmonaire. En incluant les bronchioles terminales, la structure est appelée lobule pulmonaire. Il y a dans le corps humain environ 500 millions d'alvéoles⁷. La figure 6 synthétise de manière schématique les voies aériennes chez l'Homme.

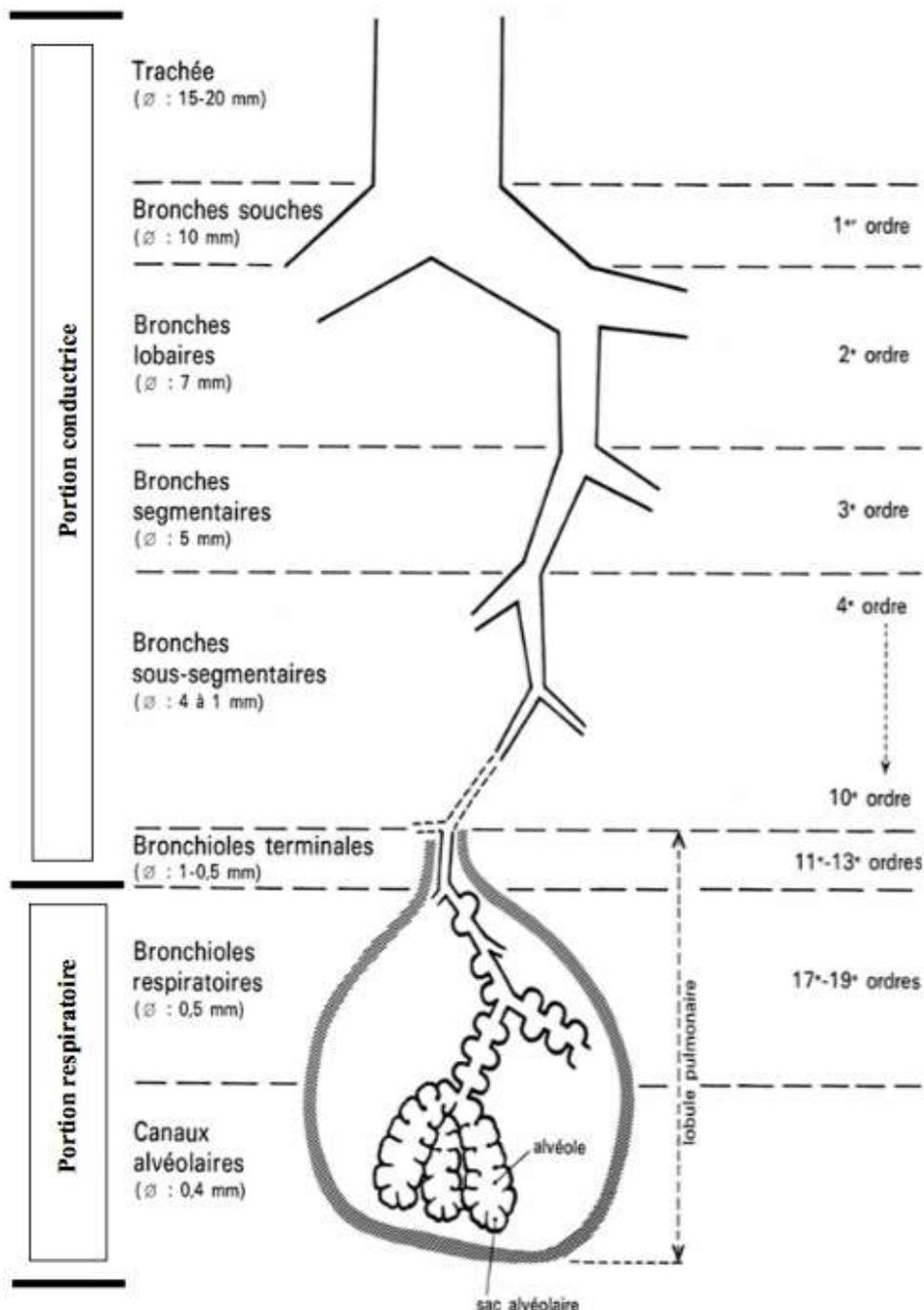


Figure 6 : Modélisation des voies aériennes humaines d'après Mouriquand C. et Sele B.⁷

La portion conductrice ne contribue pas aux échanges gazeux étant donné qu'elle ne contient pas d'alvéoles. Son volume est d'environ 150 mL au total, c'est l'espace mort anatomique. La portion respiratoire constitue la majeure partie du poumon. Son volume varie de 2,5 à 3 litres au repos.

L'inspiration correspond à une augmentation du volume de la cavité thoracique permettant d'aspirer l'air dans le poumon. Cette action fait intervenir le diaphragme qui, en se contractant, s'abaisse, ainsi que les muscles intercostaux qui permettent de soulever les côtes et d'augmenter la surface transversale du thorax. L'air inspiré descend jusqu'au bronchioles terminales, puis intervient la diffusion des gaz, principal mécanisme de la ventilation dans la zone respiratoire⁸.

La vascularisation de l'appareil respiratoire est assurée par une série de ramifications qui va de l'artère pulmonaire aux capillaires, et revient vers les veines pulmonaires⁸. L'artère pulmonaire transporte du sang désoxygéné. Elle se divise en plusieurs artères qui suivent le trajet des bronches pour arriver au niveau des alvéoles et vont former un système de capillaires qui vont entourer les alvéoles. Ces réseaux de capillaires vont ensuite donner des veinules qui vont transporter du sang oxygéné, elles vont aller en direction de la veine pulmonaire et vont remonter en direction du cœur

pour donner les 4 veines pulmonaires dans le cœur gauche⁷. La figure 7 représente ces différentes ramifications du système vasculaire a niveau pulmonaire.

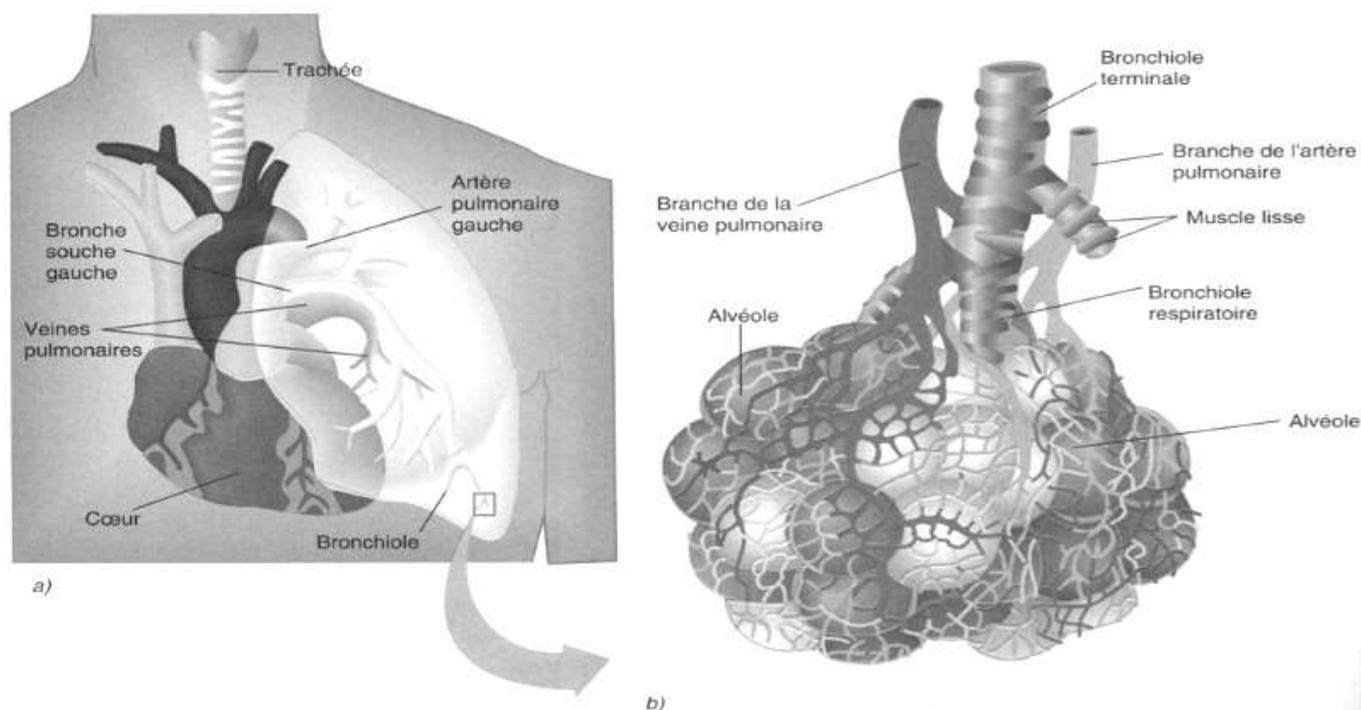


Figure 7 : Relations entre les vaisseaux sanguins et les voies aériennes, d'après Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS et Brière R.⁷

Les capillaires sont d'un très faible diamètre (de 7 à 10 μm environ), juste assez large pour permettre le passage d'une hématie (diamètre 7 μm). Un réseau de capillaires est formé dans les parois alvéolaires, parois dont l'épaisseur ne dépasse pas 0,3 μm . La barrière sang/gaz est donc très fine. Une conséquence de cette finesse est que les capillaires sont facilement lésés, par une forte augmentation de pression dans ces derniers, ou par un important gonflement des poumons. La surface d'échange de l'interface sang/gaz est très grande, de l'ordre de 50 à 100 m^2 . Le temps de transit d'une hématie dans le réseau capillaire alvéolaire est de l'ordre de 0,75s⁸.

3.2. La ventilation

Chaque inspiration permet à environ 500 ml d'air de pénétrer dans les poumons. Ce volume est appelé volume courant. Certains volumes statiques pulmonaires peuvent être mesurés à l'aide d'un appareil appelé spiromètre. La figure 8 représente schématiquement le fonctionnement d'un spiromètre classique à cloche à eau. Il existe aujourd'hui des dispositifs électroniques permettant des mesures similaires.

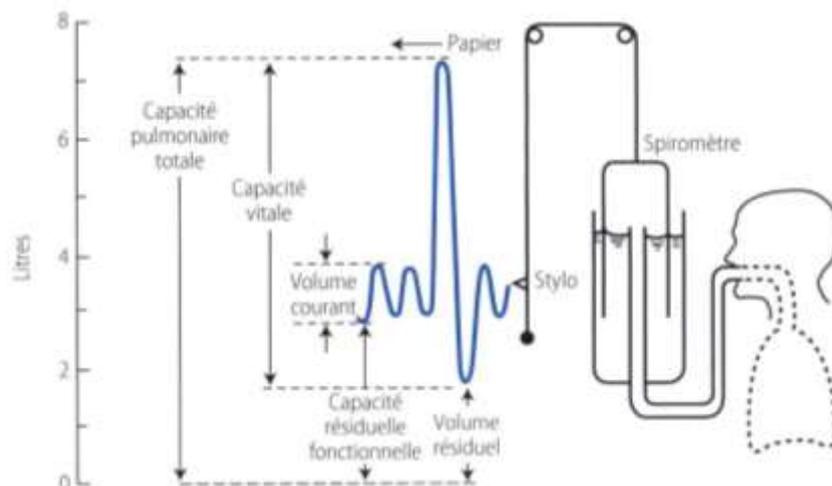


Figure 8 : Fonctionnement schématique d'un spiromètre et mise en évidence des volumes pulmonaires⁹

La capacité vitale correspond au volume exhalé lors d'une expiration maximale. La quantité de gaz qui reste dans les poumons après une expiration maximale est appelée volume résiduel. Après une expiration normale, le volume de gaz restant dans les poumons est la capacité résiduelle fonctionnelle. La somme du volume résiduel et de la capacité vitale correspond à la capacité pulmonaire totale d'un individu. Le spiromètre ne permet de mesurer que la capacité vitale et le volume courant. D'autres techniques permettent de mesurer les autres valeurs : une technique par dilution à l'hélium ou encore un pléthysmographe.

En multipliant la fréquence respiratoire moyenne de 15/min par le volume courant de 500 mL, on peut calculer la ventilation totale qui est alors de $7500 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Cependant, 150 des 500 mL inspirés restent dans l'espace mort anatomique. On en déduit que la ventilation alvéolaire est de $(500 - 150) \times 15 = 5250 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Cette valeur correspond à la quantité d'air frais disponible pour les échanges gazeux.

Il existe enfin un espace mort physiologique, qui correspond au volume du poumon qui n'élimine pas de CO_2 . Les volumes des espaces morts anatomique et physiologique sont à peu près équivalents chez un sujet sain. Cependant, des inégalités entre le débit sanguin et la ventilation chez des sujets atteints de certaines pathologies (pneumopathie par exemple) peuvent entraîner une augmentation du volume de l'espace mort physiologique. Plus ce volume est important, plus la ventilation alvéolaire doit être élevée pour permettre à une quantité d'air suffisante de pénétrer dans les alvéoles.

Des différences régionales de ventilation existent au sein du poumon. Une méthode par inhalation d'un gaz radioactif, le Xénon 133 (figure 9), a permis de mettre en évidence ces différences. On constate que la ventilation par unité de volume est plus importante dans les régions inférieures du poumon que dans les régions supérieures. D'autre part, ces différences disparaissent si le sujet est en décubitus dorsal, mais une différence de ventilation entre le poumon postérieur et le poumon antérieur apparaissent. Ces phénomènes s'expliquent par l'effet de la pesanteur sur le poumon.

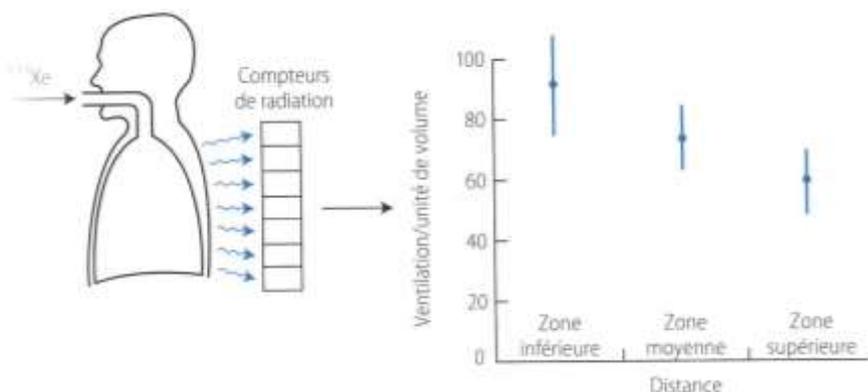


Figure 9 : Mesure des différences régionales de ventilation à l'aide de xénon radioactif⁹

La figure 10 présente des variations de ventilation lors d'un effort selon l'altitude.

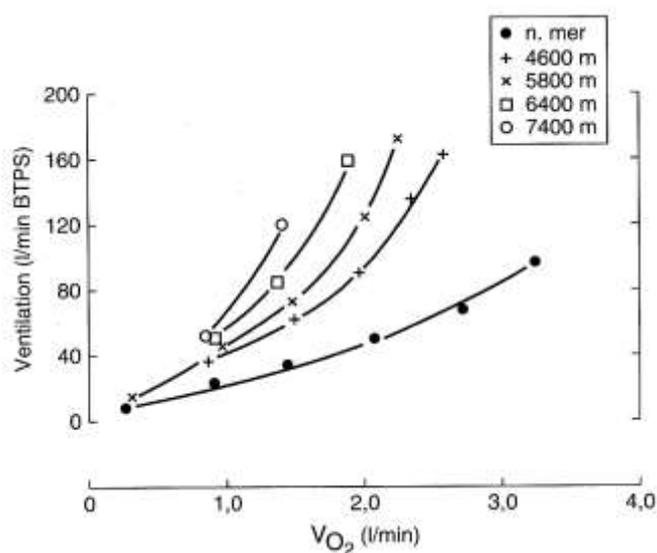


Figure 10 : Influence de l'altitude sur la ventilation lors d'un exercice, en fonction de la consommation en oxygène⁶

3.3. La diffusion

Comme expliqué en 3.2, la barrière sang/gaz est très fine, d'une épaisseur d'environ $0,3 \mu\text{m}$. Le transfert des gaz à travers cette barrière se fait par diffusion. La diffusion à travers des tissus se fait selon la loi de Fick, qui est présentée par la figure 11.

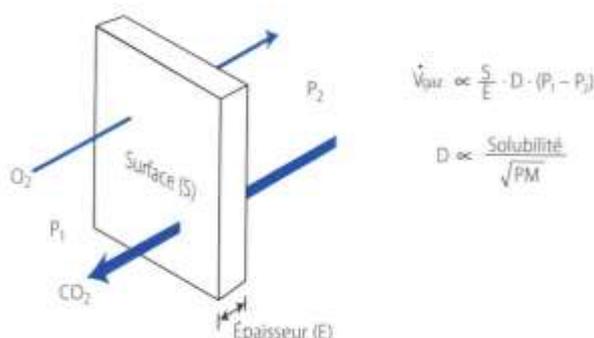


Figure 11 : Diffusion du CO₂ et de l'O₂ à travers une couche de tissu d'épaisseur E, de surface S¹⁰

La diffusion est un phénomène passif, qui ne nécessite pas d'énergie. La vitesse de diffusion dépend d'une constante de diffusion (D), de la surface d'échange (S), de l'épaisseur de la paroi (E) et enfin de la différence de pression partielle entre les compartiments (ici, P₁ et P₂). De plus, la

constante de diffusion D dépend de la solubilité du gaz ainsi que de la racine carrée du poids moléculaire de ce gaz. Les masses molaires respectives du CO_2 et de l' O_2 sont d'environ 44 g/mol et 32 g/mol. Ainsi, la solubilité du dioxyde de carbone étant plus élevée que celle du dioxygène pour un poids moléculaire proche, on peut en déduire que la vitesse de diffusion du CO_2 est plus rapide que celle de l' O_2 .

La diffusion peut être limitée par divers facteurs. Une forte liaison entre l'hémoglobine et un gaz transporté par celle-ci peut aboutir à une limitation du transfert de ce gaz. Le monoxyde de carbone CO ayant par exemple une forte affinité pour l'hémoglobine, la pression partielle du CO dans le sang augmente trop faiblement pour aboutir à un gradient de pression permettant une diffusion rapide et importante à travers la barrière sang/gaz. On parle d'un transfert diffusion-limité. Si l'on considère en revanche le protoxyde d'azote N_2O qui ne se fixe pas sur l'hémoglobine, la pression partielle de ce gaz dans le sang augmente très rapidement. Cette pression partielle atteint rapidement la pression alvéolaire (100 mmHg en moins de 0,15 s). Ainsi, la diffusion du protoxyde d'azote est très rapide et se retrouve donc limitée par le débit sanguin dans le capillaire. On parle alors de transfert perfusion-limité.

Le dioxygène O_2 représente un intermédiaire entre le CO et le N_2O . En conditions normales, l'augmentation de la pression partielle PO_2 est rapide. De plus, la présence d' O_2 dans le sang veineux mêlé a pour effet d'avoir une PO_2 non-nulle (40 mmHg) lorsque les hématies atteignent le capillaire alvéolaire. Ainsi, le transfert en conditions normales, chez un sujet sain, de l' O_2 est perfusion-limité. Dans certaines conditions, par exemple si un épaissement de la barrière sang/gaz a lieu, la PO_2 n'atteint pas la valeur de la pression alvéolaire. Le transfert est donc diffusion-limité¹⁰. La figure 12 schématise ces différents cas de figure.

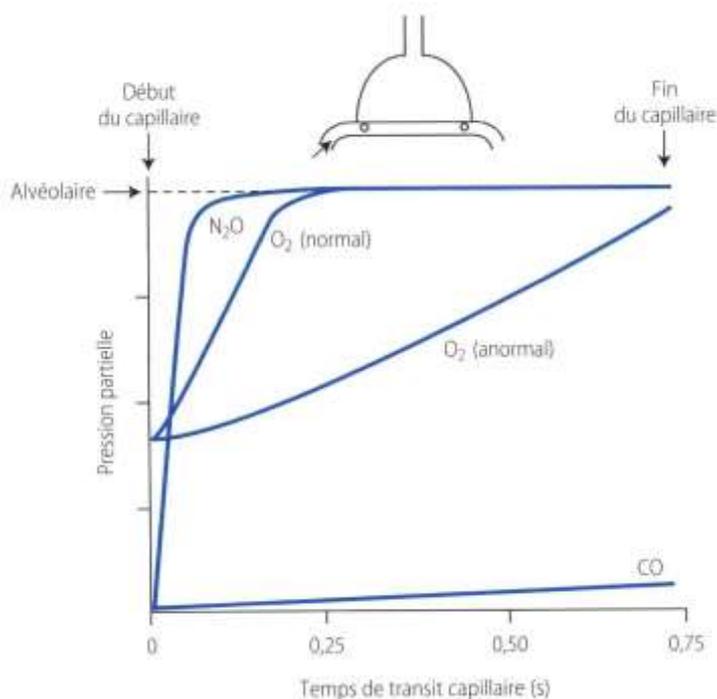


Figure 12 : Captation de monoxyde de carbone CO , d'oxyde nitreux (N_2O) et d'oxygène (O_2) le long du capillaire pulmonaire. La figure au-dessus du graphe est une représentation schématique d'une alvéole pulmonaire, la flèche indique le sens de circulation du sang le long du capillaire pulmonaire¹⁰

La figure 13 illustre l'évolution des concentrations en oxygène dans un capillaire pulmonaire en situation normale et anormale.

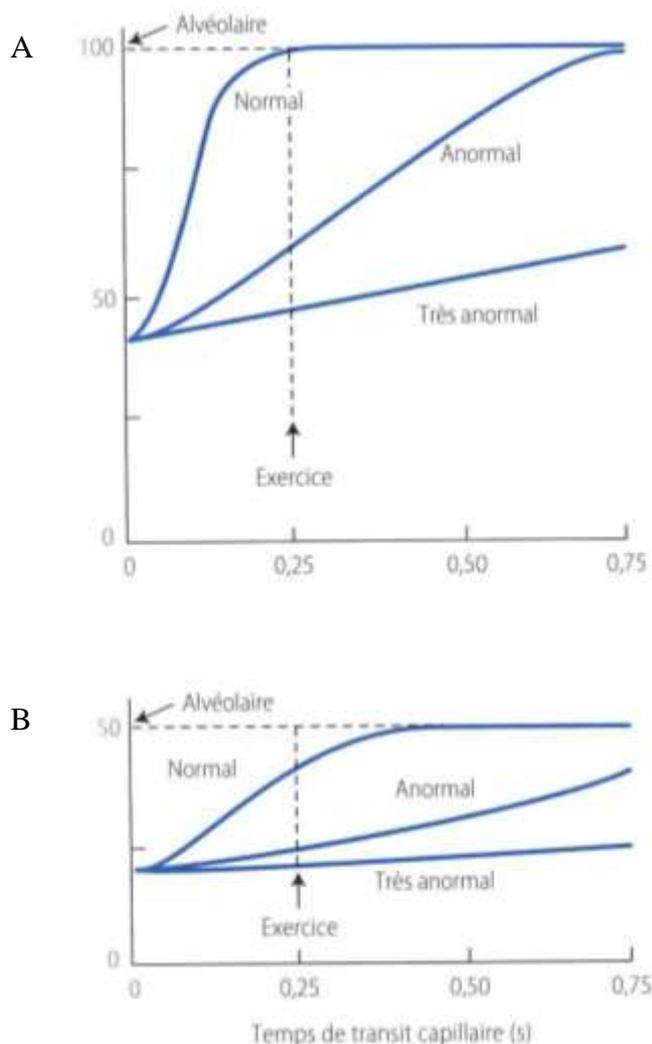


Figure 13 : Evolution des concentrations en oxygène dans le capillaire pulmonaire lors de différentes situations¹⁰

Lors d'un exercice physique, le débit sanguin pulmonaire est fortement augmenté et la durée de passage d'une hématie dans le capillaire peut chuter à 0,25 s. Chez un sujet sain, la figure A montre que cette durée de passage n'est pas limitante et que la diffusion maximale est tout de même atteinte. En revanche, chez un sujet pathologique, on constate aisément que le transfert diffusion-limité est particulièrement pénalisant lors d'un exercice.

La figure B représente une situation de stress pour l'organisme qui peut être assimilée à un passage en haute altitude. La diminution de pression atmosphérique implique une diminution de la PO_2 alvéolaire (dans cet exemple à 50 mmHg), c'est l'hypoxie alvéolaire. La pression partielle en oxygène dans l'hématie à l'entrée du capillaire est également diminuée à 20 mmHg. La différence de pression alvéole-hématie étant plus faible qu'en situation normale (on passe d'une différence de 60 mmHg à 30 mmHg), la diffusion se fera plus lentement. Ceci explique que la PO_2 sanguine n'atteint la valeur de la PO_2 alvéolaire qu'à la moitié du trajet de l'hématie dans le capillaire. Enfin, lors d'un exercice, on remarque que la PO_2 sanguine n'a pas le temps d'atteindre la valeur de la PO_2 alvéolaire. Une fois que l' O_2 a traversé la barrière gaz/sang, il se fixe à l'hémoglobine. La durée de cette réaction est rapide, de l'ordre de 0,2 s. En situation normale chez un sujet sain, la durée de trajet d'une hématie dans le capillaire étant de 0,75 s, cette réaction n'est pas un facteur limitant. Lors d'un exercice, la durée de transit étant abaissée à 0,25 s, cette réaction devient limitante. Le taux de transfert de l'oxygène dans le sang est alors diminué. L'effet provoqué est similaire à celui d'une diminution de la vitesse de diffusion¹⁰. Le CO_2 , avec sa grande solubilité comparativement à l' O_2 , ne semble pas être affecté par les anomalies de la diffusion. La réaction de ce gaz avec le sang pourrait cependant influencer en cas d'atteinte de la barrière sang/gaz.

L'hypoxie alvéolaire et la diminution du temps de transit liée à un exercice sont deux mécanismes clés des pathologies de haute altitude.

3.4. *Débit sanguin et métabolisme*

3.4.a *Pressions vasculaires pulmonaires*

Comme expliqué en 3.1, les capillaires situés au niveau alvéolaires englobent ces alvéoles et forment un réseau. Ce réseau est tellement dense que certains physiologistes parlent non pas d'un réseau de capillaires individuels mais d'une « gaine » de sang qui s'écoule le long des alvéoles.

Les pressions dans la circulation pulmonaire sont très basses. Dans le tronc artériel pulmonaire issu du ventricule droit, la pression est de 15 mmHg et les pressions systolique et diastolique sont respectivement de 25 mmHg et 8 mmHg. Il s'agit d'une pression pulsatile. Elle est nettement plus faible que dans le cœur gauche (en moyenne 100 mmHg dans l'aorte, respectivement 120 mmHg et 80 mmHg pour les pressions systoliques et diastoliques). Ces différences de pressions s'expliquent par les différences fonctionnelles du cœur droit et du cœur gauche. Le cœur droit fournit un travail faible permettant les échanges gazeux dans les poumons tandis que le cœur gauche doit distribuer le sang dans tous les organes par l'intermédiaire de la circulation systémique, y compris dans des organes ou tissus très éloignés du cœur.

Les vaisseaux extra-alvéolaires présentent une paroi composée de muscle lisse et de tissu élastique. Les cellules musculaires lisses permettent, par leur contraction, de déterminer le diamètre de ces vaisseaux. Certaines substances et médicaments peuvent agir sur ces cellules et entraîner soit une vasoconstriction, soit une vasodilatation. L'hypoxie, la sérotonine, le thromboxane A₂ (TxA₂) sont par exemple des vasoconstricteurs. Les inhibiteurs de phosphodiesterase 5 et les inhibiteurs calciques sont des vasodilatateurs, qui seront étudiés en dernière partie de ce travail.

3.4.b *Distribution du débit sanguin*

Comme l'illustre la figure 9, des différences de ventilation régionale existent. De tels phénomènes existent également concernant le débit sanguin. On peut utiliser une méthode similaire pour mesurer ces différences : du xénon radioactif est dissout dans du sérum physiologique et injecté dans une veine périphérique. La faible solubilité du xénon lui permet de diffuser dans les alvéoles et on peut mesurer les différences régionales de débit dans le poumon. Ces différences sont présentées dans les figures 14 et 15.

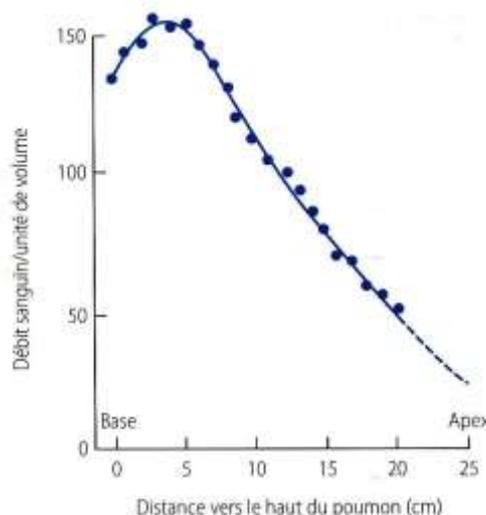


Figure 14 : Distribution du débit sanguin dans le poumon¹¹

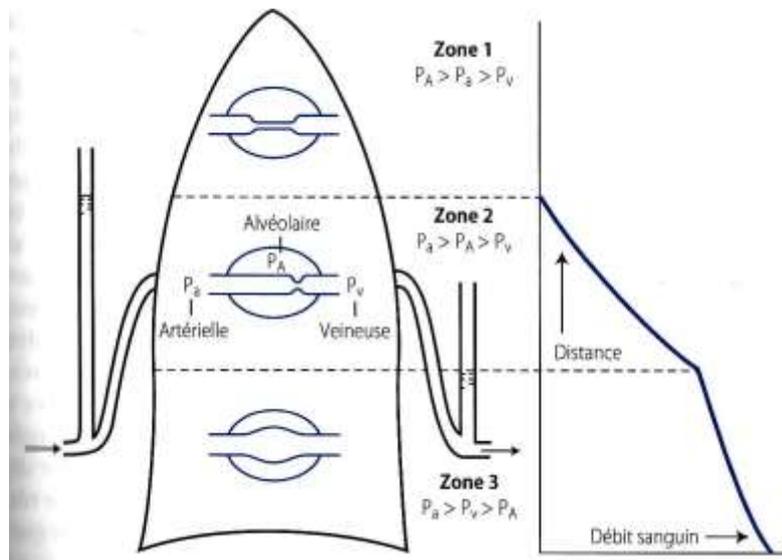


Figure 15 : Distribution inégale du débit sanguin dans le poumon en fonction des pressions exercées sur les capillaires¹¹

En conditions normales, la zone 1 n'existe pas. Il s'agit d'une zone où la pression artérielle pulmonaire est inférieure à la pression alvéolaire (qui est proche de la pression atmosphérique) et où les capillaires sanguins sont aplatis d'où un débit nul. C'est l'espace mort alvéolaire. La zone 2 correspond à une pression artérielle pulmonaire supérieure à la pression alvéolaire, avec une pression veineuse basse. Le débit est alors déterminé par la différence de pression non pas entre les pressions artérielles et veineuses mais entre la pression artérielle pulmonaire et la pression alvéolaire. Enfin, dans la zone 3, le débit est déterminé par la différence de pression artérioveineuse. Une hypoxie alvéolaire peut entraîner une diminution du pH sanguin et induire une vasoconstriction. Il s'agit d'une réponse active de la circulation pulmonaire à une perturbation. La distribution du débit sanguin peut varier lors d'un changement de position ou lors d'un exercice. Ainsi, un exercice léger entraîne une augmentation du débit dans les zones supérieures et inférieures et a pour effet de gommer partiellement les différences régionales.

3.4.c Contrôle de la circulation

L'hypoxie alvéolaire entraîne la vasoconstriction pulmonaire hypoxique¹¹. C'est une contraction des cellules musculaires lisses des parois des artéioles dans les zones hypoxiques du poumon. Aucun mécanisme provoquant ceci n'a pu être identifié. Cependant, ce phénomène a été constaté expérimentalement sur des parties isolées de poumon, laissant suggérer que le système nerveux central n'en est pas responsable. La contraction des cellules musculaires lisses est déclenchée par une augmentation de la concentration cytoplasmique d'ions calcium (Ca^{2+}). Les inhibiteurs calciques sont par conséquent une stratégie thérapeutique intéressante. Ils seront étudiés en quatrième partie de ce travail.

D'autres substances ont un rôle dans la régulation du tonus vasculaire, notamment le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO). Il est synthétisé dans l'endothélium vasculaire à partir de L-arginine par la NO synthase endothéliale (NOS_e). Le monoxyde d'azote active la guanylate cyclase soluble et augmente la synthèse de guanosine 3',5' monophosphate cyclique (GMPc) qui va ensuite inhiber les canaux calciques et donc entraîner une vasodilatation.

L'endothélium vasculaire pulmonaire sécrète également des vasoconstricteurs tels que l'endothéline-1 (ET-1) ou le thromboxane A₂ (TxA₂). Les récepteurs à l'endothéline pouvant être inhibés par certaines molécules, il s'agit d'une stratégie thérapeutique intéressante en pathologie de haute altitude et pour les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire¹².

La vasoconstriction hypoxique a pour objectif de diriger le débit sanguin à distance des territoires hypoxiques afin de limiter les effets d'une altération des échanges gazeux. Comme nous l'avons vu précédemment, la PO_2 diminue dans l'ensemble du poumon en altitude. Ceci entraîne

une vasoconstriction pulmonaire généralisée, et par conséquent une augmentation de la pression artérielle pulmonaire.

3.4.d Echanges liquidiens

La finesse de l'interface sang/gaz des alvéoles (0,3 μm pour rappel) permet des échanges liquidiens. Il est donc indispensable de limiter ces échanges afin d'empêcher un envahissement liquidien des alvéoles. La loi de Starling¹¹ définit les échanges liquidiens à travers l'endothélium capillaire. Une différence de pression hydrostatique s'exerce entre les pressions hydrostatiques des capillaires (P_c) et du liquide interstitiel (P_i d'où $P_c - P_i$). La loi de Starling s'exprime par l'équation suivante :

$$\text{Sortie nette de liquide (mL.h}^{-1}\text{)} = K[(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

Où K est le coefficient de filtration (constant), σ une mesure de l'efficacité de la paroi capillaire à empêcher sa traversée par des protéines, π_c et π_i les pressions colloïdes osmotiques induites par les protéines du sang (π_c) et du liquide interstitiel (π_i). Seule π_c est connue (entre 25 et 28 mmHg). La valeur de π_i dans la lymphe pulmonaire est de l'ordre de 20 mmHg mais elle peut être plus importante dans le liquide interstitiel. On a cependant pu établir que la valeur de l'équation de Starling dans des conditions normales était de l'ordre de 20 mL.h⁻¹. Le liquide sortant est dirigé de l'interstitium de la paroi alvéolaire vers l'espace périvasculaire, parcouru de canaux lymphatiques et vers l'espace péribronchique. Si ces espaces sont engorgés, un œdème interstitiel apparaît. C'est une forme précoce de l'œdème pulmonaire qui exerce un rôle majeur en pathologie de haute altitude. Le débit lymphatique issu des poumons augmente fortement lorsque la pression capillaire est élevée sur de longues périodes. S'ensuit un œdème pulmonaire, lorsque le liquide traverse l'épithélium alvéolaire et atteint les espaces alvéolaires. Les alvéoles vont alors se remplir de liquide progressivement et ne participent donc plus à l'oxygénation du sang. Les échanges liquidiens sont schématisés dans la figure 16.

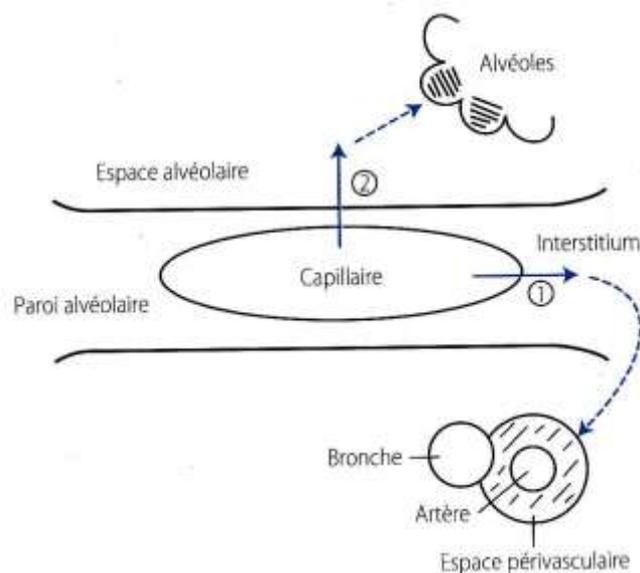


Figure 16 : Deux voies possibles d'évacuation des liquides hors des capillaires pulmonaires¹¹

3.5. *Transport des gaz par le sang*

3.5.a *L'oxygène*

L'oxygène est transporté dans le sang sous deux formes, l'une dissoute et l'autre liée à l'hémoglobine (Hb). La forme dissoute est minoritaire. Elle suit la loi de Henry selon laquelle, pour 1 mmHg de PO_2 , il y a $0,003 \text{ mL}O_2 \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$. Ainsi, pour un effort intense où le débit cardiaque est de $30 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, sous une PO_2 de 100 mmHg la quantité délivrée aux tissus n'est que de $30 \times 3 = 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, là où les besoins tissulaires peuvent atteindre $3000 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.¹³

L'autre forme de l'oxygène dans le sang est liée à l'hémoglobine. C'est une chromoprotéine tétramérique allostérique, hydrophile (figure 17). Elle est composée de la globine, de l'hème (figure 18) et de fer. La globine est formée de quatre chaînes de 141-145 acides aminés¹⁴ et donne à l'hémoglobine sa structure en forme de pelote avec une poche hydrophobe en son centre. On trouve deux chaînes α et deux chaînes β . L'hème est un composé porphyrine ferrique, qui se fixe sur chacune des quatre chaînes de la globine. On retrouve l'hémoglobine sous plusieurs formes. La forme normale adulte est appelée hémoglobine A (98% de l'hémoglobine chez l'adulte). Le fer porté par l'hème est sous forme ferreuse (Fe^{2+}). Il est possible que cet ion ferreux soit oxydé en ion ferrique (Fe^{3+}) par certains médicaments tels que les sulfamides. On parle alors de méthémoglobine, et la libération de l' O_2 du sang vers les tissus est altérée.

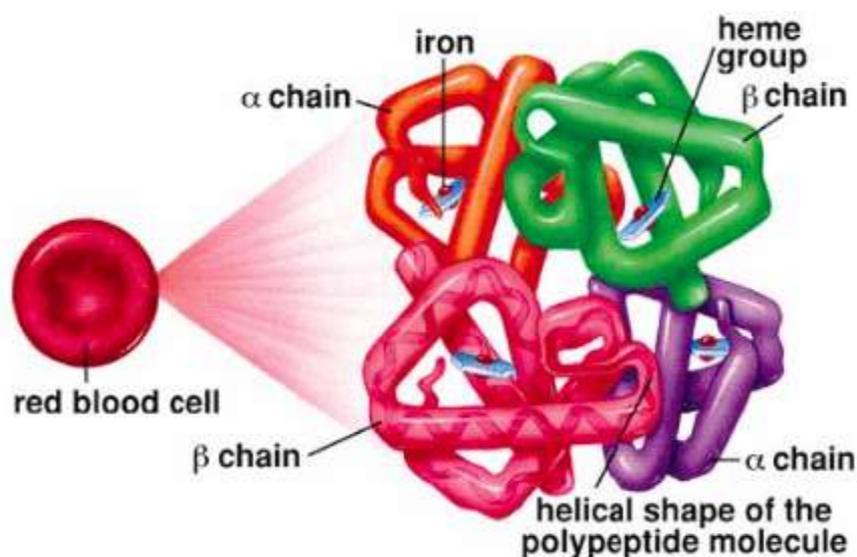


Figure 17 : Structure quaternaire de l'hémoglobine mettant en évidence l'hème et le fer (red blood cell : hématie ; iron : fer ; heme group : hème)¹⁴

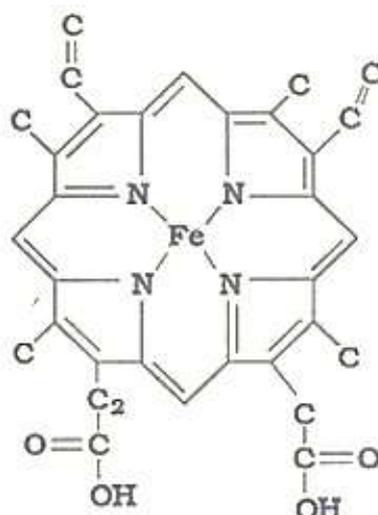


Figure 18 : Structure de l'hème¹⁴

L'oxygène se lie à l'hémoglobine de façon réversible et forme l'oxyhémoglobine (HbO₂). L'hémoglobine est alors dans un état relâché (R). La forme tendue (T) favorise le relargage de l'oxygène, c'est la déoxyhémoglobine. Ces deux formes sont présentées en figure 19.

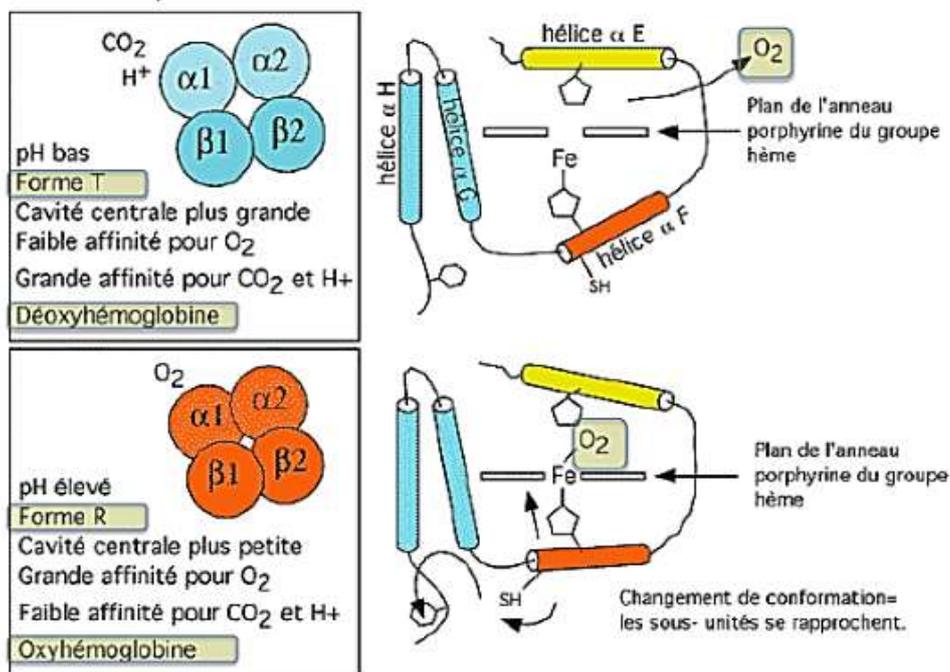


Figure 19 : Formes tendue et relâchée de l'hémoglobine¹⁴

La courbe de dissociation de l'oxygène est appelée courbe de Bancroft (figure 20).

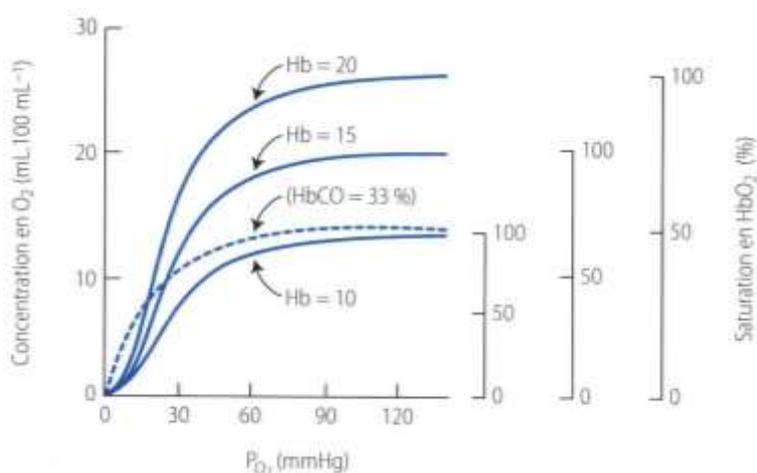


Figure 20 : Courbe de Bancroft. Les différentes situations représentées sont expliquées ci-dessous.¹³

On peut visualiser sur ce graphe différentes situations selon la quantité d'hémoglobine disponible. Les valeurs biologiques normales chez l'homme sont de 130 à 170 g/L et 120 à 160 g/L chez la femme. La courbe Hb = 15 correspond donc à un sujet sain. Les courbes Hb = 20 et Hb = 10 correspondent respectivement à un sujet polyglobulique et à un sujet anémié. Sur la droite apparaît la saturation en oxygène. C'est une valeur importante qui peut être calculée de la manière suivante :

$$SaO_2 = \frac{O_2 \text{ combiné avec Hb}}{\text{Capacité d'O}_2} \times 100$$

La capacité d'O₂ correspond à la quantité maximale d'oxygène qui peut se combiner avec l'hémoglobine. Théoriquement, 1 g d'hémoglobine peut se combiner avec 1,39 mL d'O₂. Si l'on

prend une valeur moyenne normale d'hémoglobine de $15 \text{ g} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$, la capacité d' O_2 calculée est alors de $20,85 \text{ ml d}'\text{O}_2$ pour 100 mL de sang. D'après la courbe de Bancroft, pour une PO_2 de 100 mmHg , la saturation en oxygène est de $97,5\%$ (sang artériel). Pour une PO_2 de 40 mmHg (sang veineux mêlé), cette valeur descend à 75% . On constate de plus sur cette courbe qu'au-delà de 100 mmHg , la concentration en oxygène atteint un plateau et un faible abaissement de la pression alvéolaire aura peu d'impact sur le contenu en oxygène. Au contraire, la première partie pentue de la courbe indique qu'une grande quantité d'oxygène est extraite par les tissus pour une faible diminution de la PO_2 capillaire.

Certains facteurs peuvent influencer la concentration en oxygène. Ainsi, une augmentation de PCO_2 , de la concentrations en protons H^+ , de la température ou de la concentration de 2,3,-diphosphoglycérate (2,3,-DPG, un ligand de l'hémoglobine) dans l'hématie peuvent déplacer la courbe vers la droite en diminuant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène¹³. L'effet de ces paramètres est présenté dans la figure 21.

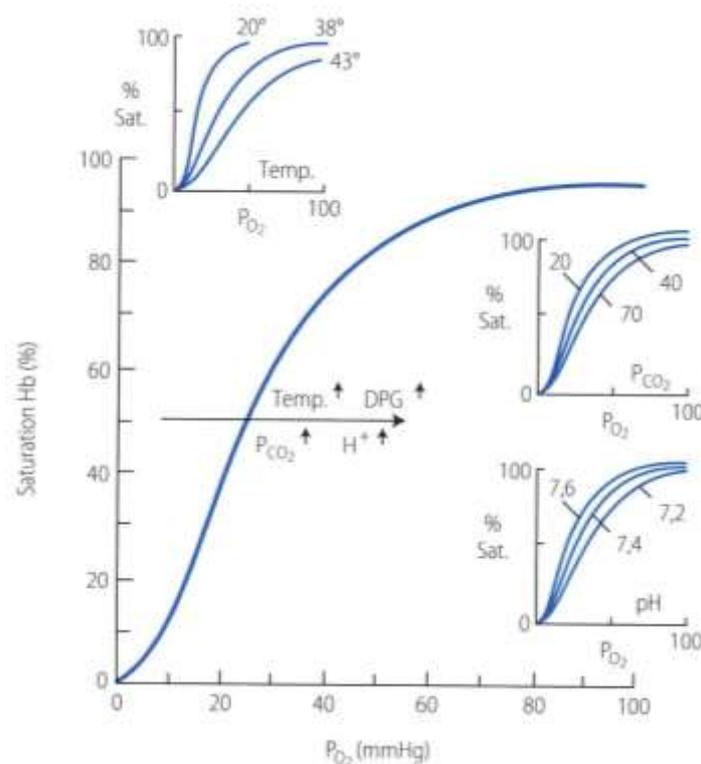


Figure 21 : Influence de la température, de PCO_2 , du pH et du 2,3,-diphosphoglycérate sur la courbe de Bancroft¹³

Le 2,3,-DPG est un produit issu de la glycolyse et principalement synthétisé dans les hématies. Son rôle est de réguler l'affinité de l' O_2 pour l'hémoglobine. En haute altitude, la synthèse de ce composé est augmentée, d'où un relargage de l'oxygène par l'hémoglobine plus important. La figure 22 résume ce mécanisme physiologique de réponse à l'hypoxie.

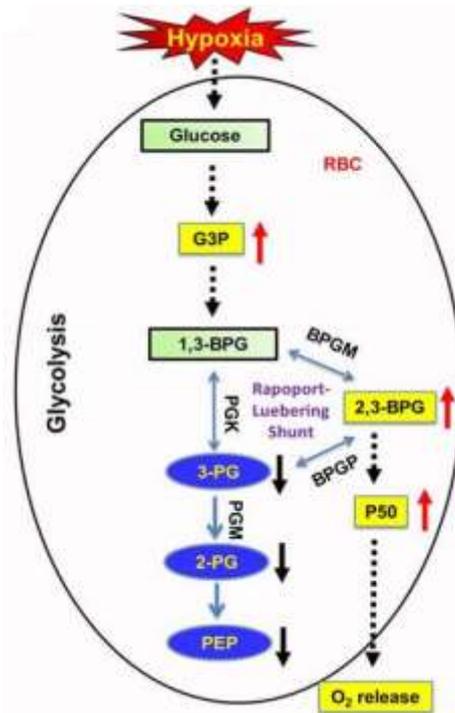


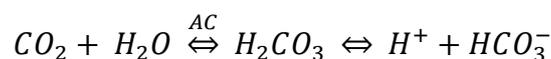
Figure 22 : Influence de l'hypoxie sur la glycolyse et la production de 2,3,-DPG (ici appelée 2,3,-BPG) ; RBC = red blood cell (hématie), G3P = Glycéraldéhyde-3-Phosphate, 1,3,-BPG = 1,3,-diphosphoglycérate, 3-PG = 3-phosphoglycérate, 2-PG = 2-phosphoglycérate, PEP = phosphoénolpyruvate, BPGM = disphosphoglycérate mutase, BPGP = diphosphoglycérate phosphatase, PGK = phosphoglycérate kinase, PGM = phosphoglycérate mutase, P50 = PO₂ pour laquelle SaO₂ = 50%¹⁵

Chez un sujet sain, la valeur normale de P50 est environ de 27 mmHg.

Enfin, le monoxyde de carbone CO ayant une affinité 240 fois plus élevée pour l'hémoglobine que l'O₂, une petite quantité de ce gaz peut se fixer sur une grande partie de l'hémoglobine, la rendant ainsi indisponible au transport de l'O₂. De ce fait, même si la concentration en hémoglobine et la PO₂ ne varient pas, la concentration en O₂ peut se trouver fortement diminuée. Cela déplace la courbe de dissociation de l'O₂ vers la gauche (courbe en pointillés, figure 20) et représente un aspect de la toxicité du CO¹³.

3.5.b Le dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone CO₂ est transporté sous trois formes dans le sang : dissout, sous forme de bicarbonates et sous forme de composés carbaminés. On trouve dans le sang artériel environ 5% de CO₂ sous forme dissoute, 90% de bicarbonates et 5% de composés carbaminés. Dans le sang veineux, on trouve 10% de CO₂ sous forme dissoute, 60% sous forme de bicarbonates et 30% de composés carbaminés. Comme pour l'O₂, le CO₂ dissout suit la loi de Henry. Sa solubilité est environ 24 fois plus importante que celle de l'O₂. Environ 10% du CO₂ qui passe dans le poumon depuis le sang est présent sous forme dissoute. Le bicarbonate est formé de la manière suivante :



La première réaction a lieu dans le plasma mais est très lente. Au sein d'une hématie, cette réaction est en revanche très rapide car catalysée par l'anhydrase carbonique (AC). Certains médicaments inhibent l'anhydrase carbonique. Ils seront étudiés en quatrième partie. La dissociation de l'acide carbonique en bicarbonate est rapide. Une augmentation dans l'hématie de ces deux ions, protons H⁺ et carbonate HCO₃⁻ entraîne un relargage de bicarbonate mais pas de protons, la membrane des hématies étant relativement imperméable aux cations. Cette perte de

bicarbonate est compensée par le déplacement du chlore qui passe du plasma dans l'hématie pour maintenir l'équilibre au sein de la cellule. Une partie des protons libérés va alors se fixer sur l'hémoglobine réduite et libérer de l' O_2 . La captation de CO_2 par l'hémoglobine est alors facilitée. Cet effet s'appelle l'effet Haldane. L'ensemble de ces phénomènes ainsi que la captation du CO_2 augmentent le contenu osmolaire de l'hématie, favorisant ainsi l'entrée d'eau dans cette dernière. On en déduit que lorsqu'une hématie transite dans les capillaires pulmonaires, elle rétrécit.

Les protéines sanguines, notamment la globine vont enfin se combiner au CO_2 par l'intermédiaire de leur groupement amine terminale pour former la carbaminohémoglobine (figure 23). Cette forme d'hémoglobine peut capter plus de CO_2 que la forme HbO_2 .

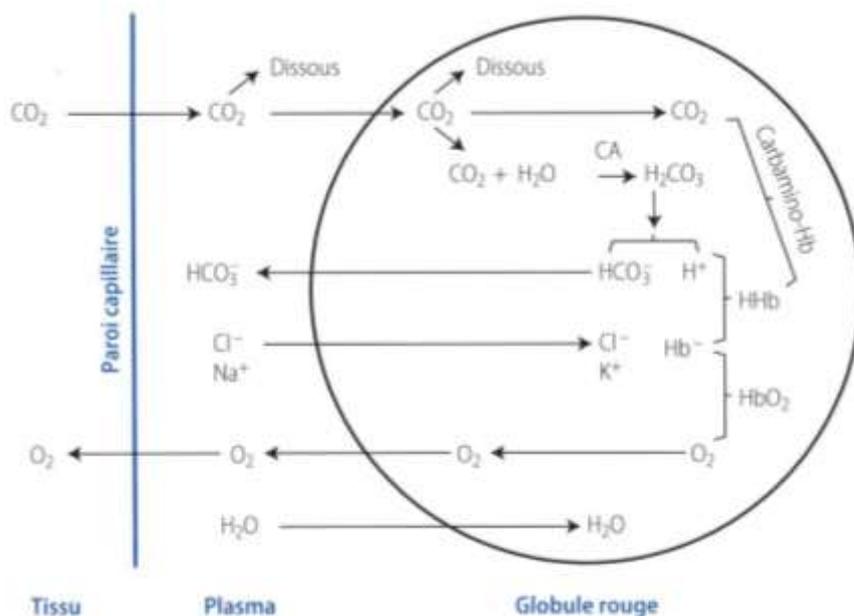


Figure 23 : Schéma de la captation du dioxyde de carbone (CO_2) et de la libération de l'oxygène (O_2) dans les capillaires systémiques. L'exact inverse de ces événements a lieu dans les capillaires pulmonaires.¹³

La courbe de dissociation du CO_2 est présentée par la figure 24.

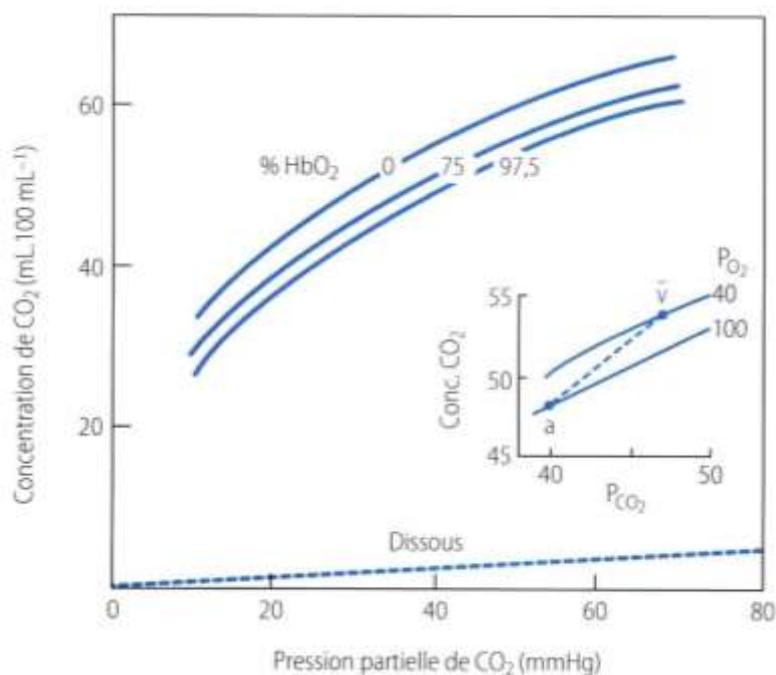


Figure 24 : Courbe de dissociation du dioxyde de carbone (CO_2) du sang selon la saturation en oxygène (% HbO_2)¹³

On constate sur cette courbe que la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) influe sur la concentration en CO_2 pour une même PCO_2 . Ainsi, plus SaO_2 est basse, plus la concentration en CO_2 est élevée. La courbe est donc déplacée vers la gauche.

3.5.c Equilibre acido-basique

L'équation de Henderson-Hasselbach permet de déterminer le pH d'une solution acido-basique.

$$pH = pK_A + \log \frac{[base]}{[acide]}$$

Ici, le pH correspond au pH de la solution, pK_A correspond au pK_A de l'acide carbonique et $[acide]$ et $[base]$ sont les concentrations respectives en bicarbonates et en CO_2 . En effet, la concentration en acide carbonique étant proportionnelle à la concentration en CO_2 dissout, on peut remplacer dans l'équation H_2CO_3 par CO_2 . On obtient alors :

$$pH = pK_A + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

De plus, la loi de Henry nous permet de remplacer $[CO_2]$ en $mmol.L^{-1}$ par $PCO_2 \times 0,03$. Ainsi, pour un pK_A de 6,1 et une concentration normale en bicarbonates dans le sang artériel de $24 mmol.L^{-1}$:

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 40} = 6,1 + \log 20 = 7,4$$

Le rapport entre la concentration en bicarbonates et en CO_2 (et donc la PCO_2 par la loi de Henry) permet donc de définir le pH physiologique, dont les valeurs normales sont comprises entre 7,38 et 7,42. Les relations entre ces valeurs sont illustrées par le diagramme de Davenport (figure 25).

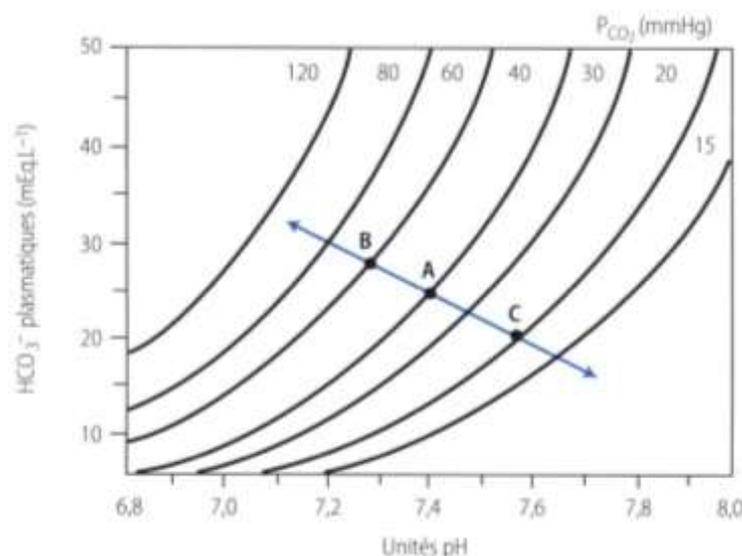


Figure 25 : Diagramme de Davenport. La ligne BAC est appelée ligne tampon.¹³

- Acidose respiratoire

L'élévation de PCO_2 entraîne une diminution du rapport des concentrations en bicarbonates et CO_2 et conduit donc à un abaissement du pH d'après l'équation de Henderson-Hasselbach. Une hypoventilation ou un déséquilibre ventilation-perfusion peuvent entraîner de telles conséquences.

Le rein est mobilisé si l'acidose respiratoire se prolonge ; le bicarbonate est alors réabsorbé au niveau du tubule rénal d'où une rééquilibration du rapport des concentrations bicarbonate/CO₂. La compensation rénale est cependant souvent incomplète et le pH reste légèrement inférieur à 7,4.

- *Alcalose respiratoire*

À l'inverse de l'acidose respiratoire, l'alcalose respiratoire est provoquée par un abaissement de PCO₂, d'où une augmentation du rapport des concentrations bicarbonate/CO₂. Ceci peut être provoqué par une hyperventilation, phénomène fréquent en haute altitude. Le rein excrète alors des bicarbonates et rééquilibre le rapport [HCO₃⁻]/[CO₂]. En haute altitude, la compensation rénale est quasi-totale.

- *Acidose métabolique*

Une accumulation d'acides dans le sang (par la libération d'acide lactique au cours d'un effort intense par exemple) entraîne un déséquilibre acido-basique dans le sang et une augmentation des bicarbonates, d'où une augmentation du rapport [HCO₃⁻]/[CO₂] et donc une diminution du pH. La compensation se fait alors par une hyperventilation qui entraîne une diminution de PCO₂. L'activation de ce mécanisme se fait principalement par l'action des protons H⁺ sur les chémorécepteurs périphériques.

- *Alcalose métabolique*

Elle est causée par exemple par une perte d'acides gastriques suite à des vomissements ou à l'ingestion de liquides alcalins. Il y a alors une augmentation de la concentration en bicarbonates d'où une élévation du pH. A l'inverse de l'acidose métabolique, la compensation se fait par hypoventilation pour élever PCO₂. Cette compensation est faible et l'excès de bicarbonate n'est pas totalement éliminé.

La figure 26 et le tableau III rappellent de manière synthétique les déséquilibres acido-basiques du métabolisme.

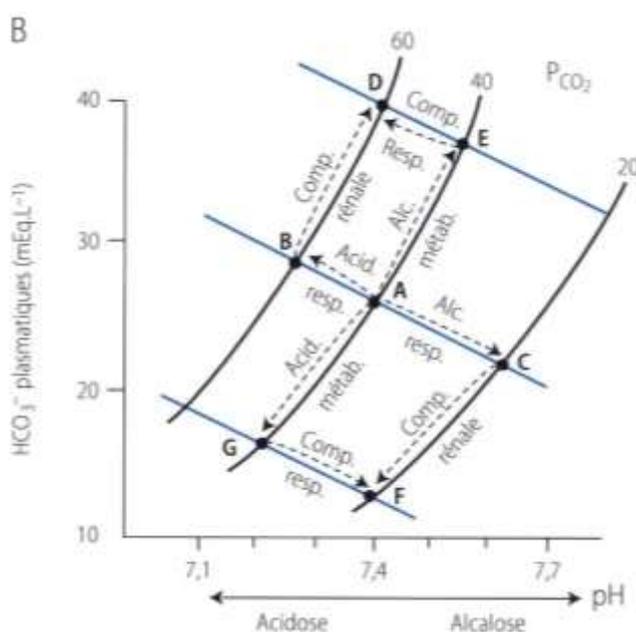


Figure 26 : Diagramme de Davenport illustrant les modifications et mécanismes de compensations lors d'acidoses et d'alcaloses métaboliques et respiratoires¹³

Tableau III : Résumé des déséquilibres acido-basiques et mécanismes de compensation¹³

	<i>Primaire</i>	<i>Compensation</i>
Acidose		
- Respiratoire	$\text{PCO}_2 \nearrow$	$\text{HCO}_3^- \nearrow$
- Métabolique	$\text{HCO}_3^- \searrow$	$\text{PCO}_2 \searrow$
Alcalose		
- Respiratoire	$\text{PCO}_2 \searrow$	$\text{HCO}_3^- \searrow$
- Métabolique	$\text{HCO}_3^- \nearrow$	Pas toujours présente

3.5.d Echanges sang-tissus

Ces échanges gazeux se font par diffusion simple suivant la loi de Fick. Dans le muscle, la barrière sang/gaz a une épaisseur d'environ 0,5 μm . Cependant, la distance entre capillaires ouverts et muscle est de 50 μm au repos. Lors d'un exercice, des capillaires « s'ouvrent » pour diminuer la distance de diffusion et augmenter la surface d'échange. Comme vu au point 3.3, le CO_2 diffuse environ vingt fois plus rapidement que l' O_2 dans les tissus, d'où une élimination plus aisée que l'apport d' O_2 . L' O_2 diffusé dans les tissus entraîne une chute de PO_2 dans ces derniers. Lorsque la consommation d' O_2 augmente, la PO_2 diminue. Si elle atteint une valeur nulle avant de remonter rapidement, on parle de point critique. Si elle atteint une valeur nulle trop rapidement (lors d'un effort très intense) et ne remonte pas instantanément, on parle de métabolisme anaérobie. Le tissu recourt alors à la glycolyse et de l'acide lactique est formé. Une PO_2 anormalement basse aboutit à une hypoxie tissulaire.

4. Conséquences de l'hypoxie hypobarique

L'hypoxie hypobarique entraîne un certain nombre de réactions physiologiques (figure 27) afin de compenser le déficit en oxygène. C'est l'ensemble de ces réactions qui permet à un organisme comme le corps humain de s'adapter à l'altitude et de survivre dans des conditions anormales.

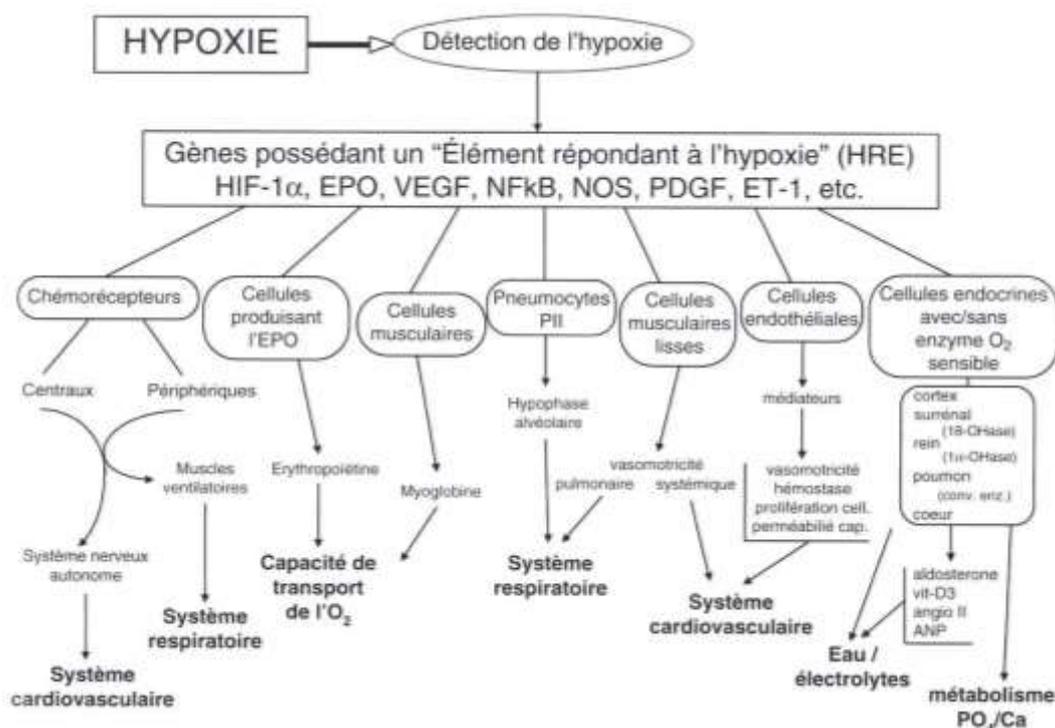


Figure 27 : Mécanismes cellulaires et fonctionnels de réponse à l'hypoxie⁶

4.1. Facteur inductible par l'hypoxie

Le facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1 α , *hypoxia inducible factor*) est un facteur de transcription qui est dégradé en normoxie (figure 28). Il se lie à la protéine de von Hippel-Lindau (VHL) qui va alors recruter une ubiquitine ligase et entraîner une dégradation par une peptidase.¹⁶

En hypoxie, ce facteur est stabilisé. Il se lie alors à HIF-1 β et se fixe sur une partie de gène appelée élément répondant à l'hypoxie (HRE, *hypoxia response element*, comme P300/CBP). Ceci aboutit à la transcription de gènes impliqués dans de nombreuses voies métaboliques : fonction mitochondriale, glycolyse, angiogenèse, fonction endothéliale, érythropoïèse, production de monoxyde d'azote NO ou de monoxyde de carbone CO, activation de la tyrosine hydroxylase⁶.

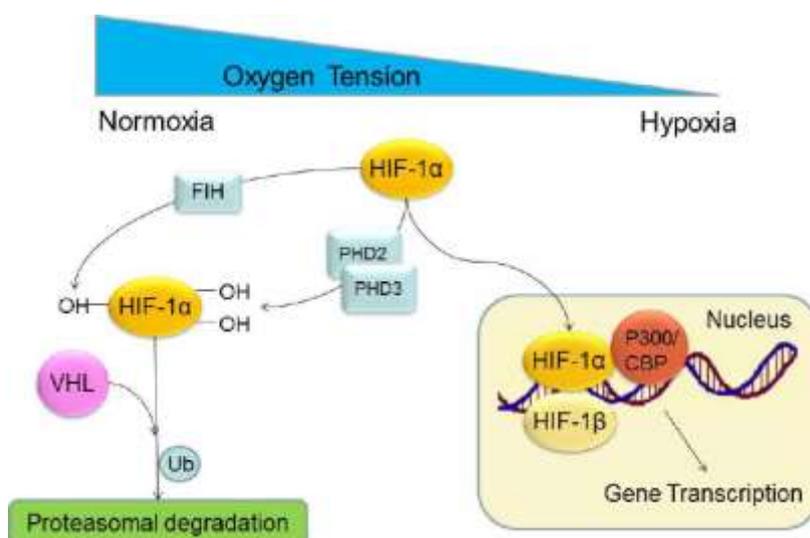


Figure 28 : Régulation de HIF-1 α selon la PO₂. Oxygen tension = PO₂ ; FIH = facteur inhibant HIF-1 ; PHD = prolyl hydroxylase ; VHL = protéine de von Hippel-Lindau ; Ub = ubiquitine ligase ; P300/CBP = co-activateur de HIF-1 α ¹⁷

4.2. Chémorécepteurs carotidiens

Des chémorécepteurs sont situés au niveau des sinus carotidiens, lieux où les artères carotides droite et gauche se séparent en artères carotides internes et externes gauches et droites. Ils portent le nom de corpuscules (aussi appelés glomi ou corps) carotidiens. Ces chémorécepteurs sont les principaux impliqués dans la détection de variation de teneur en O₂ dans le sang et dans l'activation du centre respiratoire cérébral afin d'entraîner une réponse ventilatoire adaptative.¹⁸

Les corps carotidiens sont composés d'unités fonctionnelles appelées glomérules qui forment des amas de cellules reliées entre elles par des capillaires. Des cellules glomériques (dites de type I, riches en mitochondries et en vésicules sécrétoires chargées en neurotransmetteurs divers) et sustentaculaires de soutien (dites de type II), ainsi que d'autres types de cellules forment ces glomérules. Une partie des cellules de type II est faite de cellules quiescentes qui prolifèrent en situation hypoxiques et se différencient en cellules glomériques ainsi qu'en d'autres types de cellules. Les corps carotidiens sont innervés par la branche carotidienne du nerf glossopharyngien (IX) et pneumogastrique (X)¹⁹. On y retrouve des fibres du système nerveux autonome (ortho- et parasympathique), des fibres afférentes sensibles et des fibres motrices efférentes. Les fibres sympathiques et motrices participent à la régulation du tonus vasculaire des carotides et de l'apport sanguin des corps carotidiens. Un haut débit de perfusion des corps carotidiens leur permet de dépendre de l'oxygène dissout dans le sang et non de l'oxygène lié à l'hémoglobine.

Les chémorécepteurs périphériques (dont les corps carotidiens) répondent principalement à une hypoxie par diminution de pression artérielle en oxygène (PaO₂). Les stimuli tels qu'une anémie ou une intoxication au monoxyde de carbone n'entraînent qu'une faible réponse de ces chémorécepteurs. Ils sont donc particulièrement impliqués dans l'adaptation à l'altitude. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer la réponse des corps carotidiens à l'hypoxie : le premier impliquerait une protéine sensible à l'oxygène associée à un canal potassique qui

entraîneraient une dépolarisation des cellules chémoréceptrices en hypoxie. La dépolarisation provoquerait alors une entrée de calcium responsable de la libération de neurotransmetteurs, dont de la dopamine. Une quantité de dopamine proportionnelle à l'hypoxie serait ainsi libérée. La figure 29 schématise ce mécanisme physiologique.

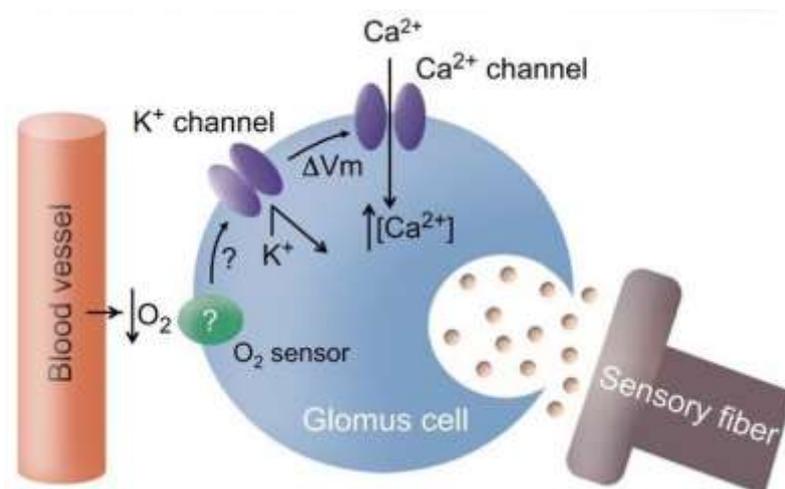


Figure 29 : Modèle membranaire de la détection de l'O₂ par les cellules glomiques du corps carotidien¹⁸

Le second mécanisme supposé impliquerait une protéine à noyau hémique sensible à l'oxygène et responsable de réactions d'oxydoréduction entraînant une libération de neurotransmetteurs. Ces deux mécanismes ne seraient pas exclusifs et pourraient exister conjointement dans la réponse des corps carotidiens à l'hypoxie.

Un second stimulus responsable d'une activation des glomi carotidiens est l'augmentation de la concentration intracellulaire en protons, qui se fait par diffusion directe ou par conversion du dioxyde de carbone (CO₂) en acide carbonique (H₂CO₃). L'acide carbonique est dissocié en bicarbonate et protons qui sont échangés par le biais d'une pompe Na⁺/H⁺, les ions sodium étant ensuite échangés par une pompe Na⁺/Ca²⁺. L'entrée de calcium dans les cellules glomiques entraîne alors une libération de neurotransmetteurs (dont la dopamine) par exocytose des vésicules sécrétoires.

L'activation des glomi carotidiens entraîne une transmission nerveuse des fibres issues de ces derniers jusqu'au niveau central. Il s'ensuit une réponse des centres respiratoires qui a pour conséquence une hyperventilation afin de maintenir l'homéostasie en oxygène. Cette réponse est plus importante pour l'hypoxémie que pour l'acidose, notamment pour une PaO₂ inférieure à 70 mmHg¹⁹.

Enfin, les chémorécepteurs carotidiens sont responsables à 90% de la réponse ventilatoire à l'hypoxie, ils ont donc un rôle prépondérant dans l'adaptation physiologique à l'altitude. En cas d'acidose ou d'hypercapnie, ils sont responsables de 20 à 50% de la réponse ventilatoire, où les chémorécepteurs centraux sont plus impliqués.

4.3. Erythropoïétine et érythropoïèse

L'augmentation de l'érythropoïèse en altitude est un fait largement connu des populations vivant en altitude. On entend régulièrement des alpinistes, skieurs et randonneurs parler de « faire des globules rouges ». Ce phénomène a été décrit à partir de 1875 par le Dr. Denis Jourdanet dans « Influence de la pression de l'air sur la vie de l'homme » ainsi que par les travaux de son ami, le Dr. Paul Bert, notamment « La pression barométrique. Recherches de physiologie expérimentale. » publié en 1878 et « Sur la richesse en hémoglobine du sang des animaux vivants en hauts lieux. » publié en 1882.

Les recherches menées depuis lors sur les mécanismes mis en cause dans cette réponse physiologique ont permis de mettre en évidence l'existence de l'érythropoïétine (EPO). L'EPO est une glycoprotéine d'environ 30 kDa formée de 165 acides aminés²⁰. Ses rôles incluent notamment

la stimulation des CFU-E (*colony forming unit*, cellules précurseurs des érythrocytes), des érythroblastes et de la synthèse d'hémoglobine. Elle est produite principalement au niveau rénal par des fibroblastes du tissu péri-tubulaire interstitiel. Les cellules rénales productrices d'EPO sont retrouvées dans le cortex rénal ainsi que dans la médullaire externe. Lors du développement embryonnaire, le foie est le principal site de production d'EPO. Chez l'adulte, des hépatocytes gardent une capacité à produire de l'EPO en situation hypoxique.

Le récepteur à l'EPO (EPO-R) n'a pas d'activité catalytique intrinsèque et est activé par l'hypoxie. C'est l'association de ce récepteur à JAK2 (tyrosine-kinase Janus kinase 2) qui permet la transduction du signal en phosphorylant EPO-R. Cette première étape est suivie par diverses voies de signalisation dont la croissance cellulaire par l'intermédiaire de la voie des STAT 5 (*signal transduction and activator of transcription*), la prolifération cellulaire par la voie des MAP3-Ks (*mitogen-associated protein kinase*) et l'inhibition de l'apoptose par la voie des PI-3Ks/AKT (*phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B*).

L'activation de HRE rénaux et hépatiques se fait par translocation de la sous-unité 2 α de HIF qui forme un hétérodimère avec HIF-1 β . La transcription de l'EPO est alors augmentée en présence de CBP (*CREB Binding Protein*) et de P300. Contrairement à HIF-1 α qui est exprimé de manière ubiquitaire dans l'organisme, HIF-2 α est exprimé dans les hépatocytes, les cardiomyocytes, les cellules gliales, les pneumocytes de type II et les cellules rénales péri-tubulaires interstitielles.

En altitude, la concentration plasmatique en EPO augmente rapidement. Un pic de concentration est atteint en 24 à 48h⁶ et la quantité d'EPO diminue progressivement jusqu'à atteindre la valeur en normoxie après environ 3 semaines en altitude (figure 30). Après 4 à 5 jours, des réticulocytes apparaissent. Enfin, après 5 à 7 jours, une polyglobulie liée à l'altitude devient mesurable. Des variations de l'hématocrite peuvent apparaître avant ce délai, mais elles résultent d'une hémococoncentration liée à une déshydratation. La polyglobulie permet une augmentation de la capacité de transport de l'oxygène. On peut calculer la consommation d'oxygène par l'organisme ($\dot{V}O_2$) par la formule suivante :

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q}c \times Hb \times 1,34 \times (SaO_2 - SvO_2)$$

Où $\dot{Q}c$ correspond au débit cardiaque, Hb à la concentration sanguine en hémoglobine, SaO_2 et SvO_2 aux saturations en oxygène dans le sang artériel et dans le sang veineux. Il est ainsi aisé de constater qu'une augmentation de l'hémoglobine sanguine augmente ce rapport ou permet de réduire le débit cardiaque pour maintenir une consommation en oxygène constante au repos. Lors d'un exercice, la désaturation induite est trop grande pour permettre à la polyglobulie de compenser $\dot{V}O_2$ et le débit cardiaque doit par conséquent rester élevé.

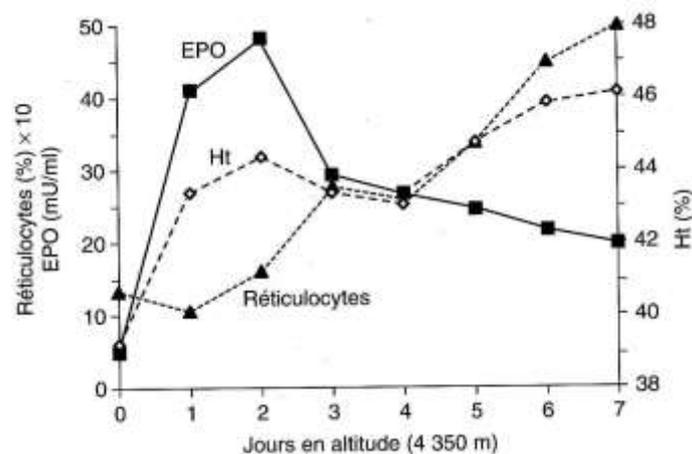


Figure 30 : Variations de l'hématocrite, du pourcentage de réticulocytes et de la concentration plasmatique en EPO lors d'un séjour en altitude⁶

La polyglobulie a cependant des limites. Des valeurs d'hémoglobine pouvant atteindre 23 g/dL (valeur normale chez l'homme comprise entre 13 et 17 g/dL et 12 et 16 g/dL chez la femme) ont été relevées. Ajoutée à la déshydratation, cette concentration extrême en hémoglobine entraîne

une hypercoagulabilité d'où un risque accru de thromboses, un accroissement du travail cardiaque, des troubles de la microcirculation et d'autres troubles divers.

4.4. VEGF et angiogénèse

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est un facteur de croissance proangiogénique. Il joue un rôle important dans le développement embryonnaire et est chez l'adulte impliqué dans la perméabilité vasculaire, les phénomènes de cicatrisation, mais également dans certaines pathologies (croissance tumorale, ischémie, etc...). Il se lie à deux récepteurs : VEGFR-1 et VEGFR-2 qui sont des récepteurs endothéliaux à tyrosine kinase²¹. Des études²² ont montré que l'hypoxie induisait *in vitro* l'activation transcriptionnelle et augmentait la stabilité de l'ARNm du VEGF. D'autre part, il a été montré *in vivo* que l'expression du VEGF était augmentée dans les régions hypoxiques suite à une nécrose liée à une tumeur²¹ ainsi que dans des cas d'ischémies cérébrales, pulmonaires ou cardiaques, prouvant que l'hypoxie était le stimulus principal de l'induction de l'expression du VEGF en situation pathologique. Marti & Risau ont mis en évidence une exacerbation de l'expression des gènes codant le VEGF dans les cellules des tissus où l'angiogénèse est un mécanisme compensatoire de l'hypoxie, tels que les myocytes cardiaques, les cellules gliales et les cellules tubulaires rénales. Il a également été montré que l'expression du VEGF était diminuée au niveau des plexus choroïdes du cerveau et des glomérules rénaux. D'autre part, l'expression du récepteur VEGFR-1 est augmentée par l'hypoxie, principalement au niveau du rein, légèrement au niveau cérébral et pulmonaire. VEGFR-2 ne subit pas l'influence de l'hypoxie. L'angiogénèse résultant de la surexpression de VEGFR-1 et du gène codant le VEGF permet de réguler ce phénomène en aboutissant à une meilleure oxygénation. Il a également été montré que l'inhibition de l'activité du VEGF par un anticorps permettait de bloquer l'augmentation de perméabilité vasculaire induite par l'hypoxie²³ au niveau cérébral et donc la fuite liquidienne responsable d'œdème.

4.5. Eicosanoïdes

Les eicosanoïdes sont des dérivés de l'acide arachidonique qui est issu des phospholipides par l'action de la phospholipase A₂²⁴. L'acide arachidonique est ensuite dégradé par différentes enzymes en divers composés dont les leucotriènes (par la voie de la lipo-oxygénase ou lipoxigénase, figure 31) ainsi que les prostaglandines et thromboxanes (par la voie des cyclo-oxygénases, figure 32). Les prostaglandines telles que PGE₂ et PGI₂ ont une action vasodilatatrice et anti-thrombotique, alors que les thromboxanes (TxA₂, rapidement dégradé en TxB₂) ont une action vasoconstrictrice et pro-thrombotique. Les leucotriènes ont divers effets sur l'organisme : LTB₄ est responsable de l'activation et du chimiotactisme des phagocytes, LTC₄ de la constriction des muscles lisses respiratoires et augmente la perméabilité vasculaire ; ils ont tous un rôle dans les phénomènes inflammatoires, notamment bronchiques comme l'asthme. LTB₄ et LTC₄ augmentent de plus la perméabilité vasculaire et majorent donc les fuites liquidiennes.

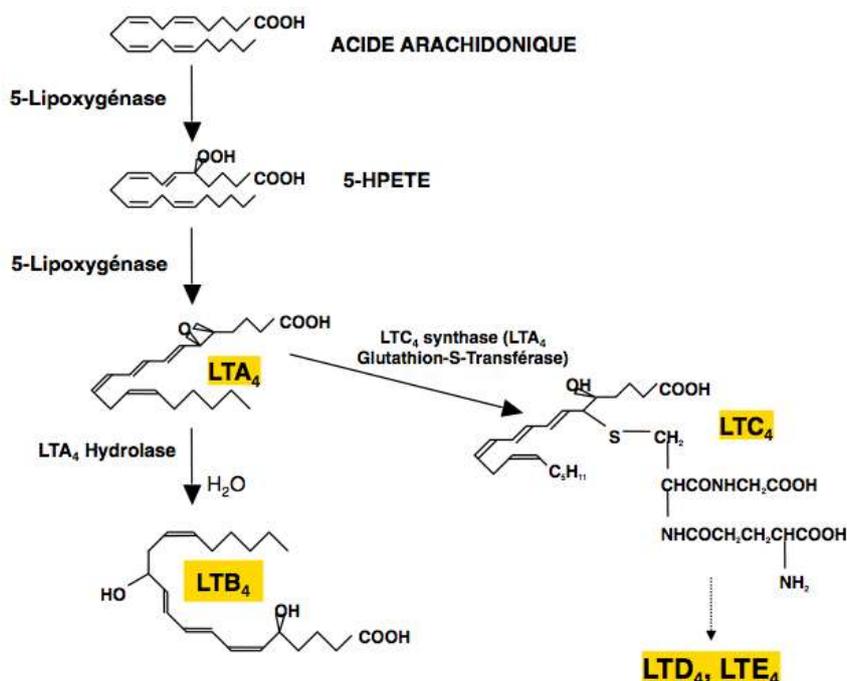


Figure 31 : Voie de la lipo-oxygénase, LT = leucotriène²⁴

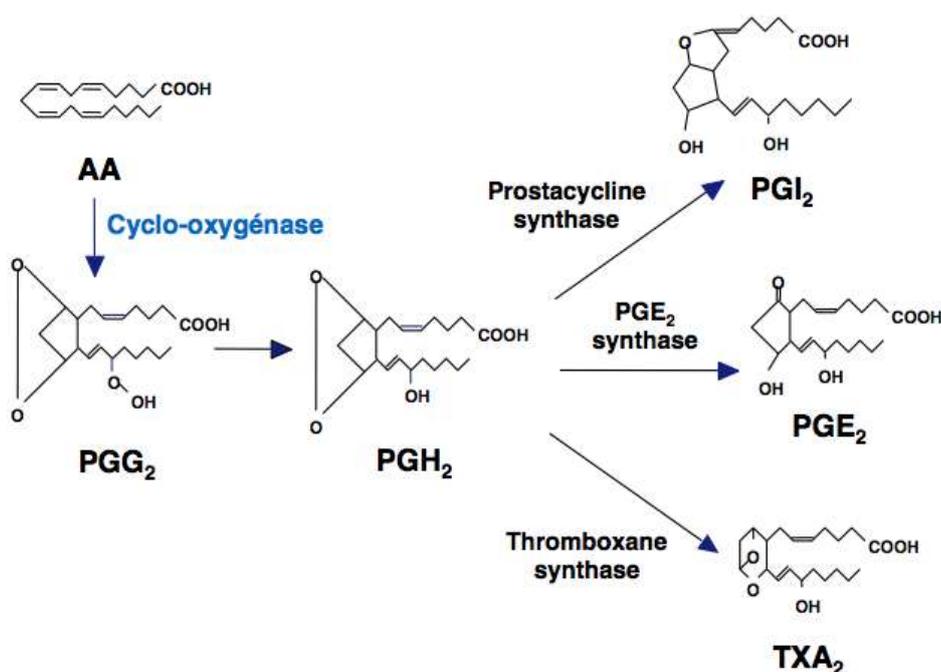


Figure 32 : Voie des cyclo-oxygénases, PG = prostaglandine, TX = thromboxane²⁴

Richalet et al.²⁵ ont cherché à montrer que l'hypoxie hypobarique était associée à la libération d'eicosanoïdes et à vérifier si cela était impliqué dans la vasoconstriction pulmonaire en situation hypoxique, ainsi que les symptômes du mal aigu des montagnes, de l'œdème pulmonaire de haute altitude et de l'œdème cérébral de haute altitude. En effet, des études antérieures ont montré que des eicosanoïdes (prostacycline PGI_2 , thromboxane A_2 et endothéline) étaient libérés en cas de stress hypoxémique par l'endothélium. Des leucotriènes avaient également été retrouvés dans des sécrétions bronchiques de patients souffrant d'OPHA.

Dans leurs travaux, Richalet et al. ont pu montrer une forte augmentation des concentrations plasmatiques en thromboxane B_2 , prostaglandine E_2 , prostaglandine $F_{1\alpha}$ et leucotriène B_4 dès 24 heures passées à une altitude de 4350 mètres (observatoire Vallot à Chamonix). Les taux plasmatiques de prostaglandine $F_{2\alpha}$ étaient moins augmentés que les précédents médiateurs et il n'y avait aucune variation du leucotriène C_4 . Il est à noter que les participants à cet essai souffraient

tous d'un MAM modéré (voir III. 3) 2. Evaluation du mal aigu des montagnes), sans complication pulmonaire ou cérébrale.

Ces résultats montrent que l'hypoxie induit l'activation des voies des cyclo-oxygénases et des lipo-oxygénases dans le métabolisme de l'acide arachidonique chez l'homme.

4.6. Endothéline

Le système endothéline²⁶ est composé de 3 types d'endothélines et de deux récepteurs, ET-A et ET-B. L'endothéline 1 (ET-1) est un peptide de 21 acides aminés produit par les cellules endothéliales mais aussi par des cellules épithéliales, des macrophages, des fibroblastes, des cardiomyocytes et des neurones. Lorsque l'endothéline-1 se lie aux récepteurs ET-A et ET-B des cellules musculaires, elle entraîne une vasoconstriction, alors que la liaison aux récepteurs ET-B des cellules endothéliales provoque une vasodilatation²⁶ (figure 33). ET-1 participe au maintien du tonus vasculaire, y compris des vaisseaux pulmonaires. Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline (bosentan et ambrisentan) sont notamment utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

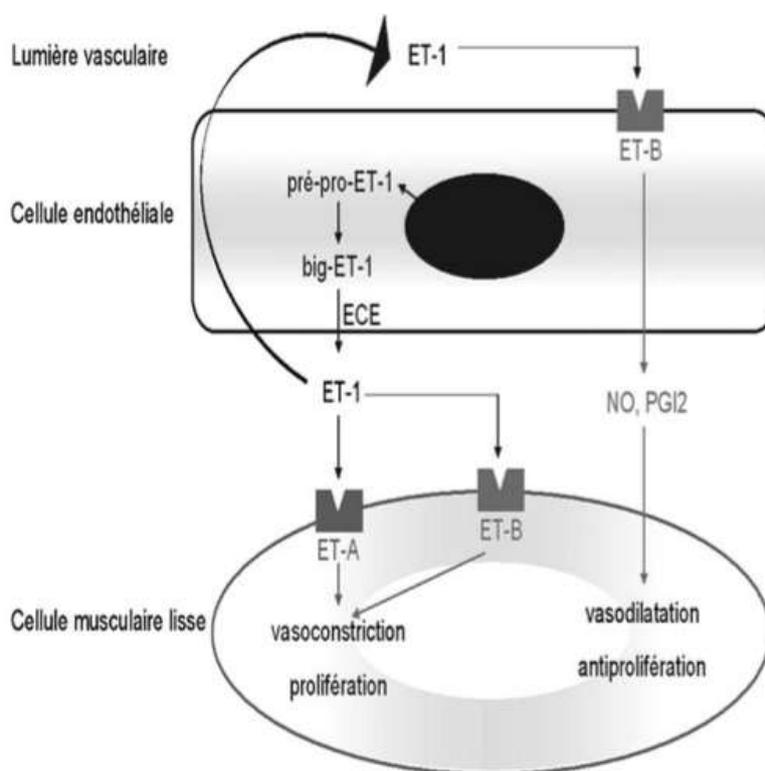


Figure 33 : Synthèse de l'endothéline-1 et sites d'action²⁶

Il est supposé d'après des modèles expérimentaux qu'ET-1 est synthétisé au niveau pulmonaire en réponse à l'hypoxie et agit sur les récepteurs ET-A pour augmenter la pression artérielle pulmonaire. La concentration plasmatique d'ET-1 est augmentée chez les sujets présentant une hypertension artérielle pulmonaire aiguë en altitude¹². Modesti et al.¹² ont montré que l'excrétion urinaire d'ET-1 était augmentée en haute altitude, elle proviendrait dans ce cas non pas des poumons ou du plasma mais serait produite au niveau rénal. ET-1 pourrait également inhiber la réabsorption de liquide (stimulée par l'arginine-vasopressine ou hormone antidiurétique) au niveau du tube collecteur du rein. L'augmentation de la sécrétion d'ET-1 est rapide, avec un pic atteint deux heures après l'arrivée en altitude²⁷.

4.7. Peptide atrial natriurétique, peptide cérébral natriurétique et hormone antidiurétique

L'hormone antidiurétique (ADH, ou arginine-vasopressine, AVP) est une hormone peptidique²⁴ synthétisée dans l'hypothalamus et libérée par la post-hypophyse. Elle est responsable d'une vasoconstriction et de la réabsorption de liquide au niveau du tube collecteur du rein. Le peptide atrial natriurétique (ANP) est un peptide de 28 acides aminés, dont les récepteurs sont NPR-A et NPR-B. Il est synthétisé au niveau de l'atrium droit du cœur en cas de distension atriale. Le peptide cérébral natriurétique (BNP) est également un peptide de 28 acides aminés, ligand des mêmes récepteurs que l'ANP. Il est synthétisé au niveau du ventricule cérébral en cas d'augmentation du volume de ce dernier et de surcharge de pression. L'ANP et le BNP sont responsables d'une vasodilatation, d'une augmentation de l'excrétion du sodium, d'une diminution de la croissance cellulaire, d'une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone ainsi que d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Au niveau des artères glomérulaires rénales, ils entraînent une vasoconstriction d'où une augmentation de la filtration glomérulaire et de la diurèse aqueuse²⁴.

En altitude, la sécrétion d'ANP est augmentée et celle d'ADH stoppée, ce qui entraîne une augmentation de la diurèse²⁸. Chez les sujets souffrant d'un MAM, l'élévation du taux d'ADH semble corrélée à la sévérité de la pathologie. L'hypoxie pourrait modifier la régulation de l'ADH par augmentation du seuil osmotique et en accroissant la réactivité de l'hormone au delà de ce seuil. Le taux de BNP semble augmenté en altitude, d'autant plus que la sévérité du MAM est importante, ce qui pourrait indiquer que le BNP est un marqueur de rétention hydrique pathologique.

II Le mal aigu des montagnes (MAM)

Une maladaptation à l'altitude peut entraîner différentes pathologies qui peuvent être classées de la manière suivante :

- Mal aigu des montagnes bénin (MAM)
- Œdème localisé de haute altitude (OLHA)
- Mal aigu des montagnes compliqué :
 - Œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA)
 - Œdème cérébral de haute altitude (OCHA)

Cette partie traitera du mal aigu des montagnes bénin (MAM) ainsi que de l'œdème localisé de haute altitude. Les complications pouvant apparaître (OPHA et OCHA) seront traitées dans la partie suivante.

Il existe également une pathologie chronique de haute altitude, il s'agit d'une polyglobulie, la maladie de Monge. Cette pathologie ne sera pas abordée dans ce travail.

1. Généralités

En France, d'après la liste²⁹ dressée par l'Union International des Activités Alpines, on compte 26 sommets de plus de 4000 m d'altitude, dont une partie (12 sommets) est partagée par la frontière franco-italienne. Au total, le massif alpin en Europe comprend 82 sommets de plus de 4000 mètres.

Les techniques modernes ayant permis d'établir des moyens de transport rapides pour atteindre des altitudes élevées, les durées d'ascension peuvent être réduites. Le téléphérique de l'Aiguille du Midi à Chamonix-Mont-Blanc permet de passer d'une altitude de 1038 m à 3777 m par deux tronçons en moins de vingt minutes. Les durées d'acclimatation peuvent alors diminuer drastiquement, et par conséquent entraîner des pathologies liées à l'hypoxie d'altitude. D'autre part, les durées de séjour parfois réduites pour gravir des sommets, dues par exemple à la météorologie ou à la volonté des alpinistes (durée des congés par exemple), peuvent également être responsables de ces phénomènes.

2. Incidence

Le Professeur Richalet a compilé³⁰ les données de plusieurs études épidémiologiques dans le graphe suivant (figure 34).

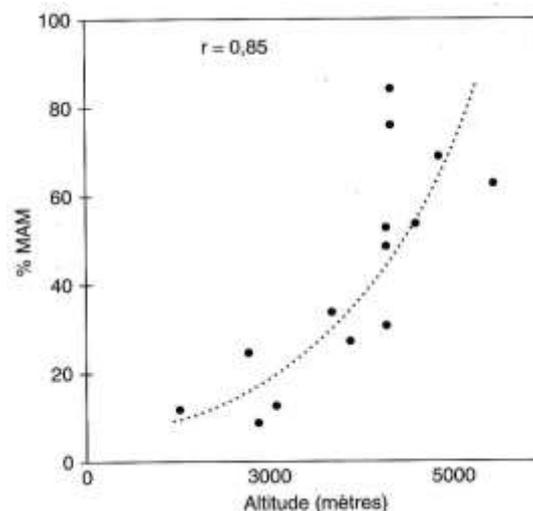


Figure 34 : Incidence du MAM selon l'altitude, un point correspond à une étude³⁰

L'incidence du MAM est faible en dessous de 3000 m. Elle augmente fortement à partir de 3500 m et le MAM touche plus de 50% de la population au-delà de 4500 m. L'incidence peut atteindre 80% au-delà de 5000 m.

Une étude³¹ menée en 1990 dans les Alpes Suisses sur 466 alpinistes (386 hommes et 80 femmes) à des altitudes allant de 2850 m à 4559 m a montré que 117 de ces sujets (25%) seulement n'ont présenté aucun signe de MAM ; 191 (41%) ont présenté des signes de MAM léger d'après le score de Hackett (voir 3. Aspects cliniques) et 158 (34%) ont présenté des signes de MAM modéré ou sévère. Comparativement, 25 sujets sur 47 (soit 53%) n'ont présenté aucun signe à 2850 m d'altitude, alors que seulement 17 sujets sur 209 (soit 8%) n'en ont également pas souffert à 4559 m. Selon cette étude, 82% des alpinistes présents à 4559 m ont donc présenté des signes de MAM, qu'il s'agisse d'une atteinte légère, modérée ou sévère. Cette étude a révélé une incidence similaire quel que soit le sexe des sujets.

Une autre étude³² menée en 2012 sur 162 alpinistes (78 hommes et 84 femmes) en Amérique du Sud (Pérou et Bolivie) et au Kilimanjaro (Tanzanie et Kenya) pour des séjours à plus de 2500 m a abouti à une incidence de 47,5% (77 sujets) (figure 35). Les résultats de cette étude amènent également à penser que les femmes sont plus susceptibles à l'hypoxie d'altitude et au MAM ; en effet, 56% des femmes étaient touchées contre 38,5% des hommes. La différence de distribution entre ces deux études, 82% d'hommes pour l'étude de Maggiorini et al. contre 48% d'hommes pour l'étude de Santantonio et al., ainsi que des variabilités génétiques régionales pourraient être mises en cause pour expliquer ceci.

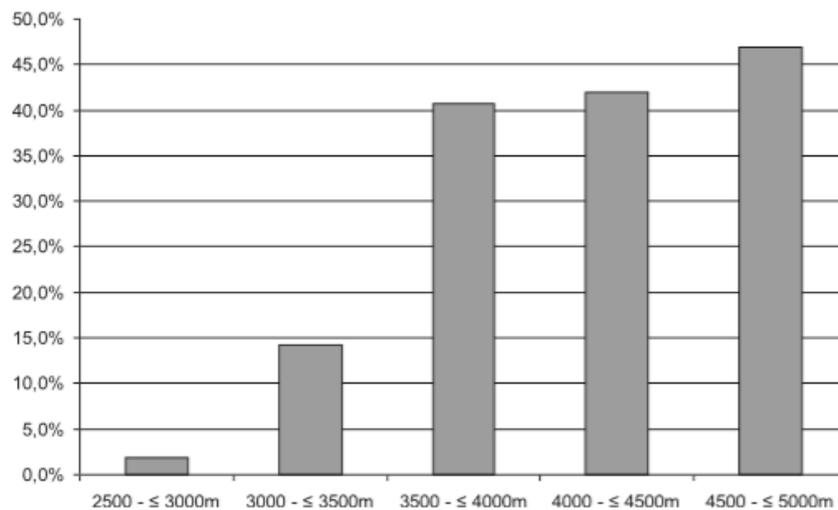


Figure 35 : Incidence du MAM selon l'altitude³²

La mortalité du MAM et de ses complications est faible. Une étude statistique³³ portant sur une analyse des expéditions au Mont Everest entre 1921 et 2006 sur un total de 14 138 montagnards (8030 alpinistes et 6108 sherpas) annonce 17 décès imputables à ces pathologies pour 196 décès en tout, soit 0,12% de mortalité liée au MAM. Ces chiffres concernent les décès arrivés au-delà du camp de base de l'Everest situé à 5270 mètres d'altitude, et 11 des 17 décès liés au MAM ont eu lieu au-delà de 8000 mètres d'altitude. 17 décès ne sont cependant pas classifiables et 27 montagnards ont disparu au cours des expéditions, dont 12 présentaient des troubles neurologiques et/ou un épuisement, 1 un OPHA, 9 avaient chuté et 5 avaient disparu sans que leur état ait pu être relevé. La mortalité, toutes causes confondues, est de 1,3% lors des expéditions sur le « toit du monde ». Les conditions climatiques et l'altitude particulièrement élevée font que cette mortalité est plus importante qu'à d'autres endroits du globe terrestre. La mortalité globale en Mont Denali en Alaska (6194 m) était ainsi de 0,03% pour une période de 103 ans, de 1903 à 2006. Au Mont Rainier (4392 m) dans l'Etat de Washington (Etats-Unis d'Amérique), elle était de 0,02% de 1987 à 1996.

Il ressort de ces données que le MAM est une pathologie à prendre sérieusement en compte lors d'un séjour en altitude, près de 4 alpinistes sur 5 étant susceptibles d'en souffrir. Le rôle préventif du médecin et du pharmacien peut être important pour le patient avant un séjour en altitude. Bien informer ses patients sur la prévention (acclimatation, prophylaxie médicamenteuse) et sur les symptômes du MAM pourrait permettre à l'alpiniste de savoir dépister un MAM précoce

et éviter l'aggravation et les complications du MAM si des moyens thérapeutiques sont mis en place rapidement.

3. *Aspects cliniques*

Les signes cliniques du mal aigu de montagnes, pris indépendamment, sont souvent peu spécifiques. C'est bien souvent l'association de plusieurs de ces symptômes qui permet d'établir un diagnostic de MAM chez les alpinistes.

3.1. *Signes cliniques*

Les principaux signes cliniques³⁰ sont :

- Céphalées dans 96% des cas
- Insomnie dans 70% des cas
- Anorexie, nausées (dans 30% des cas), vomissements
- Asthénie, récupération lente après l'effort
- Sensation d'ébriété, vertiges
- Dyspnée persistante à l'arrêt de l'effort
- Oligurie

Un aspect psychologique a un impact sur le diagnostic du MAM léger ou modéré. Un effet de groupe peut apparaître et se plaindre de symptômes du MAM peut être considéré comme un aveu de faiblesse par certains alpinistes d'une même cordée. D'autre part, ces symptômes n'apparaissant pas systématiquement, ou à des altitudes différentes selon des variabilités individuelles, peuvent entraîner l'incompréhension de ceux n'en souffrant pas.

3.2. *Evaluation du mal aigu des montagnes*

Elle se fait principalement à l'aide du score de Hackett, établi en 1976 lors d'une étude³⁴ sur 276 alpinistes non acclimatés à 4243 m d'altitude à Phéliche au Népal, sur le chemin du camp de base de l'Everest. Il est présenté dans le tableau IV.

Tableau IV : Score de Hackett³⁴

<i>Symptôme</i>	<i>Score</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Nausées ou anorexie - Insomnie - Sensations vertigineuses, tête « légère » 	1 point pour chaque symptôme
<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées résistantes aux antalgiques habituels (aspirine et paracétamol) - Vomissements 	2 points pour chaque symptôme
<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée de repos, fatigue anormale ou trop intense - Diminution de la diurèse 	3 points pour chaque symptôme

Hackett³⁴ définit ainsi la sévérité du mal aigu des montagnes selon le score établi : entre 1 et 3, MAM léger ; entre 4 et 6, MAM modéré ; supérieur à 6, MAM sévère. Il s'agit d'un score facile à utiliser sur le terrain, aussi bien pour l'alpiniste atteint que pour le médecin.

Il existe un autre score défini par un consensus international, le score de Lake Louise (tableau V). Il a été établi en 1991, puis révisé début 2018³⁵ par des spécialistes de pathologie de haute altitude, dont le Pr. Hackett.

Tableau V : Score de Lake Louise 2018³⁵

<i>Symptôme</i>	<i>Score selon l'intensité</i>
Céphalées	0 – aucune 1 – légères 2 – modérées 3 – sévères, invalidantes
Signes digestifs	0 – appétit normal 1 – appétit diminué ou nausées 2 – nausées ou vomissements modérés 3 – nausées et vomissements intenses, invalidants
Fatigue et/ou faiblesse	0 – pas de fatigue ressentie 1 – peu fatigué ou faible 2 – fatigue ou faiblesse modérée 3 – épuisement, faiblesse intense
Vertiges/étourdissement (sensation de « tête légère »)	0 – aucun 1 – légères sensations vertigineuses ou d'étourdissement 2 – sensations modérées de vertige ou d'étourdissement 3 – sensations sévères de vertige ou d'étourdissement, invalidantes
Score clinique fonctionnel : « <i>Si vous avez ressenti des symptômes du MAM, comment ont-ils affecté vos activités ?</i> »	0 – Pas du tout 1 – Présence de symptômes n'ayant pas d'incidence sur l'activité ou l'itinéraire 2 – Symptôme nécessitant de stopper l'ascension et de descendre par ses propres moyens 3 – Symptômes entraînant une évacuation

À l'inverse du score de Hackett, ce seul score ne permet pas d'établir la sévérité du MAM. Les auteurs précisent toutefois que l'on peut appliquer un facteur de sévérité selon le score : 3 à 5 points, MAM léger, 6 à 9 points, MAM modéré, 10 à 12 points, MAM sévère. En revanche, ils précisent que pour diagnostiquer un MAM à l'aide de ce score, un minimum de 3 points est nécessaire ainsi qu'au minimum 1 point pour les céphalées. Cependant, une étude de cohorte³⁶ menée de 1991 à 2008 et publiée en 2012, portant sur 1326 randonneurs et alpinistes a montré que sur 47 cas de MAM sévère (selon le score de Lake Louise, c'est à dire supérieur à 6, l'ancienne version du score étant utilisée lors de cette étude), 5 personnes ne présentaient pas de céphalées.

Ce score comportait auparavant un sixième item, l'insomnie, qui a été supprimé lors de la révision de 2018. En effet, l'insomnie serait liée à l'hypoxie à l'altitude *per se* et non au mal aigu des montagnes.

Le score de Lake Louise s'applique pour des volontaires lors de recherches cliniques sur les pathologies de haute altitude.

3.3. Œdème localisé de haute altitude (OLHA)

Il s'agit d'une manifestation clinique aisément repérable qui témoigne d'une mauvaise acclimatation à l'altitude. L'OLHA se manifeste par des œdèmes sous-cutanés de la face, des poignets et des chevilles (figures 36 et 37). Une étude³⁷ de Hackett & Rennie menée en 1976 et publiée en 1979 indique une incidence de 18% sur 200 sujets, dont une majorité de femmes. Ces œdèmes peuvent être associés à un MAM bénin, avec ou sans céphalées. La physiopathologie de l'OLHA ne diffère pas de celle du MAM. Un inconfort dû à l'équipement (montre et chaussettes qui serrent) peut signaler une rétention hydrique.

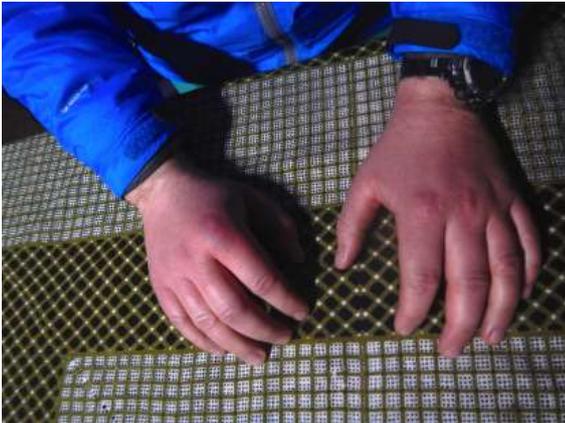


Figure 36 : OLHA des mains en Himalaya³⁸



Figure 37 : OLHA des pieds en Himalaya³⁸

3.4. Délai d'apparition

Les premiers symptômes du mal aigu des montagnes apparaissent généralement entre 4 à 12 heures selon les sources et augmentent pour atteindre un maximum entre 24 et 36 heures. Si le MAM est diagnostiqué, l'ascension stoppée et une descente entamée, ces signes peuvent disparaître en quelques jours, 3 à 4 selon Richalet³⁰.

3.5. Diagnostic différentiel

On l'a vu précédemment, les signes cliniques du MAM sont peu spécifiques. Le MAM bénin est souvent confondu avec un syndrome pseudo-grippal³⁹ (céphalées, fièvre, myalgie). La déshydratation (faiblesse musculaire, nausées, céphalées) peut être mise hors de cause par l'absorption de liquides, les symptômes du MAM ne disparaissant pas suite à celle-ci. Il est préférable de ne pas prendre de risque lors d'un diagnostic de MAM et de proposer l'arrêt de l'ascension voire la descente plutôt que de risquer les complications (OPHA et OCHA) qui peuvent avoir une issue fatale.

4. Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic. Une mesure de la SaO₂ permet de confirmer une hypoxie liée à l'altitude sans pour autant permettre d'établir la gravité du MAM.

5. Facteurs de risque

Le principal facteur de risque pour le mal aigu des montagnes ne dépend pas de l'individu. C'est la vitesse d'ascension. L'étude menée en 1976 par Hackett et al.³⁴ a montré qu'une ascension de 2900 à 4500 m en 6 jours (soit environ 267 m de dénivelé positif par jour en moyenne) au lieu de 4 jours (soit 400 m de dénivelé positif par jour en moyenne) abaissait l'incidence du MAM de 26%.

L'étude de 2014 de Santantonio et al.³² semble pointer une différence d'incidence selon le sexe. Ce paramètre n'a cependant pas eu d'influence sur l'étude de Hackett et al.³⁴ ni sur celle de Maggiorini et al.³¹ de 1990. D'autres études n'ont pas non plus permis de mettre en évidence un facteur de risque lié au sexe. En revanche, les femmes semblent plus touchées par l'œdème localisé de haute altitude (voir 3.3. Œdème localisé de haute altitude)

Un paramètre intéressant est cependant mis en évidence par l'étude de Santantonio et al.³², il s'agit de la durée du voyage. Comme précisé précédemment, l'acclimatation est un processus parfois long, des variabilités individuelles étant susceptibles de modifier les mécanismes physiologiques de réponse à l'hypoxie. Ainsi, dans cette étude, les alpinistes atteints de MAM avaient effectué des voyages plus courts ($4,2 \pm 3,5$ semaines) que ceux ne présentant aucun symptôme ($6,6 \pm 7,5$ semaines).

L'étude de cohorte de Richalet et al.³⁶ semble indiquer que l'âge est un facteur protecteur. L'incidence du MAM diminue en effet chez les sujets sans traitements préventifs au-delà de 46 ans.

La sensibilité des chémorécepteurs carotidiens à l'hypoxie pouvant varier d'un individu à un autre et étant responsable de la réponse cardiaque à l'hypoxie, il s'agit d'un facteur déterminant. C'est le facteur de risque le plus important dans la prédisposition au MAM.³²

Les personnes atteintes de migraines au niveau de la mer ou à faible altitude, principalement ceux souffrant de migraine avec aura sont plus sensibles aux céphalées d'altitude.³⁶

D'autres facteurs pourraient être impliqués dans la survenue du MAM et de ses complications, mais ils ne font pas l'unanimité dans les études menées. Il s'agit de l'obésité et de la consommation d'alcool.

Le tabagisme n'apparaît pas comme un facteur de risque. Une étude⁴⁰ méta-analytique basée sur 11 études d'observations pour un total de 7106 participants dont 2408 cas de MAM n'a pas montré de relation entre tabagisme et incidence du MAM.

On peut en conclure qu'une partie des facteurs de risque prédisposant au mal aigu des montagnes est modifiable (vitesse d'ascension et durée de séjour). Ce sont deux des trois plus importants facteurs de risque, le troisième étant la sensibilité des chémorécepteurs carotidiens sur laquelle aucune action n'est envisageable.

6. *Physiopathologie*

On distingue généralement la physiopathologie commune du mal aigu des montagnes et de l'œdème cérébral de haute altitude de celle de l'œdème pulmonaire de haute altitude liée à l'hypertension artérielle pulmonaire. Des mécanismes communs entre ces différents syndromes existent cependant. Cette partie traitera de la physiopathologie du MAM et de l'OCHA. La physiopathologie de l'OPHA sera étudiée en III. Complications.

6.1. *Augmentation de la perméabilité endothéliale*

Les cellules endothéliales sont impliquées dans la synthèse d'un grand nombre de médiateurs. Les modifications dues à des variations de PO_2 ont été mises en évidence dans la première partie de ce travail.

L'hypoxie peut ainsi avoir un effet direct sur l'endothélium (modification de la diffusion) ou entraîner des mécanismes de synthèse de médiateurs qui vont agir sur la perméabilité vasculaire, la vasomotricité ou encore dans des processus inflammatoires.

La perméabilité vasculaire est augmentée par l'hypoxie³⁰. L'entrée d'ion Ca^{2+} va activer les voies métaboliques de synthèse des eicosanoïdes par l'intermédiaire de phospholipases (A et C). La phospholipase A_2 (PLA_2) induit la production d'acide arachidonique, lui-même précurseur d'eicosanoïdes. Les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) vont entre autres catalyser la synthèse de prostaglandine H_2 (PGH_2) à partir d'acide arachidonique, D'autres enzymes vont catalyser la dégradation de PGH_2 . Celles qui nous intéressent ici sont la thromboxane synthase qui dégrade PGH_2 en thromboxane A_2 (TxA_2) qui va avoir un rôle vasoconstricteur (cf I. Introduction) ainsi

qu'activateur de l'agrégation plaquettaire, et la prostacycline synthase catalyse la dégradation de PGH_2 en prostacycline (PGI_2) au rôle vasodilatateur.

Le rôle du TxA_2 est primordial dans l'OCHA. L'activation de l'agrégation plaquettaire par cette molécule est responsable de thromboses localisées, notamment au niveau cérébral, ce qui va favoriser l'apparition d'un œdème.

L'acide arachidonique est également dégradé par l'intermédiaire des lipo-oxygénases en leucotriènes, qui augmentent la perméabilité vasculaire.

6.2. Rétention hydrique

L'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), responsable d'une diminution de la diurèse ainsi que l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par le peptide atrial natriurétique (ANP) sont les mécanismes principaux responsables d'une rétention hydrique. Cette dernière peut atteindre l'ensemble de l'organisme mais est principalement localisée au niveau cutané, cérébral et pulmonaire. L'ANP, par son action vasodilatatrice et sur la perméabilité vasculaire, limite la réponse hypertensive pulmonaire à l'hypoxie et favorise un œdème interstitiel.

6.3. Origine de l'œdème : trois hypothèses

6.3.a Hypothèse vasogénique

Cette première hypothèse suppose que l'OCHA serait provoqué par des variations du débit sanguin cérébral ainsi que des modifications de la perméabilité vasculaire³⁰ liée à l'hypoxie. En effet, afin de maintenir une oxygénation suffisante de l'encéphale, le débit sanguin cérébral doit être augmenté en situation d'hypoxie. Ceci entraînerait des altérations des capillaires cérébraux. Des résultats d'imagerie par résonance magnétique⁴¹ de sujets atteints d'OCHA semblent indiquer une augmentation du volume de la matière blanche, particulièrement du corps calleux, ce qui favoriserait cette hypothèse vasogénique plutôt que l'hypothèse cytotoxique (voir point suivant). De plus, cette augmentation de volume semble corrélée au score de Lake Louise. Hackett⁴¹ précise qu'une élévation rapide de la pression capillaire cérébrale résulte d'une fuite vasculaire par perturbation des veines cérébrales. L'étirement de l'endothélium cérébral est également responsable d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Enfin, le VEGF sécrété en situation hypoxique induit une mitose des cellules endothéliales, ce qui entraîne également un accroissement de la perméabilité vasculaire chez des patients atteints de tumeurs cérébrales ou dans le développement du cerveau chez le fœtus. Ce médiateur pourrait ainsi être impliqué dans la physiopathologie de l'OCHA et du MAM.

6.3.b Hypothèse cytotoxique

Cette seconde hypothèse suppose qu'une altération de la pompe Na^+/K^+ ATPase musculaire est responsable d'un œdème intracellulaire. De plus, lors d'une ischémie totale, il n'y a pas d'œdème mais une relocalisation de fluide du milieu extracellulaire dans la cellule⁴¹. Ainsi, une ischémie transitoire liée à l'hypoxie rendrait une partie du liquide issu de la circulation systémique disponible pour passer à travers la barrière hémato-encéphalique vers le milieu extracellulaire. L'augmentation du volume intracellulaire associé à ce passage de liquide à travers la BHE serait responsable d'une augmentation du volume de liquide cérébral. Ce mécanisme n'a cependant pas été mis en évidence dans le MAM.

6.3.c Hypothèse tight fit

Hackett formule une dernière hypothèse en 1999⁴¹. Il s'agit de l'hypothèse *tight fit* (que l'on pourrait traduire littéralement par « ajustement serré »). Elle met en évidence l'importance des différences anatomiques interindividuelles : en effet, une augmentation du volume du cerveau est

mieux tolérée chez des sujets présentant une atrophie cérébrale comme les personnes âgées ou une plus grande élasticité de la boîte crânienne comme chez les jeunes enfants.

Ces trois hypothèses (vasogénique, cytotoxique et *tight fit*) ne sont pas exclusives et peuvent se cumuler pour expliquer la physiopathologie de l'OCHA.

III Complications

Des complications du MAM peuvent survenir. Le MAM, l'OCHA et l'OPHA peuvent être associés. On parle alors de mal de haute altitude sévère (*severe high altitude illness, SHAI*).

1. Œdème cérébral de haute altitude (OCHA)

L'œdème cérébral de haute altitude constitue une complication du MAM qui peut rapidement mener au coma, voire à la mort. Le décès peut arriver en moins de 48 heures (voire moins de 24 heures), et l'OCHA peut survenir chez des sujets pourtant acclimatés à l'altitude.

1.1. Incidence

L'incidence de l'OCHA est faible. L'étude³⁴ de Hackett, Rennie & Levine a permis de relever 5 cas d'OCHA pour 278 sujets non acclimatés à l'altitude. L'incidence du MAM était quant à elle de 53%. L'étude de cohorte³⁶ menée par Richalet et al. a montré une incidence similaire de l'OCHA. Sur 1326 sujets, 13 ont été touchés par un OCHA.

L'OCHA peut apparaître chez des sujets déjà acclimatés à des altitudes très élevées (7000 m) ou plus basses (3500 à 5000 m) lors de la phase d'acclimatation.

1.2. Aspects cliniques

L'OCHA se caractérise par des signes de MAM sévère. Les signes neurologiques sont exacerbés : ataxie majeure, altération de l'état de conscience, modification du statut mental⁴². Ces signes, notamment lorsqu'ils apparaissent en très haute altitude chez des alpinistes chevronnés, peuvent expliquer des erreurs d'appréciation du danger et des fautes inhabituelles chez ces personnes. L'OCHA peut expliquer bon nombre d'accidents survenus en très haute altitude.

Les céphalées sont présentes et non soulagées par les antalgiques, des vomissements en jet peuvent également survenir. Des troubles de la parole, du sommeil et de la vision (diplopie) peuvent apparaître.

Enfin, des hallucinations apparaissent fréquemment. Au-delà de 7500 m d'altitude, 32% des alpinistes souffrent d'hallucinations⁴³.

L'évolution parfois très rapide de l'OCHA ne permet pas toujours de mettre en évidence des signes de MAM. Ainsi, des alpinistes ont parfois été découverts dans leur tente dans le coma ou morts. Il est donc conseillé de ne jamais laisser seul un sujet touché par un MAM sévère ou présentant des signes précoces d'OCHA³⁰.

1.3. Examens complémentaires

L'OCHA est visible à l'IRM la plupart du temps. On note une augmentation du signal T2 (temps mis par les électrons à se déphaser lors d'une IRM) dans la substance blanche des zones postérieures, dans le corps calleux et dans les centres semi-ovales. L'hémossidérine (complexe de stockage du fer insoluble) peut former des dépôts visibles encore longtemps après un OCHA dans le corps calleux. Un examen microscopique anatomopathologique met en évidence l'œdème cérébral ainsi que des thromboses, pétéchies et hémorragies.

1.4. Facteurs de risque

Ils sont les mêmes que pour le MAM.

1.5. Diagnostic différentiel

Les troubles neurologiques peuvent évoquer des accidents thromboemboliques cérébraux comme un infarctus cérébral ou des thromboses veineuses cérébrales.

2. Œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA)

L'OPHA, avec l'OCHA, font partie des principales causes de décès en haute altitude.

2.1. Incidence

Dans l'étude³⁶ menée par Richalet et al. sur 1326 sujets, 22 cas d'OPHA ont été déclarés, d'où une incidence de 1,7%. Selon les sources, l'incidence de l'OPHA varie entre 0,5 et 4% selon la vitesse d'ascension. Richalet et al. précisent que l'incidence de l'OPHA a diminué au cours des 15 dernières années grâce aux mesures de prévention mises en place.

D'après Hackett & Roach⁴⁴, de nombreuses personnes souffrent de formes infracliniques d'OPHA qui se résolvent avec l'acclimatation. D'autre part, l'incidence de l'OPHA serait plus élevée chez des enfants montant à plus de 3000 mètres après un séjour en basse altitude. Enfin, les hommes seraient plus sensibles à l'OPHA que les femmes.

2.2. Aspects cliniques

L'OPHA survient à des altitudes supérieures à 2500 m (2200 m selon Hackett & Roach⁴⁴) et peut persister 24 à 48 heures après l'arrêt de la montée. La survenue de l'OPHA a lieu dans les 3 jours suivant la montée dans 63% des cas. Cet œdème peut apparaître après un effort mais également au repos (dans deux tiers des cas étudiés par Hackett & Roach⁴⁴).

Dans 80% des cas, un prodrome de MAM était présent, avec anorexie, nausées, céphalées, insomnie et fatigue. Les premiers symptômes directement imputables à une congestion pulmonaire et à un excès liquidien pulmonaire sont une dyspnée et des performances physiques réduites à l'exercice. Tenter de garder une vitesse d'ascension rapide en présence de ces facteurs entraîne des arrêts répétés pour soulager la dyspnée, ainsi qu'une toux. La récupération à l'effort est lente, passant à 5 voire 10 minutes au lieu des 1 à 3 minutes habituelles. La déshydratation est bien souvent mise en cause par les alpinistes pour expliquer ceci.

Les symptômes sont exacerbés la nuit, probablement à cause d'un changement de position ainsi qu'une ventilation moindre et une hypoxémie plus importante. La toux s'aggrave, la dyspnée s'installe au repos (orthopnée) et un œdème fulminant peut apparaître.

Une fois l'OPHA installé, une expectoration rosée et mousseuse apparaît. Des râles pulmonaires s'installent et sont perçus par le malade, mais peuvent également être entendus par les autres personnes à proximité. La distribution des râles reflète la gravité de la pathologie. Ainsi, la présence de râles dans les deux poumons est synonyme d'un OPHA sévère. Ils ne sont en revanche pas un critère de diagnostic, car également présents dans 25 à 35% des cas de MAM.

À l'auscultation, on peut noter une tachycardie, mais ce résultat n'est pas forcément significatif en dessous de 110 battements par minute, la fréquence cardiaque étant susceptible de varier au repos selon l'acclimatation du sujet et sa condition physique. Une élévation de la fréquence cardiaque (FC) de 20 battements par minute d'une journée à la suivante doit éveiller une suspicion d'OPHA. Une tachypnée s'installe également, avec une fréquence respiratoire (FR) généralement au-delà de 20 cycles par minute. La présence de fièvre pointe également en faveur d'un OPHA, mais cette dernière dépasse rarement les 39°C.

Un œdème sévère entraîne des signes de cyanose. Elle peut être facilement détectée au niveau des ongles des mains réchauffées.

Des signes neurologiques pouvant aller jusqu'au coma ou à la mort, une ataxie et une altération de l'état de conscience du sujet peuvent orienter le diagnostic vers un OCHA ou un OPHA. Il arrive que des sujets ne présentent peu ou pas de symptômes respiratoires et pulmonaires,

rendant le diagnostic délicat. Le tableau VI établit une classification et corrèle les symptômes, signes cliniques et radiographiques de l'OPHA.

Tableau VI : Classification de l'OPHA (adaptation du tableau établi par Hultgren en 1962)⁴⁴

<i>Sévérité</i>	<i>Symptômes</i>	<i>Signes cliniques</i>	<i>Radiographie pulmonaire</i>
Légère	Dyspnée à l'effort Toux sèche Fatigue à l'ascension	FC (repos) < 90-100 FR (repos) < 20 Coloration foncée des ongles Râles localisés (rares)	Exsudat mineur envahissant moins d'un quart d'un seul poumon
Modérée	Dyspnée, faiblesse, fatigue à la marche sans ascension Toux rauque, céphalées, anorexie	FC = 90 – 100 FR = 16 – 30 Ongles cyanosés Râles pulmonaires Ataxie parfois présente	Exsudat envahissant 50% d'un seul poumon ou moins de 50% des deux poumons
Sévère	Dyspnée au repos Toux grasse, productive Orthopnée Fatigue extrême	Râles bilatéraux FC > 110 FR > 30 Cyanose faciale et unguéale Ataxie, altération de l'état de conscience, coma Hémoptysie	Infiltration bilatérale de plus de 50% des poumons.

2.1. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont nombreux mais difficiles à effectuer en raison du manque d'équipement en altitude.

2.1.a Gaz du sang

La saturation artérielle en oxygène (SaO₂) est diminuée chez les sujets souffrant d'OPHA. Elle peut descendre jusqu'à 58%, pour une valeur habituelle située aux alentours de 89% à 3600 m.

2.1.b Radiographie pulmonaire

Un élargissement de la silhouette cardiaque (figure 38) est possible, du à une dilatation du ventricule et de l'atrium droits. Une diminution du ratio des volumes ventricule droit/ventricule gauche jusqu'à 12% a été relevée, ainsi qu'une diminution de 41% du volume de l'artère pulmonaire principale. Des infiltrats diffus sont présents, répartis inégalement (*patchy*). Ils peuvent être unilatéraux ou bilatéraux selon la sévérité de l'OPHA (voir tableau VI). Ils sont majoritairement présents dans la zone médiane des poumons et principalement dans le lobe droit. Ils peuvent disparaître en 24 à 48 heures après la descente.

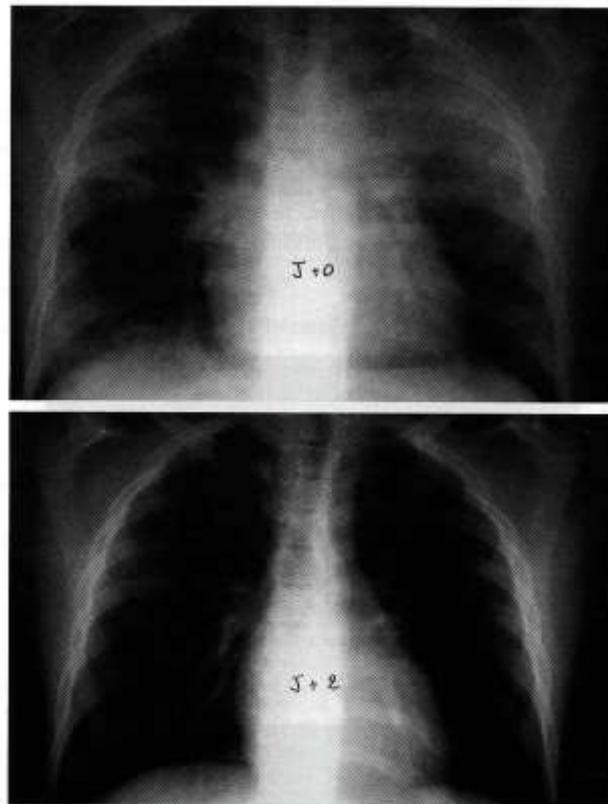


Figure 38 : Radiographie pulmonaire à l'arrivée à l'hôpital (J+0) et deux jours après³⁰

2.1.c Electrocardiogramme (ECG)

L'ECG révèle généralement une tachycardie sinusale. Des cas de flutter atriaux ont été relevés, sans arythmie ventriculaire. Ces signes peuvent persister 3 à 6 semaines.

2.1.d Hémodynamique

Une hypertension artérielle pulmonaire est présente chez toute personne montant en altitude. Elle est cependant plus élevée que chez des sujets normaux soumis à une hypoxie similaire. Les résistances vasculaires pulmonaires sont plus élevées chez les sujets souffrant d'OPHA. L'étude de Hackett et Roach⁴⁴ donne des valeurs moyennes de tension artérielle pulmonaire comprise entre 58 et 63 mmHg. La valeur moyenne chez les sujets sains était de 21,3 mmHg. Elle était de 18 mmHg chez les sujets pathologiques après récupération.

2.1.e Lavage broncho-alvéolaire

Il révèle souvent une concentration importante de protéines de hauts poids moléculaires, ainsi qu'une forte présence de lymphocytes. Des quantités importantes de leucotriène B₄, de fragments C5a du complément et de thromboxane B₂ ont été relevées. Enfin, de fortes concentrations d'albumine, d'immunoglobulines G et M sont présentes chez les sujets souffrant d'OPHA. De ce fait, l'OPHA est comparable à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)³⁰.

2.1.f Anatomopathologie

Des autopsies de personnes décédées suite à un OPHA ont été effectuées. L'atrium droit ainsi que l'artère pulmonaire principale sont généralement distendues. La présence de fluide mousseux et contenant du sang est très fréquente. Le poids des poumons est généralement multiplié par 2 à 4 fois la valeur normale. Des thromboses des artéioles et des infarctus et hémorragies pulmonaires sont occasionnellement présents.

2.2. Facteurs de risque

L'âge semble être un facteur prédisposant à l'OPHA. L'incidence chez des enfants et jeunes adultes de 2 à 20 ans montant du niveau de la mer à 3750 – 4300m au Pérou était de 11% pour seulement 3% chez les adultes de plus de 21 ans.

Comme pour le MAM et l'OCHA, une ascension trop rapide constitue un important facteur favorisant.

Une déshydratation préalable ainsi qu'une infection (pneumopathie) préexistante sont des facteurs de risques importants dans la survenue d'un OPHA.

Les mauvais répondeurs à l'hypoxie sont dans 80% des cas prédisposés à l'OPHA. Leur capacité résiduelle fonctionnelle (CRF, cf. I. Introduction) est souvent diminuée ainsi que leur capacité de diffusion pulmonaire. La réponse ventilatoire à l'hypoxie est diminuée et entraîne par conséquent une majoration de l'hypoxémie. Un entraînement physique ne permet pas d'améliorer ces réponses à l'hypoxie. Ainsi, des alpinistes entraînés ne sont pas à l'abri des pathologies de haute altitude.

Des malformations congénitales (absence d'une des artères pulmonaires) et certains traitements médicamenteux comme les amphétamines et leurs dérivés qui peuvent entraîner une hypertension artérielle pulmonaire sont des facteurs de risque. Un séjour en haute altitude peut parfois révéler ces pathologies.

Enfin, des épisodes antérieurs de MAM, d'OCHA ou d'OPHA constituent également un facteur de risque de développer un OPHA.

2.3. Diagnostic différentiel

Les symptômes de l'OPHA tels que la dyspnée, la toux, la fièvre et une douleur thoracique peuvent évoquer une pneumopathie. D'autre part, comme on l'a vu, des pneumopathies préexistantes peuvent favoriser la survenue de cette pathologie.

Un œdème cardiogénique et une insuffisance cardiaque gauche peuvent également être interprétés en lieu et place d'un OPHA. La radiographie pulmonaire montrant une silhouette cardiaque souvent normale lors d'un OPHA, elle permet d'orienter le diagnostic. L'absence de matériel en haute altitude ne permet pas d'utiliser des outils radiographiques pour établir le diagnostic.

2.4. Physiopathologie

La physiopathologie de l'OPHA n'est pas totalement établie. Il s'agit d'un œdème pulmonaire d'origine non cardiogénique, mais les mécanismes responsables de l'OPHA ne sont pas totalement élucidés.

2.4.a Activation endothéliale

L'hypoxie est responsable d'une activation endothéliale et de la libération, comme abordé en première partie de ce travail, de médiateurs de l'inflammation : les eicosanoïdes dont les leucotriènes. Ces derniers sont responsables d'une augmentation de la perméabilité endothéliale et provoquent un œdème interstitiel.

2.4.b Vasoconstriction pulmonaire hypoxique

L'hypoxie provoque une dégranulation des mastocytes qui libèrent alors de l'histamine, des leucotriènes et d'autres médiateurs³⁰. L'action vasoconstrictrice exercée par les leucotriènes est importante. L'endothéline, également sécrétée en excès en situation hypoxique, contribue également à la vasoconstriction. Les sujets ayant un ou plusieurs antécédents d'OPHA présenteraient une réponse hypertensive pulmonaire supérieure à celle des sujets sains, mais il n'est pas possible de prédire la survenue de cette pathologie.

L'hypertension artérielle pulmonaire serait responsable par la suite de lésions mécaniques des parois vasculaires, à l'instar des mécanismes mis en jeu dans le MAM et l'OCHA. C'est la théorie de la surperfusion et de la rupture des capillaires par étirement. L'hypercoagulabilité induite par l'hémoconcentration en altitude pourrait également aboutir à des micro-thromboses, mais celles-ci ne seraient pas responsables de l'œdème, leur développement intervenant après l'apparition de ce dernier.

2.4.c Lésions de l'espace alvéolo-capillaire

Les leucotriènes libérés en situation hypoxique par l'endothélium sont responsable d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, y compris au niveau des alvéoles pulmonaires. Au niveau épithélial, les pneumocytes de type II présentent en hypoxie une altération de la pompe Na^+/K^+ ATPase dans les modèles expérimentaux animaux⁴⁵, limitant ainsi la réabsorption de liquide pulmonaire et favorisant l'apparition d'un œdème.

IV Traitement

Cette partie aborde les traitements médicamenteux du mal aigu des montagnes et de ses complications. Les traitements préventifs et curatifs seront distingués en deux parties. Cependant, une partie de molécules est utilisée aussi bien pour prévenir le MAM et ses complications que pour le traiter. Une quatrième partie abordera des traitements moins communs pouvant offrir des perspectives dans les pathologies de haute altitude liées à l'hypoxie.

1. Traitements médicamenteux préventifs du MAM et de ses complications

1.1. Acétazolamide (DIAMOX®)

Il s'agit du principal traitement médicamenteux préventif et curatif. L'acétazolamide est utilisé depuis longtemps en haute altitude³⁴ ce qui permet d'avoir un recul conséquent sur l'utilisation de cette molécule. Il s'agit du seul inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé par voie orale en France, les autres molécules étant réservées à des usages anti-glaucomeux sous forme de collyres.

Ce médicament est commercialisé en France sous le nom de DIAMOX®.

1.1.a *L'anhydrase carbonique*

Il s'agit d'une métalloprotéine d'environ 29kDa présente dans l'ensemble des cellules du corps humain (figure 40). Elle est composée d'une chaîne de 264 acides aminés. C'est une enzyme qui sollicite la présence d'un seul atome de zinc dans sa structure pour catalyser l'hydratation du dioxyde de carbone CO_2 en acide carbonique H_2CO_3 et ainsi permettre le transport du dioxyde de carbone dans l'organisme⁴⁶ (figure 39).

Cette réaction d'addition d'une molécule d'eau à une molécule de dioxyde de carbone est réversible. L'acide carbonique ainsi formé sera ensuite dissocié en un ion bicarbonate et en un proton à pH physiologique⁴⁶.

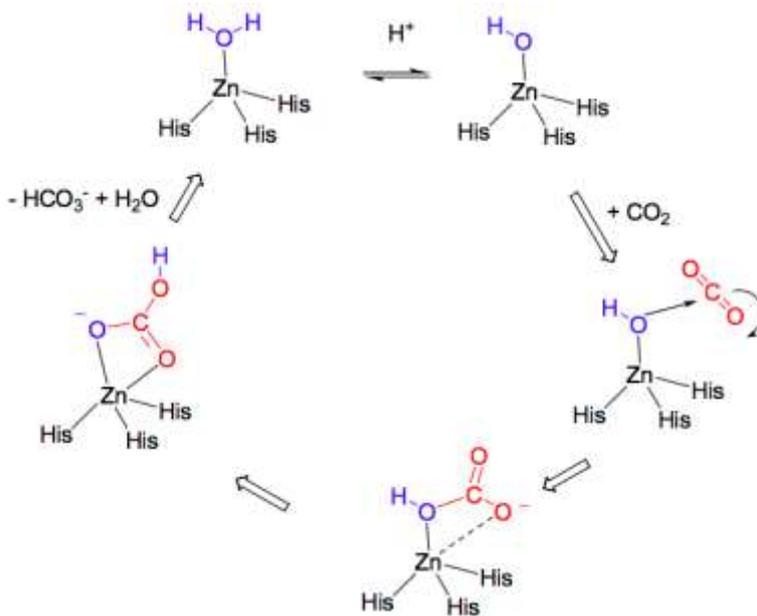


Figure 39 : Mécanisme d'action de l'anhydrase carbonique⁴⁷

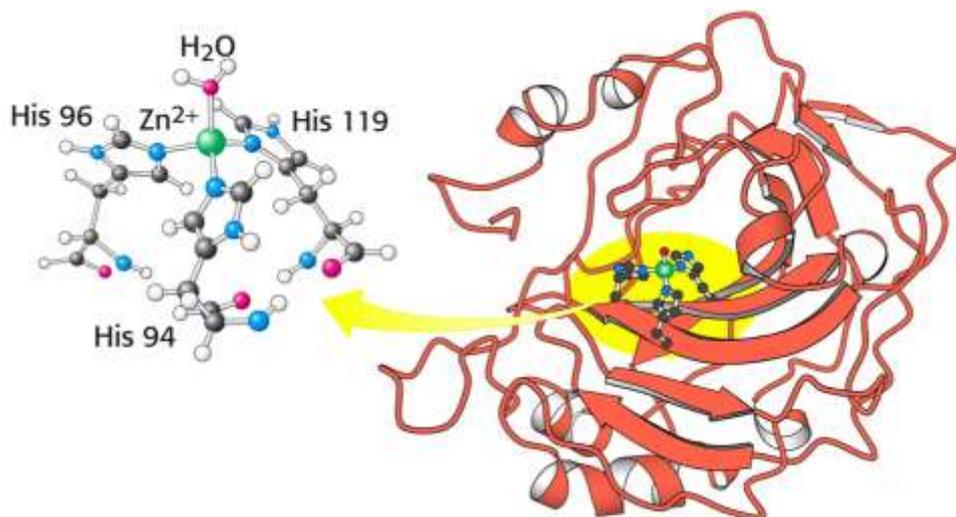


Figure 40 : Structure tertiaire de l'anhydrase carbonique⁴⁷

L'anhydrase carbonique est une isoenzyme qui se retrouve chez l'être humain sous sept formes différentes au minimum, chacune codée par un gène différent.

1.1.b Structure et activité de l'acétazolamide

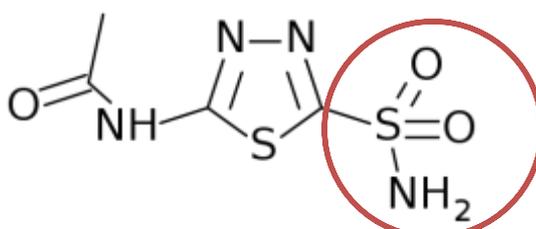


Figure 41 : Structure chimique de l'acétazolamide⁴⁸

L'acétazolamide appartient à la famille des sulfamides, le groupement correspondant est mis en évidence sur la molécule ci-dessus (figure 41, entouré en rouge). Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique qui agit à différents niveaux : tubule rénal, corps ciliaire, plexus choroïde, système nerveux central et muqueuse digestive.

La monographie de la molécule précise : « Au niveau du tubule rénal, l'acétazolamide est un diurétique entraînant par substitution ionique : une augmentation de la diurèse aqueuse, une forte élimination des bicarbonates, une excrétion moindre de sodium et de potassium, une alcalinisation des urines. La réponse rénale à une dose de 5 à 10 mg est de 6 à 12 heures. Au niveau de l'œil, l'acétazolamide, en cas d'hypertension oculaire préalable, provoque une chute rapide de la pression par action sur le corps ciliaire et élimination accélérée des bicarbonates et des autres électrolytes qui se trouvent normalement en concentration élevée dans les liquides intra-oculaires. Cette élimination accélérée diminue la pression osmotique des milieux liquidiens de l'œil et, de ce fait, fait baisser la pression intra-oculaire. Au niveau du système nerveux : effet antisecrétoire sur les plexus choroïdes réduisant la formation de liquide céphalo-rachidien. Effet sur l'hématose : diminution de l'hypercapnie par acidose métabolique et élimination urinaire des bicarbonates. »⁴⁹

L'action au niveau du tubule rénal et du système nerveux (plexus choroïdes), ainsi que sur l'hématose, sont celles qui nous intéressent le plus dans le cadre d'un MAM.

Les effets pharmacologiques de cette molécule et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont résumés dans la figure 42.

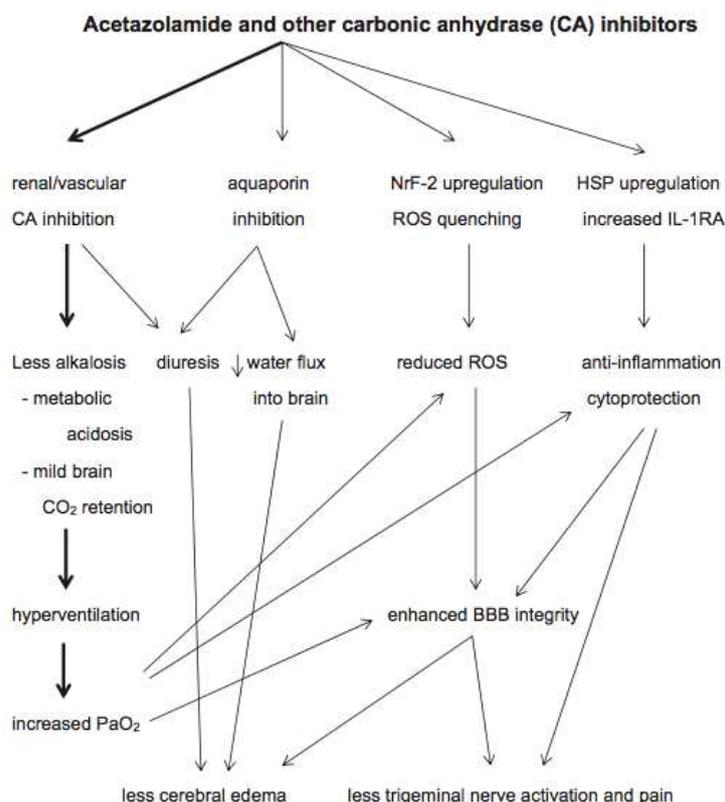


Figure 42 : Résumé des mécanismes par lesquels les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agissent pour augmenter l'oxygénation artérielle et limiter les effets néfastes en hypoxie cérébrale pour prévenir et traiter le MAM. Nrf-2 = nuclear receptor factor 2 ; ROS = espèces réactives de l'oxygène ou ERO ; HSP = protéine de choc thermique ; IL-1RA = antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 ; BBB = barrière hémato-encéphalique ou BHE⁵⁰

La partie gauche de cette figure (flèches épaisses) correspond aux effets recherchés les plus importants de cette molécule. L'inhibition vasculaire et rénale de l'anhydrase carbonique entraînant des effets sur la diurèse et la formation de liquide céphalo-rachidien, elle permet de réduire l'œdème cérébral, ce qui explique l'utilité du DIAMOX® dans l'OCHA. D'autre part, la réduction de la production de bicarbonates permet de diminuer l'alcalose respiratoire.

L'augmentation de la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) a une influence sur la production d'ERO en la diminuant. Elle permet également d'augmenter l'intégrité et donc la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Enfin, on note un rôle anti-inflammatoire et cytoprotecteur de cette molécule qui joue également dans l'intégrité de la BHE.

1.1.c Formes galéniques de l'acétazolamide

Le DIAMOX® existe en France sous deux formes, remboursées à 65% et sur liste I :

- Orale : comprimés sécables dosés à 250 mg
- Injectable : flacons de 5 mL dosés à 500 mg, utilisée en IV lente ou IM.

Le transport, la conservation et l'utilisation en altitude favorisent la forme orale. Le délai d'action de cette forme est d'environ 1 heure et la durée d'action de 6 à 8 heures.

1.1.d Indications

Le DIAMOX® est utilisé dans le traitement des hypertonies oculaires non jugulables par un traitement topique (collyres anti-glaucomeux), dans le traitement de certaines alcaloses métaboliques, en particulier au cours des décompensations des insuffisances respiratoires chroniques, nécessitant le recours à la ventilation mécanique et dans le traitement symptomatique du mal des montagnes. La Commission de Transparence de l'HAS du 20 juillet 2016⁵¹ a rendu un

avis favorable pour le maintien du remboursement dans ces indications, le service médical rendu (SMR) étant jugé important dans chacune de ces indications. Dans le MAM, le DIAMOX® est utilisé en première intention.

Le traitement préventif du MAM et de ses complications n'apparaît pas dans les indications du DIAMOX®. Il s'agit donc d'un traitement prescrit et délivré hors autorisation de mise sur le marché (AMM), non remboursé.

1.1.e Posologie

La *Wilderness Medical Society* (WMS), une association de médecins experts qui établit des guides pour le personnel médical impliqué dans les environnements sauvages (la haute altitude mais également les milieux tropicaux, sous-marins, ...etc) a établi des recommandations⁵² pour la prévention et le traitement des pathologies de haute altitude.

La posologie recommandée en prévention du MAM et de l'OCHA est de 125 mg (soit un demi-comprimé de DIAMOX®) deux fois par jour. Il est conseillé de prendre 125 mg le matin et le midi plutôt que matin et soir afin d'éviter les problèmes liés à une diurèse nocturne excessive. Des posologies allant jusqu'à 500 mg par jour ont été étudiées mais n'ont pas montré un rapport bénéfice/risque plus important, les effets indésirables étant plus fréquents à ces posologies pour une efficacité similaire à une posologie de 250 mg par jour.

Les posologies pédiatriques sont de 2,5 mg/kg toutes les 12 heures.

Certaines études⁵³ recommandent une posologie de 500 à 750 mg par jour. Ces études précisent toutefois que les effets bénéfiques apparaissent dès 250 mg par jour. L'apparition d'effets indésirables étant dose-dépendante, il est plus prudent de se fier aux recommandations de la WMS.

1.1.f Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables⁵⁴ incluent une possibilité d'hypokaliémie associée à une acidose métabolique, des lithiases urinaires, une asthénie, une somnolence, des troubles digestifs, une hyperglycémie ainsi qu'une hyperuricémie et une myopie transitoire, un coma hépatique en cas de cirrhose. Une réaction d'intolérance aux sulfamides est possible et se manifeste par des éruptions cutanées et des troubles hématologiques tels que thrombopénie, agranulocytose et aplasie médullaire. Certains de ces effets indésirables peuvent également être des symptômes d'un MAM, d'un OCHA ou d'un OPHA. Un traitement préventif par acétazolamide peut donc retarder un diagnostic en attribuant certains symptômes au DIAMOX® ou entraîner un diagnostic précoce par l'apparition de plusieurs de ces effets indésirables. L'intérêt des scores de Hackett et de Lake Louise est alors justifié.

Les précautions d'emploi⁵⁴ découlent de la pharmacologie et des effets indésirables de l'acétazolamide. Lors de traitements prolongés, il est conseillé de surveiller l'ionogramme sanguin, la créatininémie, la glycémie, l'uricémie et l'hémogramme. Cette surveillance biologique est difficilement applicable en altitude en raison, on l'a vu, des moyens limités inhérents à la haute altitude.

Tout comme les précautions d'emploi, les contre-indications⁵⁴ résultent également de la pharmacologie de l'acétazolamide, des pathologies des patients et de l'appartenance de cette molécule à la famille des sulfamides. Ces contre-indications sont : hypersensibilité connue aux sulfamides, insuffisance hépatique, rénale ou surrénale sévère, antécédents de coliques néphrétiques et acidose métabolique et hypokaliémie non compensée. Des effets tératogènes ayant été mis en évidence, cette molécule est également contre-indiquée en cas de grossesse.

Les interactions médicamenteuses⁵⁴ concernent le lithium et les médicaments torsadogènes. L'association médicamenteuse d'acétazolamide et de ces traitements est déconseillée. D'autres associations sont à surveiller : biguanides et antidiabétiques (majoration de l'hypoglycémie), anti-inflammatoires non stéroïdiens, digitaliques, médicaments hypokaliémisants, produits de contraste iodés, tétracyclines et salicylés.

1.1.g Efficacité en prévention du MAM

L'étude³⁴ publiée par Hackett et al. en 1976 ne met pas en évidence de relation entre l'acétazolamide et la survenue d'un MAM par rapport à un placebo (lactose). La sévérité de la pathologie semble en revanche impactée par la prise d'acétazolamide ou de placebo par rapport à un groupe de contrôle. Enfin, la prise d'acétazolamide semble réduire l'incidence du MAM après un voyage aérien puis une ascension rapide à pied.

L'étude de cohorte menée par Richalet et al.³⁶ de 1991 à 2008 rapporte des résultats similaires et pointe également en faveur d'une réduction de la sévérité du MAM lorsqu'un traitement préventif par acétazolamide était mis en place.

L'intérêt de l'acétazolamide est donc non pas de réduire le risque de subir un MAM mais d'en réduire la sévérité et les complications. On l'a vu, la plupart des alpinistes souffrent d'un MAM bénin, parfois quasiment asymptomatique. La survenue de complications est bien souvent révélatrice d'un MAM déjà installé. L'intérêt de l'acétazolamide pour réduire la sévérité et les complications du MAM est donc parfaitement justifié en traitement préventif.

1.2. Corticoïdes

Ils constituent une grande famille thérapeutique dont les usages sont très variés. On trouve de nombreuses molécules parmi les corticoïdes. La galénique de certaines formes ne favorise pas une utilisation en haute altitude, mais des formes liquides injectables sont tout de même utilisées pour leur rapidité d'action et la possibilité de les utiliser chez des patients inconscients ou dans le coma.

La plupart des études est basée sur l'utilisation de dexaméthasone, et c'est cette molécule qui figure parmi les recommandations de la *Wilderness Medical Society*⁵².

1.2.a Structure et activité de la dexaméthasone

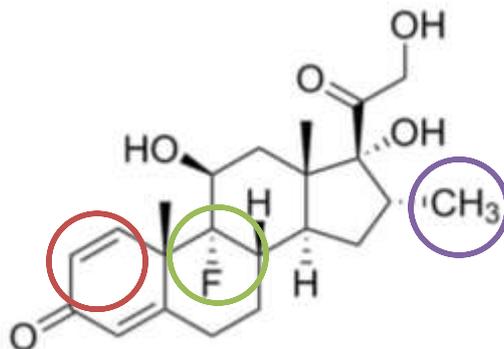


Figure 43 : Structure de la dexaméthasone⁵⁵

La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse. Ses activités pharmacologiques sont multiples et en relation avec sa structure (figure 43). Ainsi, l'incorporation d'une double liaison en 1-2 (en rouge), la fluoration en 9 (en vert) et la méthylation en 16 (en violet) multiplie l'activité anti-inflammatoire de la dexaméthasone par rapport à celle du cortisol par 25⁵⁵. Son activité minéralocorticoïde est nulle. L'équivalence anti-inflammatoire de la dexaméthasone par rapport à la prednisone est respectivement de 0,75 mg pour 5 mg.

1.2.b Formes galéniques

La dexaméthasone existe en France sous diverses formes galéniques selon l'indication. Celles qui nous intéressent dans le cadre du traitement du MAM et de ses complications est la forme orale (DECTANCYL® dosé à 0,5 mg d'acétate de dexaméthasone par comprimé) et la forme injectable (générique DEXAMETHASONE MYLAN, dosé à 4 mg par ampoule d'1 mL). Ces formes sont disponibles en ville à l'officine, elles sont classées sur liste I et sont remboursées à

65%. Il existe une forme injectable en ampoules de 20 mg pour 5 mL, disponible uniquement à l'hôpital.

1.2.c Indications

Les indications⁵⁴ de la dexaméthasone, qu'il s'agisse du DECTANCYL® ou des ampoules injectables sont très nombreuses. Elles concernent des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou encore l'anémie hémolytique, des infections telles que des sinusites, des affections dermatologiques comme l'urticaire, des affections respiratoires comme la bronchopneumopathie chronique obstructive et bien d'autres pathologies. La prévention et le traitement du MAM et de ses complications ne figurent pas parmi ces indications. Il s'agit donc d'un traitement prescrit et délivré hors AMM et donc non remboursé.

Certaines études préconisent de n'utiliser la dexaméthasone en prévention du MAM et de ses complications qu'en cas d'intolérance à l'acétazolamide.

1.2.d Posologie

Les recommandations de la WMS⁵² en prévention du MAM et de l'OCHA sont de 2 mg par voie orale toutes les 6 heures ou 4 mg toutes les 12 heures. La durée de traitement ne doit pas dépasser 10 jours afin d'éviter une inhibition de la fonction surrénalienne.

La dexaméthasone est déconseillée en prévention chez la population pédiatrique.

1.2.e Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables⁵⁴ apparaissent surtout lors de traitements longs, ce qui ne nous concerne pas dans le cadre du traitement du MAM ou de ses complications, ou pour des doses importantes. Ils incluent des désordres hydro-électrolytiques (hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle et insuffisance cardiaque congestive), des troubles endocriniens et métaboliques (syndrome de Cushing iatrogène, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose...), des troubles musculosquelettiques (faiblesse puis atrophie musculaire par augmentation du catabolisme des protéines, ostéoporose, fractures pathologiques...), des troubles digestifs (ulcères gastroduodénaux, hémorragies digestives), des troubles neurologiques (euphorie, insomnie, agitation, confusion, convulsions...) et enfin des troubles oculaires (certaines formes de glaucome et de cataracte). Certains de ces effets indésirables sont des symptômes du MAM et/ou de ses complications (alcalose métabolique, faiblesse musculaire, insomnie et confusion), un traitement préventif par dexaméthasone ou autre corticoïde est susceptible de retarder ou de précipiter le diagnostic de la même manière qu'un traitement préventif par acétazolamide. Une fois de plus, l'intérêt des scores de Hackett et Lake Louise est justifié afin d'éliminer l'influence des traitements préventifs.

Les précautions d'emploi⁵⁴ concernent principalement l'effet immunodépresseur des corticoïdes. Une corticothérapie pouvant favoriser la survenue d'infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires, il est conseillé de surveiller de manière accrue les patients en zones endémiques, d'autant plus que le traitement peut masquer les symptômes d'une telle infection.

Il n'existe pas de contre-indication absolue à la prescription de corticoïdes en cas d'indication vitale, ce qui peut être le cas dans le traitement d'un MAM compliqué.

La principale interaction médicamenteuse⁵⁴ concerne les médicaments hypokaliémiants. L'association de ces derniers avec un corticoïde favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque. Les diurétiques hypokaliémiants et les laxatifs stimulants sont les principaux médicaments impliqués dans cette interaction. D'autres médicaments tels que l'amphotéricine B par voie intraveineuse peuvent l'être, mais leur utilisation en haute altitude est inexistante et ne concerne pas la prévention d'un MAM ou son traitement (MAM compliqué ou non). L'association avec l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 1 g par prise ou à 3 g par jour) majore le risque hémorragique lié à l'utilisation de corticoïdes. C'est une association déconseillée.

1.2.f Efficacité en prévention du MAM et de ses complications

Une étude méta-analytique⁵⁶ basée sur une sélection d'essais randomisés dexaméthasone *versus* placebo (8 au total) a été menée en 2014. Un total de 116 participants dans les groupes expérimentaux et de 110 participants dans les groupes de contrôle a été mobilisé. Les posologies de dexaméthasone allaient de 8 à 16 mg par jour et aucun autre traitement préventif n'était utilisé.

Dans les groupes expérimentaux, 70 cas de MAM (avec ou sans complications) ont été relevés, soit une incidence d'environ 60,3%. Seulement 32 cas ont été déclarés dans les groupes de contrôles, d'où une incidence d'environ 29,1%.

L'odds ratio (rapport des chances) calculé pour l'ensemble des 8 études prises en compte est de 6,03. Ce résultat permet d'établir une corrélation entre la prise de dexaméthasone en prévention et la diminution de l'incidence du MAM.

D'autre part, l'analyse statistique des différentes études ne met pas en évidence de relation dose à effet pour les différentes posologies. Ainsi, la posologie à 4 mg matin et midi recommandée par la WMS⁵² semble être efficace dans le traitement préventif du MAM.

1.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Divers anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été étudiés dans le cadre de la prévention du MAM. Les deux molécules les plus utilisées sont l'aspirine (acide acétylsalicylique) et l'ibuprofène. Leur rôle dans la réduction de l'incidence du MAM semble relativement faible selon les études. Leur rôle sur les céphalées est en revanche avéré, mais peut masquer l'absence d'autres symptômes et donc retarder le diagnostic. D'autre part, ces traitements ont divers effets indésirables, notamment des risques hémorragiques qui peuvent être délétères en cas de MAM sévère et/ou compliqué. Ces traitements ne figurent pas dans les recommandations de la WMS.

1.3.a Acide acétylsalicylique

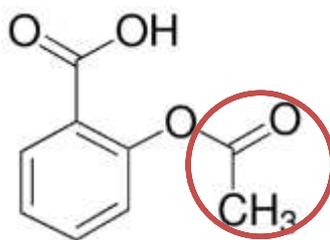


Figure 44 : Structure de l'acide acétylsalicylique⁵⁷

L'acide acétylsalicylique (ou aspirine, figure 44) est un AINS utilisé comme anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, ainsi que comme antiagrégant plaquettaire à faible dose (jusqu'à 150 mg par jour).

L'aspirine agit par inhibition irréversible de protéines⁵⁷, les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2), en libérant un groupement acétyl (en rouge) qui va se fixer sur un groupement -OH d'un résidu sérine de ces protéines. Les COX sont impliquées dans la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes à partir de l'acide arachidonique, comme on l'a vu précédemment. Elles sont principalement localisées le long du réticulum endoplasmique de toutes les cellules. Elles sont surexprimées en cas de stimuli inflammatoire par divers médiateurs (interleukine-1, bradykinine) et sont inhibées par les glucocorticoïdes.

L'aspirine et son métabolite, l'acide salicylique, inhibent également les récepteurs ET_A de l'endothéline. Elle bloque également la synthèse plaquettaire du thromboxane A₂, d'où une activité d'antiagrégant plaquettaire.⁵⁷

Les indications⁵⁴ de l'aspirine à faible dose (75 à 300 mg/jour) concernent la prévention de complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une

maladie athéromateuse ischémique. Les indications des dosages à 320 mg ou plus concernent les douleurs d'intensité légère à modérée et les états fébriles.

Diverses formes galéniques de l'aspirine existent. On la trouve en comprimés à avaler, à croquer, ou effervescents, en sachets de poudre à diluer (acétylsalicylate de DL-lysine, ASPEGIC®) et enfin sous forme injectable.

Les effets indésirables⁵⁴ de l'aspirine sont nombreux. On recense des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, hémorragies digestives, ulcères gastriques et perforations), des troubles neurologiques (en cas de surdosage principalement : céphalées, vertiges, bourdonnements dans l'oreille), des effets hématologiques (hémorragies diverses comme des épistaxis, purpura, gingivorragies qui peuvent persister jusqu'à 8 jours après l'arrêt du traitement) et des réactions d'hypersensibilité (urticaire, chocs anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke...).

Les contre-indications⁵⁴ concernent la grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée, toute pathologie ou risque hémorragique, une insuffisance rénale ou hépatique sévère, une insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, des antécédents de réactions d'hypersensibilité et l'association avec certains médicaments comme le méthotrexate (toxicité hématologique) ou les anticoagulants oraux (majoration du risque hémorragique, pour des doses supérieures à 1 g d'aspirine par prise et/ou supérieures à 3 g par jour).

Une étude⁵⁸ publiée en avril 1998 basée sur un essai randomisé en double aveugle contre placebo a porté sur l'incidence des céphalées chez 29 candidats à une altitude de 3480 m. Les sujets recevaient soit un placebo, soit 320 mg d'aspirine toutes les 4 heures, en débutant 1 heure avant l'arrivée en altitude. L'incidence des céphalées était de 50% chez les sujets traités par placebo et d'environ 6,7% chez les sujets traités par aspirine. L'incidence des céphalées était donc divisée par 7,5 chez les sujets traités par acide acétylsalicylique. Cette étude a également permis de mettre en évidence la valeur prédictive de la saturation en oxygène dans l'incidence des céphalées. La prise d'aspirine permettait l'apparition de céphalées pour une SaO₂ de 83% contre 88% chez les sujets traités par placebo.

1.3.b Ibuprofène

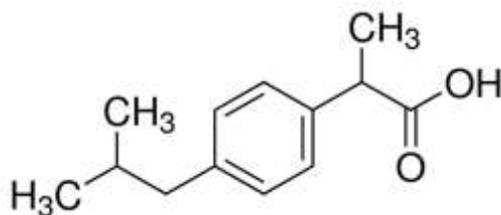


Figure 45 : Structure de l'ibuprofène⁵⁹

L'ibuprofène (figure 45) est un AINS de la classe des propioniques. C'est un dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il agit tout comme l'aspirine par inhibition des cyclooxygénases (non sélective COX-1 et COX-2). Toutefois l'inhibition des fonctions plaquettaires n'étant que de courte durée avec l'ibuprofène, il n'est pas utilisé comme antiagrégant plaquettaire. Ses indications se limitent donc principalement à ses activités antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Elles relèvent du traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée, des crises de migraine légères à modérées (avec ou sans aura), des dysménorrhées et des douleurs liées à l'arthrose.⁵⁴

On retrouve l'ibuprofène sous diverses formes galéniques. Il existe des formes adaptées à la voie cutanée (gel dosé à 5%) et à la voie orale (suspensions buvables pédiatriques dosées à 20 mg/ml, comprimés et capsules molles dosés à 200 ou 400 mg).

Les effets indésirables⁵⁴ sont principalement, à l'instar de l'aspirine, des effets gastro-intestinaux : ulcères, perforations et hémorragies gastro-intestinales parfois graves. Des nausées, vomissements, diarrhées et flatulences sont également parfois observés. Des cas d'œdèmes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont également été relevés. Des réactions d'hypersensibilité sont également apparues : éruptions, rash, prurit, crises d'asthme, chocs anaphylactiques et œdèmes de Quincke. Ces effets sont étendus à la quasi-totalité des AINS.

Les contre-indications⁵⁴ sont les mêmes que celles de l'aspirine. L'ibuprofène est également contre-indiqué en cas de lupus érythémateux disséminé.

Dans la prévention du MAM, deux études récentes ont tenté de démontrer l'efficacité de l'ibuprofène. L'une menée en 2010 par Lipman et al.⁶⁰ en Californie sur 86 participants a fourni un résultat positif quant à la diminution de l'incidence du mal aigu des montagnes. Il s'agit d'un essai prospectif randomisé en double aveugle *versus* placebo. 44 des participants ont reçu de l'ibuprofène à raison de 600 mg 3 fois par jour en commençant 6 heures avant une ascension de 1240 m à 3810 m d'altitude. Ce dosage (600 mg) n'existe pas en France où les comprimés les plus fortement dosés contiennent 400 mg de principe actif. D'autre part, la posologie maximum est de 1200 mg (soit 3 comprimés à 400 mg) en France. Cette étude n'est donc peut-être pas significative par rapport aux recommandations françaises concernant l'ibuprofène. Elle n'est cependant pas dénuée d'intérêt pour ses résultats. Dans le groupe traité par ibuprofène, 19 cas de MAM ont été déclarés, soit 43% d'incidence. Les participants traités par placebo sujets à un MAM étaient au nombre de 29 pour un total de 42 participants, soit une incidence de 69%. L'étude a utilisé le score de Lake Louise pour établir le diagnostic de MAM. La sévérité, selon ce score, était de 4,4 points en moyenne (sur un total de 15 points au maximum) pour le groupe placebo contre 3,2 points en moyenne pour le groupe ibuprofène. Ces résultats semblent démontrer une efficacité modérée de l'ibuprofène en prévention du MAM.

L'autre étude publiée en 2012 et menée par Gertsch et al.⁶¹ au Népal sur un groupe de 294 randonneurs et alpinistes a donné des résultats plus mitigés quant à l'efficacité de l'ibuprofène en prévention du MAM. Il s'agit également d'un essai randomisé en double-aveugle *versus* placebo. Le diagnostic était également basé sur le score de Lake Louise, mais l'essai a été effectué à une altitude bien supérieure, de 4280 ou 4358 m jusqu'à 4928 m. D'autre part, seuls 183 des participants de départ ont poursuivi l'essai jusqu'au bout. À terme, le groupe placebo était donc constitué de 73 participants et le groupe ibuprofène de 110 participants. L'incidence dans le groupe placebo était d'environ 33% (24 cas de MAM déclarés dont 7 sévères soit un peu moins de 10%) contre environ 23% dans le groupe ibuprofène (25 cas déclarés donc 9 sévère soit environ 8%). L'incidence était donc réduite avec l'ibuprofène, mais la sévérité ne l'était presque pas.

D'après ces deux études, l'ibuprofène semble avoir un faible rôle dans la prévention du MAM et n'a qu'un faible impact sur la réduction de la sévérité de cette pathologie.

Par rapport à l'acétazolamide qui réduit significativement la sévérité du MAM et à la dexaméthasone qui en réduit fortement l'incidence, les AINS étudiés (aspirine et ibuprofène) n'ont qu'un faible effet. Ceci explique leur absence des recommandations de la WMS.

1.4. Antalgiques

Le seul antalgique (autre que les AINS) étudié est le paracétamol. Les opiacés sont fortement déconseillés, l'effet dépresseur respiratoire pouvant entraîner un hypoventilation (particulièrement la nuit) et par conséquent aggraver l'hypoxémie.

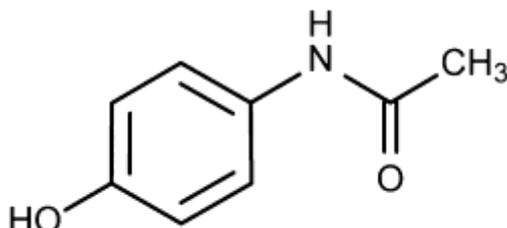


Figure 46 : Structure du paracétamol²⁴

Le paracétamol (pour PARa-ACETyl-AMino-phénOL, figure 46) est un antalgique largement utilisé dans le monde. Son mécanisme d'action n'est toujours pas totalement élucidé. Un des mécanismes proposés serait qu'il agit sur un troisième type de cyclooxygénase²⁴. Il aurait une action centrale et périphérique. Ses indications sont les douleurs d'intensité légère à modérée et les états fébriles.

Les formes galéniques du paracétamol sont très nombreuses. On trouve des formes orales (comprimés, gélules, poudre en sachet, suspensions buvables), des formes injectables (en intraveineuse) et des formes intrarectales (suppositoires). Il est souvent utilisé en association avec diverses molécules pour des pathologies ORL ou encore avec des opiacés pour les douleurs modérées à intenses, et parfois avec la caféine ou la vitamine C.

Les effets indésirables⁵⁴ du paracétamol tiennent principalement d'une hypersensibilité à cette molécule : choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash. Des affections hématologiques ont été relevées mais leur fréquence est extrêmement faible : thrombo-, leuco- et neutropénie, agranulocytose. Enfin, des troubles hépatobiliaires peuvent survenir, principalement en cas de surdosage : augmentation des transaminases, hépatites (aiguës ou cytolytiques). Ces derniers effets indésirables sont dûs à un métabolite toxique du paracétamol, la n-acétyl-p-benzoquinone qui est ensuite normalement conjuguée au glutathion sauf en cas de surdosage, cette voie métabolique étant rapidement saturée.

Les contre-indications⁵⁴ au paracétamol sont rares : antécédents de réactions d'hypersensibilité et insuffisance hépatocellulaire sévère. Les précautions d'emploi concernent certains anticoagulants oraux : anti-vitamine K tels que la warfarine, l'acénocoumarol, uniquement avec les posologies maximales de paracétamol (4 g/jour chez l'adulte). Les médicaments présentant une toxicité hépatique sont également déconseillés.

Un essai⁶² randomisé en double aveugle paracétamol *versus* ibuprofène a été publié récemment (juin 2017). Cet essai mené au Népal sur un groupe de 332 participants dont 225 ayant fourni des résultats exploitables semble mettre en évidence un faible intérêt pour le paracétamol. Sur les 225 résultats analysés, 113 constituaient le groupe paracétamol et 112 le groupe ibuprofène. Les paramètres des deux groupes étaient similaires (âge, sexe, ethnie et antécédents de pathologie de haute altitude). Les participants étaient recrutés à Phéliche (4371 m) et à Dingboche (4410 m) et effectuaient une ascension jusqu'à 4940 m.

L'équipe de Kanaan et al.⁶² a utilisé le score de Lake Louise pour établir le diagnostic de MAM. 25 cas de MAM ont été déclarés dans le groupe paracétamol, soit une incidence d'environ 22%, contre 18 cas dans le groupe ibuprofène (incidence de 16%). Le score de Lake Louise était plus faible chez les sujets traités par ibuprofène que par paracétamol (respectivement une moyenne de 1,9 points contre 2,2 points), d'où une faible différence dans la réduction de la sévérité du MAM chez les sujets traités par ibuprofène. Un groupe de contrôle traité par placebo aurait permis d'évaluer l'efficacité de ces deux traitements contre une absence de prophylaxie.

Les résultats du paracétamol sont donc grossièrement comparables à ceux de l'ibuprofène et de l'aspirine.

1.5. Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques forment une classe médicamenteuse largement utilisée en cardiologie et en angiologie. En pathologie de haute altitude, la nifédipine a été la molécule principalement utilisée et la seule pour laquelle des études sont disponibles.

1.5.a Structure et activité de la nifédipine

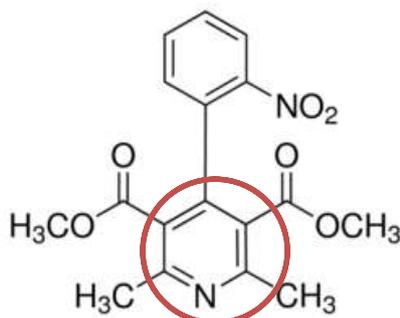


Figure 47 : Structure de la nifédipine⁶³

La nifédipine est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines (figure 47, noyau entouré en rouge). C'est un inhibiteur sélectif⁵⁴ de l'entrée des ions Ca^{2+} au niveau des canaux voltage-dépendants de type L, dont l'activité s'exerce principalement sur les cellules musculaires lisses vasculaires et à un degré moindre sur le muscle cardiaque. Elle entraîne une diminution du tonus vasculaire et une vasodilatation périphérique et coronaire. Ceci permet une augmentation de l'apport en oxygène au cœur.

1.5.b Formes galéniques

La nifédipine est disponible en France sous forme de capsules de nifédipine à libération immédiate, dosées à 10 mg de principe actif (ADALATE®), sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 20 mg (ADALATE® LP 20 mg) et sous forme de comprimés en association avec l'aténolol, un bêta-bloquant (TENORDATE®).

1.5.c Indications

Les indications⁵⁴ de l'ADALATE® concernent l'angor de Prinzmetal, l'angor stable (en association avec les bêta-bloquants, en seconde intention) et le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud. L'ADALATE® LP 20 mg et le TENORDATE® sont indiqués dans l'hypertension artérielle. Une fois de plus, le traitement du MAM, de l'OCHA ou de l'OPHA, qu'il soit préventif ou curatif, n'apparaît pas dans les indications de la nifédipine en France. Il s'agira donc, le cas échéant, d'une prescription par le médecin ainsi que d'une délivrance par le pharmacien hors AMM.

1.5.d Posologie

La WMS⁵² recommande une posologie de 30 mg de nifédipine en libération prolongée toutes les 12 heures dans le cadre de la prévention du MAM. Cette posologie se base sur une étude présentée en 1.5.f.

1.5.e Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables⁵⁴ les plus fréquents (supérieurs ou égaux à 1 cas pour 100 et inférieurs à 1 cas pour 10) sont des céphalées, une tachycardie, une vasodilatation, une constipation, des malaises, une asthénie ainsi qu'une fatigue excessive.

L'utilisation de la nifédipine doit se faire prudemment en cas de conditions hémodynamiques précaires (hypovolémie, hypotension sévère avec une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, collapsus,etc).

Elle est contre-indiquée⁵⁴ avec le diltiazem, un autre inhibiteur calcique (non sélectif), pouvant entraîner un risque d'hypotension important. D'autres traitements sont déconseillés

(ciclosporine, dantrolène) et les inhibiteurs du CYP3A4 nécessitent une surveillance particulière du patient s'ils sont administrés concomitamment à la nifédipine. Il en est de même pour les autres traitements anti-hypertenseurs.

1.5.f Efficacité en prévention du MAM et de ses complications

La nifédipine a été étudiée en prévention de l'OPHA par Bärtsch et al⁶⁴ chez des sujets ayant des antécédents de cette pathologie. L'hypoxie entraînant une vasoconstriction et une hypertension artérielle pulmonaire, il s'agit d'un traitement intéressant dans cette complication du MAM.

Cette étude a été menée sur 21 individus (20 hommes et une femme, d'âge similaire) dans les Alpes italiennes. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo. Les sujets avaient subi des examens médicaux de base à 490 mètres d'altitude avant de monter de 1130 m à 4559 m en 22 heures avec un bivouac à 3611 mètres. L'ascension commençait par un transport en téléphérique jusqu'à 3200 mètres puis 1h30 de montée jusqu'au bivouac (vitesse d'ascension de 274 m/h). Les participants ont ensuite effectué une marche de 4h30 jusqu'à la cabane Reine Marguerite à 4559 mètres, refuge le plus haut d'Europe, soit une vitesse d'ascension d'environ 211 m/h. Ils sont ensuite restés plusieurs jours à cette altitude et ont pratiqué des activités lorsqu'ils le pouvaient.

Un groupe placebo constitué de 11 participants a été mis en place, les dix autres participants recevant de la nifédipine (20 mg toutes les 8 heures). Dans le groupe placebo, 6 participants avaient un seul antécédent d'OPHA, autant que dans le groupe nifédipine. Cette pathologie était survenue plus d'une fois chez les autres montagnards. 7 sujets du groupe placebo ont présenté un OPHA lors de leur séjour, soit une incidence de 63% dans ce groupe. Cette pathologie n'a été retrouvée que pour un sujet du groupe nifédipine, soit une incidence de 10% dans ce groupe. L'incidence sur l'ensemble des participants était de 38%.

Du matériel à disposition des chercheurs a permis de mesurer la différence alvéolo-artérielle de pression partielle en oxygène et d'effectuer des radiographies pulmonaires. La différence alvéolo-artérielle de pression partielle en oxygène était en moyenne de 16,5 mmHg chez les sujets du groupe placebo présentant un OPHA. Elle était de 17 mmHg chez le sujet du groupe nifédipine. Ce gradient est augmenté lors d'un état pathologique. La valeur normale de ce gradient est comprise entre 10 et 15 mmHg, selon l'âge du sujet. Une élévation de cette valeur est signe d'une inégalité du rapport ventilation perfusion. Enfin, la pression artérielle pulmonaire était considérablement augmentée : 41 ± 8 mmHg dans le groupe nifédipine contre 53 ± 16 mmHg dans le groupe placebo.

Ces résultats semblent montrer une bonne efficacité de la nifédipine en prévention de l'OPHA chez des sujets avec des antécédents de cette pathologie. Il n'y a cependant pas d'étude chez des sujets sans antécédents. Les recommandations de la WMS⁵² précisent que ce traitement s'utilise pour les sujets susceptibles de présenter un OPHA.

1.6. Bêta-2 mimétiques inhalés

Les bêta-2 mimétiques ou agonistes bêta-2 sont une classe de médicaments utilisés en pneumologie dans le traitement de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Deux molécules (le salbutamol et la terbutaline) sont également utilisées en gynécologie comme utérorelaxants. Par voie inhalée, ils exercent une action bronchodilatatrice. D'autre part, ils permettent d'augmenter la clairance de fluide alvéolaire et diminuer les œdèmes pulmonaires chez l'animal. Une équipe de chercheurs du CHU Vaudois à Lausanne en Suisse, se basant sur ces données, a mis en place un essai⁶⁵ afin de déterminer l'intérêt éventuel du salmétérol en prévention de l'OPHA.

1.6.a Structure et activité du salmétérol

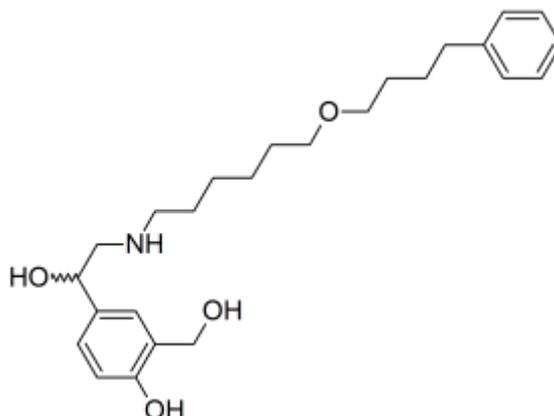


Figure 48 : Structure du salmétérol⁶⁶

Le salmétérol (figure 48) est un agoniste sélectif bêta-2 adrénergique à action retardée et de longue durée par voie inhalée⁵⁴. Il se fixe aux récepteurs bêta-2 couplés à une protéine Gs qui activent l'adénylate cyclase, ce qui augmente la synthèse d'AMPc. L'AMPc va activer la protéine kinase A (PKA) qui elle-même active la phosphatase de la chaîne légère de la myosine (MLCP) et entraîner une relaxation des cellules musculaires lisses bronchiques. C'est ce mécanisme qui est responsable de l'utilisation des bêta-2 mimétiques dans l'asthme et la BPCO.

Le salmétérol aurait un autre mécanisme d'action au niveau des cellules alvéolaires de type II (ou pneumocytes II). Dans les alvéoles, les échanges liquidiens sont régis par la loi de Starling qui a été présentée au début de ce travail dans les rappels de physiologie respiratoire. Un autre mécanisme interviendrait dans ces échanges : un gradient osmotique créé par le transport transépithélial de sodium à travers les cellules alvéolaires de type II⁶⁵. Le sodium pénétrerait de l'espace alvéolaire dans ces cellules par un canal sodique sensible à l'amiloride et serait transporté à travers la membrane baso-épithéliale via une pompe Na^+/K^+ ATPase. En favorisant l'entrée du sodium dans la cellule, le salmétérol permettrait d'augmenter la clairance du liquide alvéolaire hors de celle-ci, et donc de réduire l'œdème pulmonaire d'où son intérêt dans la prévention de l'OPHA. Ce mécanisme et le site d'action possible du salmétérol apparaissent dans la figure 49.

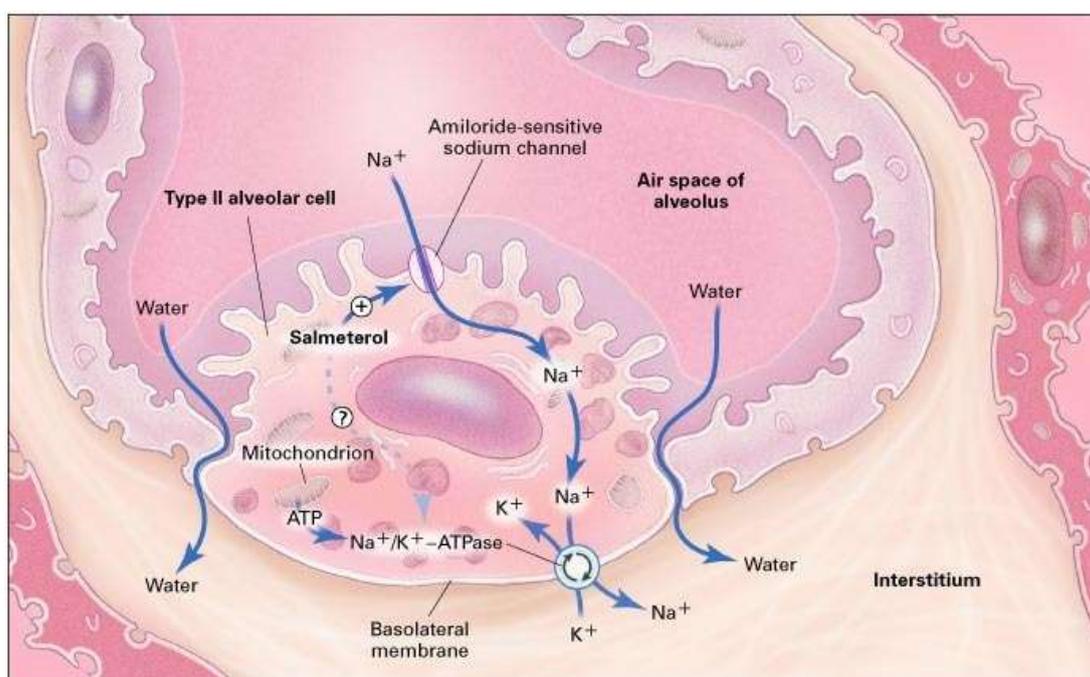


Figure 49 : Cellule alvéolaire de type II. Le canal sodique sensible à l'amiloride apparaît ainsi que la pompe Na^+/K^+ ATPase.⁶⁵

1.6.b Formes galéniques

Le salmétérol est disponible en France seul (SEREVENT®) et en association avec un corticoïde inhalé, la fluticasone (SERETIDE®). Il existe pour le SEREVENT® deux dispositifs : un flacon pressurisé de 120 doses de 25 µg, avec valve doseuse et un distributeur de doses de poudre pour inhalation à 50 µg (dispositif Diskus).

1.6.c Indications

Les indications⁵⁴ du SEREVENT®, quel que soit le dispositif concernent le traitement symptomatique continu de l'asthme, le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort et le traitement symptomatique de la BPCO. Comme les autres traitements préventifs abordés jusqu'alors, le salmétérol n'a aucune indication en France pour la prévention des pathologies de haute altitude.

1.6.d Posologie

Les recommandations de la WMS⁵², basées sur l'étude de Sartori et al.⁶⁵ sont de 125 µg (soit 5 inhalations avec un flacon pressurisé) deux fois par jour.

1.6.e Effets indésirables, précaution d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables⁵⁴ du salmétérol les plus fréquents incluent des troubles du système nerveux : céphalées et tremblements des extrémités ; des troubles cardiaques : palpitations et tachycardie ; des troubles musculo-squelettiques : crampes musculaires.

Les précautions d'emploi⁵⁴ concernent les patients atteints d'hyperthyroïdie, les patients diabétiques (de rares cas d'augmentation de la glycémie ayant été rapportés), les patients présentant des pathologies cardiovasculaires en raison des effets indésirables cardiaques et les patients en hypokaliémie, le salmétérol pouvant provoquer une diminution transitoire de la kaliémie à forte dose.

Il n'y a pas de contre-indication⁵⁴ en dehors de l'hypersensibilité à la molécule ou à un excipient.

La monographie ne relève aucune interaction médicamenteuse.

1.6.f Utilité en prévention de l'OPHA

L'équipe du CHU Vaudois a procédé à un essai⁶⁵ randomisé en double aveugle du salmétérol *versus* placebo. L'essai a été mené à la cabane Reine Marguerite avec un protocole identique à celui de l'essai de Bärtsch et al.⁶⁴ pour la nifédipine : examens médicaux de base à 580 mètres d'altitude pendant 4 semaines puis ascension de 1130 m à 3200 m en téléphérique, suivi d'une marche jusqu'à 3611 m pour un bivouac et un départ le lendemain pour une ascension de 4h30 jusqu'à 4559 m. Les participants sont restés 2 jours et 2 nuits au refuge. 37 participants étaient répartis en un groupe salmétérol (18 participants dont 5 femmes et 13 hommes, âge moyen de 49,6 ans) et un groupe placebo de contrôle (4 femmes et 15 hommes, âge moyen de 46 ans). Des antécédents d'OPHA existaient pour 11 participants du groupe placebo et 14 du groupe salmétérol. Les sujets traités par salmétérol recevaient 125 µg de cette molécule (SEREVENT® en flacon pressurisé) toutes les 12h. Ceux du groupe placebo recevaient un placebo à l'aide d'un flacon pressurisé toutes les 12h.

À l'issue de l'essai, le score de Lake Louise moyen dans le groupe salmétérol était de $5,8 \pm 3,2$, contre $11,5 \pm 5,3$ dans le groupe placebo. Dans ce dernier groupe, 14 sujets tests ont présenté un OPHA soit une incidence de 74%. 6 sujets du groupe salmétérol ont été affectés par cette pathologie, soit une incidence de 33%. Aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence. Une diminution de l'incidence de l'OPHA de près de 40% par le salmétérol a donc été mise en

évidence. L'augmentation de la clairance du liquide alvéolaire pourrait expliquer ceci, en conjonction avec une meilleure ventilation alvéolaire et donc une diminution de l'hypoxie alvéolaire. La pression artérielle pulmonaire n'était pas diminuée ($60,9 \pm 15,5$ mmHg dans le groupe placebo contre $63,6 \pm 13,9$ mmHg dans le groupe salmétérol), excluant ainsi une action hypertensive artérielle du salmétérol.

Le salmétérol représente d'après cet essai un moyen thérapeutique intéressant pour la prévention de l'OPHA, tout du moins chez les sujets ayant des antécédents de cette pathologie. Un groupe de contrôle sans antécédent aurait peut-être pu améliorer ces résultats afin de démontrer une activité de cette molécule chez ce type de sujet.

1.7. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE 5) forment une classe de médicaments qui est indiquée en France dans le traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). 4 molécules sont actuellement disponibles en France, il s'agit de l'avamafil (SPEDRA®), le sildénafil (figure 50, VIAGRA® dans la dysfonction érectile, REVATIO® dans l'HTAP), le tadalafil (figure 51, CIALIS® dans la dysfonction érectile, ADCIRCA® dans l'HTAP) et le vardénafil (LEVITRA®). Le sildénafil et la tadalafil ont été étudiés dans le cadre de la prévention de l'OPHA.

1.7.a Structure et activité du sildénafil et du tadalafil

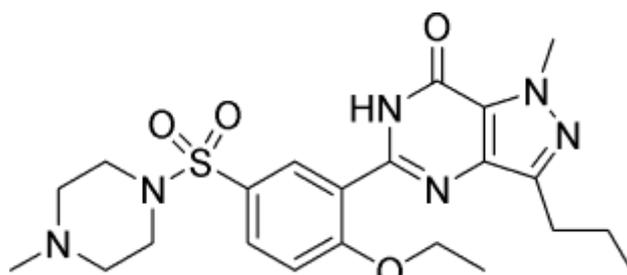


Figure 50 : Structure du sildénafil⁶⁷

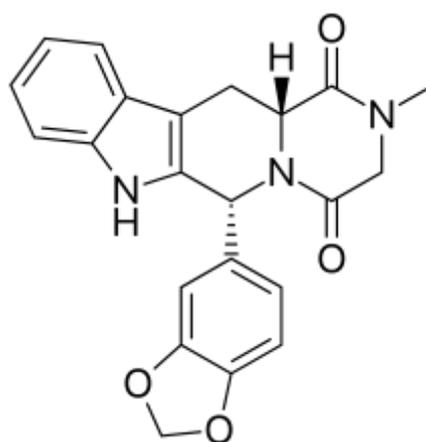


Figure 51 : Structure du tadalafil⁶⁸

Les phosphodiesterases regroupent 11 enzymes (PDE 1 à PDE 11) dont les substrats sont soit l'AMPc (PDE 4, 7 et 8) soit la GMPc (PDE 5, 6 et 9), soit les deux (PDE 1, 2, 3, 10 et 11). Ces enzymes catalysent l'hydrolyse de ces deux nucléotides cycliques en AMP et en GMP. L'AMPc et la GMPc produites normalement dans les cellules musculaires lisses suite à une libération de monoxyde d'azote (par l'intermédiaire d'une guanylate cyclase, GC) se lient ensuite à une protéine kinase qui active par la suite la phosphatase de la chaîne légère de la myosine (MLCP), entraînant ainsi une contraction des cellules musculaires lisses. Ces enzymes sont donc responsables d'une vasoconstriction.²⁴

Dans le cas de la PDE 5, une protéine kinase G spécifique à la GMPc est activée par cette dernière. La PDE 5 est présente au niveau des corps caverneux du pénis et dans le système vasculaire pulmonaire, ce qui explique les deux indications des inhibiteurs de cette enzyme et l'utilisation dans le cadre d'un OPHA.⁶⁹

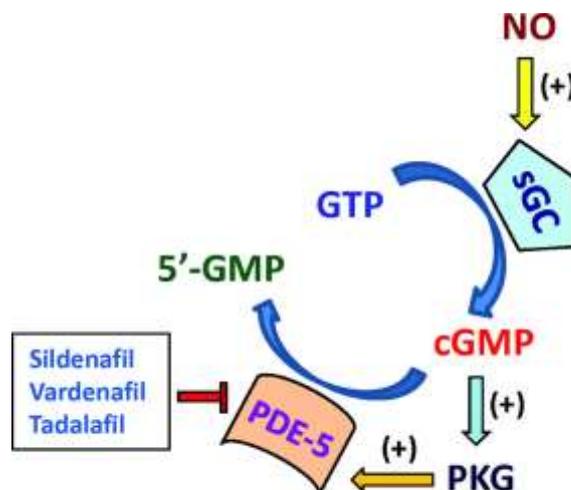


Figure 52 : Voie de transduction du NO/GMPc et site d'action des inhibiteurs de PDE 5.
sGC = guanylate cyclase soluble⁶⁹

1.7.b Formes galéniques

Toutes les spécialités indiquées dans la dysfonction érectile se présentent sous forme de comprimés. Les spécialités indiquées dans le traitement de l'HTAP sont sous forme de comprimés (tadalafil dosé à 20 mg : ADCIRCA®, sildénafil dosé à 20 mg : REVATIO®) ou de poudre pour suspension buvable dosée à 10 mg de sildénafil par mL (REVATIO®).

1.7.c Posologies

Les recommandations de la WMS⁵² sont de 10 mg de tadalafil deux fois par jour ou 50 mg de sildénafil toutes les 8 heures.

1.7.d Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications, interactions médicamenteuses

Les effets indésirables⁵⁴ des inhibiteurs de PDE 5 sont nombreux. Les plus fréquents incluent des risques infectieux (bronchite, sinusite, rhinite, gastroentérite ou syndrome grippal), des troubles hématologiques (anémie), des troubles du métabolisme (rétention hydrique), des troubles psychiatriques (insomnie et anxiété), des troubles du système nerveux (céphalées), des troubles oculaires (hémorragies rétinienne, déficience visuelle, photophobie), des vertiges, des troubles vasculaires (rougeurs de la face), des troubles respiratoires et thoraciques (épistaxis, toux, congestion nasale), des troubles gastro-intestinaux (gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes), des troubles cutanés (alopécie, érythème, sueurs nocturnes), des troubles musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, myalgie) ou encore de la fièvre.

L'utilisation du tadalafil et du sildénafil est déconseillée en cas de rétinopathie pigmentaire, d'hypotension, en présence de facteurs de risques cardiovasculaires et en cas de maladie veino-occlusive.

Les inhibiteurs de PDE 5 sont contre-indiqués⁵⁴ avec les dérivés nitrés et les donneurs de monoxyde d'azote, avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, chez les patients présentant une neuropathie optique ischémique. L'absence d'étude chez certains groupes de patients contre-indique

également cette classe dans ces cas : insuffisance hépatique sévère, antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, hypotension sévère.

1.7.e Utilité en prévention de l'OPHA

Un essai⁷⁰ randomisé en double aveugle portant sur le tadalafil et la dexaméthasone *versus* placebo a été réalisé en altitude à la cabane Reine Marguerite. Un autre essai⁷¹ a porté sur le sildénafil en conditions hypoxiques en laboratoire.

L'essai de Maggiorini et al.⁷⁰ sur le tadalafil a suivi un protocole similaire aux essais portant sur la nifédipine et le salmétérol. 29 participants ont suivi des examens médicaux de base à 490 mètres d'altitude avant de monter en téléphérique de 1100 m à 3200 m. Ils ont marché 1h30 jusqu'à 3611 m et ont passé une nuit en refuge avant d'entamer une ascension jusqu'à 4559 m. Ils sont restés 2 jours et 2 nuits à la cabane Reine Marguerite. 3 groupes ont été constitués : placebo (7 hommes et 2 femmes, âge moyen 41 ans, avec une moyenne d'un antécédent d'OPHA), tadalafil (9 hommes et 1 femme, âge moyen 46 ans, 1 antécédent d'OPHA en moyenne) et dexaméthasone (9 hommes et 1 femme, âge moyen 44 ans, 1 antécédent d'OPHA en moyenne). 2 participants traités par tadalafil ont présenté un MAM sévère (sans OPHA) avant la première nuit à 4559 m et ont été exclus lors du traitement des données. Les participants prenaient soit 8 mg de dexaméthasone, soit 10 mg de tadalafil, soit un placebo deux fois par jour à partir du début de l'ascension et durant leur séjour en altitude. Aucun sujet du groupe dexaméthasone n'a présenté de MAM ni d'OPHA, 7 des 9 participants du groupe placebo ont été affectés par un OPHA (soit une incidence d'environ 78%) et 1 participant des 8 restant du groupe tadalafil a présenté un OPHA (soit une incidence de 12,5%). La pression artérielle pulmonaire systolique était fortement augmentée chez les sujets du groupe placebo (28 mmHg) contre 13 mmHg pour le groupe tadalafil et 16 mmHg pour le groupe dexaméthasone (valeurs moyennes). Un MAM était diagnostiqué d'après le score de Lake Louise chez 8 sujets placebo sur 9, 8 sujets tadalafil sur 10 et 3 sujets dexaméthasone. Tous les participants atteints d'un OPHA présentaient également un MAM. Les céphalées étaient significativement moins présentes chez les sujets traités par dexaméthasone et la fréquence cardiaque après l'ascension à 4559 m n'était pas augmentée chez ces participants (60 bpm en moyenne, contre 87 et 88 bpm en moyenne dans les groupes placebo et tadalafil). Enfin, un recueil urinaire analysé a mis en évidence une excrétion accrue de GMPC chez les sujets traités par tadalafil et dexaméthasone. Les résultats du tadalafil sur l'incidence de l'OPHA sont, d'après cet essai, comparable à la nifédipine. Cependant, les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions étant très nombreux avec les inhibiteurs de PDE 5, l'utilisation de la nifédipine semble plus aisée. Comme pour l'essai portant sur la nifédipine, tous les participants avaient au moins un antécédent d'OPHA. Ceci réduit l'utilisation de ces traitements aux patients à risque accru de présenter un OPHA.

L'article de Zhao et al.⁷¹ porte sur un essai randomisé en double aveugle du sildénafil *versus* placebo. 10 hommes volontaires sains (âgés de 18 à 27 ans) prenant 100 mg de sildénafil ou un placebo 1 heure avant de respirer un mélange à 11% d'oxygène pendant 30 minutes. A l'issue de ces 30 minutes, la pression artérielle pulmonaire (PAP) était augmentée de $16,0 \pm 2,1$ mmHg à $25 \pm 4,8$ mmHg en moyenne dans le groupe placebo, soit une augmentation de 56%. Dans le groupe sildénafil, la PAP moyenne à la fin du test était de $18,0 \pm 3,6$ mmHg, elle était donc augmentée de 12,5%, soit cinq fois moins que sans traitement. Des mesures plasmatiques des taux de GMPC avaient été mis en place, taux qui étaient augmentés de 50% après le test chez les sujets traités par sildénafil mais ne variaient pas significativement avec le placebo. Ces résultats sont encourageants pour l'utilisation préventive du sildénafil en hypoxie. Toutefois, l'essai était réalisé en conditions hypoxiques normobariques et non hypobariques et n'est donc pas totalement relatif des conditions réelles d'une expédition en haute altitude.

2. Traitements médicamenteux curatifs du MAM et de ses complications

2.1. Acétazolamide

L'efficacité de l'acétazolamide seul en traitement curatif du MAM a été étudiée en 1989 par Grissom et al⁷². Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo et publié en 1992. Il a été mené à la station de recherche du *Denali Medical Research Project* (4200 m d'altitude) en Alaska au Mont McKinley (sommets à 6150 m d'altitude) sur douze patients atteints de MAM.

La station de recherche était atteinte par les alpinistes après 5 à 10 jours en partant d'une altitude de 2100 mètres (soit 210 à 420 mètres de dénivelé positif par jour). Les symptômes d'un MAM apparaissaient en général après un délai de 24h après l'arrivée à la station. Le diagnostic était établi à partir du score de Lake Louise. Les examens incluaient la mesure de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2), la mesure de la capacité vitale forcée, le débit expiratoire de pointe ainsi qu'une analyse des gaz du sang. L'équipe de chercheurs a également étudié la différence de pression alvéolo-artérielle en oxygène. La moitié des alpinistes a constitué un groupe placebo (1 femme et 5 hommes d'âge moyen $38 \pm 2,7$ ans et 5 antécédents de MAM), l'autre moitié un groupe acétazolamide (6 hommes d'âge moyen $29,5 \pm 5,8$ ans et 4 antécédents de MAM). Le traitement était de 250 mg d'acétazolamide ou d'un placebo toutes les 8 heures.

Après 24 heures de traitement, 5 des 6 patients du groupe acétazolamide présentaient un score de Lake Louise inférieur à 2 points (score moyen de $1,0 \pm 0,6$ points, soit pas de MAM), tandis que l'intégralité des participants du groupe placebo souffrait encore de cette pathologie avec un score de Lake Louise moyen de $2,5 \pm 0,8$ points. La différence de pressions sanguines alvéolo-artérielle ($P_{AO_2} - P_aO_2$) était diminuée après 24h dans le groupe acétazolamide alors qu'elle augmentait dans le groupe placebo. Cette différence de pressions a été corrélée au score de Lake Louise par l'équipe de Grissom (figure 53).

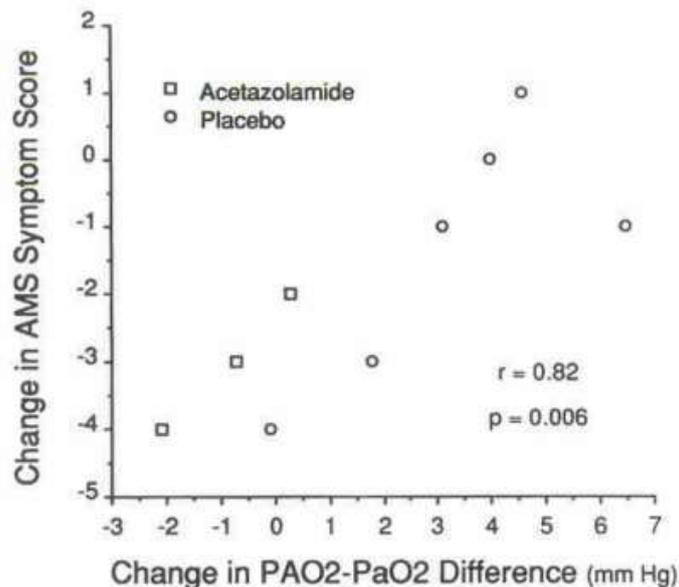


Figure 53 : Corrélation des variations de la différence $P_{AO_2} - P_aO_2$ et des variations du score de Lake Louise après 24h de traitement par acétazolamide ou placebo⁷²

Il semble ressortir de cette figure que la diminution des symptômes du MAM est corrélée à la diminution de la différence de pressions sanguines alvéolo-artérielle en oxygène. Ceci ainsi que l'ensemble des résultats de cet essai semblent amener à une efficacité de l'acétazolamide dans le traitement d'un MAM non compliqué, notamment par amélioration de l'oxygénation artérielle. Comme la plupart des essais étudiés dans ce travail, la taille de l'échantillon (12 participants) ainsi que la répartition selon le sexe (1 seule femme et 11 hommes) peut poser problème dans l'analyse statistique et d'autres études de plus grande envergure permettraient de confirmer ou non les résultats présentés ici. Les résultats sont néanmoins encourageants et semblent confirmer l'utilité de l'acétazolamide, utilisé de manière empirique depuis plusieurs décennies.

2.2. Corticostéroïdes

Les travaux menés sur l'action prophylactique de la dexaméthasone sur le MAM ainsi que sur ses complications ont poussé les chercheurs à travailler sur l'aspect curatif de cette molécule dans le traitement de ces pathologies.

Un essai⁷³ randomisé en double aveugle dexaméthasone *versus* placebo a été mené par Ferrazzini et al. dans les années 1980 et publié dans le *British Medical Journal* en mai 1987. Les alpinistes se présentant à la cabane Reine Marguerite (4559 m) en prévision d'y rester la nuit étaient invités à établir un diagnostic de MAM à l'aide du score de Hackett, et à participer à l'essai s'ils présentaient un score supérieur ou égal à 3 points. Les patients présentant un OCHA ou OPHA sévère ne furent pas inclus et étaient évacués par hélicoptère.

Les participants sélectionnés furent soumis à divers examens médicaux : mesure de SaO_2 , de la ventilation-minute au repos, de la capacité vitale forcée et de la largeur des vaisseaux sanguins (artères et veines). Les 35 participants furent alors traités par placebo ou dexaméthasone (à raison de 8 mg lors de la première prise puis 4 mg après 6 et 12 heures). Le groupe placebo était constitué de 5 femmes et 13 hommes (score de Hackett moyen $4,8 \pm 1,0$ points) tandis que le groupe dexaméthasone était représenté par 2 femmes et 15 hommes (score de Hackett moyen $5,4 \pm 1,7$ points). Les caractéristiques des participants des deux groupes (âge, antécédents de MAM et vitesse d'ascension) étaient similaires. Après 12 à 16 heures de traitement, le score de Hackett moyen du groupe dexaméthasone était tombé à $1,3 \pm 2,0$ points et 8 patients traités ne présentaient plus aucun symptôme (figure 54). Dans le groupe placebo, ce score passait à $4,4 \pm 2,2$ points, soit pas ou peu de changements. La saturation artérielle en oxygène (SaO_2) passait de $75,5 \pm 7,8$ % dans le groupe dexaméthasone avant traitement à $82,0 \pm 8,0$ % mais aucun changement significatif n'était mis en évidence dans le groupe placebo ($76,2 \pm 6,3$ % avant traitement et $77,8 \pm 8,0$ % après traitement). La capacité vitale forcée était également légèrement mais significativement augmentée après traitement dans le groupe dexaméthasone, mais pas dans le groupe placebo. Aucune différence entre les deux groupes entre la ventilation minute et la taille des vaisseaux n'a été mise en évidence avant et après le traitement.

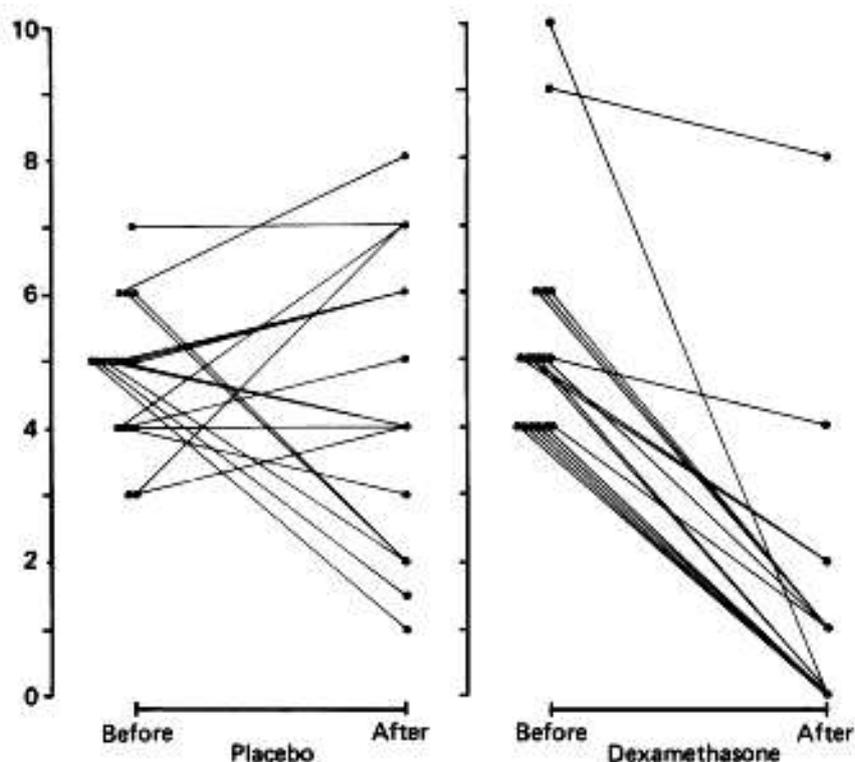


Figure 54 : Score de Hackett avant et après 12 à 16 heures de traitement dans les deux groupes⁷³

Ces résultats confirment que la dexaméthasone permet de réduire les symptômes d'un MAM non compliqué modéré à sévère (figure 54). Il est précisé dans l'essai que les patients traités par dexaméthasone n'ont pas nécessité d'aide lors de la descente, alors que des symptômes d'un MAM étaient encore présents chez les patients du groupe placebo.

Aucune étude n'a été faite spécifiquement sur l'efficacité de la dexaméthasone dans le traitement de l'OCHA, la plupart des essais étant menés sur des patients souffrant d'un MAM non compliqué et les patients présentant un OCHA étant immédiatement évacués en basse altitude. Les recommandations de la WMS préconisent néanmoins l'utilisation de dexaméthasone aux mêmes posologies que celles utilisées dans l'essai précédent : 8 mg immédiatement suivis de 4 mg toutes les 6 heures.

Dans le cadre de l'OPHA, aucun essai n'a été effectué sur l'efficacité de la dexaméthasone en traitement curatif. Cette molécule a déjà été utilisée dans ce but mais la faible quantité de données ne permet pas de déterminer si l'utilisation de dexaméthasone peut améliorer, voire traiter les patients atteints d'OPHA.

2.3. Inhibiteurs calciques

La nifédipine a été étudiée par un essai⁷⁴ publié en 1989 dans *The Lancet* dans le cadre du traitement de l'OPHA. Cet essai a été mené par Oelz et al.⁷⁴ à la cabane Reine Marguerite sur 6 patients atteints d'OPHA et participant à un autre essai sur le MAM à la même occasion. Six hommes âgés de 39,8 ans en moyenne furent examinés et traités. Cinq de ces patients présentaient des antécédents d'OPHA dans les 4 années précédant l'essai. Les alpinistes avaient atteint 3200 mètres d'altitude par téléphérique avant d'entamer une ascension jusqu'à 3600 mètres puis un bivouac d'une nuit pour ensuite continuer l'ascension jusqu'à 4559 mètres le lendemain. Leur séjour à la cabane Reine Marguerite était de 3 jours. Les symptômes d'un OPHA se présentaient après 12 à 36 heures sur place, contrôlés par examen radiographique. Avant le traitement, le score de Hackett moyen était de $9,2 \pm 1,6$ points (MAM sévère), le gradient alvéolo-artériel en oxygène (nommé ici $AaDO_2$) était en moyenne de $13,0 \pm 2,9$ mmHg et la SaO_2 moyenne était de $65,5 \pm 11,0\%$. Des paramètres cardiovasculaires furent également évalués : la fréquence cardiaque (100 ± 9 bpm en moyenne), les pressions artérielles systoliques et diastoliques (131/78 en moyenne) et la pression artérielle pulmonaire (PAP) calculée à l'aide du gradient des pressions sanguines dans le ventricule et l'atrium droits ($133,7 \pm 19,8$ mmHg en moyenne).

Le traitement était constitué de 20 mg de nifédipine à libération prolongée et de 10 mg de nifédipine à libération immédiate (comprimés sublinguaux). Si la pression artérielle systolique n'était pas diminuée d'au moins 10 mmHg dans les 10 minutes suivant cette prise, 10 mg de nifédipine à libération immédiate étaient à nouveau donnés après 15 minutes. Enfin, 20 mg de nifédipine à libération prolongée étaient donnés toutes les 6 heures durant le séjour en altitude. Des examens furent menés après 1h puis au bout de 12-18h et 24-42h. Un groupe de contrôle de 6 hommes de 38,9 ans en moyenne et sans OPHA visible à la radiographie fut constitué. Les résultats des examens sont disponibles en tableau VII.

Tableau VII : Résultats des différentes observations dans le groupe de contrôle et le groupe OPHA (avant et après traitement)⁷⁴

	<i>Contrôle</i>	<i>OPHA</i>			
		Pré-traitement	Traitement par nifédipine		
			<u>1h</u>	<u>12-18h</u>	<u>24-42h</u>
Score de Hackett (points)	3,4 ± 1,7	9,2 ± 1,6	5,7 ± 1,8	2,5 ± 0,8	3,0 ± 1,5
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
PAP (mmHg)	63,5 ± 14,9	133,7 ± 19,8	73,7 ± 13,8	58,2 ± 5,0	65,5 ± 11,7
FC (bpm)	77 ± 17	100 ± 9	103 ± 12	101 ± 9	94 ± 6
Pression artérielle (mmHg)	135/81	131/78	119/73	123/72	128/70

Les patients souffrant d'OPHA s'étaient plaints de difficultés respiratoires et/ou d'une pression thoracique avant le traitement, symptômes soulagés pour tous 1h après la première prise de nifédipine. Les signes d'un MAM étaient fortement diminués après 1h et le score de Hackett divisé par 3 après 24 à 42h. L'hypoxémie (évaluée par SaO₂) était plus importante chez les sujets souffrant d'OPHA et une augmentation substantielle de la saturation pouvait être observée à l'issue de l'essai, mais elle restait basse. Le gradient de pression d'O₂ alvéolo-artériel était fortement augmenté chez les sujets souffrant d'OPHA de même que la pression artérielle pulmonaire, ces deux paramètres voyant leur valeur diminuée par un facteur 2 suite au traitement. La PAP revenait à une valeur similaire à celle du groupe de contrôle. Enfin, les radiographies pulmonaires montraient un œdème pulmonaire alvéolaire et interstitiel réduit au bout de 24 à 42 heures.

Cet essai montre une efficacité de la nifédipine dans le traitement de l'OPHA. Elle permet notamment d'améliorer l'oxygénation (SaO₂) et de réduire la PAP et les symptômes en résultant (difficultés respiratoires/pression thoracique). Enfin, les chercheurs précisent que des activités physiques furent menées durant le séjour en altitude et que cela n'aurait probablement pas été possible chez ces patients sans traitement médicamenteux.

2.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Aucune étude ne portant que sur cette classe n'a été faite. Certaines études incluent les inhibiteurs de PDE 5 avec d'autres traitements dans le cadre de l'OPHA, mais les résultats ne sont pas quantifiables et analysables pour ces médicaments seuls. Le mécanisme d'action du sildénafil et du tadalafil, leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, ainsi que leur efficacité en prévention de l'OPHA semblent cependant montrer qu'ils pourraient être utilisés en traitement curatif. Dans un article⁷⁵ paru en 2010, Maggiorini recommande l'utilisation du sildénafil en traitement de l'OPHA à raison de 50 mg toutes les 8h ou de la nifédipine (20 mg toutes les 8 heures), associé à une oxygénothérapie, en se basant sur des études expérimentales en hypoxie hypo et normobarique, ainsi que sur l'amélioration des performances liée à la prise de sildénafil en altitude⁷⁶.

Actuellement, les inhibiteurs de PDE 5 ne figurent pas dans les recommandations de la WMS⁵², mais des essais ultérieurs pourraient les y faire apparaître.

3. Résumé des stratégies thérapeutiques médicamenteuses

3.1. Traitement préventif

Tableau VIII : Résumé des stratégies thérapeutiques médicamenteuses préventives pour les pathologies de haute altitude liées à l'hypoxie

	<i>MAM</i>	<i>OCHA</i>	<i>OPHA</i>	<i>Remarques</i>
Acétazolamide (DIAMOX®)	125 mg matin et midi	125 mg matin et midi	-	-
Dexaméthasone (DECTANCYL®)	2 mg/6h ou 8 mg/12h	2 mg/6h ou 8 mg/12h	8 mg/12h	Dans le MAM et l'OCHA, en cas de CI de l'acétazolamide. Ne convient pas pour les durées de séjour supérieures à 10 jours
Nifédipine (ADALATE® LP)	-	-	20 mg/8h	En cas d'antécédent d'OPHA
Tadalafil (CIALIS®)	-	-	10 mg/12h	En cas d'antécédent d'OPHA
Salmétérol (SEREVENT®)	-	-	125 µg (5 bouffées)/12h	En cas d'antécédent d'OPHA, en association avec la nifédipine

Ce tableau (VIII) a été établi à partir des recommandations de la *Wilderness Medical Society*⁵², des différentes études et essais cliniques abordés dans ce travail et des spécialités disponibles en France selon les posologies nécessaires. Le sildénafil n'apparaît pas en raison du très faible recul dont on dispose dans le cadre de la prévention de l'OPHA. Il est susceptible d'y figurer à l'avenir si des essais sont menés et sont concluants quant à l'efficacité de cette molécule. Pour le tadalafil, le CIALIS® a été choisi en raison de la disponibilité d'une forme orale dosée à 5 mg par comprimé, les comprimés d'ADCIRCA® n'étant pas sécables. Le rôle des AINS est faible par comparaison aux autres traitements qui apparaissent dans ce tableau, ils peuvent éventuellement être utilisés en prévention pour de courts séjours mais risquent de masquer des symptômes clés du diagnostic de MAM (céphalées).

3.2. Traitement curatif

Tableau IX : Résumé des stratégies thérapeutiques médicamenteuses curatives pour les pathologies de haute altitude liées à l'hypoxie

	<i>MAM</i>	<i>OCHA</i>	<i>OPHA</i>	<i>Remarques</i>
Acétazolamide (DIAMOX®)	250 mg matin et soir	-	-	-
Dexaméthasone (DECTANCYL®)	8 mg en une prise si MAM sévère puis 4 mg/6h	8 mg en une prise puis 4 mg/6h	-	En première intention dans le traitement du MAM
Nifédipine (ADALATE® LP)	-	-	20 mg/8h	

À l'instar du tableau précédent, ce tableau (IX) a été établi à partir des recommandations de la WMS⁵², des différents essais abordés dans ce travail ainsi que des formes et conditionnements disponibles en France. Ce tableau montre la faible quantité de spécialités et d'alternatives possibles au traitement du MAM, de l'OCHA et de l'OPHA. Des essais ultérieurs permettront éventuellement d'y inclure d'autres molécules et classes médicamenteuses, notamment les inhibiteurs de PDE 5 et les antagonistes de récepteurs à l'endothéline (voir 4.7. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline), sous réserve de résultats concluants quant à leur efficacité.

Il est ici nécessaire de préciser que le premier et principal traitement de ces pathologies est l'arrêt de l'ascension, la descente et la réoxygénation.

4. Perspectives

Les recommandations de la *Wilderness Medical Society*⁵² se basent sur les traitements pour lesquels on dispose du plus de données. Cependant, la physiopathologie et les mécanismes mis en jeu dans le MAM et ses complications, ainsi que l'usage de traitements traditionnels dans certains massifs montagneux ont amené certains chercheurs à étudier d'autres thérapeutiques afin de déterminer leur rôle ou non en prévention ou en traitement curatif pour ces pathologies. Ce point aborde une partie de ces nombreuses recherches. Il est important de garder à l'esprit que la physiopathologie du MAM, de l'OCHA et de l'OPHA n'est pas encore totalement élucidée et que de nouvelles thérapies médicamenteuses sont susceptibles d'apparaître avec le temps.

4.1. Ginkgo biloba

Le Ginkgo biloba est un arbre de la famille des *Ginkgoaceae*. C'est le seul représentant de cette famille. On retrouve dans cette plante différents composés⁷⁷ : des hétérosides de ginkgo (quercétine, kaempférol, isorhamnétine, etc...) ainsi que des ginkgolides et bilobalides (molécules de la famille des terpènes). En France, le ginkgo est utilisé en veinotonique et vasculoprotecteur soit seul, soit en association avec d'autres veinotoniques tels que la vigne rouge. La spécialité GINKOR FORT® (extrait de ginkgo, toxurétine et heptaminol) est utilisée dans cette indication. Le ginkgo est également employé dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé, avec notamment le TANAKAN®, le GINKOGINK® et le VITALOGINK®. Dans l'ensemble de ces spécialités, les hétérosides sont titrés à 24% et les ginkgolides et bilobalides à 6%, de même que les extraits utilisés généralement pour les essais cliniques, appelés EGb761.

Différentes études ont été menées afin de déterminer si l'extrait de Ginkgo biloba pouvait prévenir le MAM. Leadbetter et al.⁷⁷ ont publié un article en 2009 portant sur deux essais en double

aveugle *versus* placebo. Ils ont utilisé un fournisseur différent pour les extraits de ginkgo dans chacun des deux essais, dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau X.

Tableau X : Analyses des extraits de Ginkgo biloba utilisés par Leadbetter et al. ⁷⁷

Composés présents dans l'extrait de ginkgo	Proportion (%)	
	Spectrum Quality Products, Inc. (1 ^{er} essai)	Technical Sourcing International, Inc. (2 nd essai)
Ginkgoflavones	24,66	26,1
Quercétine	-	5,28
Kaempférol	-	4,0
Isorhamnétine	-	0,84
Aglycones	-	10,12
Terpènes	6,54	6,61
Ginggolides A, B, C	2,07	6,055
Bilobalide	1,65	0,555
Arsenic	< 2 ppm	1 ppm
Métaux lourds dont arsenic	-	< 20 ppm

Les participants des deux essais partaient d'une altitude de 2000 mètres et effectuaient une ascension rapide en voiture (2 heures) jusqu'au Pike's Peak (4300 mètres d'altitude) dans le Colorado (Etat-Unis d'Amérique). 300 000 visiteurs effectuent une ascension similaire chaque année. Les participants restaient à chaque fois 24 heures au sommet (ou moins selon les symptômes). Dans le premier essai, 120 mg d'extrait étaient donnés matin et soir 4 jours avant l'ascension et le jour de l'ascension en se basant sur une étude antérieure. Dans le second essai, les mêmes doses étaient données mais en débutant seulement 3 jours avant l'ascension. Les paramètres individuels des participants dans les deux essais étaient similaires : 55% de femmes dans le premier, 56% dans le second et un âge moyen de 23,6 ans dans le premier et 23,3 ans dans le second.

Lors du premier essai, l'incidence du MAM dans le groupe placebo était de 68% (13 cas pour 19 sujets), contre seulement 33% dans le groupe ginkgo (7 cas pour 21 sujets). Le score de Lake Louise était de $6,2 \pm 0,88$ points dans le groupe placebo et de $3,9 \pm 0,62$ points dans le groupe ginkgo et 3 participants du groupe placebo furent traités par dexaméthasone et oxygénothérapie. L'incidence du MAM dans le second essai était de 45% chez les sujets placebo (10 cas sur 22, score de Lake Louise moyen de $4,9 \pm 0,38$ points) et 27% chez les sujets ginkgo (4 cas sur 15, score de Lake Louise moyen de $3,8 \pm 0,59$ points). Lors de ce second essai, 4 sujets placebo et 3 sujets ginkgo furent traités par dexaméthasone et oxygénothérapie.

Ainsi, l'essai montre que l'utilisation d'extrait de Ginkgo biloba réduit l'incidence et la sévérité du MAM, tandis que le second essai fournit des résultats mitigés. Ceci peut s'expliquer par la durée du traitement plus courte dans le cas du second essai, mais également par la différence de composition entre les deux extraits utilisés.

D'autres essais⁷⁸ semblent montrer une efficacité du Ginkgo biloba en prévention. Le protocole de l'essai de Moraga et al.⁷⁸ est cependant différent, avec une prise de placebo, extrait de ginkgo (80 mg matin et soir) ou acétazolamide (250 mg matin et soir) 24h avant une ascension en voiture du niveau de la mer à 2400 mètres puis d'une randonnée de 3h30 jusqu'à Ollagüe (Chili) à 3696 mètres d'altitude. Le score de Hackett était utilisé pour diagnostiquer et caractériser le MAM dans cet essai. Les scores moyens à l'issue étaient de $3,75 \pm 1,79$ points dans le groupe placebo (incidence 56%), $2,47 \pm 1,3$ points dans le groupe acétazolamide (incidence 36%) et $0,94 \pm 0,76$ points dans le groupe ginkgo (incidence nulle). Cette étude contraste avec les autres par l'efficacité du ginkgo. La différence entre le protocole utilisé ici et celui utilisé par Leadbetter et al.⁷⁷ peut expliquer ceci, ainsi que l'extrait utilisé. D'autre part, il ne s'agissait pas d'un essai en double aveugle, mais en simple insu, seuls les participants ignoraient le traitement qu'ils prenaient.

Le Ginkgo biloba semble, d'après ces sources, avoir une efficacité dans le traitement préventif du MAM. D'autres études faisant varier certains paramètres pourraient vérifier ou non

cela. Il serait par exemple intéressant de tester différentes compositions avec le protocole utilisé par Moraga et al.⁷⁸ qui semble le plus efficace. Les dernières recommandations de la WMS n'incluent pas le Ginkgo biloba.

Enfin, l'intérêt du ginkgo est la facilité de se le procurer. Il s'agit en effet d'un médicament en vente libre en France (non listé) et peu coûteux (5 à 10€ selon les spécialités et conditionnements). D'autre part, ses effets indésirables sont rares et peu nombreux (céphalées, troubles digestifs et cutanés).

4.2. Théophylline

La théophylline (diméthyl-1,3 xanthine, figure 55) est un inhibiteur des phosphodiésterases. Elle a un effet bronchodilatateur sur les muscles lisses, principalement bronchiques mais également urinaires et biliaires. Elle a également un effet vasodilatateur sur les coronaires, une action diurétique et des effets psychostimulants et convulsivants à forte dose⁵⁴. Elle est indiquée en France dans le traitement de l'asthme et des autres bronchopneumopathies chroniques obstructives sous les noms DILATRANE® LP et THEOSTAT® LP, avec des dosages allant de 50 à 400 mg par gélule ou par comprimé. La théophylline est peu coûteuse (1,55 à 2,54€ les 30 gélules ou comprimés selon le dosage) et ne se délivre que sur ordonnance (liste D). C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, contre-indiqué⁵⁴ avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques forts comme le millepertuis (inducteur enzymatique) ou l'énoxacine (inhibiteur enzymatique). Les effets indésirables⁵⁴ sont nombreux : tachycardie, palpitations, hypotension ; nausées, vomissements, diarrhées ; réactions d'hypersensibilité ; hypokaliémie, hypercalcémie, hyperuricémie et hyperglycémie ; céphalées, tremblements, agitations. Certains de ces effets indésirables peuvent être un signe de surdosage.

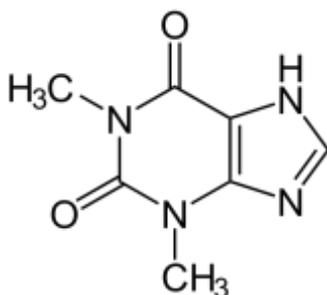


Figure 55 : Structure de la théophylline⁷⁹

Le mécanisme d'action de la théophylline et son utilisation en pneumologie en font une molécule d'intérêt dans le traitement préventif du MAM. Elle a été étudiée pour cela par Küpper et al.⁸⁰ dans un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo sur un groupe de 17 alpinistes à la cabane Reine Marguerite. L'âge moyen de ce groupe était de 34,7 ans, et il s'agissait exclusivement d'hommes. Chacun des participants recevait un placebo (8 participants) ou 300 mg de théophylline LP (UNILAIR® 300, 3M Pharmaceuticals, Allemagne, pour les 9 participants restant) à 20h00 chaque jour, 5 jours avant l'ascension, pendant l'ascension et pendant le séjour en altitude, pour un total de 13 jours. Le score de Lake Louise moyen pour la durée du séjour à la cabane était de $1,5 \pm 0,5$ points pour le groupe théophylline et $1,68 \pm 1,87$ points pour le groupe placebo, montrant une différence significative, principalement les 3 premiers jours. L'incidence du MAM était de 87,5% dans le groupe placebo (7 cas sur 8) et de 55,6% pour le groupe théophylline (5 cas sur 9), mais la différence n'était pas significative statistiquement. La qualité du sommeil était également évaluée, les participants du groupe théophylline jugeant de manière subjective leur sommeil de meilleure qualité que le groupe placebo. Aucun effet indésirable n'a été relevé pour l'ensemble des participants.

Cette étude permet de mettre en évidence un rôle de la théophylline dans la réduction de la sévérité du MAM, mais pas de son incidence. D'autres essais sur de plus grands échantillons permettraient de valider (ou non) ces observations.

Un article⁸¹ d'universitaires chinois portant sur des stratégies de prévention du MAM pour de grands groupes d'alpinistes recommande l'utilisation d'aminophylline (combinaison de

théophylline anhydre et d'éthylène diamine) en lieu et place de l'acétazolamide en prévention du MAM (et de ses complications, 200 mg deux fois par jour à débiter 24h avant l'ascension) et en traitement curatif du MAM et de l'OPHA (respectivement 200 et 250 mg deux fois par jour). Ce choix est fait, selon ces chercheurs, en raison des effets indésirables de l'acétazolamide.

Il s'agit d'une perspective de traitement intéressante, bien que, comme souvent, un plus grand recul serait nécessaire avant de se prononcer sur les avantages de la théophylline par rapport à l'acétazolamide.

4.3. *Sumatriptan*

Le sumatriptan (figure 56) est un agoniste sélectif des récepteurs 5HT₁. Ces récepteurs principalement situés au niveau des vaisseaux sanguins crâniens induisent une vasoconstriction.²⁴ Le sumatriptan est indiqué en France pour le traitement des crises migraineuses avec ou sans aura et des crises d'algie vasculaire de la face.⁵⁴ Il est commercialisé sous le nom d'IMIGRANE®, sous forme de comprimés dosés à 50 mg, de solution pour pulvérisation nasale dosée à 10 et 20 mg pour 0,1 mL et sous forme injectable (seringues pré-remplies) dosée à 6 mg pour 0,5 mL. Le sumatriptan est contre-indiqué⁵⁴ en cas d'hypersensibilité, d'antécédents d'infarctus du myocarde ou de pathologie cardiaque ischémique, d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, d'insuffisance hépatique sévère, d'hypertension, ainsi qu'en association avec l'ergotamine et ses dérivés ou avec un inhibiteur de la monoamine oxydase. Les effets indésirables⁵⁴ les plus fréquents sont : vertiges, somnolence, paresthésies, augmentation transitoire de la pression artérielle, dyspnée et sensation de lourdeur.

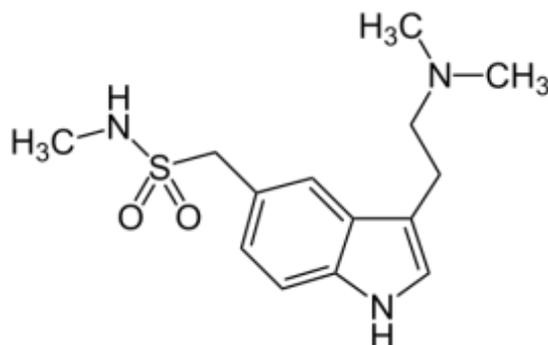


Figure 56 : Structure du sumatriptan⁸²

Le sumatriptan a été étudié par Bärtsch et al. dans un article⁸³ publié en 1994 dans *The Lancet*. L'objectif était de déterminer si les mécanismes mis en jeu dans la migraine intervenaient dans les céphalées liées au MAM. À la cabane Reine Marguerite, 9 alpinistes (4 femmes, 5 hommes, d'âge moyen 35 ans) qui souffraient de céphalées étaient traités par 100 mg de sumatriptan en prise orale. Du paracétamol avait été pris 2 heures avant cet essai par 5 des participants, sans effet sur leurs céphalées. Trente minutes après la prise de sumatriptan, les céphalées étaient diminuées chez 5 sujets, et avaient totalement disparu après 3 heures chez 3 sujets. Elles étaient néanmoins revenues chez 8 des 9 participants après 12 à 24 heures. Ce premier essai sur le sumatriptan a permis de mettre en évidence l'influence d'une vasodilatation des artères intracrâniennes et/ou une réponse inflammatoire dans la physiopathologie des céphalées de haute altitude, ainsi qu'une certaine efficacité du sumatriptan dans le traitement de ces symptômes.

Un essai⁸⁴ plus récent, mené en 2006 et publié en 2007 a porté spécifiquement sur l'intérêt du sumatriptan en prophylaxie du MAM et des céphalées de haute altitude. C'est un essai en double aveugle *versus* placebo sur 102 participants auxquels était donné un placebo ou 50 mg de sumatriptan 1 heure avant une ascension à 3500 mètres d'altitude. À l'issue de cet essai, l'incidence était de 45,1% dans le groupe placebo contre 23,5% dans le groupe sumatriptan. La sévérité subjective des céphalées était également plus importante dans le groupe placebo. La sévérité du MAM ne différait pas statistiquement entre les deux groupes.

Ces études permettent de confirmer un mécanisme physiopathologique (vasodilatation cérébrale et formation d'œdème) du MAM, mais également l'intérêt du sumatriptan en prévention

de cette pathologie. Il y a peu ou pas d'autres études sur ce traitement, et les effets indésirables ainsi que les contre-indications nombreuses limitent l'utilisation du sumatriptan. En outre, il s'agit d'un traitement nécessitant une ordonnance (liste I) et relativement coûteux (11,74€ la plaquette de 6 comprimés) comparativement à d'autres traitements abordés dans ce travail.

4.4. Anti-leucotriènes

En France, une seule molécule est disponible, le montélukast (SINGULAIR®). Les dosages sont de 4 mg (granulés en sachets-dose), 5 et 10 mg (comprimés). Le montélukast est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, qui se lie sélectivement aux récepteurs CysLT₁ (récepteurs cystéinés de type I) et qui inhibe la bronchoconstriction²⁴. SINGULAIR® est indiqué⁵⁴ dans le traitement additif de l'asthme persistant et dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort. L'hypoxie provoquant un accroissement de la synthèse d'eicosanoïdes dont les leucotriènes, le montélukast pourrait avoir un intérêt en prévention du MAM et de l'OPHA (voire de l'OCHA). Aucune étude menée à ce jour ne porte sur cette molécule.

Des médicaments inhibant la 5-lipoxygénase pourraient également être utilisés pour limiter l'exacerbation de la synthèse d'eicosanoïdes liée à l'hypoxie. Aucun traitement de ce type n'est disponible actuellement en France, mais des équipes de chercheurs tentent de mettre au point de tels médicaments, dont le rôle ne serait pas limité au MAM mais à diverses pathologies ischémiques, à l'asthme et à certaines tumeurs.

4.5. Gabapentine

La gabapentine (NEURONTIN®) est une molécule structurellement proche de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur, mais son mode d'action n'est pas connu (figure 57). Elle n'a aucune affinité pour les récepteurs GABA_A et GABA_B mais elle serait un ligand de la sous-unité alpha₂-delta des canaux calciques voltage-dépendants au niveau cérébral d'après des études *in vitro* sur des modèles murins.⁵⁴

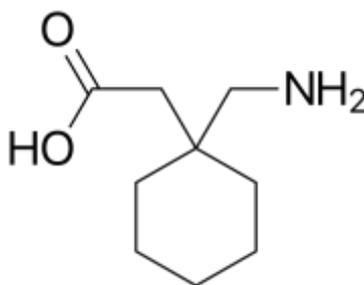


Figure 57 : Structure de la gabapentine⁸⁵

En France, le NEURONTIN® est indiqué⁵⁴ dans l'épilepsie partielle (en association ou non) et dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. La seule contre-indication⁵⁴ concerne une hypersensibilité à la molécule ou à un excipient, et il y a peu d'interactions médicamenteuses (anti-acides à base d'aluminium et de magnésium, morphine). Les effets indésirables⁵⁴ les plus fréquents sont : un risque d'infection virale ou bactérienne, une leucopénie, une anorexie, des troubles psychiatriques (agressivité, confusion, dépression), une diplopie, des vertiges, une hypertension artérielle et une vasodilatation, une dyspnée, des nausées, vomissements et diarrhées, un œdème facial, un purpura, des troubles musculo-squelettiques (myalgie, arthralgie), une fatigue et de la fièvre.

Un essai⁸⁶ randomisé *versus* placebo portant sur l'efficacité de la gabapentine dans le traitement des céphalées de haute altitude a été menée et publié en 2007. Vingt-quatre participants résidant dans un hôtel à 3500 mètres d'altitude et souffrant de céphalées reçurent 300 mg de gabapentine ou un placebo. Après 1 heure, 4 sujets sur 12 du groupe gabapentine nécessitaient d'autres analgésiques alors que 9 sujets sur 12 du groupe placebo en réclamaient. La durée moyenne sans céphalées dans le groupe gabapentine était de 17h10 contre 10h08 dans le groupe placebo.

Ces données semblent indiquer que la gabapentine peut être efficace pour réduire les céphalées de haute altitude. L'étude ne traite pas du MAM ni de ses complications et comme pour d'autres traitements utilisés en cas de céphalées, la gabapentine pourrait masquer ou atténuer ce symptôme principal du MAM. Aucune autre étude n'a été menée sur ce traitement.

4.6. *Budésonide inhalé*

Le budésonide est un glucocorticoïde utilisé sous forme inhalée pour son action anti-inflammatoire au niveau bronchique dans l'asthme persistant sous l'appellation PULMICORT® Turbuhaler. Il est contre-indiqué⁵⁴ en cas d'hypersensibilité à la molécule et nécessite des précautions d'emploi avec certains inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, kétoconazole, itraconazole). Les effets indésirables⁵⁴ sont peu nombreux. Un risque fréquent de survenue de candidoses oropharyngées liées à une immunosuppression locale existe, les autres effets indésirables sont rares.

Un essai⁸⁷ randomisé en double aveugle *versus* dexaméthasone et placebo a été mené et publié en 2014. L'équipe de Zheng et al.⁸⁷ a travaillé sur un échantillon de 124 hommes, divisé en trois groupes : budésonide (42 sujets, âge moyen $20,39 \pm 2,40$ ans), dexaméthasone (43 hommes, âge moyen $20,78 \pm 2,30$ ans) et placebo (43 hommes, âge moyen $20,52 \pm 2,35$ ans). Les sujets recevaient soit 4 mg de dexaméthasone deux fois par jour, soit 200µg de budésonide inhalé deux fois par jour, soit un placebo deux fois par jour, à partir de la veille de l'ascension. Ils effectuèrent ensuite une randonnée de 650 mètres d'altitude à 2600m puis une nuit à cette altitude et des marches jusqu'à 4200m pour arriver à une altitude de 3900m au bout de 4 jours (figure 58).

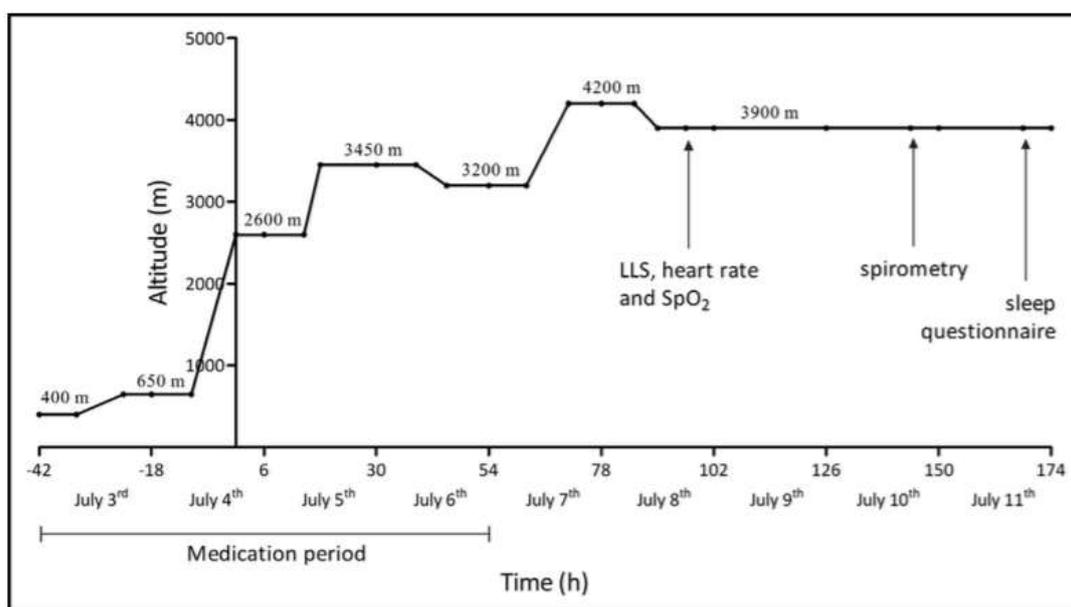


Figure 58 : Profil d'ascension, période de prophylaxie et examens pratiqués par Zheng et al.⁸⁷

Les examens pratiqués à 3900m comprenaient : un score de Lake Louise, des mesures de la fréquence cardiaque, de la SpO₂ (saturation pulsée en oxygène), un test de spirométrie et un questionnaire sur le sommeil. Le tableau XI résume une partie de ces examens.

Tableau XI : Paramètres étudiés par l'équipe de Zheng et al à 3900m d'altitude⁸⁷

	<i>Groupe budésonide</i>	<i>Groupe dexaméthasone</i>	<i>Groupe placebo</i>
Incidence du MAM (%)	23,81	30,77	60,46
Score de Lake Louise (points)	1,64 ± 1,65	1,92 ± 1,72	3,42 ± 2,30
Fréquence cardiaque (bpm)	83,38 ± 10,42	83,59 ± 10,76	90,23 ± 12,04
SpO ₂ (%)	89,31 ± 2,57	88,49 ± 2,57	86,3 ± 3,31

Statistiquement, la différence d'incidence entre les groupes budésonide et dexaméthasone n'était pas significative. Elle l'était en revanche entre ces deux groupes et le groupe placebo. La sévérité du MAM (donnée par le score de Lake Louise) était significativement plus faible dans ces deux groupes que dans le groupe placebo, de même que la fréquence cardiaque. La saturation pulsée en oxygène était significativement plus élevée chez les sujets budésonide et dexaméthasone que chez les sujets placebo. Les paramètres respiratoires variaient peu en dehors d'un plus grand volume expiratoire forcé par seconde dans le groupe budésonide. Le sommeil était légèrement amélioré dans ce même groupe.

Cet essai met en évidence un intérêt pour le budésonide par rapport à la dexaméthasone. Aucun effet indésirable n'avait été relevé chez les sujets traités par budésonide, alors que 4 participants du groupe dexaméthasone subirent des troubles digestifs et durent abandonner l'essai. De plus, avec un échantillon plus grand que la plupart des essais portant sur le MAM et ses complications, une telle étude serait susceptible d'être reproduite avec des résultats similaires. Il est cependant à déplorer que l'ensemble des participants soit de sexe masculin.

Enfin, en France, le PULMICORT® reste un médicament coûteux : 29,37€ le dispositif de 100 doses de 200µg et dont la délivrance se fait uniquement sur ordonnance (liste I).

4.7. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline

Compte tenu de la physiopathologie de l'OPHA, les antagonistes des récepteurs à l'endothéline pourraient être efficaces dans la prophylaxie et le traitement de cette pathologie. Deux molécules appartenant à cette classe sont disponibles en France : le bosentan (TRACLEER®, figure 59) et l'ambrisentan (VOLIBRIS®, figure 60). Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs à l'endothéline ET-A et ET-B. Il diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques et augmente de ce fait le débit cardiaque sans augmenter la fréquence cardiaque. L'ambrisentan quant à lui est un antagoniste sélectif des récepteurs ET-A (avec une affinité 4000 fois plus élevée que pour ET-B).⁵⁴ Le récepteur ET-B intervient dans la production de vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote et de prostacycline, l'ambrisentan permet donc de ne pas modifier ou presque cette voie. TRACLEER® et VOLIBRIS® sont actuellement indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. TRACLEER® est également indiqué en traitement de la sclérose systémique.

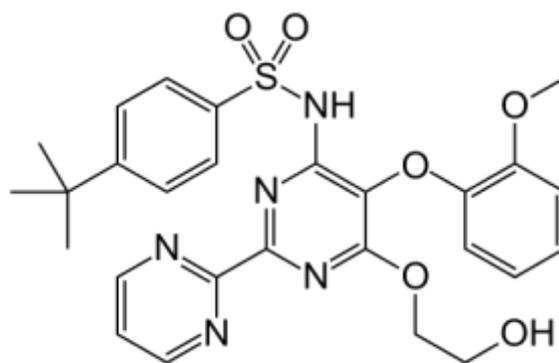


Figure 59 : Structure du bosentan⁸⁸

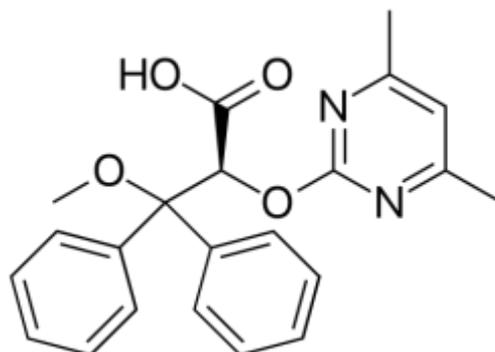


Figure 60 : Structure de l'ambrisentan⁸⁹

Le bosentan est contre-indiqué⁵⁴ en cas d'hypersensibilité à la molécule, d'insuffisance hépatique sévère ou modérée, de traitement par ciclosporine, d'hypotension artérielle. C'est un médicament tératogène, qui ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. L'ambrisentan suit les mêmes contre-indications⁵⁴, sauf pour le traitement par ciclosporine et l'hypotension artérielle ; il est en revanche contre-indiqué en cas de fibrose pulmonaire. Les effets indésirables⁵⁴ les plus fréquents sont identiques pour les deux molécules : anémie (par diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite), sensations vertigineuses, palpitations et insuffisance cardiaque, hypotension, bouffées vasomotrices, épistaxis, congestion des voies respiratoires, troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées), élévation des transaminases hépatiques, rétention hydrique et œdème périphérique.

L'ambrisentan est disponible sous forme de comprimés à avaler dosés à 5 ou 10 mg. Le bosentan existe en comprimés à avaler dosés à 62,5 et 125 mg et en comprimés dispersibles dosés à 32 mg.

Seul le bosentan a été étudié¹² afin de mettre en évidence le rôle de l'endothéline-1 dans la physiopathologie du MAM et de l'OPHA. S'il ne s'agit pas d'un essai ayant pour but de montrer l'efficacité de ce traitement pour ces pathologies, les résultats peuvent amener d'autres chercheurs à étudier le bosentan et d'autres antagonistes des récepteurs à l'endothéline pour la prophylaxie et le traitement du MAM et de l'OPHA. Modesti et al.¹² ont procédé à un essai en double-aveugle *versus* placebo du bosentan sur un groupe de 20 personnes. Les participants recevaient 62,5 mg de bosentan ou un placebo matin et soir le premier jour puis 125 mg de bosentan ou un placebo matin et soir pendant les trois jours suivants. L'ascension consistait à monter de 1130 mètres d'altitude à 3600 mètres, passer une nuit à cette altitude et continuer le lendemain jusqu'à 4559 mètres (cabane Reine Marguerite) et rester encore deux nuits sur place. L'équipe de Modesti¹² procéda à un ensemble de tests biologiques et physiologiques afin d'étudier l'implication d'ET-1 dans la physiopathologie du MAM et de l'OPHA. Les scores de Lake Louise, les valeurs de pressions artérielles systoliques et diastoliques, la fréquence cardiaque, la saturation artérielle en oxygène et la pression artérielle pulmonaire systolique, les taux plasmatiques d'ET-A, de glucose, d'urée, de créatinine, de sodium, de potassium, de lithium et l'osmolalité furent analysés. La prise de bosentan n'affecta ni le score de Lake Louise, ni les paramètres hémodynamiques systémiques. Les

participants du groupe bosentan présentaient des pressions artérielles pulmonaires systoliques significativement réduites après seulement un jour de traitement (21 ± 7 mmHg en moyenne contre 31 ± 7 mmHg dans le groupe placebo). La saturation en oxygène était également légèrement augmentée dans le groupe bosentan avant d'atteindre un niveau similaire chez l'ensemble des participants les jours suivants. Les recueils d'urines de 24h ont montré une diurèse diminuée les deux premiers jours dans le groupe bosentan.

Ces résultats montrent que le bosentan permet de limiter l'augmentation de la PAP induite par l'hypoxie, d'améliorer l'oxygénation. Cependant, la diminution de la diurèse provoquée par le traitement pourrait favoriser la survenue d'un MAM et/ou de complications. Le protocole de l'essai n'étant pas prévu pour démontrer l'efficacité du bosentan, tant en prophylaxie qu'en traitement, d'autres essais pourront permettre d'approfondir le rôle cette classe thérapeutique dans ces pathologies.

Enfin, le bosentan (TRACLEER®) est en France un médicament à prescription restreinte et qui n'est disponible qu'en rétrocession. Par comparaison à d'autres traitements abordés précédemment et disponibles en officine, il s'agit d'un médicament difficile à se procurer.

Conclusion

Le mal aigu des montagnes est une pathologie complexe. Ses aspects cliniques, parfois peu spécifiques, peuvent retarder le diagnostic et faire encourir à ceux qui le subissent des risques graves. La mortalité de cette pathologie ainsi que de ses complications reste relativement faible, mais c'est son caractère imprévisible, même chez les alpinistes les plus chevronnés, qui en fait un mal redouté. L'hypoxie apparaît comme le principal facteur déclenchant du mal aigu des montagnes et entraîne une grande quantité de réponses adaptatives de l'organisme afin de compenser le déficit en oxygène. Bien que de nombreux mécanismes physiologiques aient pu être mis en évidence, il est possible que d'autres éléments intervenant soient découverts à l'avenir. Il peut s'agir par exemple de nouveaux éléments répondant à l'hypoxie, de l'intervention de médiateurs connus ou nouveaux médiateurs dans des mécanismes encore inconnus.

Les médicaments dont l'efficacité est avérée en prophylaxie ou en traitement des pathologies liées à l'hypoxie hypobarique sont peu nombreux, et la mise en place d'essais est coûteuse et délicate, voire risquée. Certains traitements, tel que l'acétazolamide, sont cependant utilisés depuis suffisamment longtemps pour affirmer qu'ils ont un rôle non négligeable, y compris en prévention. La découverte de nouveaux mécanismes pharmacologiques comme nous l'avons vu pour le cas du salmétérol, offre de nouvelles perspectives de traitement. Des traitements traditionnels sont également étudiés, tels que les dérivés de coca utilisés dans les Andes ou l'ail, utilisée par les sherpas au Népal, et peuvent fournir des pistes tant sur la physiopathologie du mal aigu des montagnes que sur des médicaments pour le traiter. Enfin, des avancées dans les pathologies autres impliquant une hypoxie comme certaines tumeurs ou maladies cardiovasculaires pourront fournir d'autres voies à explorer pour limiter les méfaits du déficit en oxygène.

L'humanité ne cessera pas d'essayer de repousser ses limites, et gravir des sommets apportera toujours son lot de dangers. Rester humble et savoir écouter son corps face à des géants de glace et de roche reste indispensable pour vivre une expérience inoubliable.

« Le bonheur ne se trouve pas au sommet de la montagne, mais dans la façon de la gravir. »

Confucius

Bibliographie

1. Définition de l'altitude. In: *Larousse*.
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/altitude/2584>. Consulté le 23 janvier 2017.
2. Bouteloup D, Nicolon P, Six V. Mesure des altitudes. <http://www.univ-valenciennes.fr/coursenligne/topographie/partie1/papier.pdf>. Consulté le 23 janvier 2017.
3. Aumont B. Air : physique et chimie de l'atmosphère pollutions atmosphériques.
4. Définition de la pression atmosphérique. In: *Larousse*.
http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/pression_atmosph%C3%A9rique/187305. Consulté le 23 janvier 2017.
5. Richalet J-P, Herry J-P. *Médecine de Montagne, Alpinisme et Sports de Montagne, Chapitre 1 : L'environnement Physique et Les Dangers Objectifs*. 5ème. Elsevier Masson; 2017.
6. Richalet J-P, Herry J-P. *Médecine de Montagne, Alpinisme et Sports de Montagne, Chapitre 3 : Les Réactions Physiologiques à l'altitude*. 5ème. Elsevier Masson; 2017.
7. Menu P, Labrude P. Cours d'anatomie et de physiologie respiratoire, 2ème année de Pharmacie, Nancy. 2011 2010.
8. West JB, Luks AM. *Physiologie respiratoire : l'essentiel, Chapitre 1 : Structure et fonction*. Vol 1. 10ème. Maloine
9. West JB, Luks AM. *Physiologie respiratoire : l'essentiel, Chapitre 2 : Ventilation*. Vol 1. 10ème. Maloine
10. West JB, Luks AM. *Physiologie respiratoire : l'essentiel, Chapitre 3 : Diffusion*. Vol 1. 10ème. Maloine
11. West JB, Luks AM. *Physiologie respiratoire : l'essentiel, Chapitre 4 : Débit Sanguin et métabolisme*. Vol 1. 10ème. Maloine
12. Modesti PA. Role of Endothelin-1 in Exposure to High Altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) Study. *Circulation*. 2006;114(13):1410-1416. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605527
13. West JB, Luks AM. *Physiologie respiratoire : l'essentiel, Chapitre 6 : Transport des gaz par le sang*. Vol 1. 10ème. Maloine
14. Faivre B. Cours d'hématologie de 4ème année de Pharmacie, Nancy. 2013 2012.
15. Liu H, Zhang Y, Wu H, et al. Beneficial Role of Erythrocyte Adenosine A2B Receptor-Mediated AMP-Activated Protein Kinase Activation in High-Altitude Hypoxia Clinical Perspective. *Circulation*. 2016;134(5):405-421. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021311
16. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. doi:10.1016/j.cell.2012.01.021
17. Tal R. *The Role of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1Alpha in Preeclampsia Pathogenesis*. Vol 87.; 2012. doi:10.1095/biolreprod.112.102723

18. 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*. 2016;310(8):C629-C642. doi:10.1152/ajpcell.00265.2015
19. Despas F, Khaët O, Senard J-M, et al. Chémoréflexes : de la physiologie à leur application pratique. *MT Cardio*. 2006;2(3):7.
20. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2013;27(1):41-53. doi:10.1016/j.blre.2012.12.003
21. 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):15809-15814.
22. 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*. 1995;270(34):19761-19766. doi:10.1074/jbc.270.34.19761
23. Schoch HJ, Fischer S, Marti HH. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain J Neurol*. 2002;125(Pt 11):2549-2557.
24. Lartaud I. Cours de pharmacologie de 3ème année de Pharmacie, Nancy. 2012 2011.
25. Richalet J-P, Hornych A, Rathat C, Aumont J, Larmignat P, Rémy P. Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia. *Respir Physiol*. 1991;85(2):205-215. doi:10.1016/0034-5687(91)90062-N
26. Belaidi E, Godin-Ribuot D. Le système endothéline : son implication dans le système cardiovasculaire. *Rev Médecine Interne*. 2010;31(11):792-794. doi:10.1016/j.revmed.2009.11.011
27. Goerre S, Wenk M, Bärtsch P, et al. Endothelin-1 in Pulmonary Hypertension Associated With High-Altitude Exposure. *Circulation*. 1995;91(2):359-364.
28. Goldfarb-Rumyantzev AS, Alper SL. Short-term responses of the kidney to high altitude in mountain climbers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):497-506. doi:10.1093/ndt/gft051
29. Mountain Classification – UIAA. <https://www.theuiaa.org/mountaineering/mountain-classification/>. Consulté le 29 juin 2017.
30. Richalet J-P, Herry J-P. *Médecine de Montagne, Alpinisme et Sports de Montagne, Chapitre 7 : La Pathologie Liée à l'hypoxie d'altitude*. 5ème. Elsevier Masson; 2017.
31. Maggiorini M, Buhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ*. 1990;301(6756):853-855. doi:10.1136/bmj.301.6756.853
32. Santantonio M, Chapplain J-M, Tattevin P, et al. Prevalence of and risk factors for acute mountain sickness among a cohort of high-altitude travellers who received pre-travel counselling. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(5):534-540. doi:10.1016/j.tmaid.2014.08.004
33. Firth PG, Zheng H, Windsor JS, et al. Mortality on Mount Everest, 1921-2006: descriptive study. *BMJ*. 2008;337(dec 11 1):a2654-a2654. doi:10.1136/bmj.a2654

34. Hackett P, Rennie D, Levine H. THE INCIDENCE, IMPORTANCE, AND PROPHYLAXIS OF ACUTE MOUNTAIN SICKNESS. *The Lancet*. 1976;308(7996):1149-1155. doi:10.1016/S0140-6736(76)91677-9
35. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol*. 2018;19(1):4-6. doi:10.1089/ham.2017.0164
36. Richalet J-P, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitrine F. Physiological Risk Factors for Severe High-Altitude Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):192-198. doi:10.1164/rccm.201108-1396OC
37. Hackett PH, Rennie D. Rales, peripheral edema, retinal hemorrhage and acute mountain sickness. *Am J Med*. 1979;67(2):214-218. doi:10.1016/0002-9343(79)90393-0
38. Clown Hands and Sausage Toes. *Cont Drifter*. March 2015. <https://cdrifter.wordpress.com/2015/03/23/clown-hands-and-sausage-toes/>. Consulté le 30 mars 2018.
39. Rodway GW, Hoffman LA, Sanders MH. High-altitude-related disorders—part I: pathophysiology, differential diagnosis, and treatment. *Heart Lung J Acute Crit Care*. 2003;32(6):353-359. doi:10.1016/j.hrtlng.2003.08.002
40. Masuet-Aumatell C, Sánchez-Masculano A, Santangelo FA, Ramos SM, Ramon-Torrell JM. Relationship between Smoking and Acute Mountain Sickness: A Meta-Analysis of Observational Studies. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2017/1409656
41. Hackett PH. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med*. 1999;10(2):97-109. doi:10.1580/1080-6032(1999)010[0097:TCEOHA]2.3.CO;2
42. Dumont L, Lysakowski C, Kayser B. Œdème cérébral de haute altitude. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2003;22(4):320-324. doi:10.1016/S0750-7658(03)00051-0
43. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute Mountain Sickness: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(6):467-484. doi:10.1016/j.pcad.2010.02.003
44. Hackett PH, Roach RC. High altitude pulmonary edema. *J Wilderness Med*. 1990;1(1):3-26. doi:10.1580/0953-9859-1.1.3
45. Güney Ş, Schuler A, Ott A, et al. Dexamethasone prevents transport inhibition by hypoxia in rat lung and alveolar epithelial cells by stimulating activity and expression of Na⁺-K⁺-ATPase and epithelial Na⁺ channels. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(5):L1332-L1338. doi:10.1152/ajplung.00338.2006
46. FMPMC-PS - Enzymologie élémentaire - Objectifs au cours de Révisions Biochimie PCEM2 Révisions Biochimie métabolique. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/EEbioch/POLY.Chp.1.2.html>. Consulté le 4 septembre 2017.
47. Poulin L. Catalyse acide-base : Enzymes à zinc. 2017.
48. Acetazolamide: mechanism of action. https://www.openanesthesia.org/acetazolamide_mechanism_of_action/. Consulté le 4 février 2018.

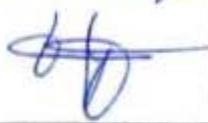
49. DIAMOX 250MG CPR - Monographie spécialité.
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=2961>. Consulté le 4 février 2018.
50. Swenson ER. Pharmacology of acute mountain sickness: old drugs and newer thinking. *J Appl Physiol*. 2016;120(2):204-215. doi:10.1152/jappphysiol.00443.2015
51. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de Transparence de l'HAS: Avis du 20 juillet 2016 sur l'acétazolamide. July 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15372_DIAMOX_PIS_RI_Avis2_CT15372.pdf. Consulté le 24 mai 2018.
52. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, et al. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2014 Update. *Wilderness Environ Med*. 2014;25(4, Supplement):S4-S14. doi:10.1016/j.wem.2014.06.017
53. Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, Kayser B. Controversies in altitude medicine. *Travel Med Infect Dis*. 2005;3(4):183-188. doi:10.1016/j.tmaid.2004.12.001
54. *Dictionnaire Vidal*. 91^{ème}. Vidal France; 2015.
55. Regnouf de Vains J-B. Cours de chimie thérapeutique de 4^{ème} année de Pharmacie, Nancy. 2013 2012.
56. Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):133-138. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.019
57. Inhibiteurs des cyclooxygénases, AINS – Aspirine. *Pharmacorama*. September 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/eicosanoides-agonistes-antagonistes-paf/inhibiteurs-cyclooxygenases-ains-aspirine/>. Consulté le 6 mars 2018.
58. 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. doi:10.1136/bmj.316.7137.1057
59. Ibuprofen I4883. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/i4883>. Consulté le 9 mai 2018.
60. 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-inflammatory. *Ann Emerg Med*. 2012;59(6):484-490. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.01.019
61. Gertsch JH, Corbett B, Holck PS, 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*. 2012;23(4):307-315. doi:10.1016/j.wem.2012.08.001
62. Kanaan NC, Peterson AL, Pun M, et al. Prophylactic Acetaminophen or Ibuprofen Result in Equivalent Acute Mountain Sickness Incidence at High Altitude: A Prospective Randomized Trial. *Wilderness Environ Med*. 2017;28(2):72-78. doi:10.1016/j.wem.2016.12.011

63. Oxidized Nifedipine UC167. Sigma-Aldrich.
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/uc167>. Consulté le 10 juillet 2018.
64. Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of High-Altitude Pulmonary Edema by Nifedipine. *N Engl J Med.* 1991;325(18):1284-1289. doi:10.1056/NEJM199110313251805
65. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the Prevention of High-Altitude Pulmonary Edema. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1631-1636. doi:10.1056/NEJMoa013183
66. LHcheM. *English: Structure of Salmeterol.*; 2013.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Structure_of_Salmeterol.png. Consulté le 11 juillet 2018.
67. Sildenafil. In: *Wikipedia.* ; 2018.
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sildenafil&oldid=849847056>. Consulté le 12 juillet 2018.
68. Tadalafil. In: *Wikipedia.* ; 2018.
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tadalafil&oldid=846834256>. Consulté le 12 juillet 2018.
69. Gross GJ. Evidence for Pleiotropic Effects of Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors: Emerging Concepts in Cancer and Cardiovascular Medicine. *Circ Res.* 2011;108(9):1040-1041. doi:10.1161/RES.0b013e31821d2c31
70. Maggiorini M, Brunner-La Rocca H-P, Peth S, et al. Both Tadalafil and Dexamethasone May Reduce the Incidence of High-Altitude Pulmonary EdemaA Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(7):497-506.
71. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil Inhibits Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2001;104(4):424-428. doi:10.1161/hc2901.093117
72. Grissom CK. Acetazolamide in the Treatment of Acute Mountain Sickness: Clinical Efficacy and Effect on Gas Exchange. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):461. doi:10.7326/0003-4819-116-6-461
73. Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriemler S, Bärtsch P, Oelz O. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987;294(6584):1380-1382.
74. Oelz O, Ritter M, Jenni R, et al. NIFEDIPINE FOR HIGH ALTITUDE PULMONARY OEDEMA. *The Lancet.* 1989;334(8674):1241-1244. doi:10.1016/S0140-6736(89)91851-5
75. Maggiorini M. Prevention and Treatment of High-Altitude Pulmonary Edema. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):500-506. doi:10.1016/j.pcad.2010.03.001
76. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(3):169-177.
77. Leadbetter G, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Tissot van Patot MC, Hackett PH. Ginkgo biloba Does—and Does Not—Prevent Acute Mountain Sickness. *Wilderness Environ Med.* 2009;20(1):66-71. doi:10.1580/08-WEME-BR-247.1

78. Moraga FA, Flores A, Serra J, Esnaola C, Barriento C. Ginkgo biloba Decreases Acute Mountain Sickness in People Ascending to High Altitude at Ollagüe (3696m) in Northern Chile. *Wilderness Environ Med.* 2007;18(4):251-257. doi:10.1580/06-WEME-OR-062R2.1
79. Théophylline. In: *Wikipédia.* ; 2018.
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Th%C3%A9ophylline&oldid=148530086>. Consulté le 15 juillet 2018.
80. Küpper TEAH, Strohl KP, Hofer M, Gieseler U, Netzer CM, Netzer NC. Low-Dose Theophylline Reduces Symptoms of Acute Mountain Sickness. *J Travel Med.* 2008;15(5):307-314. doi:10.1111/j.1708-8305.2008.00228.x
81. Luo Y, Yang X, Gao Y. Strategies for the prevention of acute mountain sickness and treatment for large groups making a rapid ascent in China. *Int J Cardiol.* 2013;169(2):97-100. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.059
82. Sumatriptan. In: *Wikipédia.* ; 2017.
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sumatriptan&oldid=141884773>. Consulté le 15 juillet 2018.
83. Bärtsch P, Maggi S, Kieger G-R, Ballmer PE, Baumgartner RW. Sumatriptan for high-altitude headache. *The Lancet.* 1994;344:1445.
84. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, Lotfi J. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Ann Neurol.* 2007;62(3):273-277. doi:10.1002/ana.21162
85. Gabapentine. In: *Wikipédia.* ; 2018.
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gabapentine&oldid=148538654>. Consulté le 15 juillet 2018.
86. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, Lotfi J. Low-Dose Gabapentin in Treatment of High-Altitude Headache. *Cephalalgia.* 2007;27(11):1274-1277. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01387.x
87. Zheng C-R, Chen G-Z, Yu J, et al. Inhaled Budesonide and Oral Dexamethasone Prevent Acute Mountain Sickness. *Am J Med.* 2014;127(10):1001-1009.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2014.04.012
88. Bosentan. In: *Wikipedia.* ; 2018.
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Bosentan&oldid=854176582>. Consulté le 16 juillet 2018.
89. Ambrisentan. In: *Wikipedia.* ; 2018.
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ambrisentan&oldid=849572760>. Consulté le 16 juillet 2018.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 septembre 2018

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Hugo BLANC</p> <p>Sujet : Le mal aigu des montagnes : physiopathologie, complications, traitement médicamenteux</p> <p>Jury :</p> <p>Président : Mme Béatrice FAIVRE, PU Directeur : Mr. Joël COULON, MCU Juges : Mr. Bernard NAMOUR, PU-PH Mr. Renaud BEURTON, Médecin Mr. Emmanuel SCHMIDT, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 24 Août 2018</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. FAIVRE B. M. COULON Joël</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21.08.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pr. Raphaël MIAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 12 SEP. 2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10414</p>

