

1986
50
La revue de médecine interne
8^{me} semaine pneumoallergologique internationale
de Montpellier Mai 1985
G. R. Baillière Editeurs Paris p. 11-13

La polycythémie pathologique d'altitude : essai thérapeutique avec le bismésilate d'almitrine

H. GUÉNARD*, M. VILLENA**, E. VARGAS**



RÉSUMÉ

La polyglobulie d'altitude est une maladie très fréquente sur le plateau interandin (4000 m), même chez les malades indemnes de toute pathologie cardiorespiratoire. En dehors de toute hypoventilation alvéolaire, elle entraîne une hypoxémie qui majore celle liée à l'altitude.

La maladie est caractérisée par une diminution parfois extrême de la sensibilité à l'hypoxie et l'hypercapnie.

La prise unique d'almitrine à la dose de 3 mg/kg chez 20 malades (Hte = 67 p. 100) entraîne une augmentation de PaO₂ (+ 0,46 kPa), une réduction de PaCO₂ (- 0,4 kPa) et une augmentation de la fréquence respiratoire significatives par rapport à un groupe placebo de malades similaires. Une étude en double insu portant sur 12 malades pendant 4 semaines a permis de montrer que l'hématocrite baisse de façon significative (- 3,5 p. 100) à la quatrième semaine de traitement alors que la PaO₂ et la ventilation diurnes ne changent pas. La polyglobulie d'altitude est probablement liée initialement à une hypoventilation nocturne. L'hypoventilation diurne est en effet très inconstante et ne se voit que chez les malades les plus âgés ayant une surcharge pondérale. L'almitrine pourrait agir en limitant cette hypoventilation nocturne sans affecter les échanges gazeux diurnes.

La polyglobulie pathologique d'altitude (PPA) est une maladie très répandue en Amérique du Sud dès que l'altitude de résidence dépasse 3000 m. Quelques cas ont été décrits aussi en Amérique du Nord par Kryger et coll. (9). L'existence de la maladie est incertaine en Asie, en particulier dans la région de l'Himalaya où une population nombreuse vit au-dessus de cette altitude.

La polyglobulie est considérée comme une réaction adaptative à l'altitude permettant

d'augmenter le transport de l'oxygène. Cette réaction semble en fait inconstante dans l'espèce humaine, puisque Beall et Reichsman (1), sur 270 Tibétains vivant entre 3250 et 3560 m d'altitude, ne mettent pas en évidence d'augmentation significative des concentrations en hémoglobine.

Certains animaux tels le rat adoptent le même type de réaction adaptative que l'homme. Par contre, beaucoup d'autres ont des concentrations en hémoglobine relativement faibles tels certains rongeurs (cochon d'Inde, chinchilla, viscacha) ou camélidés (lama, alpaca, vigogne). Ces animaux ont une grande affinité de l'O₂ pour l'hémoglobine, ce qui leur permet, pour une PaO₂ donnée, d'avoir une saturation artérielle en O₂ plus élevée.

* UER de biologie et physiopathologie des facteurs d'ambiance, université de Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex.

** Institut bolivien de biologie de l'altitude.

Si la finalité de l'augmentation de l'hématocrite en altitude paraît relativement acceptable, d'autres réactions adaptatives de l'homme paraissent tout à fait défavorables, telles la vasoconstriction artériolaire pulmonaire et la diminution du débit sanguin cutané (5). Par ailleurs, certaines réactions dites adaptatives dépassent largement leur but et sont la source d'une pathologie d'altitude. Celle-ci fait partie du cadre général des situations d'hyperexis, terme défini par D.W. Richards (14, 15), comme « un état dans lequel une réponse homéostatique, qui habituellement protège l'individu, commence à avoir des effets dommageables ». L'altitude en fournit plusieurs exemples. La PPA en est un.

Les caractéristiques de la polyglobulie pathologique d'altitude

Par définition, la PPA est caractérisée sur le plan biologique par une augmentation anormale de l'hématocrite par rapport à la population normale. A La Paz, la limite supérieure de l'hématocrite normal est de 57 p. 100 (moyenne) + 2 ou 3 écarts-types selon les travaux.

La gravité des symptômes est liée à la valeur de l'hématocrite, à l'ancienneté de la PPA et à l'existence d'une pathologie associée, en particulier cardiaque ou pulmonaire. Cet article reste toutefois limité à la PPA pure, sans association pathologique. Les symptômes banaux sont les céphalées et la dyspnée d'effort. Ceux-ci vont croissant avec la valeur de l'hématocrite et rendent la vie courante intolérable lorsque celle-ci approche de 80 p. 100. Les troubles du sommeil sont fréquents (sommolence), mais mal étudiés ; ils sont peut-être initiateurs de la maladie (10). Les complications sont essentiellement liées à des thromboses, en particulier dans le territoire cérébral, et expliquent probablement le développement de troubles neuropsychiques (12). S'il existe des signes d'un retentissement ventriculaire droit, tant sur le plan électrocardiographique que radiographique, l'insuffisance cardiaque se manifeste rarement. La mort peut survenir chez un adulte jeune, du fait des complications vasculaires. Sur le plan hématologique, le nombre des plaquettes est augmenté, le nombre des globules blancs est normal, l'hypercoagulabilité fait l'objet d'un débat contradictoire.

Le cathétérisme droit met en évidence une augmentation des pressions artérielles pulmonaires systolique et moyenne, alors que le débit cardiaque est en général normal. L'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires est liée en partie à la viscosité du sang, mais aussi au développement de la musculature lisse artériolaire (6). L'hypoxémie, plus marquée que celle des résidents normaux, est fortement corrélée à la valeur de l'hématocrite dans un groupe de sujets d'âge identique. L'hypercapnie est inconstante, souvent modérée. Comme l'hypoxémie, elle est fortement liée à la valeur de l'hématocrite. La surcharge pondérale est un facteur favorisant l'hypercapnie (8). Pour Monge et Whitthembury (13), l'hypoxémie est liée à l'hypoventilation alvéolaire qui se majore avec l'âge et entraîne l'augmentation progressive de la polyglobulie. Cette opinion est fortement battue en brèche par d'autres auteurs (3, 4, 7, 8). En fait, l'hypoxémie est liée en grande partie à l'existence d'un mode de perfusion dans les zones pulmonaires de bas \dot{V}_A/\dot{Q} sans shunt vrai (résultats personnels non publiés). La dernière caractéristique fonctionnelle essentielle de ces malades est leur sensibilité extrême à l'hypoxie et à l'hypercapnie, alors que les résidents normaux sont peu sensibles à l'hypoxie et répondent bien à l'hypercapnie.

Almitrine et polyglobulie pathologique d'altitude

Le traitement par l'almitrine des malades porteurs de PPA a deux bases logiques. La première est liée à l'existence chez ces malades d'une perfusion pulmonaire dans les zones de bas \dot{V}_A/\dot{Q} ; or l'almitrine est connue pour diminuer la perfusion dans les territoires les plus hypoxiques (2). Par ailleurs, elle est aussi connue comme stimulant des chémorécepteurs carotidiens (11).

Deux protocoles ont été réalisés sur des malades porteurs de PPA, afin de vérifier le bien fondé des bases logiques du traitement. Le premier protocole, mené en double insu, avait pour but de vérifier l'existence de la réponse ventilatoire liée à l'almitrine chez 40 malades recevant une dose unique soit de placebo, soit de 3 mg/kg d'almitrine. Il n'était pas certain, en effet, que les chémorécepteurs aorto-carotidiens de ces malades soient encore sensibles à

l'almitrine. Le deuxième protocole a consisté à faire prendre pendant 4 semaines soit l'almitrine (1,5 mg/kg), soit un placebo, à 12 malades en contrôlant toutes les semaines les paramètres suivants : ventilation, PaO₂, PaCO₂, pH et hématoците.

Le premier protocole a effectivement mis en évidence des modifications très significatives des gaz du sang 3 heures après la prise unique. PaO₂ et pH augmentent, PaCO₂ diminue. L'augmentation de la ventilation n'est pas significative, mais celle de la fréquence respiratoire l'est.

Le deuxième protocole n'a pas mis en évidence d'augmentation de la PaO₂ diurne chez les malades recevant l'almitrine ; par contre, l'hématoците diminue significativement, à la 4^e semaine, de 3,5 p. 100 par rapport au groupe témoin (16).

Ces résultats suscitent deux commentaires. Le premier, qui est essentiel, est la constatation de la persistance d'une action de l'almitrine sur les échanges gazeux, malgré l'hyposensibilité à l'hypoxie des chémorécepteurs de ces malades. Le second est l'interprétation que l'on peut donner de l'action apparemment paradoxale de l'almitrine dans le second protocole qui entraîne une diminution de l'hématoците sans modification de la PaO₂. L'interprétation la plus plausible est une limitation de l'hypoventilation nocturne sous l'action du produit sans modification des conditions diurnes. Le travail de Kryger et coll. (10) suggère en effet que la cause primitive de la maladie est une hypoventilation nocturne, l'observation clinique du sommeil de ces malades semblant corroborer cette interprétation qui mériterait toutefois un support plus objectif.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEALL C.M., REICHSMAN A.B. : Hemoglobin levels in a himalayan high altitude population. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1984, **63**, 301-306.
2. CASTAING Y., MANIER G., VARENE P., GUENARD H. : Almitrine orale et distribution des rapports V_A/Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1984, **20**, 319-324.
3. CHIODI H. : Aging and high altitude polycythemia. *J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 1978, **45**, 1019-1020.
4. CHIODI H.P., COLLIER C.R. : Chronic mountain sickness, high altitude polycythemia and age. In : Sutton J.R., Jones N.L., Houston C.S., éd., *Hypoxia : man at altitude*. Thieme Stratton Inc. Grug Thieme Verlag, 1982, p. 199.
5. DURAND J. : Physiological adaptation to altitude and hyperexis. Séminaire CNRS/NSF. Paris, oct. 1980. L'homme et son environnement à haute altitude. Environmental and human population problems at high altitude. Paris, éd. du CNRS 1981, 61-64.
6. ERGUETA J., SPIELVOGEL H., CUDKOWICZ L. : Cardio-respiratory studies in Monge's syndrome. *Respiration*, 1971, **28**, 485-517.
7. GONZALEZ G., HUM N., GUERRA GARCIA R. : Relation del hematocrito con la edad en varone de Huancayo (3200 m) y Cerro de Paseo (4200 m). In : Actas de la primeras jornadas de medicina y cirugía de la altura. Grafica Pacific Press, Surguillo, 1978.
8. GUENARD H., VARGAS E., VILLENNA M., CARRAS P.M. : Hypoxaemia and hematocrit in pathological high altitude polycythemia. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1984, **20**, 319-324.
9. KRYGER M., McCULLOUGH G.E., COLLINS D., SCOGGIN C.H., WEH J.V., GROVER R.F. : Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, **117**, 455-464.
10. KRYGER M., WEH J., GROVER R. : Chronic mountain polycythemia : a disorder of the regulation of breathing during sleep? *Chest*, 1978, **73** (suppl.), 303-304.
11. LAUBIE M., SCHMIEF H. : Long lasting hyperventilation induced by almitrine : evidence for a specific effect on carotid and thoracic chemoreceptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, **61**, 125-136.
12. MONGE M.C., MONGE C.C. : High altitude diseases : mechanisms and management. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1966, p. 32-57.
13. MONGE C.C., WHITEFEMURY J. : Chronic mountain sickness and the physiopathology of hypoxemic polycythemia. In : Sutton J.R. et al. éd., *Hypoxia : man at altitude*. Thieme Stratton, New-York, 1982, p. 51-56.
14. RICHARDS D.W. Jr : Homeostasis and hyperexis. *Scientific Monthly*, 1953, **77**, 289-293.
15. RICHARDS D.W. Jr : Homeostatis : its dislocations and perturbations. Perspectives. *Biol. and Med.*, 1960, **3**, 238-251.
16. VILLENNA M., VARGAS E., GUENARD H., NALLAR N., TELLEZ W., SPIELVOGEL H. : Étude en double insu de l'effet de l'almitrine sur les malades porteurs de polyglobulie pathologique d'altitude. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1985, **21**, 165-170.