Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement

le 16 septembre 2022 à POITIERS

par Monsieur ROUSSEAU Brice

Le mal chronique des montagnes : aspects génétiques, formes suivant la localisation géographique et traitements.

Composition du jury :

Président : Monsieur GREGOIRE Nicolas, Maître de Conférences des Universités

Membres : Monsieur JULIENNE Louis, Pharmacien

Directeur de thèse : Monsieur SARROUILHE Denis, Professeur des Universités

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2021-2022

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

Au Président du jury : Monsieur Nicolas Grégoire,

Merci de me faire l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Merci pour vos enseignements durant mon cursus.

A mon Directeur de thèse : Monsieur Denis Sarrouilhe,

Merci pour votre soutien, disponibilité et accompagnement dans la rédaction. Merci à vous pour vos riches enseignements durant mes études.

A Monsieur Louis Julienne,

Merci de me faire l'honneur de votre présence aujourd'hui. Je vous côtoie depuis mon enfance, vous m'avez accueilli de nombreuses fois en stage, et m'avez fait aimer ce métier. Votre compétence, votre gentillesse et votre côté humain m'ont forgé. Recevez toute ma gratitude pour votre transmission durant ces années.

A mes parents, mon frère, mes grands-parents ainsi que toute ma famille,

Merci pour votre soutien et vos encouragements. Sans vous je ne serai pas ici, je ne vous remercierai jamais assez.

A mes amis,

Merci pour tous ces merveilleux moments partagés, ces beaux souvenirs et au futur !

Table des matières

Introduction 1

1.Physiologie des populations d'altitude 3

1.1 Altitude et environnement d'altitude 3

1.1.1 Définition de l'altitude 3

1.1.2 Environnement d'altitude 4

1.1.2.1 Pression atmosphérique 4

1.1.2.2 Température 6

1.1.2.3 Humidité 7

1.1.2.4 Rayonnement solaire 7

1.2 Populations des Andes 9

1.2.1 Environnement des Andes 9

1.2.2 Caractéristiques périnatales de la population andine 9

1.2.3 Aspects génétiques de la population andine 10

1.2.3.1 Hypothèses concernant une adaptation génétique 10

1.2.3.2 Gènes HIF et EGLN1 12

1.2.3.3 Gène EPAS1 13

1.2.3.4 Autres gènes liés 13

1.2.3.5 Conséquences fonctionnelles de l'adaptation à l'altitude 16

1.2.3.6 Mécanismes de l'épigénétique 17

1.2.3.7 Héritabilité 18

1.3 Population du Tibet 20

1.3.1 Environnement du Tibet 20

1.3.2 Caractéristiques périnatales de la population tibétaine 21

1.3.3 Aspect génétiques de la population tibétaine 21

1.3.3.1 Gène EPAS 1 21
1.3.3.2 Gène PPARα 22
1.3.3.3 Génétique et saturation en oxygène 22
2. Contrastes entre les populations andine et tibétaine 24
2.1 Généralités 24
2.2 Comparaison à l'échelle génétique 25
2.3 Comparaison de la saturation en oxygène 27
2.4 Comparaison de la [Hb] 30
2.5 Comparaison de la ventilation au repos 33
2.6 Comparaison de la réponse ventilatoire à l'hypoxie 36
2.7 Conséquences fonctionnelles 37
3. Le Mal Chronique des Montagnes MCM 39
3.1 Définition et épidémiologie 39
3.1.1 Définition 39
3.1.2 Epidémiologie 40
3.1.3 Facteurs de risques 41
3.1.3.1 Ménopause 41
3.1.3.2 Age 41
3.1.3.3 Sommeil 42
3.1.3.4 Poids 42
3.2 Physiopathologie 42
3.2.1 Généralités sur la physiopathologie 42
3.2.2 Implication des chémorécepteurs 44
3.2.3 Erythrocytose excessive 46
3.2.4 Débit sanguin 49
3.2.5 Hypertension artérielle pulmonaire 50

3.2.6 Signes cliniques 52
3.3 Diagnostic 52
3.3.1 Scores de diagnostic 53
3.3.2 Diagnostic biologique 55
4. Traitements, prévention et solutions en recherche 57
4.1 Traitements 57
4.1.1 Traitements pharmacologiques 57
4.1.1.1 Acétazolamide 57
4.1.1.1.1 Généralités 57
4.1.1.1.2 Pharmacodynamie 58
4.1.1.1.3 Pharmacocinétique 58
4.1.1.1.4 Effets recherchés 58
4.1.1.1.5 Tolérance à l'acétazolamide 60
4.1.2 Traitements non pharmacologiques 61
4.1.2.1 Descente 61
4.1.2.2 Phlébotomie 61
4.1.2.3 Exercice physique 62
4.2 Prévention 62
4.3 Recherches et pistes d'avenir 63
4.3.1 Macitentan (Opsumit) 63
4.3.1.1 Généralités 63
4.3.1.2 Pharmacocinétique 64
4.3.1.3 Pharmacodynamie 64
4.3.1.4 Lien avec le MCM 64
4.3.2 Irbesartan (Aprovel) 64
4.3.2.1 Généralités 64

4.3.2.2 Pharmacocinétique 65

4.3.2.3 Pharmacodynamie 65

4.3.2.4 Résultats dans le cadre du MCM 65

Conclusion 67

Bibliographie 68

Liste des abréviations

ACZ :	Acétazolamide
ADGRC4	Adhesion G protein coupled receptor L4
AEPB2 :	AE binding protein 2
ANP32D :	Acidic nuclear phosphoprotein 32 family member D
ATM :	ATM serine/threonine kinase
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BMI :	Body mass index (= indice de masse corporelle)
CMS :	Chronic mountain sickness
ECG :	Electrocardiogramme
EE :	Erythrocytose excessive
EGLN1 :	Egl-9 Family hypoxia inducible factor 1
EPO :	Erythropoïétine
Ft :	Feet = Pieds
GWAS :	Genome whole association study
Hb :	Hémoglobine
[Hb] :	Concentration en hémoglobine
h^2 :	Héritabilité
HIF :	Hypoxia inducible factor
hPa :	hecto-Pascal
HRE :	Hypoxia response elements
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
HVR :	Hypoxic ventilatory response
ICC :	Insuffisance cardiaque congestive
JAK2 :	Janus Kinase 2
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
MAM :	Mal aigu des montagnes
MCM :	Mal chronique des montagnes
MCTP2 :	Multiple C2 and transmembrane domain-containing 2
mmHg :	Millimètre de mercure
NE :	Erythrocytose normale
NO :	Monoxyde d'azote
NOS2 :	Nitric oxyde synthase 2

PA :	Pression artérielle
PAP :	Pression artérielle pulmonaire
PAPS :	Pression artérielle pulmonaire systolique
Patm :	Pression atmosphérique
PEFR :	Peak ventilatory flow rates = débit expiratoire de pointe
$PETO_2$:	Pression alvéolaire en dioxygène à l'expiration
PO_2 :	Pression partielle en dioxygène
PPARA :	Peroxisome proliferator activted receptor alpha
PRKAA1 :	Protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 1
PRXL2A :	Peroxiredoxin Like 2A
PYGM :	Glycogen phosphokylase muscle associated
QNH :	Question Newlyn Harbour
RVP :	Résistance vasculaire pulmonaire
SaO_2 :	Saturation en dioxygène
SENP1 :	Sentin-specific protease 1
sEPO :	Erythropoïétine sérique
sEPOR :	Récepteurs solubles à l'érythropoïetine
SH2B1 :	SH2B adaptor protein 1
SN :	Système nerveux
SNC :	Système nerveux central
SNP :	Single nucleotid polymorphism
SaO_2 :	Saturation artérielle en dioxygène
TBX5 :	T-Box transcription factor 5
UVA :	Ultra-violets du groupe A
UVB :	Ultra-violets du groupe B
UVC :	Ultra-violets du groupe C
VEGFA :	Vascular endothelial growth factor A
VEGFB :	Vascular endothelial growth factor B
VO_{2max} :	Volume maximale de dioxygène consommable par un individu lors d'un effort physique
WGS :	Whole genome sequencing

Table des figures

Figure 1 : Représentation de l'altitude et de son effet sur l'organisme humain [adapté à partir de (1)].

Figure 2 : Variation de la température au cours du nycthémère à 4880m au Népal [d'après (1)].

Figure 3: Altitude en fonction de l'humidité relative [d'après (7)].

Figure 4 : Représentation des domaines de longueur d'onde des ondes électromagnétiques [d'après (9)].

Figure 5 : Poids de naissance en fonction de l'altitude de vie [d'après (12)].

Figure 6 : Rôle des gènes EGLN1 et EPAS1 sur la production d'EPO [d'après (18-19)].

Figure 7 : Adaptations à la haute altitude dans la population andine en fonction de la période de vie [d'après (12)].

Figure 8 : Saturation en oxygène en fonction de l'altitude pour les populations natives de basse altitude, les tibétains, les andins et les éthiopiens [d'après (32)].

Figure 9 : Saturation en oxygène d'un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000 m [d'après (59)].

Figure 10 : Saturation moyenne en oxygène à différentes altitudes dans un échantillon de natifs ou résidant à long terme avec une moyenne d'âge de 10 à 50 ans, mesurée par oxymétrie de pouls [d'après (59)].

Figure 11 : Concentration en Hb en fonction de l'altitude pour les populations natives de basse altitude, les tibétains, les andins et les éthiopiens [d'après (32)].

Figure 12 : Concentration en Hb d'un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000 m [d'après (59)].

Figure 13 : Concentration moyenne en hémoglobine à différentes altitudes d'un échantillon de 10 natifs ou plus résidant à long terme masculins avec un âge de 15 ans ou plus [d'après (59)].

Figure 14 : ventilation de repos dans un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000m [d'après (59)].

Figure 15 : Ventilation de repos à différentes altitudes pour des échantillons de 10 natifs ou plus résidents à long terme, avec un âge de 10 ans ou plus [d'après (59)].

Figure 16 : Réponse ventilatoire à l'hypoxie dans un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000 m [d'après (59)].

Figure 17 : HVR moyen pour des échantillons de 10 natifs ou plus résidant à long terme avec un âge de 10 ans ou plus [d'après (59)].

Figure 18 : Masse moyenne à la naissance à différentes altitudes selon un échantillon de 10 femmes ou plus natives ou résidant à long terme [d'après (59)].

Figure 19 : VO_{2max} moyenne à différentes altitudes selon un échantillon de 5 hommes ou plus, natifs ou résidant [d'après (59)].

Figure 20 : Relation entre l'hématocrite et la ventilation pulmonaire sur des andins natifs de haute altitude et des patients souffrant du MCM à 4500m [d'après (19)].

Figure 21 : Vue latérale de la region cervicale (76). Le glomus carotidien est légendé en 25.

Figure 22 : Mécanismes proposés à propos de l'association entre EE et CVR [d'après (83)].

Figure 23 : Résumé de la physiopathologie du MCM Adaptation à l'hypoxie chronique des populations de haute altitude [d'après (95)].

Figure 24 : Patient CMS : Lèvres et gencives violettes en conséquence de l'EE et de la SaO_2 basse ; Vasodilatation des membres inférieurs ; Marques de cyanoses sur les doigts (19).

Figure 25 : Schéma d'action possible de l'acétazolamide dans le cadre du MCM d'après J-P. Richalet (106).

La figure 2 est utilisée avec l'accord d'Elsevier-Masson.

La figure 21 est utilisée avec l'autorisation du Professeur Pierre Kamina et des éditions Maloine.

Table des tableaux

Tableau I : Valeurs des différents paramètres atmosphériques en fonction de l'altitude (Standard de l'Organisation de l'aviation civile internationale, Montréal, CANADA) [d'après (1)].

Tableau II : Population tibétaine du Qinghai selon l'altitude de résidence [adapté à partir de (35)].

Tableau III : masse de naissance des tibétains en fonction de l'altitude [adapté à partir de (37)].

Tableau IV : Différences de saturation en dioxygène selon le génotype chez les femmes tibétaines résidant à 4000 m [d'après (43)].

Tableau V : Trois motifs d'adaptation des populations natives de haute altitude [d'après (32)].

Tableau VI : Score de Qinghai pour le MCM [d'après (19)].

Tableau VII : Evaluation de la sévérité du MCM avec le score total de Qinghai [d'après (19)].

Tableau VIII : Comparaison des caractéristiques physiologiques d'andins natifs de haute altitude en pleine santé et atteints du MCM [d'après (19)].

Le tableau I est utilisé avec l'accord d'Elsevier-Masson

.

Introduction

L'altitude n'a pas empêché l'Homme de coloniser les territoires montagneux depuis des millénaires. En Europe, la principale pathologie rencontrée reste le mal aigü des montagnes, bien connu et théorisé depuis des décennies. Un autre type de pathologie touche une partie des populations vivant depuis des centaines voire des milliers d'années au-dessus de 2500m, appelée le Mal Chronique des Montagnes (MCM). Plus de 140 millions d'humains vivent dans des environnements à plus de 2500 mètres d'altitude, que ce soit dans les Andes en Amérique du Sud, sur les plateaux tibétains en Asie ou sur les plateaux éthiopiens en Afrique de l'Est (1). Parmi ces populations, 5 à 10% sont susceptibles de développer un MCM (2). Nous ne parlerons que très peu de l'Afrique de l'Est par manque de données suffisantes.

Les Andes forment une muraille de plus de 8000 km de long du Venezuela jusqu'au Chili, franchissable par endroits avec une variation de dénivelés particulièrement marquée. Sa formation s'est faite par le passage de la plaque Nazca océanique, sous la plaque continentale sud-américaine. Son point le plus haut est l'Aconcagua culminant à 6692 m (3). Aujourd'hui la population s'urbanise mais reste en altitude, les villes comme Bogota (2640 m), La Paz (3625 m) ou encore Quito (2850 m) ne cessent de se développer (1).

La chaîne himalayenne, intracontinentale est née de la collision des plaques indienne et asiatique. Cette chaîne de 2800 km s'étend notamment sur les territoires de la Chine et de l'Inde. Son point le plus haut, le mont Everest (ayant pour nom tibétain Chomo Lungma) culmine à 8846 m, suivi par treize autres sommets dépassant les 8000 m (1). La capitale du Tibet, Lhassa, est située à 3600 m d'altitude, sa région est occupée par plus de 3 millions d'habitants (4). Certains plateaux semblent être habités depuis plus de 30 000 ans (5).

Ces régions d'altitude enregistrent une augmentation démographique. L'hypoxie permanente imposée à ces populations, indépendamment de l'âge, du sexe ou des caractéristiques individuelles a donc mis une contrainte sur chaque résident. Ces différentes populations se sont donc adaptées au fil du temps aux conditions environnementales. Néanmoins cette adaptation peut poser problème et se transformer en « mal adaptation ». Cette « mal adaptation » appelée MCM mène progressivement à une érythrocytose excessive due à une hypoxémie.

Dans une première partie nous définirons les notions d'altitude et d'environnement d'altitude pour présenter ensuite les aspects génétiques de la population des Andes et du Tibet.

La deuxième partie sera consacrée aux contrastes entre ces deux populations ainsi qu'aux conséquences fonctionnelles du MCM.

Dans une troisième partie nous définirons le MCM en détaillant l'épidémiologie, ses facteurs de risques pour arriver à sa physiopathologie ainsi que les diagnostics liés à cette maladie.

Enfin, dans une dernière partie, nous passerons en revue les traitements pharmacologiques via l'acétazolamide, le macitentan, les traitements non pharmacologiques, la prévention possible avant d'explorer les pistes d'avenir.

1.Physiologie des populations d'altitude

1.1 Altitude et environnement d'altitude

1.1.1 Définition de l'altitude

L'altitude est définie comme l'élévation verticale, la hauteur par rapport au niveau moyen de la mer. La basse altitude est définie entre 0 et 1000 mètres, la moyenne altitude entre 1000 et 2000 mètres (Figure 1). A moyenne altitude, la performance maximale commence à être altérée. La haute altitude commence dès 2000 mètres et se termine à 5500 mètres, les capacités physiques et mentales y sont altérées même à faible intensité. Suivant les organismes, la préparation et la durée de séjour à cette altitude, des effets pathologiques (Mal Aigü des Montagnes : MAM) pourront apparaître. Enfin la très haute altitude commence à 5500 mètres ce qui concerne peu d'endroits sur Terre, la vie humaine permanente y est considérée comme impossible (1).

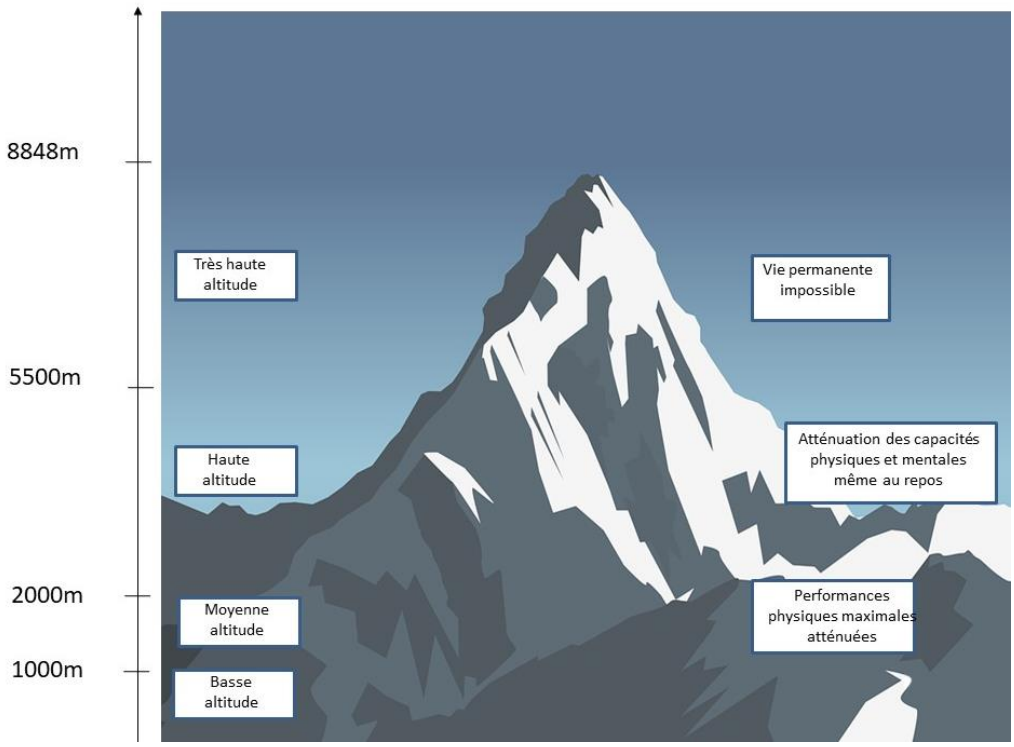

Figure 1 : Représentation de l'altitude et de son effet sur l'organisme humain [adapté à partir de (1)].

1.1.2 Environnement d'altitude

1.1.2.1 Pression atmosphérique

La composition de l'air ne va pas changer en proportion avec l'altitude mais la diminution de la pression atmosphérique va avoir un impact sur l'utilisation de l'oxygène par le corps humain.

L'atmosphère reste composée de 78% de diazote (N_2), 21% de dioxygène (O_2), 1% de gaz divers (Argon, CO_2…)(1).

Nous parlerons donc d'atmosphère standard pour la théorie, certains paramètres sont fixés selon des normes, nous prendrons comme référence celles de l'Organisation de l'Aviation Civile Internationale :

Pression atmosphérique (Patm) au niveau de la mer de 1013,25 hecto-Pascal (hPA) à une température de +15 degrés Celsius (°C), un gradient vertical de température de -6,5°C pour 1000 mètres (soit -2°C pour 1000 pieds (feet ft)),

L'air est considéré comme sec et de composition constante. La pression atmosphérique va diminuer avec l'augmentation de l'altitude de manière exponentielle (Tableau I). Nous retrouvons au niveau de la mer (QNH) la pression d'une atmosphère équivalant à 760 millimètres de mercure (mm Hg), soit 1013,23 hPa (1).

La pression varie en fonction de l'altitude mais aussi en fonction de la latitude. En effet, à altitude égale, la pression atmosphérique va être inférieure aux pôles par rapport à l'équateur. Par exemple, le Mont Denali (anciennement appelé Mont McKinley, 63° Nord) culminant à 6195 mètres présente une altitude « physiologique » de 6900 mètres. Dans l'hémisphère Sud, le Mont Vinson (80° Sud) présente une altitude « physiologique » de 5800 mètres pour une altitude réelle de 4900 mètres (1). Les valeurs de pression pour une altitude similaire dans les Andes et au Tibet seront donc différentes.

Tableau I : Valeurs des différents paramètres atmosphériques en fonction de l'altitude (Standard de l'Organisation de l'aviation civile internationale, Montréal, CANADA) [d'après (1)].

Altitude (mètres)	Altitude (pieds)	Pression atmosph. (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
1 000	3 281	674,1	141,2	131,4	18,60	8,5
2 000	6 562	596,3	124,9	115,1	16,40	2,0
3 000	9 842	526,0	110,2	100,4	14,50	– 4,5
3 500	11 483	493,4	103,4	93,5	13,60	– 7,7
4 000	13 123	462,5	96,9	87,0	12,70	– 11,0
4 200	13 780	450,6	94,4	84,6	12,40	– 12,3
4 400	14 436	438,9	91,9	82,1	12,10	– 13,6
4 600	15 092	427,5	89,6	79,7	11,80	– 14,9
4 800	15 748	416,3	87,2	77,4	11,50	– 16,2
5 000	16 404	405,4	84,9	75,1	11,20	– 17,5
5 200	17 060	394,7	82,7	72,8	10,90	– 18,8
5 400	17 717	384,2	80,5	70,6	10,60	– 20,1
5 600	18 373	374,0	78,4	68,5	10,30	– 21,4
5 800	19 029	364,0	76,3	66,4	10,00	– 22,7
6 000	19 685	354,2	74,2	64,4	9,76	– 24,0
6 200	20 341	344,6	72,2	62,3	9,50	– 25,3
6 400	20 997	335,2	70,2	60,4	9,24	– 26,6
6 600	21 654	326,0	68,3	58,5	8,99	– 27,9
6 800	22 310	317,1	66,4	56,6	8,74	– 29,2
7 000	22 966	308,3	64,6	54,7	8,50	– 30,5
7 200	23 622	299,8	62,8	53,0	8,26	– 31,7
7 400	24 278	291,4	61,0	51,2	8,03	– 33,0
7 600	24 934	283,2	59,3	49,5	7,81	– 34,3
7 800	25 591	275,2	57,7	47,8	7,59	– 35,6
8 000	26 247	267,4	56,0	46,2	7,37	– 36,9
8 200	26 903	259,8	54,4	44,6	7,16	– 38,2
8 400	27 559	252,3	52,9	43,0	6,95	– 39,5
8 600	28 215	245,1	51,3	41,5	6,76	– 40,8
8 800	28 871	238,0	49,9	40,0	6,56	– 42,1
8 848	29 029	236,3	49,5	39,7	6,51	– 42,4
9 000	29 528	231,0	48,4	38,5	6,37	– 43,4

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 faut donc utiliser ces tables avec prudence, en particulier au-delà de 4 000 m d'altitude en Himalaya où la pression atmosphérique réelle peut excéder de 5 à 10 mmHg la pression standard (voir fig. 1.1). De même, par temps ensoleillé sans vent, sur glacier, au zénith, la température à l'ombre peut dépasser + 10 °C à 7 000 m. La pression d'O_2 dans l'air inspiré trachéal est saturé en vapeur d'eau (PH_2O = 47 mmHg).

De plus, la pression atmosphérique réelle peut différer de la pression atmosphérique théorique de façon non négligeable. En 1981, une expédition américaine a mesuré au sommet de l'Everest une pression de 253 mmHg réelle alors que la pression théorique est de 236 mmHg (6).

La saison a également un effet sur la pression atmosphérique, elle diminue en hiver. Il a été mesuré au sommet l'Everest une pression de 243 mmHg en janvier et une pression de 254 mmHg en août. Il est estimé que ces 11 mmHg de perte de pression font perdre 13% de la performance physique (1).

Il faut de plus penser que la pression en altitude dépend aussi de la température et donc du rayonnement et de la couverture nuageuse.

1.1.2.2 Température

Nous avons vu que la température diminuait de 6,5°C pour 1000 mètres d'ascension verticale. L'impact est donc très important sur le cadre de vie des populations vivant en altitude. Cette température varie aussi en fonction de l'ensoleillement et donc en fonction de l'heure (Figure 2).

Cette perte de 1°C tous les 150 mètres de dénivelé est admise sans prendre en compte la latitude. Dans les zones proches de l'équateur il se trouve une variation saisonnière très limitée et une variation diurne élevée. *A contrario* pour les zones éloignées de l'équateur, la variation saisonnière est forte et la variation diurne faible.

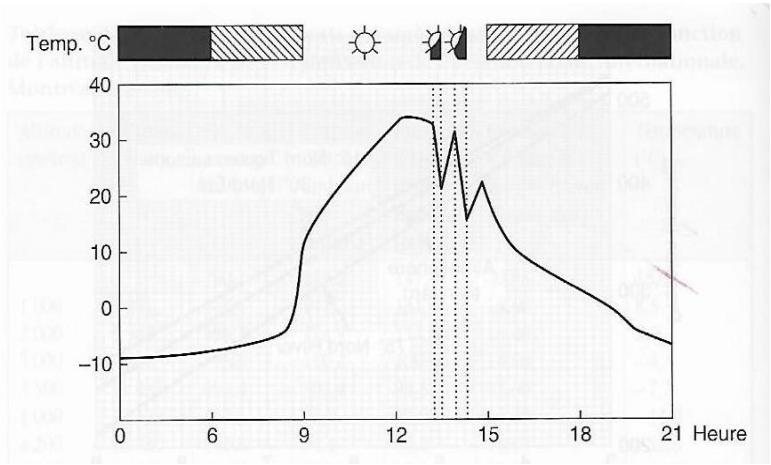

Figure 2 : Variation de la température au cours du nycthémère à 4880m au Népal [d'après (1)].

1.1.2.3 Humidité

L'humidité se définit comme la teneur en vapeur d'eau de l'atmosphère. L'hygrométrie, la proportion d'eau à l'état gazeux dans l'air ambiant diminue avec l'altitude de façon beaucoup plus rapide que la diminution de la pression atmosphérique (Figure 3).

La déshydratation en altitude se fait donc plus rapidement qu'au niveau de la mer (7).

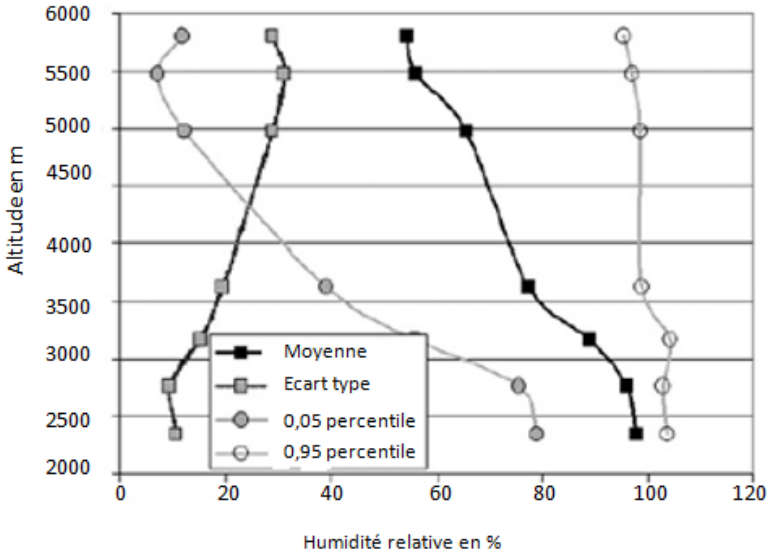

Figure 3: Altitude en fonction de l'humidité relative [d'après (7)].

1.1.2.4 Rayonnement solaire

Le rayonnement peut être solaire directement, diffusé ou réfléchi sur le sol (8). Ce rayonnement est fait d'une suite infinie de radiations électromagnétiques. Il se transmet donc une énergie selon la relation de Planck-Einstein $E = h.\nu$. E étant l'énergie en joules (J), h la constante de Planck dont la valeur approchée est de $6{,}63 \times 10^{-34}$J.set ν la fréquence en Hertz (Hz) de l'onde électromagnétique (8)

La fréquence est bien-sûr liée à la longueur d'onde (λ), l'énergie maximum se retrouve dans les rayons ultra-violets B (UVB) (Figure 4).

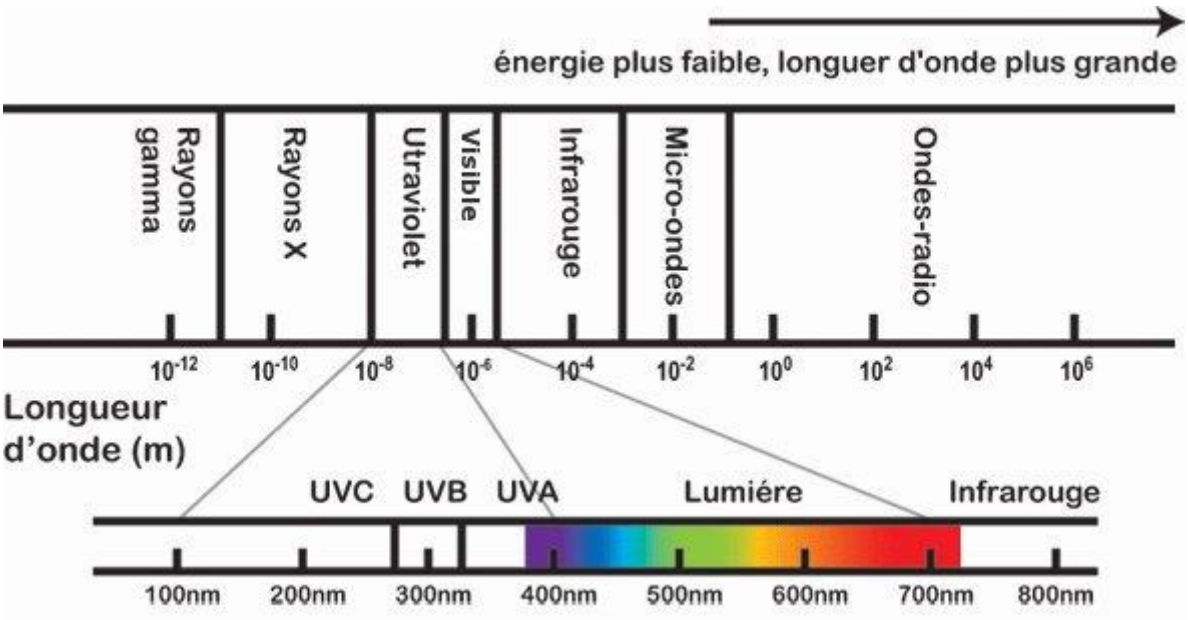

Figure 4 : Représentation des domaines de longueur d'onde des ondes électromagnétiques [d'après (9)].

Le rayonnement va dépendre de plusieurs facteurs, notamment l'heure (avec un maximum entre 10h et 14h solaires), de la saison (augmentation en été par rapport à l'hiver), de la latitude avec un rayonnement bien plus vertical proche de l'équateur et de l'altitude.

En effet, plus nous montons en altitude moins l'atmosphère va absorber d'énergie, les UVC et une partie des UVB sont absorbés par l'atmosphère. Il est estimé qu'en montant de 300 mètres, la quantité d'UVB reçue augmente de 4% (8) ce qui donne les valeurs théoriques suivantes par rapport au niveau de la mer :

- + 65 % d'UVB au sommet du Mont Blanc
- + 80 % d'UVB au sommet du Kilimandjaro
- + 120 % d'UVB au sommet de l'Everest

La présence ou non de nuages influe aussi sur les rayonnements. Un ciel bleu pur diffuse les UV, même à l'ombre il est possible de recevoir des rayonnements sans compter la réflexion sur le sol. Les nuages bloquent une partie de ces rayonnements.

La réflexion par le sol peut être très importante, sur la glace ou la neige, 80 à 90% des rayonnements sont réfléchis ce qui augmente grandement l'exposition (8).

1.2 Populations des Andes

1.2.1 Environnement des Andes

Cette chaîne montagneuse d'Amérique du sud est située en bordure de l'Océan Pacifique. Plus de 35 millions de personnes vivent dans les Andes au-dessus de 2500 mètres d'altitude (10).

La cordillère des Andes faisant plus de 7000 kilomètres (km) de long, se démarque par différents points. Son plus haut somment, l'Aconcagua culmine à 6962 mètres. De plus, son altitude moyenne de 4000 mètres a entraîné une adaptation des populations y vivant depuis des millénaires (1).

Les recherches archéologiques témoignent de la présence humaine à haute altitude depuis 8 000 à 14 000 ans (11).

1.2.2 Caractéristiques périnatales de la population andine

Le poids de naissance pour la population andine est plus élevé à haute altitude que celui des nouveaux arrivants, pour une même altitude (Figure 5). Des facteurs génétiques seraient liés car les résultats diffèrent suivant les origines des populations. L'amélioration du flux sanguin utéro-placentaire et de la distribution d'O_2 résulte en partie d'un diamètre plus important de l'artère utérine, ce qui constitue un facteur prépondérant luttant contre la réduction de la croissance fœtale à haute altitude (12).

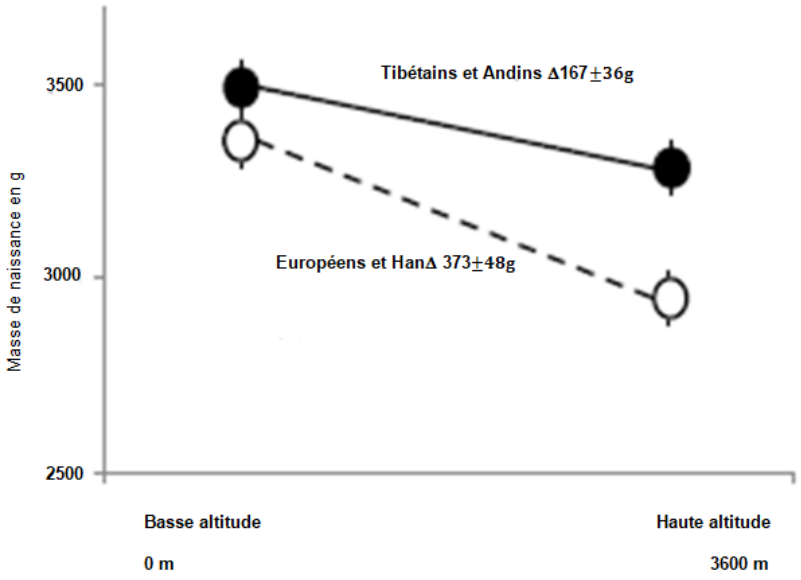

Figure 5 : Poids de naissance en fonction de l'altitude de vie [d'après (12)].

Des études ont montré le lien entre une baisse de débit de l'artère utérine, la baisse du poids de naissance et la mort fœtale, liant donc le rôle majeur de l'artère utérine avec la croissance normale du fœtus dans l'environnement de haute altitude (13). Le placenta semble jouer un rôle car sa masse absolue et sa masse relative à celle du fœtus sont plus grandes chez les andins que les acclimatés. De plus les villosités tertiaires et le remodelage vasculaire sont plus développés dans cette population (12).

1.2.3 Aspects génétiques de la population andine

1.2.3.1 Hypothèses concernant une adaptation génétique

Des caractéristiques physiques et biologiques liées au transport d'O_2 semblent spécifiques des populations andines : une ventilation alvéolaire moins élevée, une moindre réponse vasoconstrictrice pulmonaire à l'hypoxie, un volume pulmonaire plus élevé, un diamètre d'artère utérine plus élevé durant la grossesse, une utilisation plus efficace de l'O_2 cardiaque. Cela suggère une adaptation génétique andine à l'environnement de haute altitude (14).

Deux pistes d'informations coïncident avec l'hypothèse de l'adaptation génétique à l'altitude pour la population andine. Premièrement des preuves fournies par des études physiologiques démontrant des capacités de transport d'O_2 différentes des nouveaux arrivants acclimatés.

Deuxièmement, des études génomiques montrant des signaux de sélection positifs dans des régions génétiques spécifiques (14).

Les preuves directes de l'adaptation génétique de la population andine à la haute altitude viennent de scans et de séquençages génétiques identifiant des régions avec des preuves de sélection naturelle positive récente.

L'hypothèse principale est que l'adaptation à la haute altitude dans les Andes est toujours en cours (14) et que les variants génétiques « protecteurs » sous la sélection positive n'ont pas encore atteint leur fréquence maximale. 14 000 ans n'ont pas suffi à finaliser l'adaptation génétique de la population. Nous verrons si c'est le cas dans les autres régions du monde concernées en parlant du Tibet.

Une autre hypothèse est que les andéens étaient en cours d'adaptation mais le mélange génétique avec les populations européennes depuis 400 ans a réintroduit des variants génétiques non adaptés à la haute altitude et que cela a augmenté le risque de développer le MCM pour ces populations. Une prévalence plus grande chez les hommes descendants d'européens dans les Andes renforce cette hypothèse (15).

Une troisième hypothèse est que la haute prévalence du MCM dans les Andes est une conséquence des processus d'adaptation fonctionnelle observés chez les andins (16). Il n'y aurait pas de protection induite par la limitation de l'augmentation de l'Hb par une adaptation de la voie des facteurs inductibles de l'hypoxie (HIF).

Le MCM est majoritairement une maladie avec des symptômes apparaissant tardivement, le plus souvent après la reproduction (considérons 20-25 ans) et nous ne pouvons donc pas considérer une sélection modérée. Nous ne pouvons donc pas nous attendre à un lien fort entre les variants qui sont ou ont été liés à l'adaptation et ceux augmentant le risque de développer le MCM (15).

Il ne faut pas oublier l'hypothèse que des facteurs physiologiques acquis peuvent être pertinemment considérés comme faisant partie des causes du MCM (16). Nous développerons cela dans la partie 3.1.3 sur les facteurs de risques notamment.

1.2.3.2 Gènes HIF et EGLN1

Les gènes régulant ou étant régulés par la voie du facteur inductible à l'hypoxie HIF (pour *hypoxia inducible factor*) sont ceux qui nous intéressent le plus (17). HIF se compose de 2 sous unités α (HIF1α et HIF2α) et d'une sous unité β qui s'exprime de manière constitutive (quelles que soient les conditions). En cas de normoxie, les sous unités α ont des résidus hydroxylés et sont donc dégradés. Dans un environnement hypoxique, HIF1α et HIF2α ne sont pas hydroxylées et se lient à des éléments de réponse à l'hypoxie (HRE pour hypoxia responsive elements) et la transcription génique régulée par la voie HIF est donc possible. Les éléments HRE sont liés à une centaine de gènes, cependant, les données acquises n'indiquent pas un réel impact de la sélection naturelle sur cette voie de signalisation HIF. De plus, cette voie bien que principale pour les réponses au niveau génétique à l'hypoxie n'est pas le seul régulateur lié à l'O_2 (17).

La plupart des études génétiques ont été faites sur des populations résidant dans les Andes, nous aurons donc moins de contenu et donc de comparaison à faire avec la population tibétaine. Un gène a été mis en commun dans les 2 populations comme ayant subi la sélection naturelle : *EGLN1*. Ce gène code une protéine PHD2, qui est une enzyme servant à la dégradation de HIF2α. Ce facteur de régulation contrôle l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme énergétique des cellules et du gène *EPO*. Cette action de la protéine PHD2 est influencée par la PO_2. Quand cette PO_2 est normale (normoxie), PHD2 dégrade donc HIF2α, et une production d'EPO se fait car la dégradation n'est pas totale et ne réduit pas à néant le rôle de HIF2α. Lorsque la PO2 est plus basse (hypoxie), la dégradation est réduite et donc la production d'EPO augmente comparativement à la situation précédente (18) (Figure 7).

L'EPO (érythropoïétine) est le principal facteur de régulation de l'érythropoïèse. En cas d'hypoxie ou d'hémorragie par exemple, la production d'EPO est augmentée permettant la prolifération et l'induction de la différenciation des précurseurs des globules rouges. En cas de mutation sur *EGLN1*, le gain de HIF2A provoque une polyglobulie (18).

1.2.3.3 Gène EPAS1

Le gène *EPAS1* est un facteur de transcription directement impliqué dans la réponse à l'hypoxie (19). Ce gène permet la synthèse de HIF2α comme vu dans la partie précédente.

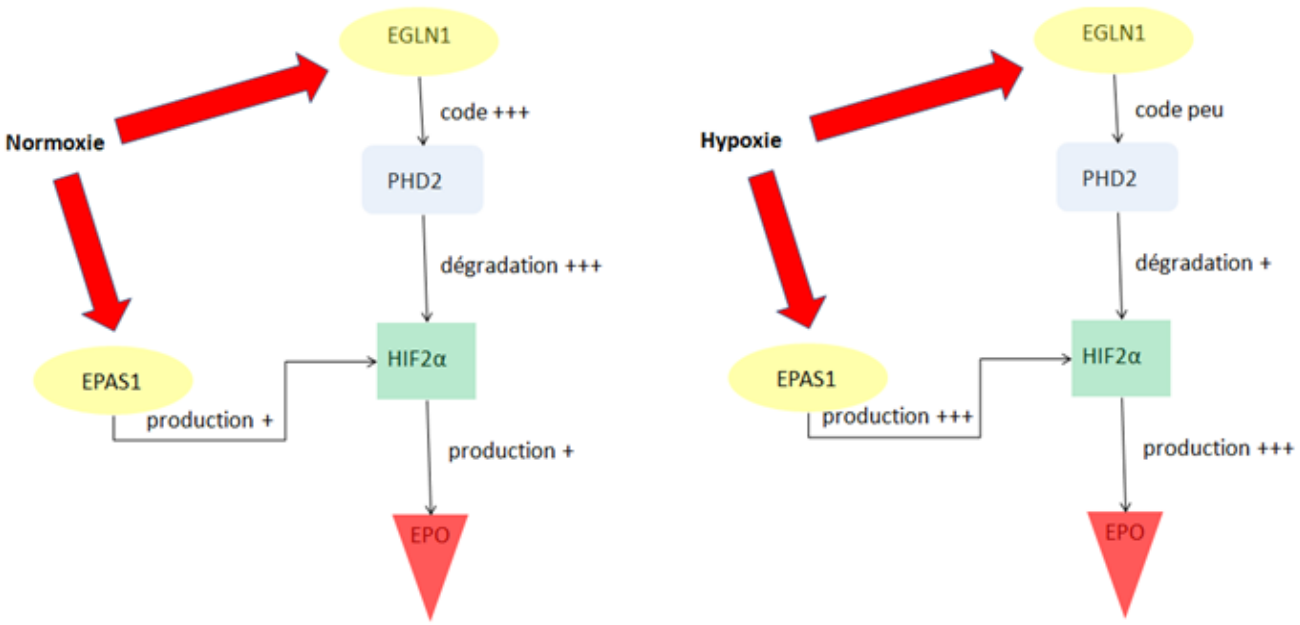

Figure 6 : Rôle des gènes EGLN1 et EPAS1 sur la production d'EPO [d'après (18-19)].

1.2.3.4 Autres gènes liés

Nous allons maintenant parler d'une étude génétique sur l'architecture génétique du MCM dans les Andes. Cette étude a été menée sur 166 patients souffrant du MCM et 146 patients en pleine santé vivant à Cerro de Pasco au Pérou (4380 mètres) où la prévalence est de 15% pour le MCM (20). Il a été mesuré l'expression d'un gène dans le sang périphérique sous hypoxie pour 71 patients non apparentés pour suggérer que les gènes étudiés sont bien la cause du MCM pour le candidat GWAS et étudier les gènes candidats de certaines études précédentes.

En plus des gènes vus précédemment, différents gènes ont été mis en cause dans le MCM (21) :

- *AEBP2 (AE Binding Protein 2)*
- *CAST* (gène codant la calpastatine)

- *MCTP2 (Multiple C2 And Transmembrane Domain Containing 2)*
- *SENP1 (Sentin-specific protease 1)*
- *VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor A)*
- *ATM (*ATM Serine/Threonine Kinase*)*

Aucun des loci candidats n'étaient sous une sélection naturelle forte, car le MCM était déclaré après les années durant lesquelles la reproduction avait lieu, le MCM ne l'impactait donc pas (22). Dans la population souffrant du MCM étudiée, seulement 13% avaient moins de 30 ans. Il a été confirmé dans une autre étude un fort signal de sélection positive sur les gènes *SENP1*, *ANP32D (Acidic Nuclear Phosphoprotein 32 Family Member D)*, *PYGM (Glycogen Phosphorylase Muscle Associated)*, *TBX5(T-Box Transcription Factor 5)* et *SH2B1 (SH2B Adaptor Protein 1)*, l'étude (21) n'a pas retrouvé les signaux de sélection provenant des autres études. Cela suggère soit une sélection différente dans les autres populations des Andes soit des faux positifs potentiels chez les gènes reportés associés à l'adaptation de haute altitude dans les Andes (notons la taille relativement élevée de l'échantillon N = 124 pour l'analyse de sélection) (21). Globalement, les résultats révèlent de nouvelles perspectives sur l'architecture génétique du MCM et ne fournissent pas de preuve que les variants liés au MCM soient liés à une longue adaptation continue à la haute altitude, suggérant ainsi que les Andins ont une adaptation fonctionnelle similaire aux habitants de basse altitude, plus que les natifs de haute altitude du Tibet ou d'Afrique de l'Est souffrant moins du MCM. Il peut être intéressant de noter que les patients souffrant du MCM se rendent moins souvent au niveau de la mer. Toutefois il est peu probable que des courtes durées d'exposition à la basse altitude (moins d'une semaine) aident à prévenir le développement du MCM. De plus, une mobilité réduite pourrait être une conséquence de la maladie (21).

Dans une autre étude pangénomique sur l'adaptation génétique (23) humaine qui confirme l'effet des génotypes sur l'expression et valide leur rôle. Grâce à un séquençage génomique complet, l'étude a identifié un certain nombre de régions montrant de forts signaux de sélections. Deux gènes retiennent l'attention dans ces régions :

- *ANP32D*
- *SENP1 (*déjà vu précédemment)

Ces gènes montrent une augmentation significative de leur expression chez les patients MCM en comparaison des patients sains. L'hypothèse suivante a donc été formulée : limiter l'expression de ces gènes serait bénéfique pour faire face à l'hypoxie. Il a été remarqué que les mouches avec une moindre expression de ces gènes avaient un taux de survie significativement amélioré sous hypoxie. Il y a plusieurs hypothèses des causes supposées dans cette étude.

Premièrement, plusieurs haplotypes (génotypes haploïdes), trouvés dans ces régions sous sélection sont aussi présents chez les natifs des plaines de basse altitude. Cela implique que les mutations bénéfiques menant à l'adaptation des andins sont très anciennes. Cela a été suggéré dans plusieurs précédentes études (23), car le temps de stress sélectif est relativement court (à peu près 600 générations) pour que l'adaptation soit due à des mutations *de novo (*mutation apparaissant alors qu'aucun des parents ne la possède dans son patrimoine génétique). En conséquence, les critères de priorisation ont été créés pour chercher des écarts de fréquences importants. Ce type d'approche s'est montrée fiable pour sélectionner des « standing variations ». Il a aussi été fait une étude du génome de 20 individus (par WGS pour Whole Genome Sequencing). Traditionnellement, les analyses à l'échelle du génome pour rechercher une sélection impliquent l'échantillonnage du génome par génotypage ou séquençage de l'exome entier. Toutefois, il faut trouver un compromis important quand on utilise ces modèles expérimentaux. Il faut noter en particulier que le WGS fournit un échantillonnage complet des sites avec des variantes, mais sur un nombre plus petit d'individus (21).

Chez les andins d'autres gènes ayant subi la sélection naturelle ont été identifiés. Ces gènes sont impliqués dans (12) :

- La vasorégulation : *PRKAA1 (Protéin Kinase AMP-Activated Catalytic Subunit Alpha1), NOS2 (Nitric oxide Synthase 2)*
- La croissance vasculaire : *VEGFB (Vascular Endothelial Growth Factor B), ADGRL4 (Adhesion G Protein Coupled Receptor L4)*
- Le flux sanguin cérébral et la défense oxydative : *PRXL2A (Peroxiredoxin Like 2A)*

1.2.3.5 Conséquences fonctionnelles de l'adaptation à l'altitude

Pour déterminer si les régions génomiques ayant subi une sélection naturelle fournissent bien un avantage adaptatif à l'environnement de haute altitude, il faut comprendre les conséquences fonctionnelles de l'expression de ces régions. Les difficultés liées à la vie en altitude sont retrouvées en grande majorité durant la période périnatale et ensuite dans une moindre mesure durant l'adolescence et la vie adulte (Figure 7).

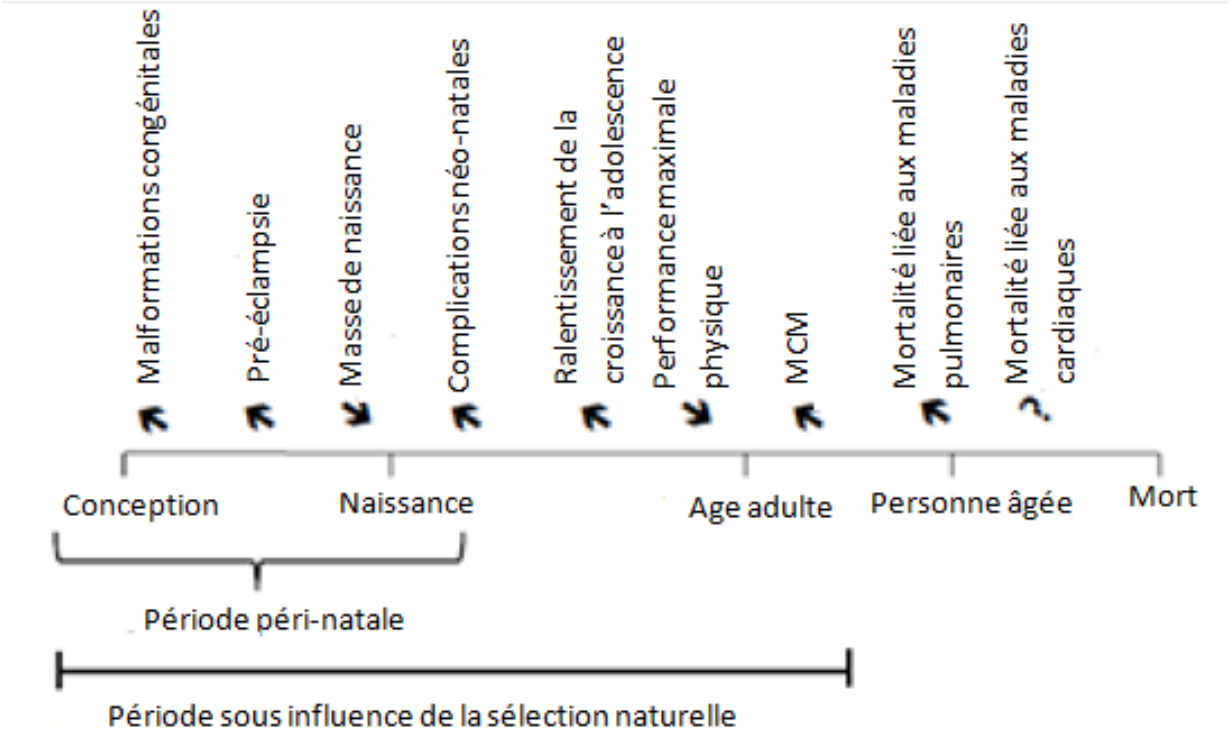

Figure 7 : Adaptations à la haute altitude dans la population andine en fonction de la période de vie [d'après (12)].

Une étude (24) a cherché la relation entre le poids à la naissance et 63 polymorphismes nucléotidiques dans 16 gènes liés à des preuves de sélection naturelle dans l'environnement de haute altitude. Il en ressort que *PRKAA1* (codant pour une sous unité de l'adénosine monophosphate kinase AMPK) et *EDNRA* (codant un récepteur d'endothéline de cellules musculaires lisses vasculaires) sont associés à la préservation du poids de naissance, *PRKAA1* était déjà lié à une augmentation du diamètre de l'artère utérine. Le génotype maternel *PRKAA1* et donc l'AMPK semblent jouer un rôle important dans l'adaptation vasculaire à la grossesse (25).

1.2.3.6 Mécanismes de l'épigénétique

Les études génomiques ont pour rôle de révéler les liens fonctionnels entre les régions génétiques soumises à la sélection positive et les phénotypes spécifiques retrouvés chez les populations de haute altitude. Cependant, une pression sélective agit aussi sur les phénotypes ce ne sont pas que les produits de facteurs génétiques seuls. Les phénotypes complexes résultent le plus souvent d'interactions gènes/gènes, gènes/environnement et de l'interaction fonctionnelle du génome et de l'épigénome. Il semble de plus en plus probable que les processus épigénétiques aient contribué à l'adaptation humaine dans l'environnement de haute altitude (21).

L'épigénome agit comme une interface à travers laquelle la séquence génétique est traduite pour générer des réponses physiologiques à des conditions biologiques ou environnementales changeantes. Cette flexibilité pourrait être considérée comme un avantage sélectif pendant les périodes de changement d'environnement ou des périodes de vie spécifique comme en période périnatale ou pendant la grossesse qui nécessitent de gros changements physiologiques sur une courte période (21).

De nombreux mécanismes épigénétiques existent comme la méthylation de l'ADN, la modification des histones, des mécanismes basés sur l'ARN…

Les processus épigénétiques sont donc essentiels à la régulation de la voie HIF. Ils régissent également la production d'EPO en condition hypoxique (26).

Leur rôle commence dès la vie intra-utérine sous l'effet de signaux environnementaux et biologiques (27). La différenciation des cellules pluripotentes est conduite en grande partie par des mécanismes épigénétiques (28).

Les mécanismes épigénétiques observés durant ces périodes de développement semblent jouer un rôle dans les réponses physiologiques à l'hypoxie plus tardivement dans la vie notamment au niveau du système vasculaire pulmonaire (29).

L'hypoxie périnatale pourrait également influencer la fonction vasculaire pulmonaire à haute altitude chez l'adulte. Les natifs des plaines ayant déclaré une hypertension pulmonaire hypoxique périnatale transitoire ont présenté une réponse de pression artérielle pulmonaire anormalement haute une fois exposés en altitude à l'hypoxie (4559m) à l'âge adulte (30). Chez les jeunes adultes andins résidant en haute altitude, une faible oxygénation durant la vie périnatale augmente le risque de forme préclinique de MCM et de dysfonctionnement vasculaire pulmonaire associé. Les mêmes conséquences sont retrouvées chez les nourrissons nés de femmes pré-éclamptiques. Ces preuves soutiennent l'hypothèse selon laquelle une

oxygénation périnatale altérée induit des modifications épigénétiques influençant les réponses physiologiques à l'hypoxie une fois à l'âge adulte (30).

Des questions se posent quant à l'héritabilité des caractéristiques épigénétiques elles-mêmes. Les preuves soutenant l'héritabilité épigénétique soulèvent des questions sur la façon dont la séquence génétique orchestre les réponses physiologiques et les adaptations durables aux expositions environnementales (28). Beaucoup de travail reste à faire dans ce domaine. La compréhension de l'impact de la génétique et de l'épigénétique devrait aider à éclaircir des causes du MCM.

Les études sur le plan génétique peuvent se faire entre autres grâce aux scans SNP (single nucleotide polymorphism). Les scans SNP sont les plus courants du fait de leur faible coût et donc de la possibilité de les faire sur un grand nombre de personnes, cependant ils n'échantillonnent qu'une partie du génome. Ces scans ont permis de démontrer que la sélection naturelle a agi sur la région du gène régulant la voie HIF, le gène *EGLN1* et potentiellement d'autres facteurs liés à l'O_2 non formellement identifiés (21). D'où l'importance d'être le plus large possible dans l'analyse génétique.

Le seul WGS à ce jour indique que la sélection a agi sur les gènes impliqués dans la détection d'O_2 mais aussi ceux régulant les réponses cardio-vasculaires à l'hypoxie (31).

Il est maintenant nécessaire de creuser les associations entre génétique, épigénétique et sélection qui restent floues à ce jour.

Cette étude entre stress hypoxique lié à l'altitude, état pathologique au cours de la vie intra-utérine et post-natale constitue un moyen potentiel d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter ou prévenir les maladies liées à l'O_2, autre que le MCM (12).

1.2.3.7 Héritabilité

Les techniques génétiques quantitatives permettent d'analyser les variations phénotypiques intra-population parmi les parents afin de tester des hypothèses à propos des contributions génétiques à cette variation. Ces techniques permettent d'estimer l'héritabilité h^2, la proportion de variante phénotypique totale attribuable aux relations génétiques entre les individus. Il prend des valeurs allant de 0 à 1 : zéro étant la valeur lorsqu'aucune des variations au sein de la population n'est due à des facteurs génétiques, et 1 lorsque toute la variation est

due à des facteurs génétiques. L'héritabilité est aussi une mesure du potentiel de sélection naturelle (qui requiert des variations génétiques). Les valeurs d'héritabilité sont spécifiques pour une caractéristique dans une population à partir de laquelle l'échantillon est tiré. Elles ne fournissent pas d'information sur les valeurs moyennes ou sur d'autres populations. Les analyses génétiques quantitatives ont été menées sur des échantillons andins (à 3900 mètres cf figure 1 et 2). Les populations andines étudiées ont une héritabilité élevée et significative pour la [Hb] : $h^2 = 0,89$. Ceci indiquant alors qu'il existe une variation génétique dans les échantillons et potentiellement une sélection naturelle (32). Jusqu'ici, aucun test n'a été effectué pour vérifier cette hypothèse. Par rapport au pourcentage de saturation en oxygène de l'Hb, il n'y a pas d'héritabilité significative pour l'échantillon. Les analyses génétiques quantitatives et de ségrégations des échantillons de 3800-4065m et de 4450-5450m ont détecté un allèle autosomal dominant impliquant une meilleure saturation en oxygène, qui confère une augmentation de 5 à 6% de la saturation en oxygène. Des analyses similaires d'échantillons de 14 villages allant de 3800 à 4200m ont détecté elles aussi un allèle autosomal dominant qui confère 10% de saturation en oxygène de plus (32). La différence de résultat des différentes moyennes génotypiques est probablement due à des modèles statistiques qui ne sont pas les mêmes. La fréquence de l'allèle à saturation élevée varie de 0,55 à 0,78 (34). Cela implique que les individus avec une ou 2 copies de cet allèle inféré subissent moins le stress hypoxique physiologique que les homozygotes récessifs de ce locus même s'ils vivent tous sous la même hypoxie ambiante.

1.3 Population du Tibet

1.3.1 Environnement du Tibet

Le Tibet situé au Sud-Ouest de la Chine est frontalier de beaucoup de pays dont le Népal. Le plateau sur lequel vivent les populations qui nous intéressent ici est délimité par l'Himalaya au Sud-Ouest et les montagnes Kunlun et Aljin au Nord Est. Son altitude moyenne est de 4000 mètres, le plateau Qinghai tibétain est le plus grand en surface et le plus élevé au monde. On estimait dans les années 1990 que 4,5 millions de tibétains vivaient sur le plateau dont plus de 50% à une altitude supérieure à 3500 mètres. 600 000 tibétains vivent à une altitude supérieure à 4500 mètres (35). Les conditions géographiques du cadre de vie des populations andine et tibétaine sont donc proches et comparables.

Tableau II : Population tibétaine du Qinghai selon l'altitude de résidence [adapté à partir de (35)].

Altitude (m)	Nombre de régions	%	Population tibétaine	%
1501-2000	3	2,6	87 244	1,9
2001-2500	13	11,1	317 934	6,92
2501-3000	21	17,9	867 576	18,88
3001-3500	26	22,1	327 965	29,91
3501-4000	23	19,7	1 028 187	22,38
4001-4500	23	19,7	680 932	14,82
4501-5000	5	6,8	237 566	5,17
5001-5300	3	1	46 992	1,02
Total	117	100	4 594 188	100

Les valeurs d'incidence du MCM nous montrent des valeurs plus faibles dans la population tibétaine. L'absence de différence entre l'environnement andin et tibétain éloigne l'hypothèse de l'environnement comme explication sur les différences d'incidence.

Les plateaux tibétains semblent être habités depuis plus de 30 000 ans (36). La présence de la population tibétaine à cette altitude plus ancienne que la présence de la population andine pourrait expliquer leur adaptation différente à l'hypoxie et donc le nombre inférieur de cas de

MCM proportionnellement à la population. Cela permet d'émettre l'hypothèse d'une sélection génétique plus propice à la vie dans ces conditions.

1.3.2 Caractéristiques périnatales de la population tibétaine

Dans cette étude comparant le poids de naissance des nouveaux nés tibétains à différentes altitudes, en gommant les différences liées à l'âge de la mère, et le sexe de l'enfant, il en résulte une différence significative (37).

Tableau III : masse de naissance des tibétains en fonction de l'altitude [adapté à partir de (37)].

Localisation	Altitude (m)	N	Masse de naissance (g)	Ecart-type	Référence
Lhasa, Tibet	3658	34	3222	400,0	(38)
Kathmandu, Népal	1200	45	3313	322,6	(38)
Tibet	>4000	96	2860		(39)
Tibet	3000-4000	165	3140		(39)
Tibet	>3000	116	3110		(39)

1.3.3 Aspect génétiques de la population tibétaine

1.3.3.1 Gène EPAS 1

Chez les natifs de haute altitude tibétains, le variant *EPAS1* est associé à l'abondance des globules rouges et on retrouve une fréquence de son allèle proche des 90%, contre 10% chez les chinois Han souffrant eux plus du MCM. Une grande partie de ces chinois Han ayant migré à Qinghai au Tibet développent un MCM, estimée à 17,8% (40). Le MCM est moins fréquent chez les tibétains natifs de haute altitude, suggérant donc un lien entre l'adaptation à la haute altitude et le MCM.

L'adaptation génétique et fonctionnelle semble bien spécifique à la population tibétaine (41). Il y aurait une protection induite par la limitation de l'augmentation de l'Hb par une

adaptation de la voie des facteurs inductibles de l'hypoxie (HIF) qui serait protecteur du MCM chez la population tibétaine (42).

1.3.3.2 Gène PPARα

Ce gène *PPARα* pour *Peroxysome Proliferator Activated Receptor α,* code donc des protéines induisant une augmentation du nombre de peroxysomes, organite ayant pour rôle de dégrader différents métabolites dans la cellule notamment par β-oxydation. Nous ne détaillerons pas leurs différents rôles et resterons dans le cadre de leur lien avec le MCM (44).

Des études montrent que le gène *PPARα* a subi une sélection génétique dans la population des Sherpas. Cette ethnie vit en altitude depuis des millénaires au Tibet ainsi qu'au Nord-Est du Népal (4). Ce gène est associé à une meilleure β-oxydation, une meilleure respiration au niveau mitochondrial. Une étude démontre que les Sherpas ont une adaptation métabolique et une meilleure protection contre le stress oxydatif que des natifs de basse altitude grâce à des variants sélectionnés du gène *PPARα* (44). Cette sélection génétique est associée à une meilleure β-oxydation des acides gras, et une amélioration des capacités mitochondriales par rapport aux natifs de basse altitude. Quand les natifs de basse altitude accumulent des intermédiaires lipidiques dans les cellules musculaires suite à une β-oxydation incomplète, les sherpas eux sont plus performants avec moins de signes de stress oxydatif (45).

1.3.3.3 Génétique et saturation en oxygène

Pour tester l'hypothèse que les génotypes avec une plus haute SaO_2 ont une aptitude plus darwinienne, généalogique, la saturation en oxygène et la fertilité féminine ont été exploitées et collectées comme data sur 905 foyers dans 14 villages se situant entre 3800 et 4200 m dans des régions rurales du Tibet. Les analyses se sont faites sur 691 femmes de 20 à 59 ans, encore mariées à leur premier mari, celles qui représentent la probabilité de grossesse la plus élevée. L'effet du génotype majeur inféré sur la fertilité a été calculé par des estimations de la probabilité génotypique (60). Le nombre moyen de grossesses et naissances vivantes ne diffère pas entre les génotypes estimés de saturation en oxygène. Il y avait une petite plage de variation de 4,6 à 4,9 grossesses et de 4,5 à 4,7 naissances vivantes (Tableau IV)

Tableau IV : Différences de saturation en dioxygène selon le génotype chez les femmes tibétaines résidant à 4000 m [d'après (43)].

Génotype	Nombre de grossesses	Nombre de naissances vivantes	Nombre d'enfants vivants	Nombres d'enfants morts
Homozygote avec saturation en oxygène basse	4,6	4,5	1,6	1,7
Hétérozygote dominant	4,9	4,8	3,6	0,6
Homozygote avec saturation en oxygène haute	4,8	4,6	3,8	0,3

En revanche, la moyenne du nombre d'enfants survivants était de 3,8 et de 3,6 pour ceux estimés, respectivement, comme ayant le génotype homozygote concernant la saturation en oxygène et hétérozygote. Alors qu'il était de seulement 1,6 pour ceux estimés comme homozygotes concernant le génotype basse saturation en oxygène. Le plus grand nombre d'enfants survivants est expliqué principalement par une mortalité infantile plus faible. Une moyenne de juste 0,5 et 0,8 des naissances vivantes parmi ceux estimés comme homozygotes ou hétérozygotes avec une saturation en oxygène plus élevée, meurent respectivement durant l'enfance. En revanche une moyenne de 2,5 des naissances vivantes estimées avec un génotype à saturation basse meurt pendant l'enfance. Cela suggère l'hypothèse que l'hypoxie de haute altitude agit comme un agent de sélection naturelle sur les traits d'héritabilité quantitative de la saturation en oxygène via le mécanisme de plus grande survie des enfants de femmes tibétaines ayant un génotype de haute saturation en oxygène (34).

Si ce schéma existe, alors la fréquence de l'allèle de plus haute saturation va augmenter. La localisation chromosomique du gène majeur reste inconnue. Une fois trouvée, il serait possible de génotyper sans ambiguïté les individus dans 3 populations de haute altitude et d'étudier la biologie liant un phénotype adaptatif quantitatif à un locus génétique en cours de sélection.

2. Contrastes entre les populations andine et tibétaine

2.1 Généralités

Les études scientifiques de l'adaptation humaine à l'hypoxie de haute altitude ont commencé en 1890 par une publication de François Viault intitulée « On the large increase in the number of redcells in the blood of the inhabitants of the high plateaus of South America ». F Viault a dénombré ses propres globules rouges avant de partir en altitude, et après 15 et 23 jours d'acclimatation à Morococha au Pérou (4540 mètres). Le nombre a augmenté du niveau de la mer à 5 millions jusqu'à 8 millions de globules rouges/cm^3 de sang. Il s'est aussi comparé aux résidents européens et aux natifs andins. Il a donc publié la première étude sur les caractéristiques hématologiques de différentes populations. Jusque dans les années 1970, la majorité des recherches sur l'adaptation à la haute altitude prenait place dans les Andes. Les natifs des Andes avaient des distinctions morphologiques et physiologiques qui semblaient liées à l'adaptation à l'hypoxie (46-47).

Les résultats de F. Viault montrent que l'hématocrite et la [Hb] des andins natifs de haute altitude atteignaient des valeurs supérieures que celles d'une simple réponse à l'altitude. Cette réponse a été interprétée comme bénéfique car elle permet de transporter plus d'Oxygène pour contrer la baisse de disponibilité de l'O_2 liée à la baisse de pression. La même mécanique a été trouvée chez des individus de basse altitude, des européens vivant à 1600m et 3100 m dans les Rocky Mountains des USA. La réponse cohérente de la population européenne qui n'a pas été exposée à une sélection naturelle pour améliorer la réponse à l'exposition à l'hypoxie chronique semble la même réponse que les populations andines ayant subi cette sélection naturelle durant des milliers d'années : une élévation de la concentration en hémoglobine et ce dès 1600 mètres. Les recherches ayant eu lieu dans les années 1970 jusqu'au début des années 1980 se demandent alors si la réponse retrouvée chez les andins est la même pour les populations vivant aux mêmes altitudes dans d'autres endroits du monde, comme les habitants de l'Himalaya ou du plateau tibétain. Les résultats sur les tibétains (incluant les Sherpas), ne retrouvant pas de haute concentration d'Hb laissaient sceptiques car ils étaient contraires à l'attente et il en ressort qu'ils pouvaientt être affectés par d'autres causes, notamment les apports en fer dans l'alimentation (48). Les études prenaient alors en compte la recherche de facteurs de confusion possibles amenant ces résultats sur la [Hb] des populations tibétaines vivant à 4000 mètres (32). Au-dessus de 4000 mètres, les tibétains ont bien une hausse de la [Hb] (49). L'échantillon tibétain résidant à la plus haute altitude (5000 mètres) avait les valeurs les plus hautes. Ces résultats

sont reportés dans la figure 11 qui présente les valeurs moyennes d'un large échantillon de natifs adultes mâles étudiés par l'auteur. Des échantillons d'andins et tibétains de 3900 mètres ont été collectées pour une comparaison. L'échantillon andin avait une [Hb] supérieure de 21% (plus qu'un écart type) que l'échantillon tibétain de même altitude (32).
Pour la troisième zone géographique en question, les [Hb] des éthiopiens natifs de haute altitude étaient proches des valeurs des tibétains. La seule étude sur l'[Hb] d'une population éthiopienne en bonne santé sur un échantillon vivant à 3530 mètres a montré une [Hb] très proche de celle d'un natif du niveau de la mer (50). Cela démontre donc qu'une hausse de la [Hb] n'est pas une réponse universelle à l'hypoxie d'altitude jusqu'à 4000 mètres. La population tibétaine répond à des élévations supérieures avec une augmentation de la [Hb] alors que la population andine répond à des élévations supérieures à 1600 mètres. Dans les faits, les tibétains ont un stimulus beaucoup plus fort et une réponse faible. Le modèle classique de l'érythrocytose liée à la haute altitude basée sur les natifs des Andes semble être unique dans les populations originaires de haute altitude.

2.2 Comparaison à l'échelle génétique

L'adaptation convergente entre les tibétains et les andins a aussi été reportée par M. Foll (51) et souligne particulièrement la réponse à l'hypoxie et le rôle d'*EPAS1* et E*GLN1* dans l'adaptation à l'altitude. Il reste néanmoins frappant que *EPAS1* et *EGLN1* ont été identifiés dans la littérature comme des modulateurs de [Hb] uniquement chez les tibétains. Il apparaît que les mécanismes physiologiques de l'adaptation induite par l'hypoxémie d'altitude diffèrent entre les tibétains [une [Hb] comme les natifs de basse altitude, débit sanguin élevé, ventilation au repos réponse ventilatoire à l'hypoxie élevés (52.), et activité NOS élevée (39)] et les Andins [haute [Hb], et hypoxémie (52)], suggérant que l'adaptation convergente basée sur un point de vue fonctionnel, ne colle pas avec l'adaptation à l'hypoxémie des 2 populations. Il n'a pas été montré une association significative commune à l'échelle génomique ou des signaux entre le GWAS (genome-wide association study ou étude d'association pangénomique qui analyse de multiples variations génétiques dans une grande population pour étudier la corrélation avec des traits phénotypiques) des andins souffrant du MCM que ce soit pour *EPAS1* et *EGLN1*. Bien que l'échantillon sélectionné soit grand concernant les personnes souffrant du MCM, il est relativement petit pour une étude classique GWAS. Malgré cette limitation, les résultats de cette étude sont assez significatifs pour détecter des variants modulant avec *EPAS1* et *EGLN1* avec

la même différence de fréquence que celle mesurée entre les tibétains et la population Han (52). Ces résultats peuvent être expliqués par le faible pouvoir de la cohorte à détecter les associations mais peut refléter que l'adaptation à l'altitude chez les andins est encore en cours, sujet à une histoire spécifique de la population. La preuve que [Hb] est plus élevée chez les populations andines ne souffrant pas du MCM quand elles sont comparées aux tibétains vivant à la même altitude démontre que soit l'adaptation n'est pas encore terminée, ou que [Hb] est sujet à une sélection équilibrée dans cette population. Les allèles augmentent la [Hb] pouvant être bénéfique dans la jeune population spécifiquement féminine à l'âge de la reproduction et vivant en haute altitude. Ces mêmes allèles peuvent aussi altérer la santé des personnes âgées mais avec un coût moindre sur l'évolution (52).

Ensuite, il a été postulé que la population historique des Andes pourrait avoir influencé la caractéristique de sélection du génome à haute altitude. Cela paraît cohérent avec l'absence de sélection sur *EPAS1* et des 5 SNP de l'haplotype Denisovan en cours de sélection chez les tibétains (53) qui sont absentes des cohortes de cette étude, bien que la présence de cet haplotype comme initialement présent dans les populations de natifs américains reste à établir. Un autre mélange important de population a pu entraver le phénomène d'adaptation à la haute altitude. Les natifs américains ont connu une diminution de leur population coïncidant avec l'immigration européenne au 16ème siècle. Une étude basée sur l'ADN mitochondrial menée par O'Fallon et Fehren-Schmitz (54) a démontré que 500 ans auparavant, que la taille effective de la population féminine a été réduite de 50%, ce qui suggère que le mélange avec les populations européennes a réduit les processus d'adaptation à l'altitude (55).

Des résultats sur la variation génétique (33) ont permis de mettre en avant 2 implications. Premièrement l'absence de variation significative dans les Andes et sa présence chez la population tibétaine de haute altitude sont une preuve indirecte des différences génétiques dans les populations parce que l'on en déduit que le premier est génétiquement homogène pour ce trait, alors que le second ne l'est pas. Deuxièmement, trouver le gène majeur suggère l'hypothèse que l'allèle permettant une meilleure saturation en oxygène serait favorisé par la sélection naturelle (34).

2.3 Comparaison de la saturation en oxygène

Une autre tendance rapportée des échantillons de haute altitude est la SaO_2. Cette mesure est souvent utilisée pour quantifier le degré de stress physiologique. La SaO_2 baisse immédiatement et de manière importante lors d'une exposition aigue à l'altitude (>3000 mètres), reflétant la basse valeur de la pression partielle en O_2 dans l'air ambiant (56). La figure 8 illustre que les andins et tibétains ont tous les deux des saturations plus basses que celles des natifs du niveau de la mer (97/98%). Cela est cohérent avec les attentes des effets de l'hypoxémie sous hypoxie ambiante. La figure 8 présente aussi les valeurs moyennes de saturation en oxygène pour des adultes. Les tibétains ont une relation dose/réponse nette avec l'altitude.
Une partie de l'échantillon de 3900 mètres collecté à des fins comparatives est remarquable, car l'échantillon andin avait une saturation en oxygène 2,6% (=un écart type) plus élevée que l'échantillon tibétain. Cela implique donc que l'hypoxie a induit un moindre stress à la même altitude (57).

Il est à noter que les résultats de l'échantillon éthiopien à 3530 mètres ont une saturation en oxygène moyenne équivalente aux valeurs normales atteintes au niveau de la mer. Cela implique qu'assez d'oxygène est transféré au sang artériel évitant l'hypoxémie malgré l'hypoxie à cette altitude (58).

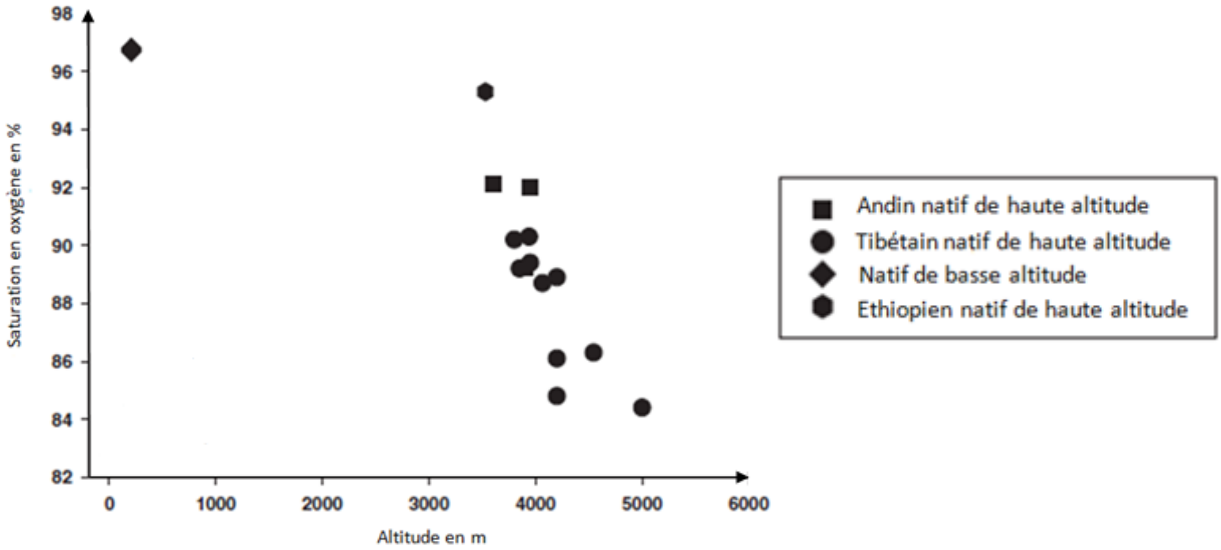

Figure 8 : Saturation en oxygène en fonction de l'altitude pour les populations natives de basse altitude, les tibétains, les andins et les éthiopiens [d'après (32)].

La [Hb] et la SaO_2 déterminent à elles deux la teneur en oxygène du sang artériel. Le tableau V compare 3 échantillons de haute altitude avec une valeur référence au niveau de la mer afin de résumer les 3 schémas d'adaptation.

Tableau V : Trois motifs d'adaptation des populations natives de haute altitude [d'après (32)].

	Saturation en O_2 en %	**Concentration en Hb en g/dL (chez l'adulte masculin)**	**Teneur en O2 au niveau artériel**	**Hypoxémie artérielle**	**Erythrocytose**
Niveau de la mer	97	15,3	21	Aucune	Aucune
Ethiopie (3530m)	95	15,6	21	Aucune	Aucune
Tibet (4000m)	89	15,8	19	Présente	Aucune
Bolivie (4000m)	92	19,1	24	Présente	Présente

La ventilation au repos plus élevée des tibétains, tout comme leur HVR semble plus efficace pour compenser l'hypoxie ambiante. Cela a été évalué en mesurant la SaO_2. Contrairement à ce qui était attendu, les tibétains ont une SaO_2 plus basse que les boliviens Aymara de la même altitude et exposés au même stress hypoxique (figure 9). Les Aymara sont une ethnie vivant depuis des siècles, originaires de Bolivie, ils se sont au fil du temps répartis au Pérou, Chili ainsi qu'en Argentine (31).

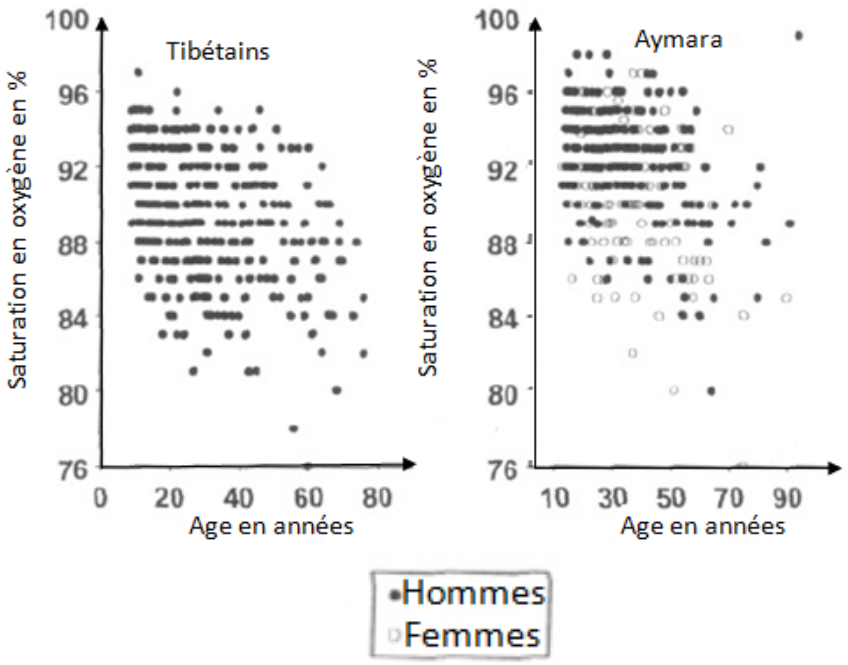

Figure 9 : Saturation en oxygène d'un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000 m [d'après (59)].

La moyenne de SaO_2 des tibétains était de 89%, et celle des andins de 92% (57).

La Figure 10 met les données de SaO_2 dans un contexte plus large en comparant avec les valeurs moyennes de SaO_2 des natifs et résidents à long terme aux mêmes altitudes. Jusqu'à 4000m, les andins ont une plus grande SaO_2 que les tibétains. Au-dessus de 4000m, c'est l'inverse. Plus de données sont nécessaires pour les échantillons au-delà de 4000m afin de déterminer si l'inversion est réelle (58). La présence de variation génétique et d'un gène majeur pour la SaO_2 dans l'échantillon tibétain décrit dans la figure 9 et son absence dans l'échantillon andin montre que les tibétains ont un allèle absent chez les andins. L'étude comparative de l'échantillon andin montre une SaO_2 plus élevée et moins de différence génétique ce qui peut suggérer que sélection naturelle a agi pour favoriser l'allèle avec une moyenne génotypique élevée.

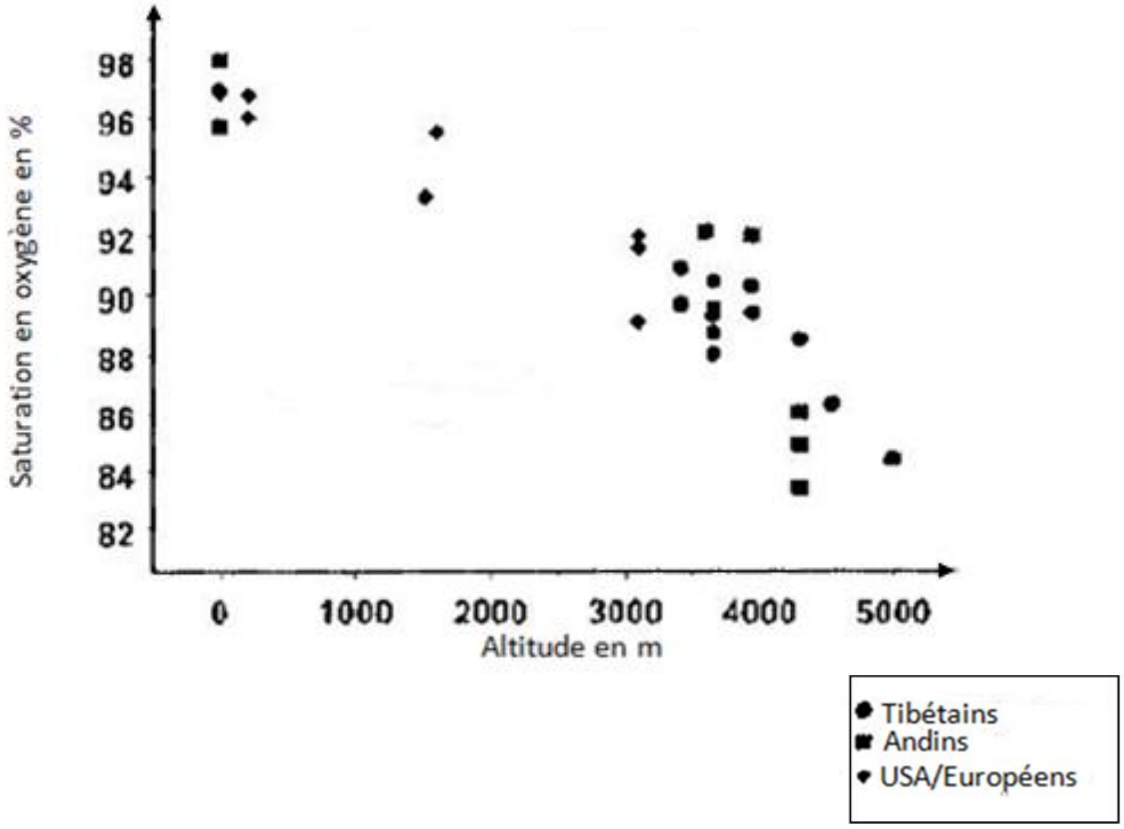

Figure 10 : Saturation moyenne en oxygène à différentes altitudes dans un échantillon de natifs ou résidant à long terme avec une moyenne d'âge de 10 à 50 ans, mesurée par oxymétrie de pouls [d'après (59)].

2.4 Comparaison de la [Hb]

Le schéma andin classique est caractérisé par une [Hb] élevée, une saturation en oxygène basse ainsi qu'un sang artériel contenant 16% d'O_2 en plus par rapport aux valeurs de références du niveau de la mer.

La plus basse SaO_2 des tibétains pourrait être compensée par une plus grande [Hb] pour arriver à la même teneur en oxygène artériel. Cependant, les tibétains ont une plus basse [Hb] que les andins. Par exemple, les hommes tibétains ont une [Hb] moyenne de 15,6 mg/dL, tandis que celle des hommes andins est de 19,2 mg/dL (32). L'héritabilité de l'[Hb] est de 64% pour l'échantillon tibétain, et des 89% pour l'échantillon andin.

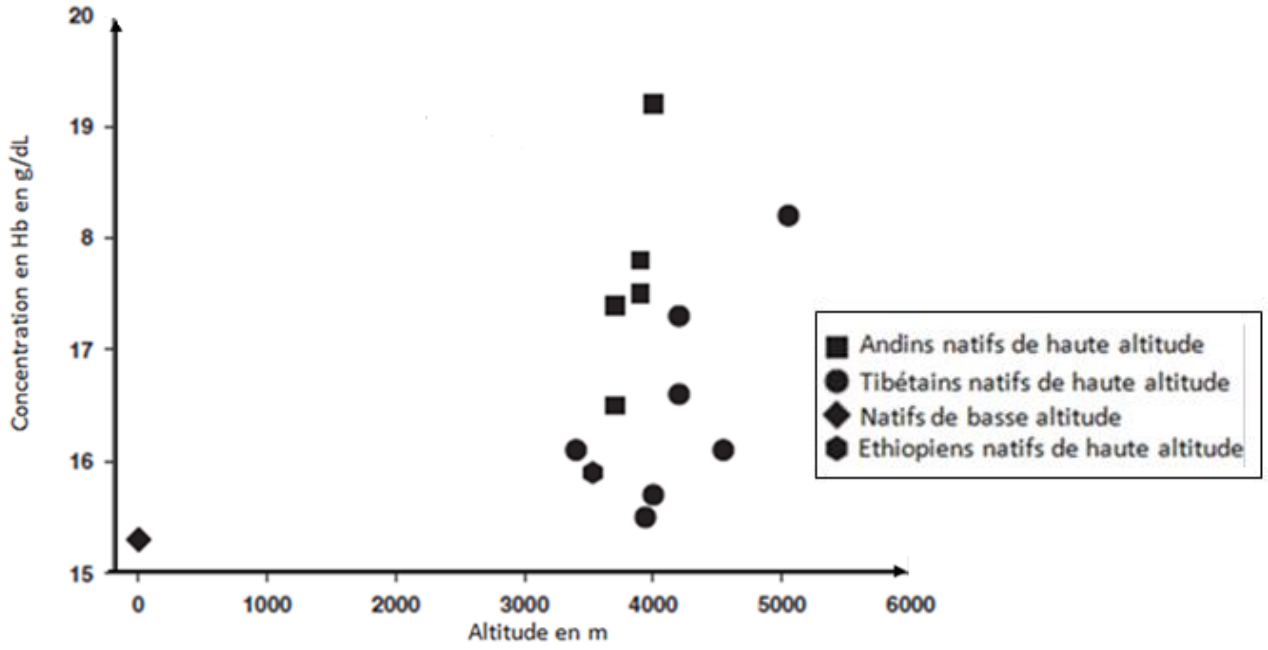

Figure 11 : Concentration en Hb en fonction de l'altitude pour les populations natives de basse altitude, les tibétains, les andins et les éthiopiens [d'après (32)].

La figure 12 résume la moyenne des [Hb] pour des hommes adultes natifs et résidant depuis longtemps à différentes altitudes. Les Boliviens Aymara de haute altitude ont une plus grande [Hb]. En effet, les valeurs moyennes de [Hb] des tibétains diffèrent peu de la moyenne au niveau de la mer à une altitude de 4000 mètres. L'échantillon tibétain au-dessus de 4500 m lui a bien une augmentation de [Hb] démontrant la capacité à répondre à un stimulus hypoxique suffisamment sévère.

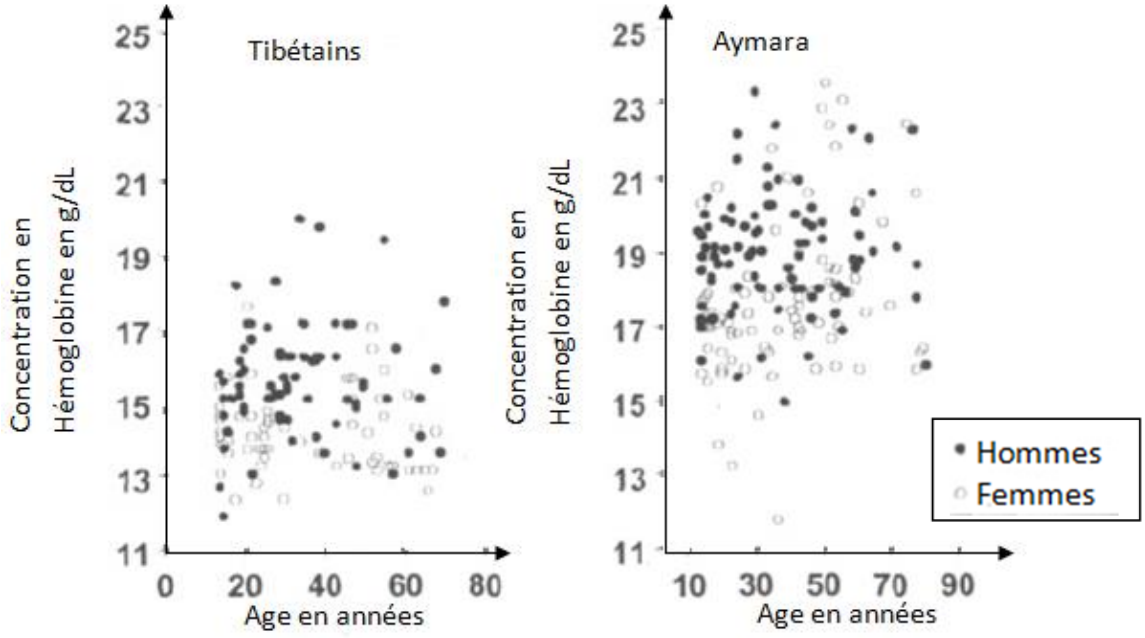

Figure 12 : Concentration en Hb d'un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000 m [d'après (59)].

La combinaison de [Hb] normale des tibétains avec celle du niveau de la mer, ainsi que la présence de variations génétiques dans les populations tibétaines et du niveau de la mer, suggèrent que la stabilisation de la sélection naturelle a permis de maintenir les variations génétiques dans la population tibétaine. La combinaison de la haute [Hb] chez les andins Aymara et de variation génétique chez les andins et les populations du niveau de la mer suggèrent que la sélection dirigée a permis d'accroître la fréquence des allèles avec une moyenne génotypique élevée.

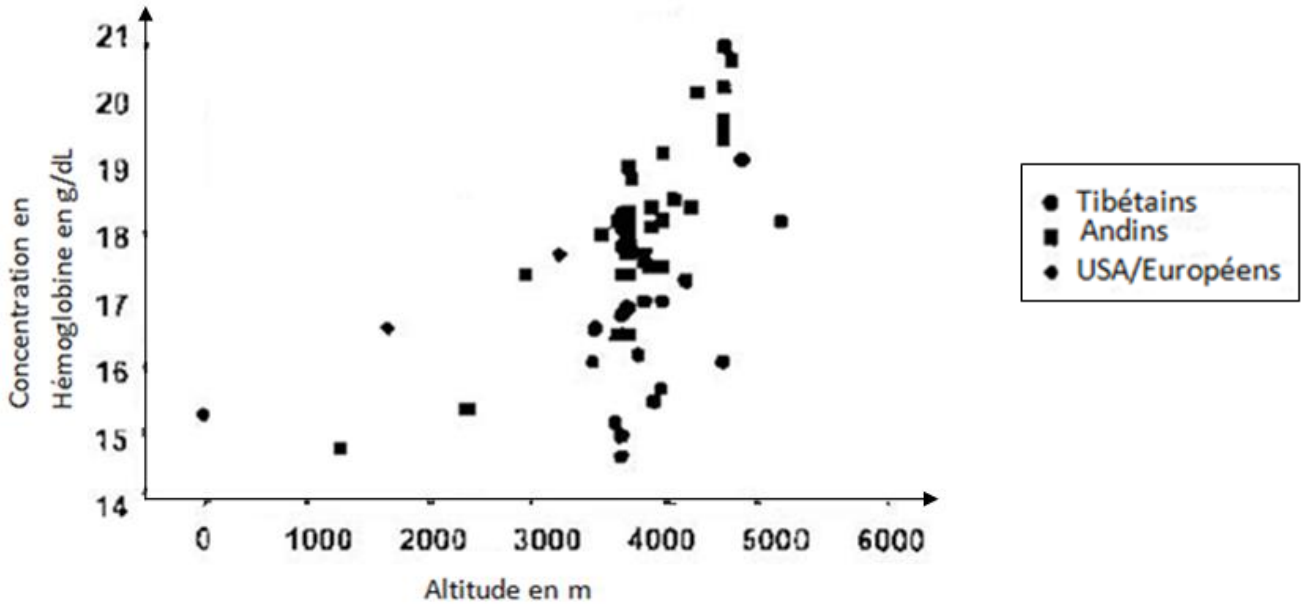

Figure 13: Concentration moyenne en hémoglobine à différentes altitudes d'un échantillon de 10 natifs ou plus résidant à long terme masculins avec un âge de 15 ans ou plus [d'après (59)].

Le schéma tibétain classique est caractérisé par essentiellement une [Hb] similaire au niveau de la mer jusqu'aux très hautes altitudes, une saturation en oxygène très basse, et un sang artériel contenant 10% d'oxygène en moins par rapport aux valeurs références du niveau de la mer (59) (Figure 13).

Enfin, le schéma éthiopien représenté par une seule étude se distingue par la [Hb], de SaO_2 et de sang artériel contenant de l'O_2, très proche des valeurs retrouvées chez les populations en bonne santé résidant au niveau de la mer. Considérant ces mesures provenant d'une seule étude, les résultats de l'échantillon éthiopien sont les mêmes que les échantillons ne vivant pas à haute altitude (41).

2.5 Comparaison de la ventilation au repos

Une ventilation au repos élevée est caractéristique des tibétains, mais pas des andins Aymara. Le nuage de points de la figure 14 compare les tibétains et les andins sur la base de la ventilation au repos pour les hommes et femmes de l'adolescent jusqu'aux personnes âgées. La ventilation au repos des tibétains est approximativement 50% plus élevée que celle des andins.

Par exemple, un homme tibétain a une ventilation au repos moyenne de 19,7L/min alors qu'un andin a pour le même paramètre une valeur de 13,4L/min (58).

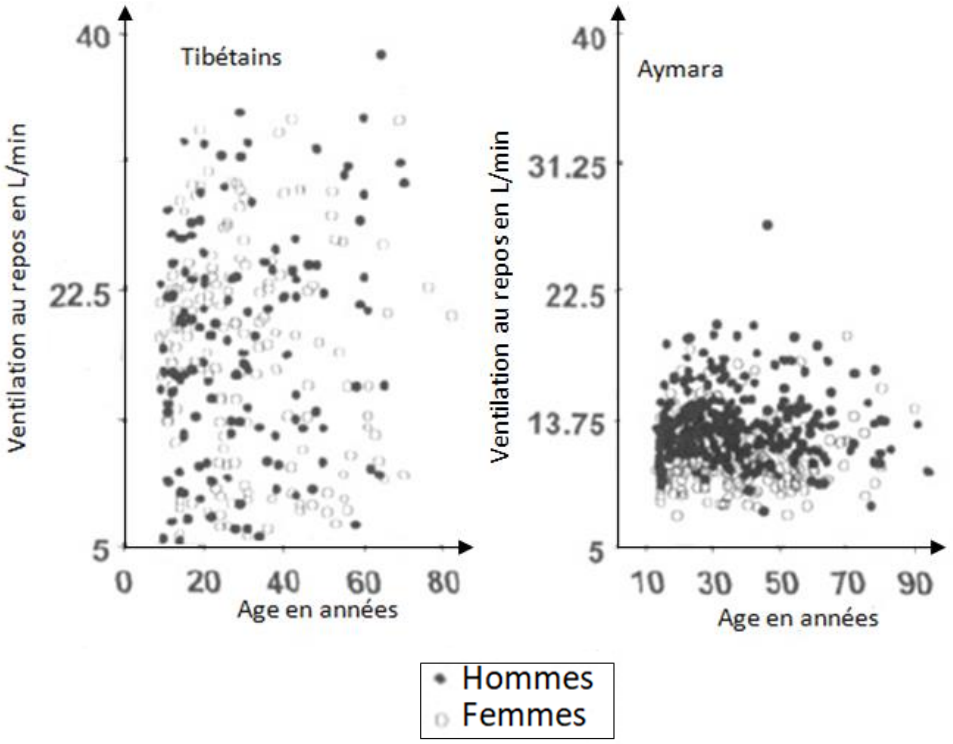

Figure 14 : ventilation de repos dans un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000m [d'après (59)].

Une différence aussi frappante dans les valeurs moyennes d'un trait quantitatif mesuré sur des gens sains est habituellement interprétée comme une différence génétique. Il faut cependant garder en tête que ces bases génétiques ne sont pas identifiées clairement, et que ces bases sont influencées par des facteurs individuels et liés à l'environnement. L'approche génétique quantitative pour analyser ces caractéristiques consiste à partitionner la variance en contributions par diverses sources, y compris des covariables tels que l'âge et le sexe, les environnements domestiques partagés, les différences environnementales aléatoires entre les individus et celles dues aux relations génétiques entre les individus de l'échantillon. Une différence génétique significative est donc retrouvée sur la ventilation au repos des tibétains mais pas des andins. L'héritabilité sur ce trait des tibétains est de 0.32, ou 32% alors qu'il n'y a aucune héritabilité significative chez les andins. C'est une preuve indirecte des différences génétiques entre les populations. L'échantillon tibétain semble avoir des allèles qui peuvent varier, qui ne sont pas du tout présents dans l'échantillon andin.

Ces 2 échantillons sont à mettre dans une perspective plus large, en comparant avec des échantillons de ventilations au repos moyennes sur des natifs et des résidents de longue durée à une certaine altitude (figure 15). Les échantillons US et européens représentent une population sans grande exposition à la haute altitude, il y a donc peu d'opportunité pour que la sélection naturelle agisse pour augmenter la réponse adaptative. En revanche, le plateau tibétain semble habité depuis 7000 ans et le plateau andin, 11000 ans (57).

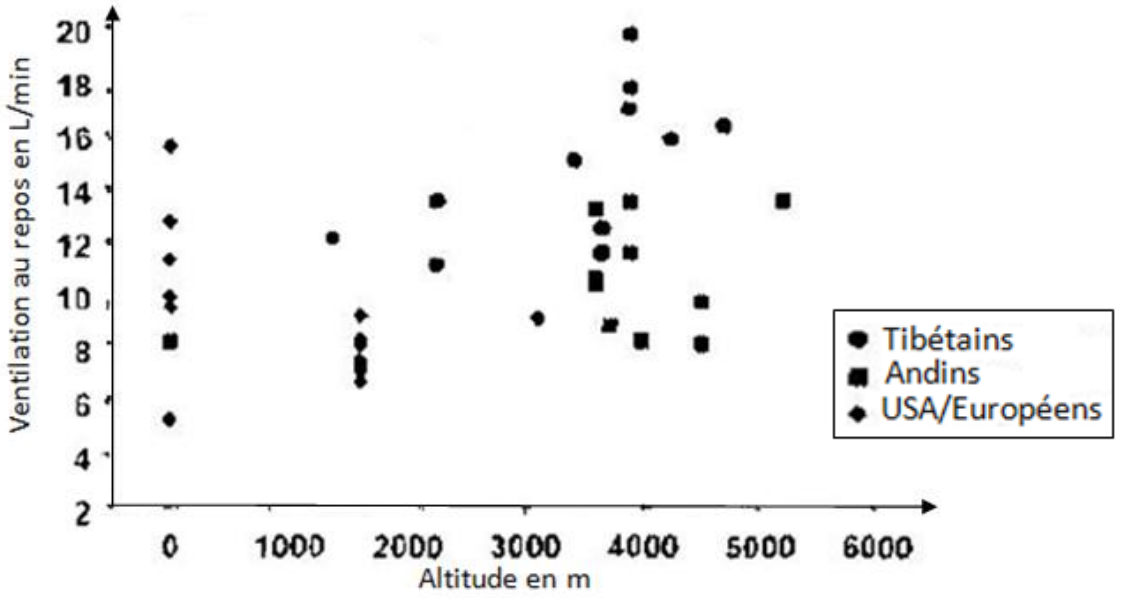

Figure 15 : Ventilation de repos à différentes altitudes pour des échantillons de 10 natifs ou plus résidents à long terme, avec un âge de 10 ans ou plus [d'après (59)].

Nous pouvons donc en conclure que la sélection naturelle a eu l'opportunité d'agir sur ces deux populations pour augmenter l'adaptation au long cours à l'hypoxie. En comparant aux natifs du niveau de la mer, les tibétains ont en général une plus haute ventilation au repos, tandis que les andins ont les mêmes valeurs sur ce trait. Les tibétains s'écartent grandement du phénotype des habitants du niveau de la mer contrairement aux andins. La combinaison de la haute ventilation au repos chez les tibétains et la présence de variation génétique dans cette population suggèrent que la sélection naturelle a augmenté la fréquence des allèles générant la haute ventilation au repos. La similarité entre les andins et les natifs du niveau de la mer, ainsi que l'absence de variation génétique chez les andins suggèrent l'absence d'action par la sélection naturelle car il n'y avait aucun facteur héréditaire sur lequel agir.

2.6 Comparaison de la réponse ventilatoire à l'hypoxie

Le contraste retrouvé entre les populations tibétaines et andines sur la ventilation au repos suggère des différences dans le contrôle physiologique de la ventilation. Cette hypothèse a été abordée en mesurant la réponse ventilatoire à l'hypoxie (HVR pour hypoxic ventilatory response). Le nuage de points en figure 16 compare donc la HVR pour un échantillon tibétain et andin. La HVR tibétaine était presque le double que celle des boliviens Aymara. Par exemple, la perte de 10% de la saturation en oxygène de l'Hb artérielle, se traduit par une augmentation moyenne de 9,3 L/min de la ventilation des tibétains, alors qu'elle n'augmente que de 4,5L/min pour les andins. Il y a donc une différence génétique significative dans les 2 échantillons, tandis qu'une plus grosse proportion de la différence de HVR était attribuable à des facteurs génétiques dans l'échantillon tibétain (h^2 = 35%) par rapport à l'échantillon andin (h^2 = 22%) (58).

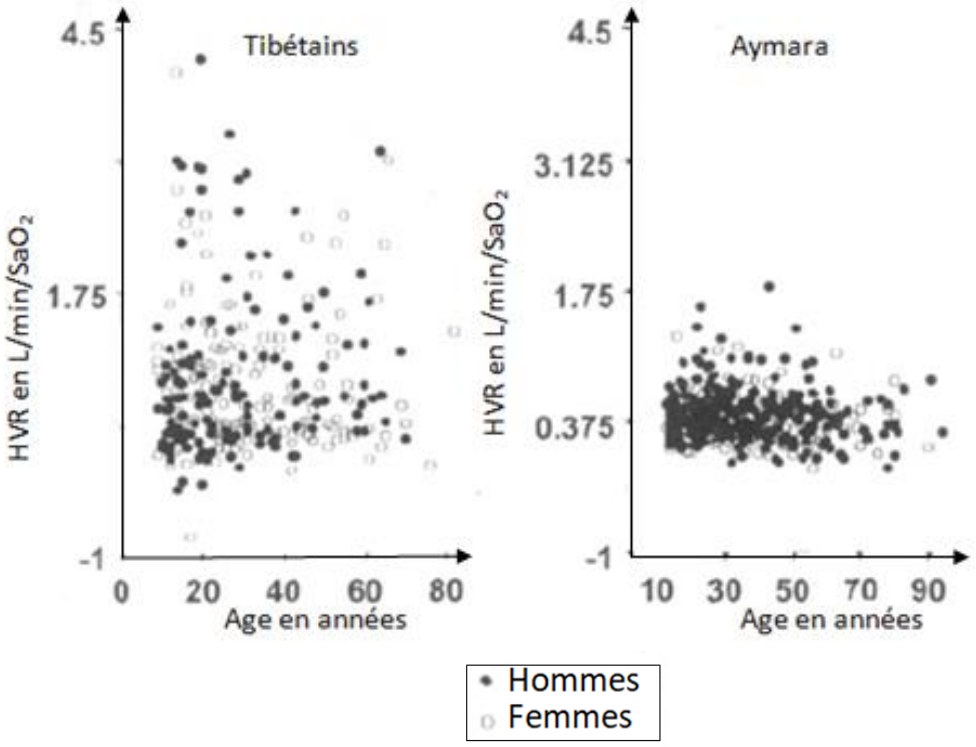

Figure 16 : Réponse ventilatoire à l'hypoxie dans un échantillon tibétain et Aymara résidant à 4000 m [d'après (59)].

En comparant ces moyennes des 2 échantillons avec les valeurs moyennes publiées de l'HVR mesurées chez des natifs ou des résidents depuis de longues périodes sur les mêmes plages d'altitude, cela révèle que les HVR tibétains sont globalement dans la moyenne des HVR des natifs du niveau de la mer, alors que celle des andins est très basse ou en-dessous de ces mêmes moyennes (Figure 17). La combinaison des valeurs normales de HVR tibétains en comparaison de celles du niveau de la mer, l'existence d'une différence génétique tibétaine suggèrent que la sélection naturelle a pu concourir à maintenir une différence génétique dans l'échantillon tibétain. La très basse HVR des andins et leur relativement basse variance génétique suggèrent que les variations génétiques ont été perdues dans la population andine, peut-être en raison de la sélection naturelle ou de la dérive génétique.

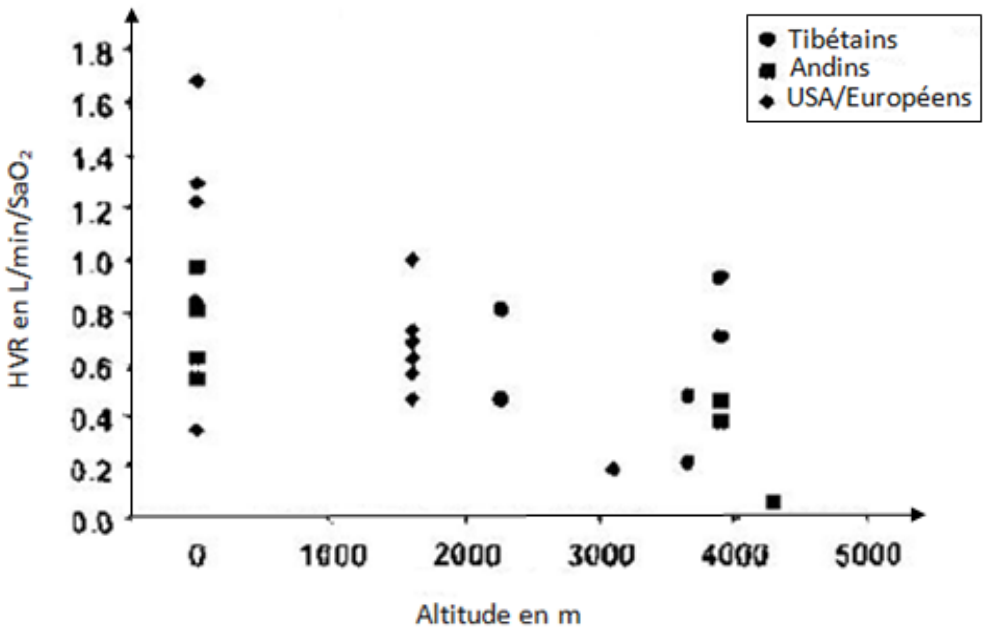

Figure 17 : HVR moyen pour des échantillons de 10 natifs ou plus résidant à long terme avec un âge de 10 ans ou plus [d'après (59)].

2.7 Conséquences fonctionnelles

Il faut se demander s'il y a des conséquences fonctionnelles de ces différences entre les populations qui peuvent influencer la survie et la reproduction dans le milieu de haute altitude. Cela peut être étudié indirectement en examinant d'autres traits. Par exemple la masse de naissance a été utilisée comme index de l'efficacité de délivrance de l'oxygène maternel au fœtus (61). La figure 18 illustre qu'il n'y a pas de contraste cohérent sur les populations tibétaine

et andine dans la masse de naissance à ces altitudes. Cela suggère que quelles que soient les différences chez les populations, les mères permettent le même développement fœtal efficace, ce que nous observons au travers la masse de naissance (37). Ces conclusions diffèrent d'autres publications (62).

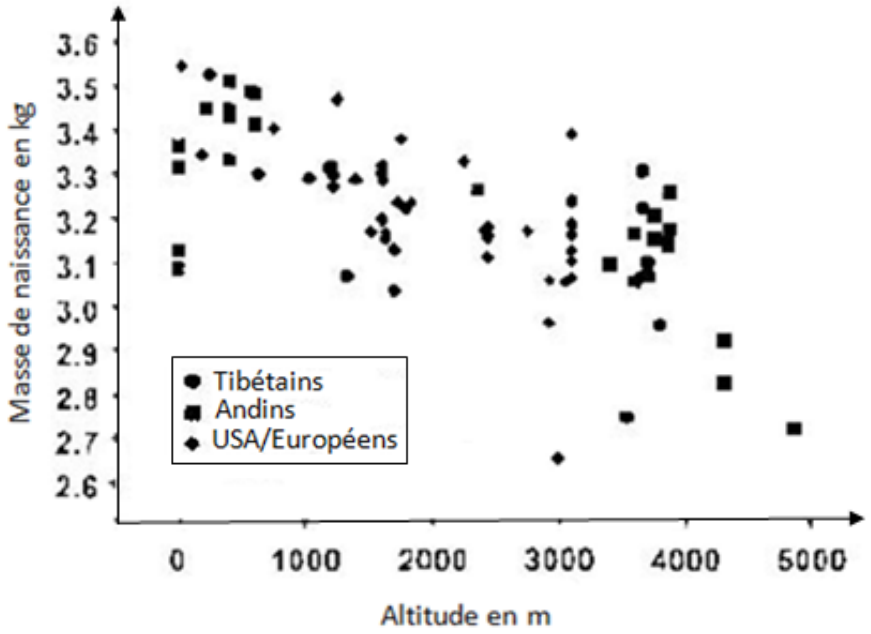

Figure 18 : Masse moyenne à la naissance à différentes altitudes selon un échantillon de 10 femmes ou plus natives ou résidant à long terme [d'après (59)].

De la même manière la VO_2 max (capacité aérobique maximale) a été utilisée comme index de l'efficacité de délivrance de l'oxygène au muscle à l'effort. La figure 19 illustre qu'il n'y a pas de contraste cohérent entre les populations dans la VO_{2max} chez l'homme mesurée à ces altitudes. Cela suggère aussi que les schémas de transport d'oxygène chez les tibétains et les andins sont aussi efficaces pour transporter l'oxygène jusqu'au muscle à l'effort. Donc ces 2 évaluations fonctionnelles n'indiquent pas qu'un schéma est meilleur que l'autre, ils seraient simplement différents (59).

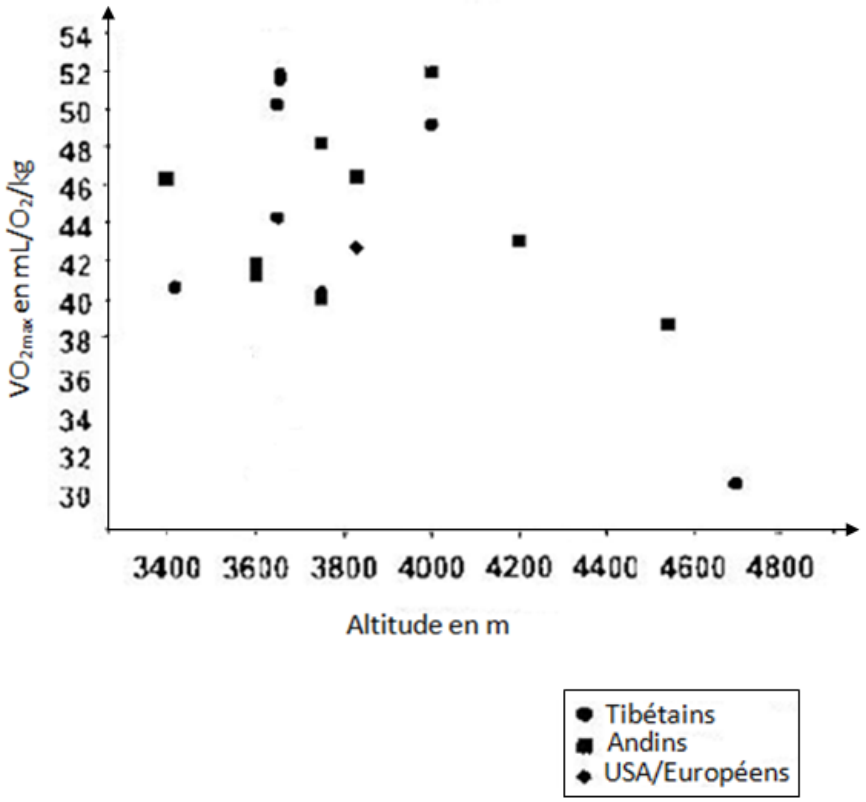

Figure 19 : VO_{2max} moyenne à différentes altitudes selon un échantillon de 5 hommes ou plus, natifs ou résidant [d'après (59)].

3. Le Mal Chronique des Montagnes MCM

3.1 Définition et épidémiologie

3.1.1 Définition

Le Mal Chronique des Montagnes aussi appelé maladie de Monge en hommage à Carlos Monge (1884-1970) ayant été un des premiers scientifiques à publier sur cette pathologie touchant les populations des Andes.

Il se définit par différents symptômes touchant les populations natives ou les personnes résidant longuement à haute altitude (> 2500 mètres). Cette maladie est définie comme le résultat d'une perte progressive ventilatoire arrivant naturellement avec l'âge et résultant d'une hypoxémie excessive et d'une polyglobulie (63).

Le MCM implique des dysfonctionnements au niveau hématologique, neurologique, cardiaque et respiratoire. A cause de la proximité des symptômes avec d'autres maladies plus classiques, le diagnostic peut être complexe et retardé (2). L'hypoventilation centrale par perte de la sensibilité des chémorécepteurs associés à l'hypoxie cérébrale chronique ont été proposés comme cause principale du MCM. Des facteurs de risques sont étudiés comme l'âge, les maladies respiratoires, le surpoids. Le principal signe clinique reste l'érythrocytose excessive. L'hypertension pulmonaire peut apparaître dans les premiers stades de la maladie et est presque toujours présente dans les stades avancés. Les premiers traitements restent la descente d'altitude ainsi que la phlébotomie mais d'autres traitements ont été étudiés (63).

Les personnes avec une pathologie respiratoire chronique, ou avec une maladie chronique sous-jacente aggravant l'hypoxémie ne rentrent pas dans la définition de la Maladie de Monge.

Nous détaillerons suite à cette définition l'épidémiologie, les signes cliniques ainsi que la physiopathologie pour enfin arriver sur le diagnostic clinique et biologique.

3.1.2 Epidémiologie

La prévalence du MCM présente une importante variabilité suivant les populations de haute altitude concernées. En considérant la même altitude et les mêmes critères diagnostics (détaillés dans la partie 3.3), il peut être attribué une différence génétique entre les différentes populations (Andes, Tibet et Afrique). Différents groupes ethniques ont occupé des environnements de haute altitude à différents moments dans l'histoire de l'Humanité, et ont donc eu différentes périodes d'adaptation à l'hypoxie chronique. Les populations s'étant établies depuis plus longtemps semblent les mieux adaptées (tibétains et africains en comparaisons aux habitants des Andes et immigrants Han (10). Cette adaptation est retrouvée notamment par une concentration en Hémoglobine inférieure, et une moins grande prévalence d'érythrocytose excessive et de MCM. La plus basse prévalence est retrouvée chez les tibétains de Qinghai avec une prévalence de 1,21% alors que les immigrants Han sont à 5,6% dans cette même ville (64). Dans les Andes la prévalence du MCM a été évaluée dans 3 différentes villes : Puno, Cerro de Pasco et La Paz. A Puno (3800 mètres) la prévalence est de 6% (65) et à La Paz (3600 mètres) elle est de 5,2% (66). Les plus grandes valeurs ont été retrouvées à Cerro de Pasco où la prévalence est de 15,4% pour les hommes de 30 à 39 ans et monte à 33% pour les hommes de plus de 60 ans (67). L'âge apparaît donc comme un facteur très important dans le développement de cette maladie.

Un autre facteur important semble être l'altitude : plus l'altitude augmente, plus la prévalence augmente. Sur les parties les plus basses du plateau tibétain, (2250-2980 mètres), on retrouve une prévalence de 1,05%, puis entre 3128 et 3980 mètres, elle augmente à 3,75%. Enfin entre 4000 et 5226 mètres les valeurs de la prévalence atteignent 11,83% (64).

3.1.3 Facteurs de risques

Il est admis que différents facteurs de risques sont liés au MCM. Des antécédents de problèmes respiratoires liés à l'hypoxie et l'hypoventilation, apnée du sommeil, un âge avancé, le fait d'être un homme, la ménopause ou encore un surpoids sont des facteurs de risques reconnus.

Bien entendu, la génétique a un rôle prépondérant dans le MCM chez les populations de haute altitude. Les probabilités de développer la maladie sont plus grandes avec un historique familial de la maladie et avec une réponse respiratoire réduite à l'hypoxie. En l'absence d'autres problèmes de santé, la prévalence du MCM varie considérablement avec l'âge et le genre. Une plus grande prévalence est retrouvée chez les hommes que chez les femmes et chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées (68).

3.1.3.1 Ménopause

Il est possible que les femmes non ménopausées aient une « protection » contre le développement d'une érythrocytose excessive grâce à un rôle des hormones féminines sur la ventilation et par les menstruations ayant le rôle de phlébotomies naturelles régulières (69).

3.1.3.2 Age

Une augmentation de la prévalence est bien-sûr liée à l'âge (67). A Cerro de Pasco au Pérou, la prévalence du MCM parmi les adultes jeunes (20 à 29 ans) est de 7%, mais elle peut atteindre 33% chez les hommes de plus de 60 ans. L'effet de l'âge sur l'hématocrite peut être associé à une réduction dépendante de l'âge de la ventilation et en conséquence une accentuation de l'hypoxémie au niveau artériel (70).

3.1.3.3 Sommeil

L'hypoxémie nocturne peut être considérée comme un facteur de risque. Les personnes atteintes du MCM passent une plus grande partie de leur temps de sommeil avec une saturation inférieure à 80% en comparaison des mêmes populations en pleine santé (71-72))

Toutefois, il y a encore une controverse pour savoir si cette augmentation d'hypoxémie n'est pas liée à des troubles respiratoires du sommeil.

3.1.3.4 Poids

Enfin, il y a une plus grande prévalence chez les personnes avec un surpoids et une obésité (BMI>25kg/m^2) (19-65-67).

3.2 Physiopathologie

3.2.1 Généralités sur la physiopathologie

Quelle serait la cause de cette perte d'adaptation ou « mal adaptation » ? Une diminution de la réponse ventilatoire due à l'hypoxie semble le plus probable. Toutefois, cette réponse ventilatoire « limitée » est aussi présente chez les jeunes natifs de haute altitude qui eux ne développent que très rarement un MCM. Cette diminution de réponse ventilatoire ne peut donc pas être la cause principale du MCM mais une composante. Les facteurs aggravants possibles de l'hypoventilation menant au MCM sont : le vieillissement naturel qui affecte le contrôle central de la ventilation, la compliance pulmonaire (la capacité du poumon à modifier son volume selon la pression qu'il subit) ou encore l'hypoventilation durant certaines phases du sommeil (19-63).

L'exposition chronique à l'hypoxie est admise comme la cause première du MCM. Toutefois les mécanismes fondamentaux de la physiopathologie du MCM sont encore flous. La perte de l'acclimatation ventilatoire à l'hypoxie d'altitude menant à une hypoventilation centrale a été proposée comme le mécanisme principal expliquant l'accentuation de l'hypoxémie la réponse érythropoïetique excessive (EE) en conséquence (73).

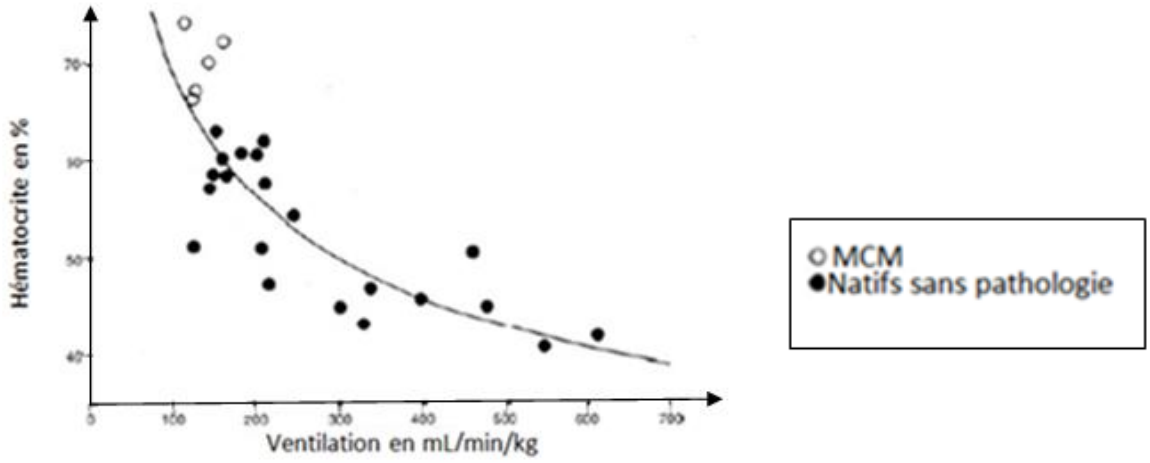

Figure 20 : Relation entre l'hématocrite et la ventilation pulmonaire sur des andins natifs de haute altitude et des patients souffrant du MCM à 4500m [d'après (19)].

La relation entre la SaO_2, l'Hb et l'EPO n'est pas claire. Contrairement à ce que l'on attendait, il n'y a pas de corrélation entre l'EPO, la SaO_2 ou l'Hb chez les patients MCM. Ce manque de lien est le résultat de l'existence de 2 sous-groupes de patients MCM (19) :

- Un avec des valeurs normales d'EPO, équivalents à des natifs de haute altitude en pleine santé
- Un autre avec des valeurs d'EPO élevées

Récemment, cette absence de lien a été remise en question en mettant en avant le concept de disponibilité de l'EPO à la place de celui de concentration d'EPO (74). Le ratio d'EPO dans le sang par rapport à ces récepteurs solubles (sEPOR) et antagonistes endogènes de l'action de l'EPO, représente un index de la disponibilité de l'EPO circulant. Un niveau de sEPOR plus bas et des ratios EPO/sEPOR plus élevés montrent une bonne corrélation avec l'Hb durant le jour et la nuit (74). Une autre explication récente consiste à dire que le manque de lien entre l'EPO circulant et l'Hb dans le MCM serait lié à une hausse locale de la production d'EPO dans la moelle osseuse, sans augmentation de la concentration plasmatique en EPO (75). La variabilité significative dans les causes apparentes d'EE et de MCM suggère que l'origine de la maladie est multiple à différents niveaux et donc que le MCM a plusieurs étiologies). Certains patients développent une hypoxémie sévère due à une dépression ventilatoire évidente durant le jour ou la nuit et déclenchant alors une production excessive d'érythrocytes. D'autres patients

développent une EE avec une hypoxémie modérée mais une augmentation de la disponibilité de l'EPO plasmatique ou de la production locale d'EPO (19).

3.2.2 Implication des chémorécepteurs

Les principaux chémorécepteurs périphériques chez les mammifères sont situés dans le corpuscule (ou glomus) carotidien à la bifurcation des artères carotides (Figure 21). Ces structures sont hautement vascularisées et ont un débit sanguin élevé pour leur taille (19). Ces chémorécepteurs stimulent la ventilation s'ils détectent une hypoxie. Néanmoins, en cas de séjour prolongé à haute altitude, cette réponse ventilatoire à l'hypoxie apparaît comme atténuée chez l'Homme.

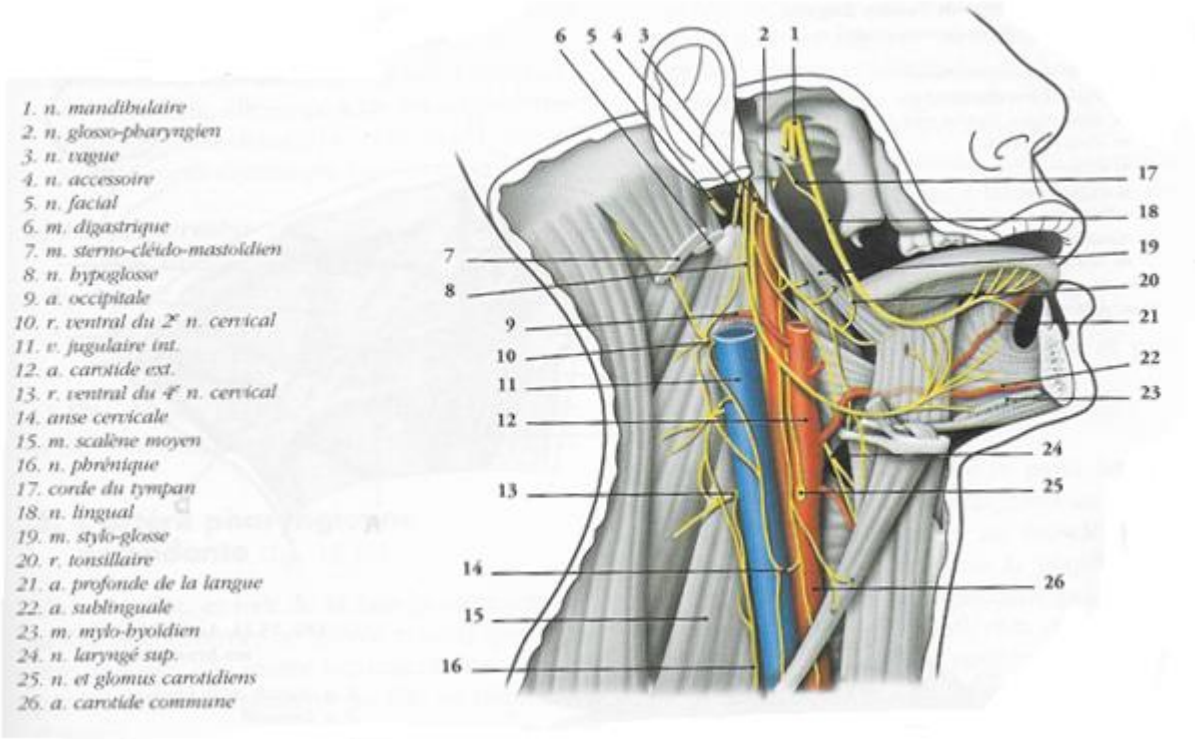

Figure 21 : Vue latérale de la region cervicale (76). Le glomus carotidien est légendé en 25.

Le MCM a été associé à une réponse ventilatoire limitée à l'hypoxie, mais il n'y a pas de preuve d'une perturbation dans la structure ou la fonction des corpuscules carotidiens comme cause de l'hypoventilation. Pour mieux comprendre ces chémorécepteurs et leur rôle, des études avec une exposition accrue à l'hypoxie à court terme ont été effectuées. Cela reste une exposition courte, donc loin d'être proche du développement du MCM qui se fait au long cours. Un protocole évaluant la réponse ventilatoire hypoxique aigüe immédiate à une hypoxie de 6-7 minutes a donc été mis en place. Un autre protocole évaluait la baisse de réponse à l'hypoxie

sur une durée de 15-20 minutes. C'est l'atténuation de la réponse ventilatoire initiale après quelques minutes qui est intéressante. La réponse ventilatoire aigüe à l'hypoxie reflète le contrôle périphérique sur la respiration alors que l'atténuation de la réponse ventilatoire répondrait à des mécanismes liés au contrôle central, même si ce point reste débattu (77).

Quand les natifs de haute altitude et les individus souffrant du MCM sont exposés à une hypoxie aigüe, d'une PO_2 d'expiration de 100 mmHg à 45 ou 34 mmHg (1 Torr = 1 mmHg), les valeurs moyennes de la diminution de réponse à l'hypoxie ventilatoire aigüe pour ces 2 catégories de sujets sont donc le tiers de la valeur des PO_2 d'expiration pour un sujet normal au niveau de la mer. Les sujets natifs de haute altitude et souffrant du MCM n'ont pas de différences significatives dans leur réponse ici.

Dans l'ensemble, ces études montrent que l'hypoventilation peut venir d'autres causes que la diminution de sensibilité des chémorécepteurs périphériques à l'hypoxie ou que cette diminution de sensibilité est limitée (19-77).

Les cellules des chémorécepteurs centraux répondent principalement au CO_2 et au ions H^+. Au niveau de la mer, la sensibilité au CO_2 dans des conditions de normoxie est approximativement de 1,7L/min/mmHg. En hyperoxie ces valeurs montent de 2,5 à 2,75L/min/mmHg et en hypoxie avec une $PETO_2$ de 50 mmHG (La $PETO_2$ reflète la valeur de la pression alvéolaire en O_2 à l'expiration) de 4,1 à 4,4L/min/mmHg. L'effet d'hypoxie sur la sensibilité globale au CO_2 est supérieur chez les natifs de haute altitude par rapport aux sujets classiques vivant au niveau de la mer ou souffrant du MCM (78). La sensibilité périphérique des chémorécepteurs au CO2 des natifs de haute altitude est meilleure que celles des sujets vivant au niveau de la mer. Le temps de réponse à la concentration de CO_2 dans le sang peut être mesuré au niveau central ou périphérique. Au niveau périphérique la réponse est similaire pour les populations natives de haute altitude et celles du niveau de la mer. Cependant, la réponse centrale elle, est plus lente chez les natifs de haute altitude et encore plus lente chez les sujets souffrant de MCM. La lenteur dans le chémoréflexe central est liée à l'effet tampon du plasma dans lequel les chémorécepteurs centraux sont immergés. Le temps de réponse dépend du débit cérébral par unité de volume de tissu cérébral et de la relation entre capacités tampons par rapport au CO_2 du sang et du cerveau. Bien que le débit sanguin cérébral soit moins élevé chez les natifs de haute altitude, la capacité de dissociation de l'oxyHb semble relativement protégée par l'hématocrite élevé chez ces mêmes populations. L'augmentation d'hématocrite augmente l'effet tampon sur les ions H^+ mais le débit de plasma est réduit. Par conséquent, l'augmentation de bicarbonate dans le sang est aussi réduite. Une analyse quantitative sur ces

facteurs révèle une réduction relative de l'échange de CO_2 au cerveau en réponse au changement de PCO_2 dans le sang artériel. Globalement, cela semble montrer que les sujets souffrant du MCM ont modifié la réponse des chémorécepteurs centraux au CO_2 pour s'approcher des valeurs du $PETCO_2$ retrouvées chez des sujets vivant au niveau de la mer, ainsi pour être autour de valeurs de $PETCO_2$ plus grandes que celles retrouvées à haute altitude (78). Certains articles ont montré que chez les patients souffrant de MCM ont des valeurs de $PETCO_2$, HCO_3-, et de pH proches des valeurs retrouvées pour des sujets vivant au niveau de la mer (79).

3.2.3 Erythrocytose excessive

L'érythrocytose excessive est une polyglobulie touchant les globules rouges. Elle se définit par une concentration en Hémoglobine supérieure à 21g/dL chez l'homme et 18g/dL chez la femme. Les hématies sont morphologiquement normales, mais présentes en trop grande quantité. Cette polyglobulie entraîne une augmentation du volume sanguine et de la viscosité du sang (80).

Cette pathologie se retrouve aussi chez des personnes ayant une mutation sur une kinase impliquée dans la transduction du signal de l'EPO, cette kinase est la Janus Kinase 2 (JAK2). Cette polyglobulie est primaire et est connue sous le nom de maladie de Vaquez. Une polyglobulie secondaire peut exister dans certains cas que nous ne détaillerons pas ici (80).

Les mécanismes de l'association entre l'érythrocytose excessive, les paramètres cardio-vasculaires et les risques cardio-vasculaires sont encore flous, mais certaines explications ont été suggérées.

Elles incluent l'impact d'une viscosité sanguine élevée secondaire à l'EE sur différentes fonctions cardio-vasculaires, facteurs de risques cardio-vasculaires, étant donné le rôle majeur de la numération des globules rouges dans la viscosité sanguine tout comme cela a un effet ainsi que l'effet d'une hypoxémie sévère sur ces paramètres et sur l'activité du système nerveux sympathique (81-82).

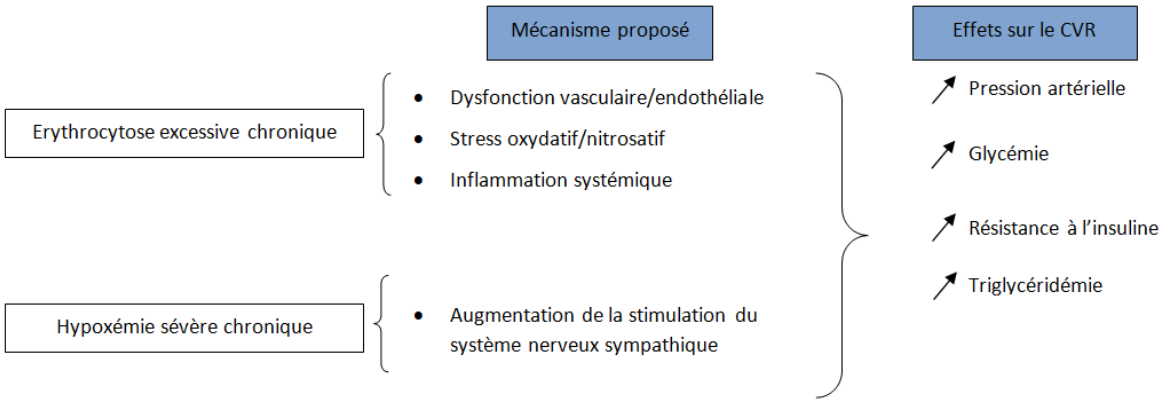

Figure 22 : Mécanismes proposés à propos de l'association entre EE et CVR [d'après (83)].

L'augmentation de la [Hb] a longtemps été considérée comme bénéfique à haute altitude grâce à l'augmentation du transport d'oxygène dans le sang qu'elle implique, compensant la diminution de la SaO_2. L'augmentation de [Hb] doit agir pour maintenir le transport d'oxygène dans les tissus, réduisant ainsi le besoin d'augmenter le débit cardiaque chez les sujets en hypoxie. Ce concept a été remis en question car avec une SaO_2 (basse PO_2), l'augmentation [Hb] serait bénéfique jusqu'à un certain point, et donc seule une augmentation modérée de la [Hb] serait utile pour le transport de l'O_2. Au-delà d'un certain seuil, la [Hb] devient donc délétère. L'exemple parfait est le MCM dans lequel malgré une teneur en O_2 sanguin élevé, ils souffrent d'hypoxémie. Il a été suggéré qu'au-delà d'une certaine valeur de [Hb], l'érythrocytose n'est pas bénéfique à cause de l'augmentation de la viscosité et de l'augmentation de volume sanguin qu'elle entraîne ce qui mène à des symptômes congestifs (78).

Ces changements au niveau sanguin affectent le flux du sang au niveau pulmonaire et le lien entre la perfusion/ventilation pulmonaire entraînant une altération des échanges gazeux. Cela amène à une hypoxémie artérielle qui stimule encore davantage l'érythropoïèse. Le cercle vicieux est donc enclenché. Certaines études montrent cependant après une phlébotomie ou une hémodilution une amélioration de l'oxygénation du sang et une réduction des symptômes. Nous en reparlerons dans la partie 3 à propos des traitements. Reeves et Leon-Velarde ont suggéré suite à des analyses sur la teneur en O_2 dans le sang à différentes valeurs de [Hb], que jusqu'à une certaine valeur seuil, l'augmentation de [Hb] épargne donc le débit cardiaque grâce au transport d'oxygène augmenté (84). Cependant lorsque l'hypoxémie devient trop sévère et les valeurs d'[Hb] trop élevées, le transport d'O_2 n'est plus efficace et le débit cardiaque doit

augmenter. Aujourd'hui la littérature montre une relativement grande variabilité sur les valeurs de débit cardiaque dans le cadre des personnes souffrant du MCM (84).

En 1959, Guyton et Richardson ont été les premiers à étudier de façon expérimentale l'effet de l'Hématocrite sur les fonctions cardiaques. Leur travail a montré que quand l'hématocrite augmente de manière isovolumique de 47% chez les chiens le débit cardiaque est drastiquement diminué de 51% et la résistance périphérique totale augmente de 50%.
L'effet sur le débit cardiaque est causé par l'augmentation de la viscosité sanguine sur la résistance veineuse et sur le retour veineux (85).

Dans le cadre du MCM, l'hypoxémie chronique mène à une érythrocytose excessive accompagnée d'une grande augmentation du volume sanguin. Ceci est quelque peu différent de ce qui a été observé chez le chien où le volume restait le même. Le débit cardiaque, la résistance périphérique et la pression systolique chez les patients souffrant de MCM restent similaires à ceux retrouvés chez des gens en bonne santé vivant à la même altitude. Des études récentes ont montré que la pression systémique des individus souffrant du MCM est légèrement plus élevée comparée à des personnes en pleine santé vivant à la même altitude. Une explication à ces résultats étonnants serait que, bien qu'une viscosité sanguine élevée ait tendance à diminuer le retour veineux, l'augmentation du volume sanguin neutraliserait cet effet. Par conséquent le débit cardiaque serait maintenu expliquant l'absence de différence entre les deux populations. L'augmentation de la résistance périphérique due à l'augmentation de viscosité du sang est probablement contrée par l'augmentation de l'élasticité de l'aorte et la vasodilatation chez les résidents de haute altitude en pleine santé. Contrairement à ce que l'on retrouve pour la pression systolique, certaines études ont trouvé une augmentation de la pression diastolique chez les personnes ayant un MCM sévère, ce qui semble refléter une augmentation du retour veineux due à l'augmentation du volume sanguin (78).
Des études sur la physiologie d'une lignée de souris transgéniques (tg6) surexprimant l'EPO ont fourni des informations sur les effets indépendants de l'hypoxie de l'EE sur le système cardio-vasculaire. Dans des conditions de normoxie, sur ce modèle, on retrouve une augmentation de 12 fois la concentration plasmatique d'EPO, une augmentation de l'Hématocrite de 85 % à 90 % ainsi qu'un volume sanguin 75% plus élevé que leurs homologues de type sauvage (86). Malgré une EE, une viscosité sanguine accrue et un volume sanguin élevé, les souris tg6 ont un débit cardiaque et une tension artérielle normaux. L'Hématocrite excessif chez ces souris entraînerait une augmentation de la résistance périphérique. Cependant, le stress accru sur l'endothélium vasculaire induirait l'expression de l'oxyde nitrique synthase endothéliale, et une production accrue de NO qui à son tour provoque

une vasodilatation neutralisant l'effet de l'augmentation de l'hématocrite sur la résistance périphérique (87). Sur le plan veineux, à cause de l'augmentation du volume sanguin, les souris tg6 ont une pression veineuse centrale plus élevée, ce qui résulte d'une élévation de la pression diastolique. Il est possible que certains mécanismes présents chez les souris tg6 soient retrouvés chez les patients souffrant du MCM. Une expression augmentée de l'oxyde nitrique synthase endothéliale dans le MCM pourrait expliquer par exemple, la résistance périphérique normale retrouvée chez les patients souffrant du MCM (78).

3.2.4 Débit sanguin

Une pression systolique similaire chez les patients souffrant du MCM et chez les natifs de haute altitude en pleine santé est souvent retrouvée. Certaines petites différences sont retrouvées dans le contrôle de ces mécanismes. Il a été montré chez les natifs de haute altitude des Andes une grande tolérance au stress orthostatique qui peut être attribuée à l'augmentation du volume sanguin et de l'hématocrite. Les patients souffrant du MCM montrent une tolérance encore plus grande au stress orthostatique mais non significativement différente. Ils répondent avec une augmentation moins importante du rythme cardiaque que les personnes en pleine santé. Cela mène à suggérer que leur réponse sympathique au stress orthostatique est moindre. Une réponse moindre de la résistance vasculaire a été associée à une moindre tolérance orthostatique (78). Toutefois, une très bonne tolérance orthostatique chez les patients souffrant du MCM suggère que d'autres mécanismes opèrent chez ces individus pour maintenir la pression sanguine (88). Il est possible que le grand volume sanguin retrouvé chez ces individus compense le manque de réponse du système sympathique. Claydon et les personnes ayant mené l'étude avec lui ont montré que la réponse de la résistance vasculaire périphérique à haute altitude au stress orthostatique a tendance à être moindre chez les personnes souffrant du MCM que chez les gens en pleine santé. Cependant, après 24 h au niveau de la mer, les groupes MCM ont une réponse significativement moindre. Ce réflexe moins efficace de vasoconstriction pourrait expliquer pourquoi malgré un plus grand volume sanguin les sujets souffrant de MCM ont une tolérance orthostatique au groupe de contrôle en pleine santé (89).

Les personnes souffrant du MCM ont aussi des différences dans l'autorégulation du débit sanguin cérébral. Ce débit est moins rapide que chez des personnes natives de haute altitude en pleine santé. Cela peut être lié à la viscosité supérieure du sang dans notre cas d'étude. L'autorégulation du débit sanguin cérébral est similaire dans les 2 groupes et leurs

valeurs similaires à ceux des résidents au niveau de la mer. Après 24 h passées au niveau de la mer, les patients MCM ont une plus grande baisse du débit sanguin cérébral avec un changement plus faible de la résistance que lorsqu'ils étaient exposés à un stress orthostatique (89). Les études sur la relation entre la résistance périphérique et la fonction des barorécepteurs de la carotide ont montré qu'en altitude, la sensibilité de la résistance vasculaire de l'avant-bras en fonction de la pression du sinus carotidien est similaire chez les patients souffrant de MCM et les sujets sains mais le « set-point », point de consigne, de valeur de la relation est significativement plus élevé chez les patients souffrant de MCM. Cette différence, toutefois disparaît au niveau de la mer. Une explication possible de ce « set point » supérieur chez les individus MCM à haute altitude et son retour à la normale au niveau de la mer peuvent être liés aux effets de l'hypoxémie sur l'activité vasomotrice sympathique (78). Il est connu que l'hypoxémie augmente l'effet du sympathique sur la couche musculaire présente au niveau vasculaire. Les patients souffrant du MCM sont normalement plus hypoxémiques, et par conséquent il est probable qu'une plus grande activation sympathique ait pu contribuer à l'altération de la fonction réflexe des barorécepteurs. Cette possibilité est en accord avec l'observation faite des niveaux de noradrénaline et d'adrénaline plus élevés chez les patients souffrant du MCM que chez les habitants en pleine santé en haute altitude et que les quantités plasmatiques de catécholamines sont réduites dans les 4 h suivant la descente des sujets au niveau de la mer (78-90).

3.2.5 Hypertension artérielle pulmonaire

Penazola et Arias-Stella (91) ont étudié les caractéristiques cardiaques et de la circulation pulmonaire des habitants des Andes et des patients souffrant de MCM sévère. Leurs recherches ont montré la présence d'hypertension artérielle pulmonaire et une hypertrophie du ventricule droit chez les personnes souffrant de MCM. Ils ont aussi démontré une relation directe entre PAP (pression artérielle pulmonaire) et la taille du ventricule droit. De plus, une artère pulmonaire plus imposante que la normale a été trouvée chez les patients. Une augmentation de la pression artérielle diastolique est retrouvée et supposée liée à la polyglobulie excessive, et une augmentation de la taille du cœur retrouvée à la radiographie pulmonaire par raopport aux habitants controlés sains de haute altitude, une caractéristique expliquée par l'augmentation de la taille des cavités cardiaques droites. Dans les cas sévères de MCM, l'ECG est anormal, le travail du cœur droit est supérieur à la normale à cause de l'hypertension pulmonaire. Les échographies cardiaques étudiant la PAP à haute altitude concordent avec les

résultats des méthodes invasives utilisées auparavant. Aujourd'hui l'échographie Doppler est préférée pour évaluer avec précision les fonctions cardio-vasculaires et la morphologie cardiaque (91). Une étude récente montre que l'aire atriale gauche est plus grande chez les natifs du niveau de la mer par rapport aux natifs de haute altitude et les patients souffrant de MCM. Cette étude montre aussi que le débit cardiaque est moindre chez les patients souffrant du MCM par rapport aux personnes natives du niveau de la mer, mais il n'y a pas de différence avec les natifs de haute altitude (92). Les fonctions systoliques ventriculaires droite et gauche, ainsi que l'afflux au niveau des valves mitrales et tricuspides sont les mêmes pour les 3 populations. L'index Tei du ventricule droit un indicateur de performance global du myocarde (calculé comme le ratio du [temps de systole-temps éjection]/temps d'éjection) est plus élevé chez les natifs de haute altitude et les patients souffrant du MCM que chez les natifs du niveau de la mer (93). Ces caractéristiques cardiaques ont été décrites chez 50 personnes souffrant du MCM, le plus grand échantillon étudié à 4300 mètres. Les patients avaient en moyenne une [Hb] de 23,1 ± 16 g/dL, une SaO2 de 81% ±4% et une PAP de 34 ± 10 mmHg. La figure 23 résume la physiopathologie du MCM (94).

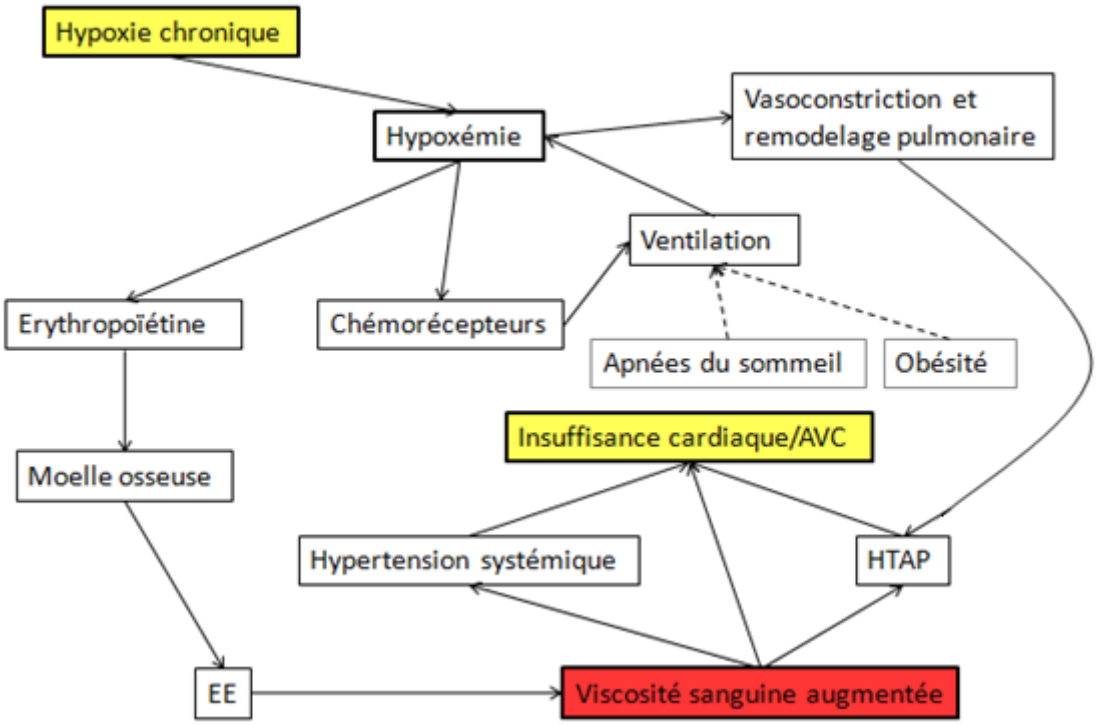

Figure 23 : Résumé de la physiopathologie du MCM Adaptation à l'hypoxie chronique des populations de haute altitude [d'après (95)].

3.2.6 Signes cliniques

Nous retrouvons dans la littérature une grande quantité de signes cliniques non spécifiques de cette pathologie : mal de tête, vertiges, dyspnée, palpitations, troubles du sommeil, fatigue mentale, confusion, perte d'appétit, difficultés à la concentration, déficience de la mémoire, cyanose, conjonctive congestive, dilatation des vaisseaux de la rétine. Une cardiomégalie est également retrouvée dans certains cas, due à une hypertrophie du ventricule droit. Les jeunes adultes sont parfois victimes d'AVC ou d'infarctus du myocarde à cause de la viscosité du sang plus élevé et de l'hypoxie tissulaire (19).

Figure 24 : Patient CMS : Lèvres et gencives violettes en conséquence de l'EE et de la SaO_2 basse ; Vasodilatation des membres inférieurs ; Marques de cyanoses sur les doigts (19).

3.3 Diagnostic

Le diagnostic du MCM se base premièrement sur l'absence de pathologie pouvant aggraver l'hypoxémie et amener au développement d'une érythrocytose excessive. Le cas des maladies pulmonaires chroniques (emphysème pulmonaire, bronchites chroniques, cancer du poumon, bronchiectasie, fibrose kystique) ou d'autres pathologies aggravant l'hypoxémie sont corrélées au développement d'un MCM secondaire. Tout d'abord, des fonctions pulmonaires normales doivent être confirmées par une exploration fonctionnelle respiratoire (19).

Une fois que les causes d'un MCM secondaire sont écartées, le diagnostic va reposer sur la présence de signes cliniques comme le mal de tête, des vertiges, un essoufflement et/ou des palpitations, des troubles du sommeil, de la fatigue, une cyanose localisée, des brûlures dans la paume des mains et/ou la plante des pieds, une vasodilatation, douleurs musculaires ou articulaires, perte d'appétit, difficulté de concentration, et altération de la mémoire (19).

Les signes cliniques incluent l'érythrocytose excessive, une hypoxémie sévère, une hypertension pulmonaire (non obligatoire, PAP > 30 mmHg ou PAPS (pression artérielle pulmonaire systolique)> 50 mmHg mesurée à l'altitude de vie) ou des signes d'ICC (insuffisance cardiaque congestive = le cœur défaillant ne peut pomper la quantité de sang qu'il reçoit). Il est à noter étant donnée la dépendance de SaO_2 en fonction de l'altitude et la variabilité de la [Hb] suivant la SaO_2 il est difficile d'adopter une valeur seuil précise d'hypoxémie sévère. Néanmoins certaines valeurs limites ont été proposées pour certaines régions et altitudes. Des études épidémiologiques au Pérou à 4340 mètres proposent un seuil de SaO_2< 83% (63) ou 81,5% (20). Alors que sur le plateau tibétain à Qinghai l'association médicale chinoise de haute altitude (CHAMA, 1996) a proposé un seuil < 85% (19). La gravité du MCM est évaluée en utilisant le score de Qinghai basé sur la [Hb] (présence ou absence d'érythrocytose excessive) et sur la présence de signes et symptômes agréés par le consensus international dont nous avons déjà discuté préalablement. Enfin suivant la somme des scores, un stade peut être défini suivant le score total.

3.3.1 Scores de diagnostic

Différents scores ont été créés en 1998 au 3ème congrès mondial sur la médecine de montagne et la physiologie en haute altitude dans un Groupe de Consensus sur le MAM. Le but était de développer des outils diagnostiques pour l'épidémiologie, la pathophysiologie et la thérapeutique.

Tableau VI : Score de Qinghai pour le MCM [d'après (19)].

Signe ou symptôme	Score	
Essoufflement et/ou palpitations	0 Aucun essoufflement/palpitations	
	1 Léger essoufflement/palpitations	
	2 Essoufflement/palpitations modérés	
	3 Essoufflement/palpitations sévères	
Troubles du sommeil	0 Aucune perturbation	
	1 Légers troubles du sommeil	
	2 Réveils réguliers, mauvaise nuit de sommeil	
	3 Aucun sommeil possible	
Cyanose	0 Aucune cyanose	
	1 Légère cyanose	
	2 Cyanose modérée	
	3 Cyanose sévère	
Vasodilatation veineuse	0 Aucune dilatation veineuse	
	1 Légère dilatation veineuse	
	2 Dilatation veineuse modérée	
	3 Dilatation veineuse sévère	
Paresthésie	0 Aucune paresthésie	
	1 Légère paresthésie	
	2 Paresthésie modérée	
	3 Paresthésie sévère	
Céphalées	0 Aucune céphalée	
	1 Légères céphalées	
	2 Céphalées modérées	
	3 Céphalées sévères incapacitantes	
Acouphènes	0 Aucun acouphène	
	1 Légers acouphènes	
	2 Acouphènes modérés	
	3 Acouphènes sévères	
[Hb] en g/dL	Femme	0 si < 19 g/dL
		3 si ≥ 19 g/dL
	Homme	0 si < 21 g/dL
		3 si ≥ 21 g/dL

Tableau VII : Evaluation de la sévérité du MCM avec le score total de Qinghai [d'après (19)].

Score total	CMS
0 – 5	Absent
6 - 10	Léger
11 - 14	Modéré
>15	Sévère

3.3.2 Diagnostic biologique

Une Hb supérieure ou égale à 19g/dL pour les femmes et supérieure ou égale à 21g/dL pour les hommes. Les valeurs usuelles chez l'adulte étant de 11,5 à 15g/dL chez la femme et de 13 à 17g/dL chez l'homme (96).

Tableau VIII : Comparaison des caractéristiques physiologiques d'andins natifs de haute altitude en pleine santé et atteints du MCM [d'après (19)].

Caractéristique	Pleine santé (n)	CMS (n)	p	référence
[Hb] en g/dL	17,7 ± 0,15 (44)	22,7 ± 0,25 (42)	< 0,001	(74)
% Hématocrite	52,9 ±0,44 (44)	68 ± 0,80 (42)	< 0,001	(74)
% Saturation pulsée en O_2 SaO_2	88,2 ± 0,62 (44)	84 ± 0,6 (42)	< 0,001	(74)
Score dans la classification CMS	2,7 ± 0,38 (44)	7,4 ± 0,6 (42)	< 0,001	(74)
Volume sanguin en mL/kg	83,6 ± 4 (11)	106,5 ± 8,3 (11)	< 0,050	(97)
Pression artérielle en O_2 PaO_2 en mmHg	49 ± 0,52 (15)	42 ± 0,54 (55)	< 0,001	(94)
Pression artérielle en CO_2 $PaCO_2$ en mmHg	24 ± 0,26 (15)	29 ± 0,4 (55)	< 0,001	(94)

Bicarbonate en mmol/L	18,4 ± 0,28 (15)	20,3 ± 0,26 (55)	< 0,001	(94)
pH artériel	7,5 ± 0,01 (15)	7,47 ± 0 (55)	< 0,001	(94)
Fer sérique µg/dL	110,3 ± 7,82 (44)	124,6 ± 13,5 (42)	0,346	(74)
Ferritine ng/mL	136,2 ± 14,3 (44)	183,2 ± 22,4 (42)	0,074	(74)
% Saturation de la transferrine	32,8 ± 2,38 (44)	32,8 ± 3,1 (42)	0,987	(74)
Pression systolique sanguine en mmHg	104 ± 2,53 (10)	121 ± 2,27 (28)	< 0,001	(98)
Pression diastolique sanguine en mmHg	62 ± 2,53 (10)	73 ± 2,08 (28)	0,003	(98)
Gradient de pression de la régurgitation de la valve tricuspide en mmHg par échographie	25 ± 1,03 (15)	34 ± 1,54 (42)	0,002	(94)
Pression moyenne de l'artère pulmonaire en mmHg (par cathéter)[a]	23 ± 1,47 (12)	47 ± 5,6 (10)	<0,001	(99)

[a] : Mesure effectuée à Morococha au Pérou à 4500 mètres d'altitude par cathéter.

4. Traitements, prévention et solutions en recherche

4.1 Traitements

Différentes études ont recherché un traitement bénéfique pour le MCM. Certains ont montré un bénéfice certain comme l'acétazolamide, ou l'oxygénothérapie dans le cadre des traitements pharmacologiques. Des traitements non pharmacologiques comme la phlébotomie, l'exercice physique ou encore le fait d'aller vivre à une altitude plus basse ont aussi un impact bénéfique. Enfin des pistes de traitements avec des molécules connues comme l'irbesartan ou moins connues comme le macitentan sont en recherche (98).

4.1.1 Traitements pharmacologiques

Différentes approches pharmacologiques ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de l'érythrocytose excessive et le MCM. Parmi eux, l'acétazolamide (Diamox®)

4.1.1.1 Acétazolamide

4.1.1.1.1 Généralités

L'acétazolamide (ACZ) est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il diminue la réabsorption de bicarbonate dans le tubule proximal au niveau rénal (100). ACZ favorise la diurèse, augmente la circulation sanguine cérébrale et la ventilation grâce à l'acidose métabolique (101). L'acétazolamide a montré un intérêt pour réduire les apnées centrales en haute altitude ou pour les patients ayant des problèmes respiratoires nocturnes au niveau de la mer (102-103).

Des études ont ensuite cherché l'intérêt de ce traitement dans le MCM, et donc de l'hypoxie chronique liée à l'altitude. De plus, ACZ réduit la sécrétion d'EPO soit par son action inhibitrice sur la réabsorption sur le tubule proximal ou par un décalage vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxy-hémoglobine dû à l'acidose (104). L'hypothèse de J-P Richalet était que le sujet qui développe une érythrocytose excessive a une hypoventilation nocturne associée ou non à de l'apnée du sommeil, ce qui amène à des épisodes prolongés ou répétés de désaturation artérielle en O_2. Cette désaturation en O_2 est alors responsable d'une production

nocturne excessive d'EPO et donc d'une stimulation de l'érythrocytose. Il suppose que l'ACZ réduit la production d'EPO principalement grâce à la stimulation de la ventilation et en réduisant l'hypoxémie nocturne et probablement par un effet indirect sur le site de production de l'EPO. De plus il évalue l'efficacité du traitement sur l'hématocrite, l'EPO et aussi la ferritine (comme indice des réserves de fer disponible) et les récepteurs de transferrine soluble (comme indice de l'activité érythropoïétique globale de la moelle osseuse) (98).

4.1.1.1.2 Pharmacodynamie

L'ACZ est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique avec une action à différents niveaux : tubule rénal, corps ciliaire, plexus choroïde, SNC et muqueuse digestive.
L'action qui nous intéresse le plus se situe au niveau du tubule rénal. Son action diurétique entraîne par substitution ionique une augmentation de la diurèse aqueuse, une forte élimination des bicarbonates, une excrétion diminuée de sodium et de potassium ainsi qu'une alcalinisation des urines. La réponse rénale pour une dose de 5 à 10 mg se fait entre 6 et 12 h (105).

Son action sur les corps ciliaires permet de faire baisser la pression intra-oculaire par élimination des bicarbonates et d'autres électrolytes des liquides intra-oculaires.
Au niveau du SN, il a un effet anti-sécrétoire sur les plexus choroïdes, réduisant la formation de LCR (105).

Enfin, sur l'hématose, l'hypercapnie est diminuée par acidose métabolique et élimination urinaire des bicarbonates (105).

4.1.1.1.3 Pharmacocinétique

Son absorption digestive est très rapide. C'est une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques (90-95%). Sa demi-vie plasmatique est de 5h, son excrétion urinaire totale sous forme non métabolisée a lieu en 24h (105).

4.1.1.1.4 Effets recherchés

Le mécanisme par lequel l'ACZ est efficace comme traitement du MCM est dû partiellement à l'effet stimulant sur la ventilation, et un autre mécanisme, probablement un effet rénal sur la production d'EPO, indépendamment de la SaO_2. L'ACZ a un effet inhibiteur sur la production d'EPO chez l'humain. L'ACZ agit spécifiquement sur le tubule proximal en inhibant la réabsorption de sodium qui est le principal déterminant pour la consommation

d'oxygène rénal. De plus, l'EPO sérique est inversement corrélé au niveau d'oxygénation du tissu rénal à haute altitude. Ainsi, en réduisant la réabsorption, l'ACZ réduit localement la consommation d'oxygène et augment la pression en oxygène dans le tissu, réduisant le signal hypoxique qui déclenche la production d'EPO (98).

Le statut acide base du sujet a été estimé par les valeurs de PO_2, PCO_2 et la concentration plasmatique de bicarbonate. Comme prévu, l'ACZ induit une acidose métabolique qui a certainement participé à la stimulation de la ventilation mais aussi à une meilleure oxygénation des cellules rénales produisant l'EPO (par un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. D'autres facteurs que le transport de l'oxygène ont pu interférer avec la sécrétion d'EPO comme le volume sanguin. Une réduction de 5% du volume plasmatique induit par une plasmaphérèse (sans changement dans la masse des globules rouges), a entraîné une légère augmentation de l'EPO sérique chez l'Homme. De plus, la baisse d'EPO induite par l'ACZ a pu être limitée par la diminution du volume sanguin (98).

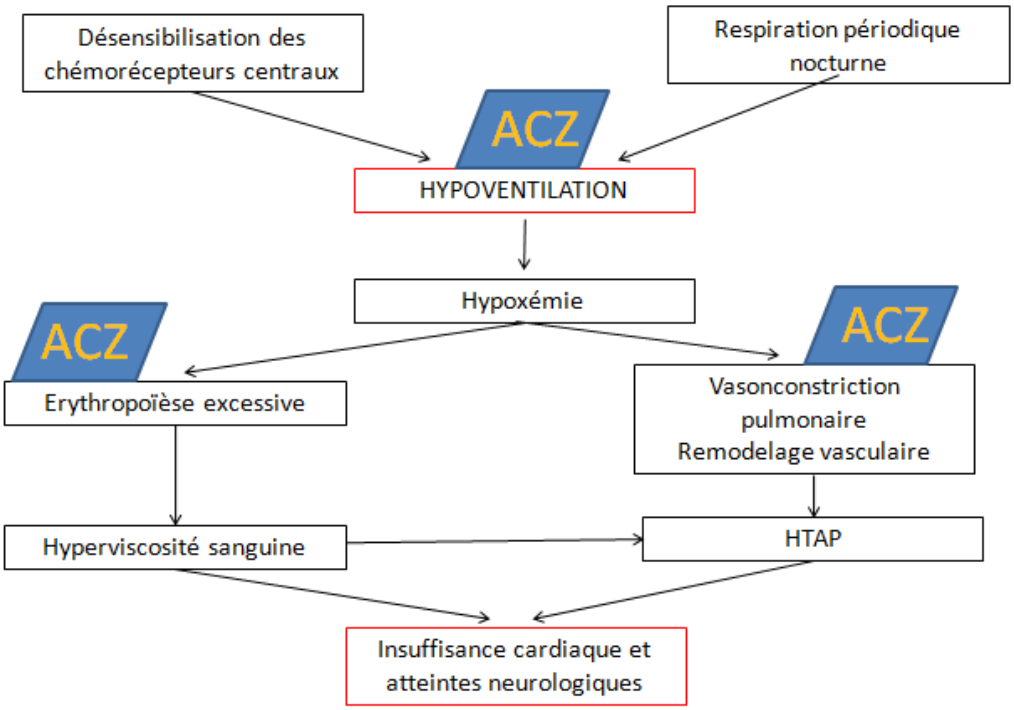

Figure 25 : Schéma d'action possible de l'acétazolamide dans le cadre du MCM d'après J-P. Richalet (106).

L'effet positif de l'ACZ sur la SaO_2 nocturne et la fréquence nocturne de distribution de la SaO_2 suggère que l'hypoventilation nocturne est un facteur important dans l'EE liée au MCM. C'est donc une perspective de traitement de masse pour le MCM mais une preuve de sa physiopathologie. Les anomalies respiratoires durant le sommeil, peuvent contribuer à une désaturation nocturne, mais n'apparaissent pas comme un facteur déterminant parce qu'ils n'étaient pas particulièrement fréquents chez les patients MCM et n'étaient pas nettement modifiés par l'ACZ.

Pour conclure cette étude, il est proposé la prise journalière de 250mg d'ACZ comme un traitement peu cher de cette maladie. Un essai à grande échelle est maintenant nécessaire pour évaluer la faisabilité de ce protocole dans les régions des Andes et du Tibet (98).

4.1.1.1.5 Tolérance à l'acétazolamide

La tolérance à ce médicament est bonne. Les deux seuls effets indésirables retrouvés dans l'étude en double aveugle (107) sont l'augmentation de la diurèse ainsi que des paresthésies. Un seul sujet s'est retiré de l'étude à cause des paresthésies.

Le mal de tête était moins fréquent dans le groupe traité par ACZ que par placebo. Les brûlures d'estomac étaient aussi fréquentes dans les deux groupes.
Cependant la kaliémie a diminué de façon significative après 24 semaines de traitement, sans pour autant atteindre des valeurs d'hypokaliémie.

Résultats : Cette étude confirme donc l'efficacité de l'ACZ à réduire l'EE chez les patients souffrant du MCM. De plus, un traitement prolongé de 24 semaines semble bien toléré. L'ACZ ne réduit pas significativement la pression pulmonaire artérielle systolique mais réduit la PVR et augmente le débit cardiaque
Dans l'étude présente, les patients avaient par définition un haut score de MCM, et un hématocrite élevé. Leur PO_2 ainsi que leur saturation étaient basses, et la PCO_2 était plus élevée que la normale. Cette étude montre une diminution de l'hématocrite, une augmentation de la PaO_2 et de la SaO_2, une diminution de la $PaCO_2$ sur une durée de 24 semaines.
Une diminution de 5% de l'hématocrite, correspondant à une diminution de 16% de la viscosité sanguine et donc de la résistance vasculaire réduisant le risque cardio-vasculaire, conséquence au long cours du MCM (98).

La baisse d'hématocrite a pu être ralentie par l'effet diurétique de l'ACZ, induisant une augmentation de la concentration sanguine. Aucune mesure directe de la masse en hémoglobine ou indirecte n'était possible. Un effet a été observé dès 4 semaines à l'arrêt du traitement (98).

4.1.2 Traitements non pharmacologiques

4.1.2.1 Descente

Les manifestations cliniques du MCM disparaissent progressivement après une descente d'altitude ou au niveau de la mer et réapparaissent après un retour à haute altitude. Bien que cette descente soit très efficace pour éliminer la maladie, cela reste une solution temporaire à moins que le patient accepte de vivre de manière permanente à basse altitude. Il est prouvé que des descentes périodiques à basse altitude préviennent la montée de l'Hb à des valeurs excessives. Dans les cas sévères toutefois, les patients doivent descendre de façon permanente mais cela reste très compliqué pour des raisons sociales, familiales et économiques (108).

4.1.2.2 Phlébotomie

La phlébotomie est une pratique courante qui réduit la [Hb] et d'érythrocytes à des valeurs proches pour des personnes résidant à une telle altitude. Bien que des essais non randomisés sur la sécurité et l'efficacité de cette technique aient été effectués, plusieurs études montrent que la phlébotomie avec ou sans hémodilution isovolumique réduit l'hématocrite, améliore l'oxygénation, et amène à une diminution des symptômes (109-110). Il y a cependant deux préoccupations majeures face à cette technique : la carence en fer et l'effet rebond sur la [Hb]. Smith et al en 2009 ont montré que la baisse d'hématocrite de 73 à 59% chez les patients atteints du MCM à 4340 mètres cause une carence en fer qui augmente la pression de l'artère pulmonaire et peut donc aggraver l'hypertension pulmonaire. Le deuxième problème est donc l'accroissement dans la pratique clinique si le patient reste à haute altitude de l'hématocrite à des valeurs supérieures à celles précédant le traitement en quelques semaines avec une récidive des symptômes. Par conséquent, à long terme cet effet contre-productif de l'hématocrite peut aggraver la maladie. Malheureusement, il n'y a pas de rapport systématique avec suivi des mesures quantitatives et de la symptomatologie après différentes phlébotomies. On croit que

l'hémodilution isovolumique est plus sûre que la phlébotomie sans remplacement du volume et que cela permet une amélioration plus durable des symptômes.

A cause de son effet non durable, sa nature invasive et ses potentiels effets contre-productifs, la phlébotomie n'est pas une solution au long terme dans le traitement de l'érythrocytose excessive ou le MCM (108).

4.1.2.3 Exercice physique

L'exercice physique a été proposé comme pratique non invasive, et traitement non pharmacologique. Il est prouvé que l'exercice en filière aérobie peut jouer un rôle bénéfique en diminuant la masse érythocytique et les symptômes du MCM. Cornolo et al. ont montré que la [Hb] chez les athlètes natifs de haute altitude est similaire aux valeurs du niveau de la mer. Et qu'une valeur d'Hb bien inférieure est observée chez les natifs de haute altitude n'étant pas des athlètes à la même altitude (111). Toutefois, l'exercice physique chez les personnes atteintes de MCM doit être pratiqué avec attention à cause du risque de développement d'hypertension pulmonaire sévère (112). Des preuves cliniques démontrent l'effet positif de l'exercice sur l'hématocrite et la symptomatologie du MCM chez les patients qui font un exercice physique léger régulier. Ce n'est pas élucidé clairement encore, si la réduction de la [Hb] est une conséquence d'une oxygénation améliorée due à l'entraînement, de l'hémolyse accrue liée à l'exercice, ou les deux (113). Cependant, l'exercice physique régulier est une approche non pharmacologique intéressante pour le traitement de l'érythrocytose excessive et mérite de nouvelles recherches.

4.2 Prévention

Certains facteurs de risques ont été mis en avant pour prévenir le MCM : des consignes comme l'arrêt du tabac, la ventilation des habitations, le temps de sommeil en altitude (l'hypoventilation ayant lieu durant certaines phases de sommeil), la limitation d'autres maladies respiratoires, le surpoids. Tous ces facteurs amènent à une diminution de la ventilation, une hypoxémie et favorisent l'érythropoïèse (2-107). La polyglobulie par elle-même réduit la ventilation et donc mène à un renforcement de la polyglobulie par un cercle vicieux (19).

Une étude chinoise menée en 2013 (114) a démontré un réel impact bénéfique de l'oxygénation au long cours dans le cas d'un MCM débutant. Cette étude menée sur 96 personnes vivant à plus de 5000 mètres d'altitude continuellement supplémentées en oxygène grâce à des lunettes. Un an plus tard, le score MCM fut recalculé, et un examen cardiaque fut pratiqué. Le groupe contrôle fut situé à la même altitude et comportait 91 personnes.
Les résultats montrent une SaO_2 significativement augmentée, ainsi qu'une prévalence diminuée en comparaison du groupe témoin (114).
La contrainte d'une supplémentation constante grâce à des lunettes à oxygène étant grande, cette solution ne peut être utilisée à grande échelle.

4.3 Recherches et pistes d'avenir

Dans cette partie, nous allons parler de deux études portant sur le macitentan et l'irbesartan.

4.3.1 Macitentan (Opsumit)

4.3.1.1 Généralités

C'est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, utilisé dans certains pays dans le traitement au long cours des patients adultes atteints d'HTAP (en 10 mg à une prise par jour) (115). L'endothéline permet grâce à ses récepteurs ET_A et ET_B différents effets : Vasconstriction, prolifération, fibrose… En cas d'HTAP, le système local d'endothéline est stimulé et cause l'hypertrophie vasculaire et une atteinte des organes. Le macitentan est un antagoniste des 2 récepteurs de l'endothéline. Il est environ cent fois plus sélectif pour ET_A que pour ET_B *in vitro*. Cette molécule occupe de façon prolongée les récepteurs ET des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires chez l'Homme. Une fois fixé, le système de seconds messagers médié par l'endothéline ne peut s'activer, empêchant donc une vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses (115).

4.3.1.2 Pharmacocinétique

Le macitentan a un métabolite actif. Le Cmax du macitentan est atteint en environ 8 h et la concentration diminue lentement. La demi-vie d'élimination apparente est d'environ 16 h pour le macitentan et 48 h pour son métabolite actif.
Le métabolisme se fait principalement par le système du cytochrome P450 (principalement le CYP3A4). Son élimination se fait principalement par la voie urinaire.

4.3.1.3 Pharmacodynamie

Le macitentan entraîne chez le sujet sain une augmentation de la concentration plasmatique d'ET-1 (116).

4.3.1.4 Lien avec le MCM

Une étude chinoise menée en 2020 a étudié l'effet du macitentan chez des rats en simulant un MCM sur 4 semaines. A la fin de cette période, une étude des paramètres hémodynamiques, de l'hématocrite et histologique a été menée (115)

L'endothéline participe au mécanisme physiopathologique de l'HTAP en induisant une vasoconstriction et une prolifération des cellules vasculaires endothéliales et des cellules musculaires lisses. Il a été montré que le taux d'endothéline est augmenté chez les patients souffrant d'HTAP (115-116).

4.3.2 Irbesartan (Aprovel)

4.3.2.1 Généralités

Une étude chinoise a étudié les effets de l'irbesartan sur les lésions des artères pulmonaires sur des rats présentant un MCM, et pour identifier les biomarqueurs impliqués.
Les données étudiées ont été la pression des artères pulmonaires, et leur histopathologie. Différentes protéines ont été identifiées dans le sérum (117).

L'irbesartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale (118).

4.3.2.2 Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'irbesartan est de 60-80% par voie orale. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96%, son volume de distribution est de 53-94 L. Son métabolisme se fait par le foie, principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. L'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. La pharmacocinétique de l'irbesartan est linéaire pour des doses allant de 10 mg à 600 mg. Ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et rénale (118).

4.3.2.3 Pharmacodynamie

Il bloque donc tous les effets de l'angiotensine II, provoquant une augmentation des taux plasmatiques de la rénine, des taux d'angiotensine II et une baisse de la concentration plasmatique de l'aldostérone. Cette molécule est utilisée principalement en traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte (118).

4.3.2.4 Résultats dans le cadre du MCM

L'irbesartan induit une baisse significative de la pression artérielle chez les rats modélisant un MCM. Une étude histologique a confirmé que l'hypoxie induite par la haute altitude changeait la structure des tissus artériels pulmonaires et causait des lésions. Les analyses ont aussi amené à identifier 40 protéines exprimées différentes, et ont montré que les voies de métabolisme du cholestérol avaient un rôle crucial dans l'apparition du MCM. Parmi ces protéines identifiées (Apo-A1, Apo-C1, Apo-E, IGF-1, Profilin1 et Col1a1), certaines représentaient un marqueur biologique critique des lésions sur les artères pulmonaires dans le MCM (117).

En conclusion de cette étude, l'irbesartan améliore grandement les dommages sur les artères pulmonaires dans ce modèle de rat avec le MCM, possiblement en modifiant le métabolisme du cholestérol et en réduisant les dommages sur les cellules endothéliales au niveau vasculaire. L'irbesartan a aussi inhibé l'expression de IGF-1, Profilin1 et Col1a1 pour diminuer la pression artérielle pulmonaire en inhibant le remodelage vasculaire. Ces différentes protéines sont des

marqueurs possibles du MCM qui seront étudiés de plus près dans les prochaines années (117).

Conclusion

Le MCM bien qu'ayant une physiopathologie commune chez les andins et tibétains, semble avoir des causes génétiques différentes. Nous avons vu, que certains gènes mis en causes sont communs, mais que d'autres diffèrent. Les gènes liés au MCM comme *EGLN1* et *EPAS1* sont liés au MCM chez les tibétains mais moins retrouvés chez les andins pourtant plus touchés par le MCM.

Des pistes de recherches restent donc encore à explorer du côté génétique sur ces populations. Il serait intéressant de comparer les études génétiques faites dans ces populations avec celles des plateaux ethiopiens, y résidant depuis des millénaires (119). Cette population d'Afrique de l'Est a donc vécu dans les mêmes conditions hypoxiques liées à l'altitude de vie supérieure à 2500 m. Cette dernière étude (119) démontre une fois de plus, que cette troisième population, a subi une pression de sélection génétique différente par rapport aux populations andines et tibétaines.

Le MCM dans les populations andines et tibétaines se manifestent par la même physiopathologie, malgré une adaptation génétique différente. Il serait également intéressant de comparer cette physiopathologie connue avec celle présente ou non dans les populations habitants sur les plateaux simiens en Ethiopie.

Enfin, des traitements ont fait leurs preuves comme l'acétazolamide, mais de nouvelles pistes pharmacologiques semblent prometteuses. En effet, l'irbesartan déjà bien connu dans d'autres indications, semble efficace. Le macitentan, moins couramment utilisé, reste aussi une piste encourageante. Limiter les facteurs de risques vus précedemment constitue aussi une solution pour limiter dans l'avenir la survenue du MCM. Nous avons vu le rôle des chémorecepteurs du glomus carotidien, chercher à agir à ce niveau là est aussi une piste d'action possible.

Il reste encore beaucoup de travaux à effectuer pour essayer de trouver un traitement fiable et peu contraignant pour les populations souffrant du MCM et souhaitant garder leur milieu de vie en altitude.

Bibliographie

1- J-P Richalet, J-P Herry (2017). Médecine de montagne Alpinisme et sports de montagne. Elsevier-Masson éd, 5ème édition.

2- Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. F. Leon-Velarde, M. Maggiorini, J.T. Reeves, A. Aldashev, I. Asmus, L. Bernardi, R.L Ge, P. Hackett,T. Kobayashi, L.G. Moore, D. Penaloza, J.P. Richalet, R. Roach,T. Wu, E. Vargas, G. Zubieta-Castillo, G. Zubieta-Calleja. *High Alt. Med. Biol*., 6, 147–157, 2005.

3- Mauricio Fernandez (2008). Aconcagua la Cima de America. Eds Summit.

4- Démographie du Tibet : quels scénarios géopolitiques. Gérard-François Dumont. *Diplomatie : affaires stratégiques et relations internationales, Areion Group.*, 40-44, 2013.

5- Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. T. S. Simonson, Y. Yang, C. D. Huff, H. Yun, G. Qin, D. J. Witherspoon, Z. Bai, F. R. Lorenzo, J. Xing, L. B. Jorde, J. T. Prchal, R. Ge. Science. 2, 329-372, 2010.

6- Prediction of barometric pressures at high altitudes with the use of modeles atmospheres. J.B. West. *J. Appl. Physiol*., 81, 1850-1854, 1996.

7- General characteristics of temperature and humidity variability on Kilimandjaro, Tanzania. W. J. Duane, N. C. Pepin, M. L. Losleben & D. R. Hardy. *Arctic, Antarctic, and alpine Research*. 40 n°2, 323-334, 2008.

8- P. Thomas, P. Amblard (1988). Photodermatologie et photothérapie. Eds Masson, Paris.

9- https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-soleil/qu-est-que-rayonnement-ultraviolet.html (consulté le 21 mars 2021).

10- Human genetic adaptation to high altitude. L. G. Moore. *High Alt. Med. Biol.*, 2, 257–279, 2001.

11- Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. K. Rademaker, G. Hodgins, K. Moore, S. Zarrillo, C. Miller, G.R. Bromley, P. Leach, D.A. Reid, W.Y. Alvarez, D.H. Sandweiss. *Science.*, 346, 466–469, 2014.

12- Human genetic adaptation to high altitude : Evidence from the Andes. Colleen G. Julian, Lorna G. Moore. *Genes.*, 10, 50, 2019.

13- Pregnancy at high altitude in the Andes leads to increased total vessel density in healthy newborns. N. Norina, A. Gassmann-Hugo, Van Alteren, Tom G. Goos, Claudia R. Morales, Maria Rivera-Ch, Daniel D. Martin, Patricia Cabala Peralta, Agustin Passano del Carpio, Saul Aranibar Machaca, Luis Huicho, Irwin K. M. Reiss, Max Gassmann, and Rogier C. J. de Jonge, *J. Appl. Physiolog.*, 121, 709-715, 2016.

14- The Genetic Basis of Chronic Mountain Sickness. Roy Ronen, Dan Zhou, Vineet Bafna and Gabriel G. Haddad. *Physiology*., 29, 403-412, 2014.

15- Genetic association analysis of chronic mountain sickness in an Andean high-altitude population. Olga M. Mejia, Joseg T. Prchal, Fabiola Leon-Velarde, Abdias Hurtado, David W. Stockton. *Haemtologica*., 90, 13-19, 2005.

16- Detecting natural selection in high-altitude human populations. Cynthia M. Beall. *Respir. Physiol. Neurobiol*., 158, 161-171, 2007.

17- Adaptation to high altitudes : on which genes was selective pressure exercised. Dominique Labie. *Med Sci*., 26, 1038–1039, 2010.

18- http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/un-regard-sur-levolution-de-lhomme/evolution-dans-la-lignee-humaine/quelques-aspects-genetiques-de-levolution-des-

populations-humaines-homo-sapiens-sapiens/la-contribution-des-autres-homo-aux-caracteristiques-biologiques-des-populations-d2019homo-sapiens/les-fonctions-des-genes-epas1-et-egln1 Les -fonctions des gènes EPAS1 et EGLN1, ENS Lyon, 2021 (consulté le 20 mars 2021).

19- Chronic Mountain Sickness : Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. Francisco C. Villafuerte, Noemi Corante. *High Alt. Med. Biol*., 17, 61-69, 2016.

20- Chronic mountain sickness and chronic lower respiratory tract disorders. F. Leon-Velarde, A. Arregui, M. Vargas, L. Huicho, R. Acosta. *Chest.*, 106, 151-155, 1994.

21- Whole genome sequencing uncovers the genetic basis of CMS in Andean highlanders. Dan Zhou, Nitin Udpa, Roy Ronen, Tsering Stobdan, Junbin Liang, Otto Appenzeller, Huiwen W. Zhao, Yi Yin, Yuanping Du, Lixia Guo, Rui Cao, Yu Wang, Xin Jin, Chen Huang, Wenlong Jia, Dandan Cao, Guangwu Guo, Jorge L Gamboa, Francisco Villafuerte, David Callacondo, Jin Xue, Siqi Liu, Kelly A. Frazer, Yingrui Li, Vineet Bafna, Gabriel G. Haddad. *Am. J. Hum. Genet*., 93, 452-462, 2013.

22- Proposal for scoring severity in chronic mountain sickness (CMS). F. Leon-Velarde, R. G. McCullough, J. T. Reeves. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 543, 339-354, 2003.

23- Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes. J.L Rupert,P.W. Hochachka. *J. Exp. Biol.*, 204, 3151-3160, 2001.

24- Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. A.W. Bigham, C.G. Julian, M.J. Wilson, E. Vargas, V.A Browne, M.D. Shriver, L.G. Moore. *Physiol. Genom*., 46, 687–697, 2014.

25- Evidence of endoplasmic reticulum stress and protein synthesis inhibition in the placenta of non-native women at high altitude. H.W. Yung, M. Cox, M. Tissot van Patot, G.J. Burton, *FASEB J*., 2012, 26, 1970–1981.

26- DNA methylation represses the expression of the human erythropoietin gene by two different mechanisms. H. Yin, K.L Blanchard. *Blood*, 95,111–119, 2000.

27- Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. W. Reik. *Nature*, 447,425–432, 2007.

28- DNA methylation and epigenetic control of cellular differentiation. D. A. Khavari, G. L. Sen, J. L. Rinn,. *CellCycle., 9*, 3880–3883, 2010.

29- Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice : Role of epigenetic mechanisms. E. Rexhaj, J. Bloch, P. Y. Jayet, S. F. Rimoldi, P. Dessen, C. Mathieu, J. F. Tolsa, P. Nicod, U. Scherrer, C. Sartori. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 301*, 247–252, 2011.

30- Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. C. Sartori, Y. Allemann, L. Trueb, A. Delabays, P. Nicod, U. Scherrer, *Lancet*, 353, 2205–2207, 1999.

31- Natural selection on genes related to cardiovascular health in high-altitude adapted Andeans. J. E. Crawford, R. Amaru, J. Song, C.G. Julian, F. Racimo, J. Y Cheng, X. Guo, J. Yao, B. Ambale-Venkatesh, J.A. Lima. *Am. J.Hum.Genet*,. 101, 752–767, 2017.

32- Hemoglobin Concentration Of High-Altitude Tibetans and Bolivian Aymara C. M. Beall, G. M. Brittenham, K. P. Strohl, J. Blangero, S. Williams-Blangero, M. C. Goldstein, M. J. Decker, E. Vargas, M. Villena, R. Soria, A. M, Alarcon, C. Gonzales. *American Journal of Physical Anthropology*., 106, 385-400, 1998.

33- Genetic variation and human disease. Principles and evolutionary approaches. K. M. Weiss. *Cambridge University Press*, Cambridge, 1993.

34- Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residign at 4,000 m. C. M. Beall, K. Song, R. C. Elston, M. C. Goldstein, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A*, 101, 14300-14304, 2004.

35- The Qinghai–Tibetan Plateau : How High Do Tibetans Live ? Mary Ann Liebert, Tianyi Wu. *High altitude medicine & biolog.*, 2, 4, 2001.

36- The main human occupation phases in western Himalayas borderland. A. Dambricourt-Malasse, C. Gaillard. *L'Anthropologie*, 11, 404-422, 2008.
37- Birth weight among Tibetans at different altitudes in India: are Tibetans better protected from IUGR ? V. Tripathy, R. *Gupta. Am. J. Hum. Biol*., 17, 442-450, 2005
38- S. Zamudio, T. Droma, K. Y. Norkyel, G. Acharya, J. A. Zamudio, S. N. Niermeyer, L. G. Moore. Protection from intrauterine growth retardation in Tibetans at high altitude. *Am. J. Phys. Anthrop*., 91, 215–224; 1993.
39- Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproduction loss at high altitude. L. G. Moore, D. Young, R. E. McCullough, T. Droma, S. Zamudio. *Am. J. Hum. Biol*., 13, 635–644, 2001.
40- Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZX, Pool JE, Xu X, Jiang H, Vinckenbosch N, Korneliussen TS, Zheng H, Liu T, He W, Li K, Luo R, Nie X, Wu H, Zhao M, Cao H, Zou J, Shan Y, Li S, Yang Q, Asan, Ni P, Tian G, Xu J, Liu X, Jiang T, Wu R, Zhou G, Tang M, Qin J, Wang T, Feng S, Li G, Huasang, Luosang J, Wang W, Chen F, Wang Y, Zheng X, Li Z, Bianba Z, Yang G, Wang X, Tang S, Gao G, Chen Y, Luo Z, Gusang L, Cao Z, Zhang Q, Ouyang W, Ren X, Liang H, Zheng H, Huang Y, Li J, Bolund L, Kristiansen K, Li Y, Zhang Y, Zhang X, Li R, Li S, Yang H, Nielsen R, Wang J, Wang J. *Science*, 329, 75-78, 2010.
41- Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. S. C. Zurum, S. Ghosh, A.J Janocha, Xu W, Bauer S, Bryan NS, Tejero J, Hemann C, Hille R, Stuehr DJ, Feelisch M, Beall CM. *Proc. Natl. Aca. Sci. U. S. A.*, 104, 17593-17598, 2007.
42- Down-Regulation of *EPAS1* Transcription and Genetic Adaptation of Tibetans to High-Altitude Hypoxia. Yi Peng, Chaoying Cui, Yaoxi He, Ouzhuluobu, Hui Zhang, Deying Yang, Qu Zhang, Bianbazhuoma, Lixin Yang, Yibo He, Kun Xiang, Xiaoming Zhang, Sushil Bhandari, Peng Shi, Yangla, Dejiquzong, Baimakangzhuo, Duojizhuoma, Yongyue Pan, Cirenyangji, Baimayangji, Gonggalanzi, Caijuan
Bai, Bianba, Basang, Ciwangsangbu, Shuhua Xu, Hua Chen, Shiming Liu, Tianyi Wu, Xuebin Qi, Bing Su. *Mol. Biol. Evol*. 34, 818-830, 2017.
43- Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high altitude hypoxia. Cynthia M. Beall. Integr. *Comp. Biol*., 46, 18-24, 2006.
44- PPARα-independent effects of nitrate supplementation on skeletal muscle metabolism in hypoxia. Katie A. O'Brien, James A. Horscroft, Jules Devaux, Ross T. Lindsay, Alice Strang Steel, Anna D. Clark, Andrew Philp, Stephen D.R. Harridge, and Andrew J. Murray. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis*., 1865, 844-853, 2019.
45- Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation. James A. Horscroft, Aleksandra O. Kotwica, Verena Laner, James A. West, Philip J. Hennis, Denny Z. H. Levett, David J. Howard, Bernadette O. Fernandez, Sarah L. Burgess, Zsuzsanna Ament, Edward T. Gilbert-Kawai, André Vercueil, Blaine D. Landis, Kay Mitchell, Monty G. Mythen, Cristina Branco, Randall S. Johnson, Martin Feelisch, Hugh E. Montgomery, Julian L Griffin, Michael P. W. Grocott, Erich Gnaiger, Daniel S. Martin, Andrew J Murray. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*,. 114, 6382-6387, 2017.
46- Man in the Andes : A multidisciplinary study of high altitude Quechua. P. T. Baker, M. A. Little. US/IBP Synthesis series 1. Dowden, Hutchinson and Ross, Inc. Stroudsburg, PA.
47- C. Monge. Acclimatization in the Andes. Reissued 1948 edition, The Johns Hopkins Press, Baltimore, 1978.
48- Sherpas living permanently at high altitude: A new pattern of adaptation. Morpurgo, G., P. Arese, A. Bosia, G. P. Pescarmona, M. Luzzana, G. Modiano, and S. K. Ranjit. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 73, 747–751, 1976.
49- Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. C. M. Beall, and A. B. Reichsman. *Am. J. Phys. Anthropol*., 63, 301–306, 1984.

50- An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. C. M. Beall, M. J. Decker, G. M. Brittenham, I. Kushner, A. Gebremedhin, and K. P. Strohl. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 17215–17218, 2002.
51- Widespread signals of convergent adaptation to high altitude in Asia and America. Foll, M., Gaggiotti, O. E., Daub, J. T., Vatsiou, A., and Excoffier, L. *Am. J. Hum. Genet.*, 95, 394–407, 2014.
52- Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. C. M. Beall. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 104, 8655–8660, 2007.
53- Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. Huerta-Sánchez, E., Jin, X., Bianba, Z., Peter, B. M., Vinckenbosch, N., Liang, Y., et al. *Nature*, 512, 194–197, 2014.
54- Native Americans experienced a strong population bottleneck coincident with European contact. B. D. O'Fallon, and L. Fehren-Schmitz. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 108, 20444–20448, 2011.
55- The Genetic Architecture of Chronic Mountain Sickness in Peru. Steven Gazal, Jose R. Espinoza, Frédéric Austerlitz, Dominique Marchant, Jose Luis Macarlupu, Jorge Rodriguez, Hugo Ju-Preciado, Maria Rivera-Chira, Olivier Hermine, Fabiola Leon-Velarde, Francisco C. Villafuerte, Jean-Paul Richalet, and Laurent Gouya. *Front. Gen.*, 10, 690, 2019.
56- Sea-Level PCO-2 Relates to ventilatory acclimatization at 4,300 m. Reeves, J. T., Robert E. McCullough, Lorna G. Moore, Allen Cymerman, and John V. Weil. *J. Appl. Physiol.*, 75, 1117–1122, 1993.
57- Percent of oxygen saturation of arterial hemoglobin of Bolivian Aymara at 3900–4000m. Beall, C. M., L. A. Almasy, J. Blangero, S. Williams-Blangero, G. M. Brittenham, K. P. Strohl, M. Decker, et al. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 108, 41–51, 1999.
58- Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. C. M. Beall, G. M. Brittenham, K. P. Strohl, M. J. Decker, M. C. Goldstein, J. Blangero, S. Williams-Blangero. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 104, 427–447, 1997.
59- Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high-altitude hypoxia. C. M. Beall. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 475, 63-74, 2000.
60- Estimation of genetic model parameters: Variables correlated with a quantitative phenotype exhibiting major locus inheritance. S. J. Hasstedt, and P. P. Moll. *Genetic Epidemiology*, 6, 319–332, 1989.
61- Altitude, ethnic and sex difference in birth weight and length in Bolivia. J. D. Haas, E. A. Frongillo, C. D. Stepick, J. L. Beard, L. Hurtado. *Hum Biol.*, 52 , 459–477, 1980.
62- Human adaptation to high altitude : regional and life-cycle perspectives. L. G. Moore, S. Niermeyer,S. Zamudio. *Am. J. Phys. Anthropol. Suppl.*, 27, 25–64, 1998.
63- Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. C. Monge, A. Arregui, F. Leon-Velarde. *Int.J. Sports Med.*, 13, 79-81, 1992.
64- Epidemiology of chronic mountain sickness: Ten years study in Quingai -Tibet. In : *Mountain Medicine and High Altitude Physiology*. Wu Ty, W. Li, Li Y, R. L. Ge , Q. Cheng, Z. Wang, G. Zhao, L. Wei, Y. Jin, Don G. H Ohno, K. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima and M. Matsumoto, eds. Press Committee of the Third World Congress, Japan, 120–125, 1998.
65- Prevalence, clinical profile, iron status, and subject-specific traits for excessive erythrocytosis in Andean adults living permanently at 3825 meters above sea level. A. R. Gilman. *Chest*, 146, 1327–1336, 2014.
66- Poliglobulia y Ejercicio Muscular. H. Spielvogel, E. Vargas, M. Paz Zamora, J. Haas, J. Beard, D.G. Tufts, and L. Cudkowicz. *Gaceta del Torax* XIII. 48, 4–6–11, 1981.
67- Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. C. Monge, F. Leon-Velarde, and A. Arregui. *N. Engl. J. Med.*, 321 , 1271, 1989.

68- The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. F. Leon-Velarde, M. A. Ramos, J. A. Hernandez, D. De Idiaquez, L. S. Munoz, A. Gaffo, S. Cordova, S. Durand, and C. Monge. *Am. J. Physiol*., 272 (1 Pt 2), R90–4 1997.
69- Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. L. G. Moore. *Respir Physiol*., 121, 257–276, 2000.
70- Age as a cause of chronic mountain sickness (Monge's disease). F. Sime, C. Monge, and J. Whittembury. *Int. J. Biometeorol*., 19, 93–98, 1975.
71- Impaired oxygenation during sleep in excessive polycythemia of high altitude: Improvement with respiratory stimulation. M. Kryger, R. Glas, D. Jackson, R.E McCullough, C. Scoggin, R. F. Grover, and J. V. Weil. *Sleep*., 1, 3–17, 1978.
72- Sleep-related hypoxaemia and excessive erythrocytosis in Andean high-altitude natives. L. Spicuzza, N. Casiraghi, A. Gamboa, C. Keyl, A. Schneider, A. Mori, F. Leon-Velarde, G. U. Di Maria, and L. Bernardi. *Eur. Respir. J*., 23, 41–46, 2004.
73- Respiratory control in residents at high altitude : Physiology and pathophysiology. F. Leon-Velarde, and J. P. Richalet. *High Alt. Med. Biol*., 7, 125–137, 2006.
74- Decreased plasma soluble erythropoietin receptor in high-altitude excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness. F. C. Villafuerte, J. L. Macarlupu, C. Anza-Ramirez, D. Corrales-Melgar, G. Vizcardo-Galindo, N. Corante, and F. Leon-Velarde. *J. Appl. Physiol.*, 117, 1356–1362, 2014.
75- The local HIF-2α/EPO pathway in the bone marrow is associated with excessive erythrocytosis and the increase in bone marrow microvessel density in chronic mountain sickness. J. Su, Z. Li, S. Cui, L. Ji, H. Geng, K. Chai, X. Ma, Z. Bai, Y. Yang, T. Wuren, R. L. Ge, and M. T. Rondina. *High Alt. Med. Biol*., 16, 318–330, 2015.
76- P. Kamina (2002). Précis d'Anatomie Clinique Tome II. Eds Maloine, Paris.
77- Extended models of the ventilatory response to a sustained isocapnic hypoxia in humains. P. J. Liang , D. A. Bascom, P. A. Robbins. *J. Appl. Physiol.*, 82, 667-677, 1997.
78- Chronic mountain sickness and the heart. F. Leon-Velarde, F. C. Villafuerte, J-P. Richalet. *Prog. Cardiovasc. Dis*., 52, 540-549, 2010.
79- High altitude diseases: mechanism and management. M. C. Monge, C. Monge. *Springfield (Ill*) : Charles C. Thomas., 1966.
80- https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/hématologie-et-oncologie/syndromes-myéloprolifératifs/polyglobulie-essentielle (consulté le 15 avril 2021).
81- Biophysical behavior of red cells in suspensions. In : *The Red Blood Cell*. S. Chien. D.M. Surgenor, ed. Academic Press,New York. 1031–1133, 1975.
82- Relation of blood viscosity, plasma viscosity and hematocrit [in Italian]. G. Pasquini, B. Albanese, P. G. Manescalchi, and R. Morini. *Ric Clin Lab.*, 13 Suppl 3, 327–331, 1983.
83- Excessive Erythrocytosis and Cardiovascular Risk in Andean Hihlanders. N. Corante, C. Anza-Ramiez, R. Figueroa-Mujica, J. L Macarlupu, G. Vizcardo-Galindo, G. Bilo, G. Parati, J. L. Gamboa, F. Leon-Velarde, F. C. Villafuerte. *High Altitude Medicine and Biology.*,0, 221-2231, 2018.
84- Chronic mountain sickness: recent studies of the relationship between hemoglobin concentration and oxygen transport. J. T. Reeves, F. Leon-Velarde. *High Alt. Med. Biol*., 5, 147-155, 2004.
85- Effect of hematocrit on venous return. A. C. Guyton, T.Q. Richardson. *Circ Res*., 9, 157-164, 1961.
86- Chronic inborn erythrocytosis leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin. K. F. Wagner, D. M. Katschinski, J. Hasegawa, et al . *Blood*, 97, 536-542, 2001.
87- Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin. F. T. Ruschitzka, R. H. Wenger, T. Stallmach. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 97, 11609-11613, 2000.

88- Assessment of capillary fluid shifts during orthostatic stress in normal subjects and subjects with orthostatic intolerance. C. M. Brown, R. Hainsworth. *Clin. Auton. Res*., 9; 69-73, 1999.
89- Cardiovascular responses to orthostatic stress in healthy altitude dwellers, and altitude residents with chronic mountain sickness. V. E. Claydon, L. J. Norcliffe, J. P. Moore, et al. *Exp Physiol*., 90, 103-110, 2005.
90- Carotid baroreflex regulation of vascular resistance in high-altitude Andean natives with and without chronic mountain sickness. J. P. Moore, V. E. Claydon, L. J Norcliffe, et al. *Exp Physiol*., 91, 907-913, 2006.
91- The heart and pulmonary circulation at high altitudes : healthy highlanders and chronic mountain sickness. D. Penaloza, J. Arias-Stella.. *Circulation*, 115, 1132-1146, 60, 2007.
92- Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. F. Sime, D. Penaloza, L. Ruiz. *Br. Heart J*., 33, 647-657, 1971.
93- The Tei index : a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. K. J Harjai, L. Scott, K. Vivekananthan, et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr*., 15, 864-868, 2002.
94- Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness patients. M. Maignan, M. Rivera-Ch, C. Privat, et al. *Chest*, 135, 499-504, 2009.
95- J-P. Richalet, *Revue des Maladies Respiratoires*, 38, 395-403, 2021.
96- Principales constantes biologiques.R. Gervais, G. Willoquet, M. Talbert. *Guide Pharmaco Clinique*, p1706, 5ème édition, 2017.
97- Orthostatic tolerance and blood volumes in Andean high altitude dwellers. V. E. Claydon, L. J. Norcliffe, J. P Moore, M. Rivera-Ch, F. Leon-Velarde, O. Appenzeller, and R. Hainsworth. *Exp. Physiol.*, 89:565–57, 2004.
98- Acetazolamide : A treatment for chronic mountain sickness. J. P. Richalet, M. Rivera, P. Bouchet, E. Chirinos, I. Onnen, O. Petitjean, A. Bienvenu, F. Lasne, S. Moutereau, and F. Leon-Velarde. Am. *J. Respir. Crit. Care Med*., 172, 1427–1433, 2005.
99- The heart and pulmonary circulation at high altitudes : healthy highlanders and chronic mountain sickness. D. Peñaloza, and J. Arias-Stella. *Circulation*, 115, 1132–1146, 2007.
100- Effect of carbonic anhydrase inhibition on proximal tubular bicarbonate reabsorption. J. R. Clapp,J. F. Watson, R. W. Berliner. *Am. J. Physiol.*, 205, 693–696, 1963.
101- Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. E. R. Swenson. *Eur. Respir. J.*, 12, 1242– 1247, 1998.
102- Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. J. R. Sutton, C. S. Houston, A. L. Mansell. *N. Engl. J. Med*., 301, 1329–1331, 1979.
103- Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude. P. H. Hackett, R. C. Roach, G. L.Harrison, R. B. Schoene, W. J. Mills Jr. *Am Rev Respir Dis*., 135, 896–898, 1987.
104- pH effect on erythropoietin response to hypoxia. M. E. Miller, M. Rorth, H. H. Parving, D. Howard, I. Reddington, C. R. Valeri, F. Stohlman Jr. *N Engl J Med*., 288, 706–710, 1973.
105- https://www.vidal.fr/medicaments/diamox-250-mg-cp-sec-5097.html (consulté le 4 mai 2021) .
106- http://www.ub.edu/HAPPOM/actividades/pdf/JPRichalet.pdf (consulté le 29 mars 2021).
107- Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. J. P. Richalet, M. Rivera-Ch, M. Maignan, C. Privat, I. Pham, J. L. Macarlupu, O. Petitjean, F. León-Velarde . *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 15 ; 177, 1370-1376, 2008.
108- Treatment of chronic mountain sickness : Critical reappraisal of an old problem. M. Rivera-Ch, F. Leon -Velarde, L. Huicho. Respir. *Physiol. Neurobiol*., 158, 251-265, 2007.
109- Isovolemic hemodilution in high-altitude polycythemia. In : *Proceedings of the International Symposium on Acclimatization, Adaptation, and Tolerance to High Altitude*. H. G. Klein. US Department of Health and Human Services, pp. 47–51, 1983. Winslow et al., 1985.
110- Effects of hemodilution on O2 transport in high-altitude polycythemia. R. M. Winslow, C. C. Monge-, E. G. Brown, H. G. Klein, F. Sarnquist, N. J. Winslow, S.S McKneally. *J. Appl. Physiol*., 59, 1495– 1502, 1985.

111- Autonomic adaptations in andean trained participants to a 4220 m altitude marathon. J. Cornolo, J. V. Brugniaux, J-L. Macarlupu, C. Privat, F. Leon-Velarde, J. P. Richalet. *Med. Sci. Sports. E Med. Sci. Sports. Exerc*., 37, 2148-2153, 2005.
112- Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in CMS. T. Stuber, C. Sartori, M ; Schwab, P-Y Jayet, S. F. Rimoldi, S. Garcin, S. Thalmann, H. Spielvogel, C. S. Salmon, M. Villena, U. Scherrer, Y. Allemann. *Chest.*, 137, 388-392, 2010.
113- Systemic vascular dysfunction in patients with CMS. S. F. Rimoldi, E ; Rexhaj, L. Pratali, D. M. Bailey, D. Hutter, F. Faita. C. S. Salmon, M. Villena, P. Nicod, Y. Allemann, U. Scherrer, C. Sartori. *Chest*, 141, 139-146, 2012.
114- Role of oxygen therapy in prevention of chronic mountain sickness Jian-Hua Cui, Liang Gao, Wen-Rong Xing, Fu-Ling Wang, Xin Xue, Yan Wang, Pei-Feng Wu, Nian-Hua Li, Jun-Cai Zhang. *Chinese J. Appl. Physiol*., 29, 391-394, 2013.
115- Macitentan Attenuates Chronic Mountain Sickness in Rats by Regulating Arginine and Purine Metabolism. Xiaojian Gao, Zeyu Zhang, Xin Li, Chen Li, Jianxiu Hao, Yunfu Luo, Maoyi Lei,, Junmiao Li, Chunlei Liu, Kunlun He. *J. Proteome Res*. 19, 3302-3314, 2020
116- https://www.has-sante.fr/jcms/c_1769783/fr/opsumit-macitentan-antagoniste-des-recepteurs-de-l-endotheline (consulté le 03 mars 2022).
117- Irbesartan ameliorates chronic mountain sickness in a rat model via the cholesterol metabolism : An iTRAQ-based protemics analysis. Y. Nijiati, T. Yang, M. Aimaiti, D. Maimaitiyiming, A. Aikemu.*Biomed Pharmacother*., 141, 2021.
118- https://www.vidal.fr/medicaments/substances/irbesartan-17778.html (consulté le 3 mars 2022).
119- Genetic signatures reveal high-altitude adaptation in a set of ethiopian populations. E. Huerta-Sanchez, M. Degiorgio, L. Pagani, A. Tarekgn, R. Ekong, T. Antao, A. Cardona, H. E. Montgomery, G. L. Cavalleri, P. A. Robbins, M. E. Weale, B. Bradman, E. Bekele, T. Kivisild, C. Tyler-Smith, R. Nielsen. *Mol. Biol. Evol*., 30, 1877-1888, 2013.

Serment de Galien

Faculté de Médecine et Pharmacie

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Poitiers, le

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Titre de la thèse

Le mal chronique des montagnes : aspects génétiques, formes suivant la localisation géographique et traitements

Résumé

Plus de 140 millions d'Hommes vivent à une altitude supérieure à 2500m. A cette altitude de nombreux facteurs sont modifiés (pression atmosphérique, température, humidité, rayonnements solaires…). Parmi cette population 5 à 10% peuvent être directement touchés par le Mal Chronique des montagnes (aussi appelé Maladie de Monge). Les 2 régions étudiées ici et impactées par cette pathologie sont les Andes et le Tibet.

Ces deux types de populations partagent dans l'ensemble les mêmes conditions de vie mais ne sont pas impactés de la même manière par le MCM. Ces différences s'expliquent particulièrement par l'aspect génétique même s'il reste encore des précisions à apporter sur cet aspect. Ces populations diffèrent également du point de vue de nombreux facteurs, dont certains directement liés à la génétique (saturation en oxygène, concentration en hémoglobine, ventilation de repos, réponse ventilatoire à l'hypoxie…). Certains facteurs de risques ont été clairement identifiés comme la ménopause, l'âge ou encore le surpoids.

Le MCM, se définit comme une perte ventilatoire progressive arrivant naturellement avec l'âge et résultant d'une hypoxémie et d'une érythrocytose excessives. Les chémorécepteurs comme les glomus carotidiens ne sont pas mis en cause.

Le diagnostic est posé en écartant dans un premier temps toute pathologie pouvant causer un MCM secondaire. Des signes ou symptômes cliniques sont clairement retrouvés et permettent de définir un score diagnostic et un score de sévérité. Le diagnostic est aussi fait en comparant les caractéristiques biologiques de sujets potentiellement atteints de MCM avec des natifs de haute altitude en pleine santé.

Des traitements pharmacologiques ou non sont utilisés aujourd'hui. Dans cette première catégorie se trouve l'acétazolamide. Dans la deuxième, la descente ou la phlébotomie sont retrouvés. Enfin, certaines molécules sont actuellement des sujets de recherche et sont porteuses d'espoir comme le macitentan ou encore l'irbesartan.

Mots clés

Mal Chronique des Montagnes - Génétique - Traitements - Physiopathologie - Andes - Tibet