

ETUDE DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES ET DE COAGULATION

CHEZ LES AMÉRINDIENS VIVANT EN HAUTE ALTITUDE

J.P. CAEN<sup>+</sup>, L. DROUET<sup>+</sup>, A. RODRIGUEZ-ZEBALLOS<sup>++</sup>, H. MICHEL<sup>+</sup>, R. BREDOUX<sup>+</sup>

<sup>+</sup> Unité de Recherches sur la Thrombose expérimentale et l'Hémostase, INSERM U150  
Hôpital Saint-Louis, 2 place du Dr A. Fournier 75475 Paris cedex 10 - France

<sup>++</sup> Institut Bolivien d'Altitude, La Paz, Bolivie

I - INTRODUCTION

Nous avons montré (1) la rareté des thromboses tant artérielles que veineuses chez les Amérindiens vivant sur l'Altiplano Andin. Ce qui, du point de vue vieillissement artériel se traduit par un retard important dans l'âge moyen d'apparition des lésions d'athéromatose et par une limitation des surfaces vasculaires touchées. Connaissant le rôle capital des plaquettes dans la genèse de l'athéromatose (2) et surtout dans sa complication majeure la thrombose artérielle, des facteurs de coagulation dans la production de la thrombose veineuse nous avons réalisé une étude des fonctions plaquettaires et de coagulation des Amérindiens vivant en Haute Altitude (H.A.) comparativement à celle de témoins Européens. Nous avons étudié les variations en fonction de l'âge ; et surtout dans cette population vivant en H.A., nous avons examiné le rôle attribuable à l'hypoxie chronique en comparant les Amérindiens entre eux, en fonction de l'altitude de leur lieu de naissance, et de leur degré d'adaptation ou d'acclimatation.

Le caractère pluri-factoriel de l'athéromatose, les nombreuses conditions influençant les fonctions d'hémostase et de coagulation nous feront discuter les facteurs génétiques, les conditions nutritionnelles et métaboliques qui en association avec l'hypoxie chronique sont à l'origine de cette rareté de la pathologie thrombotique et ischémique artérielle.

II - MATERIEL, METHODES, PRESENTATION DES RESULTATS

Nous appelons : - haute altitude (H.A.) les régions situées au dessus de 3 500 mètres  
- basses terres (B.T.) les régions situées au dessous de 2 000 mètres

Echantillons de population étudiée

- de mars 1973 à septembre 1974, 370 Amérindiens vivant à La Paz ont été examinés

L'échantillon de population a été subdivisée en sous-groupes en fonction : de l'âge, de l'altitude du lieu de naissance, du temps passé en H.A. pour les sujets natifs d'une altitude inférieure à 2 000 mètres. Dans les tableaux de présentation des résultats nous ne comparerons que les sous-groupes d'effectif suffisant.

- En 1975, dans un court intervalle de temps, nous avons pu étudier comparativement :

- . 65 jeunes Amérindiens natifs et résidents en H.A., d'âge moyen 21 ans ( $\pm$  4 ans) effectuant leur service militaire.

- . 12 étudiants Français d'âge moyen 23 ans ( $\pm$  2 ans)

L'ensemble des prises d'échantillons sanguins ont été réalisées directement dans les laboratoires de l'IBBA à La Paz ou du Centre Georges Hayem à Paris, le matin entre 8 et 10 heures, sur des sujets à jeun depuis la veille 20 heures.

Les veino-punctons ont été pratiquées sur une veine antébrachiale en utilisant un dispositif à usage unique (Exoset 12/10). Le sang étant directement recueilli dans le tube pré-rempli en anticoagulant suivant le test à réaliser.

Séparation immédiate du plasma sur une centrifugeuse réfrigérée (Jouan type E 95). Pour le plasma riche en plaquettes (PRP) : 1 000 RPM pendant 10 minutes à 12° C. Pour le plasma pauvre en plaquettes (PPP) : 3 500 RPM pendant 25 minutes à 4° C.

#### Tests réalisés

- hématocrite sanguin  
microtechnique en tube capillaire hépariné, centrifugation de 15 minutes, ultra rapide (centrifugeuse Clay Adams)

- numération plaquettaire selon une technique manuelle. Dilution en en dispositifs pré-conditionnés (unopette Becton-Dickinson). Résultats exprimés en nombre de plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang total natif (compte tenu des dilutions)

- agrégation plaquettaire
  - . Tout le matériel utilisé était en plastique ou en verre siliconé (Siliclad, Paris Labo)
  - . Les agrégations ont été réalisées tant à Paris qu'à La Paz selon une technique turbidimétrique (3) utilisant un agrégomètre 2 pistes, thermostaté (Icare, France) couplé à un enregistreur mécanique (Guerpillon, France).
  - . Les réactifs utilisés ont été :
    - citrate de sodium 3,8 % (P/V) (Prolabo) utilisé comme anticoagulant (1v/9v)
    - adénosine diphosphate (ADP) (Sigma)
    - adrénaline (Sigma)
    - collagène (préparé suivant la technique habituelle de notre laboratoire (4))
    - ristocétine (Lundbeck)

Les doses présentées le sont toujours suivant la dose finale dans la cuve d'agrégomètre

- . La présentation des courbes d'agrégation comporte suivant les cas :
  - la vélocité à 30" qui est la pente de la tangente à la courbe mesurée au début du phénomène d'agrégation, exprimée en pourcentage de déviation maxima théorique

- l'intensité maxima qui est la déflexion maxima de la courbe exprimée en pourcentage de la déviation maxima théorique

- le temps de latence, c'est à dire le temps (exprimé en secondes)

séparant l'adjonction instantanée de l'inducteur du début du phénomène d'agrégation.

- l'existence d'une désagrégation, c'est à dire la réversibilité partielle ou totale du phénomène observé

- l'existence d'une double vague, aspect réalisé pour une dose critique de certains inducteurs, se traduisant sur la courbe d'agrégation par la reprise d'une nouvelle phase d'agrégation survenant après amorce de désagrégation. Ce phénomène correspond à l'action des agents agrégants plaquettaires intrinsèques libérés sous l'effet de l'inducteur ajouté.

#### - TESTS DE COAGULATION

- le dosage du fibrinogène, selon la méthode pondérale (5)
- le temps de céphaline kaolin (T.C.K.) utilisant un réactif commercial pré conditionné (Hoechst-Behring, PTT test-)
- le temps de thrombine (T.T.) (5)
- le temps de prothrombine (P.T.) (5)
- le dosage du facteur VIII activité coagulante (F. VIII C) (5)
- le dosage immunologique de la molécule facteur VIII antigénique (F. VIII RA).

Chacune des mesures d'un temps de coagulation (T.C.K., T.T., T.P.) a été réalisée conjointement à celle d'un plasma témoin lyophilisé reconstitué (B-D Mérieux). Dans chacun des systèmes l'ensemble des temps obtenus pour le témoin ont été moyennés et le temps réel pour chacun des plasmas étudiés a été corrigé en fonction de la différence entre le temps obtenu pour son témoin comparatif et la moyenne des témoins. Ce mode de présentation des résultats supprime les fluctuations individuelles dues aux causes techniques.

Le dosage des activité facteur VIII (F. VIII C et F. VIII RA) a été obtenu par comparaison à un seul pool de plasma témoin conservé, congelé et dont une partie a été transportée à La Paz pour le dosage immédiat du F. VIII c.

Le dosage du F. VIII RA a été réalisé conjointement sur les échantillons boliviens ramenés congelés et les échantillons parisiens conservés congelés.

### III - RESULTATS

#### a) Numération plaquettaire

##### 1- valeurs de base

Comparativement aux valeurs de référence européennes nous confirmons (tableau I) nos premières constatations de 1967, montrant chez les jeunes Amérindiens vivant en H.A. une thrombocytose significative.

##### 2- Effets de l'âge (figure 1)

Il existe une diminution statistiquement non significative du chiffre des plaquettes avec l'âge.

##### 3- Effets de l'altitude du lieu de naissance et du temps de séjour en H.A. (figure 1)

Les sujets originaires des B.T. présentent en H.A. quelque soit leur race (Européens ou Amérindiens) une numération plaquettaire significativement inférieure à celle des Amérindiens natifs de H.A., mais cette différence

NUMERATION PLAQUETTAIRE	
BOLIVIENS	FRANCAIS
n = 65	n = 12
316.000	219.000
(± 58.000)	(± 52.000)
p < 0,001	

Tableau I

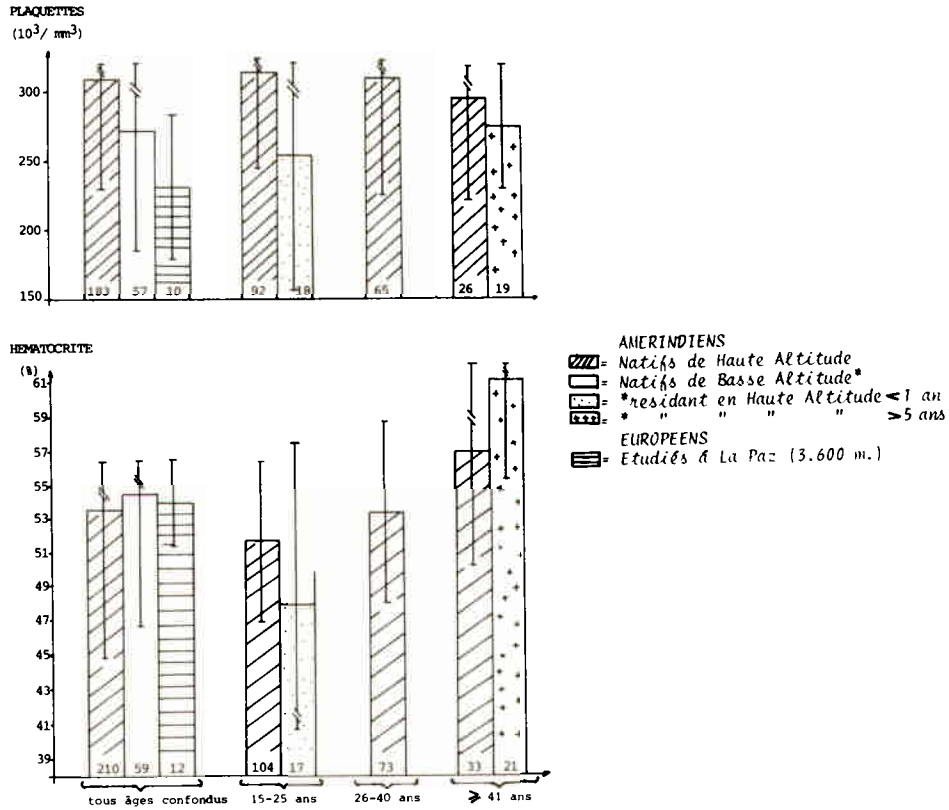


Figure 1 : Numération plaquettaire et hémoglobine globale.  
Effets de l'âge, de l'accoutumance et de l'adaptation à la vie en Haute Altitude

s'estompe avec l'âge et le temps passé en H.A. puisqu'elle n'est plus significative dans les groupes d'âge supérieur à 41 ans ayant passé plus de 5 ans en H.A.

b) Fonctions plaquettaires

1- agrégation à l'ADP en PRP

Les Amérindiens natifs, vivant en H.A. présentent une hypoagrégabilité plaquettaire significative par rapport aux valeurs de référence de nos témoins Européens (figure 2), ceci pour 2 doses d'ADP, les courbes étant caractérisées par 2 paramètres différents (la vélocité et l'intensité maxima d'agrégation).

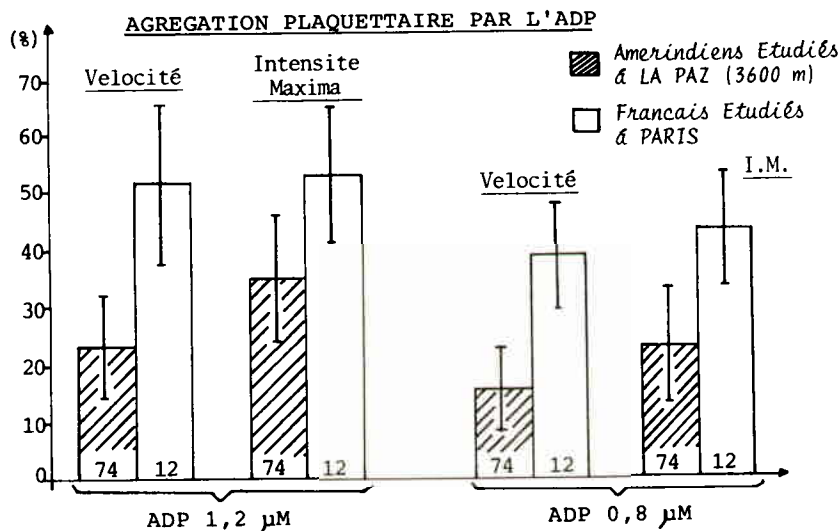


Figure 2 : Agrégation plaquettaire par l'ADP  
Comparaison des valeurs moyennes obtenues chez 74 Amérindiens natifs et résidents de Haute Altitude, étudiés à La Paz (3 600 m) et chez 12 témoins Européens étudiés à Paris

L'âge entraîne des fluctuations non significatives chez les natifs de H.A. allant plutôt dans le sens d'une hypoagrégabilité plaquettaire au cours de vieillissement (figure 3)

Pour les Européens comme pour les Amérindiens natifs de B.T., la période d'acclimatation à l'hypoxie chronique se traduit par une hyperagrégabilité plaquettaire significative notée sur la vélocité d'agrégation pour 2 doses d'ADP et sur le pourcentage de désagrégation pour une faible dose d'ADP (0,8 µM finale).

Avec l'âge et le temps de résidence en H.A. l'adaptation se traduit par l'isoagrégabilité des sujets de plus de 41 ans ayant passé plus de 5 ans sur l'Altiplano.

2 - agrégation par l'adrénaline

L'agrégabilité par l'adrénaline se caractérise par le même type de variations que l'agrégation par l'ADP (figure 3) c'est à dire :

- hypoagrégabilité modérée des Amérindiens natifs et résidents en H.A.
- chez les natifs d'une altitude inférieure à 2 000 mètres une hyperagrég-

gabilité comparativement aux natifs de H.A., hyperagrégabilité du même ordre pour les Amérindiens et pour les Européens.

3 - agrégation par le collagène

- valeurs de base

L'hypoagrégabilité au collagène des sujets Amérindiens natifs et résidents de H.A. par rapport aux témoins Européens étudiés à Paris n'est notable que sur le temps de latence (figure 4). c'est pourquoi nous utiliserons que ce paramètre pour différencier le rôle de l'âge et du temps passé en H.A. sur le groupe des sujets explorés à La Paz. On note (figure 3) :

- un allongement du temps de latence avec l'âge chez les natifs de H.A.
- un raccourcissement du temps de latence chez les sujets natifs de B.T. et séjournant en H.A.. Cette particularité existant chez les Européens aussi bien que chez les Amérindiens.

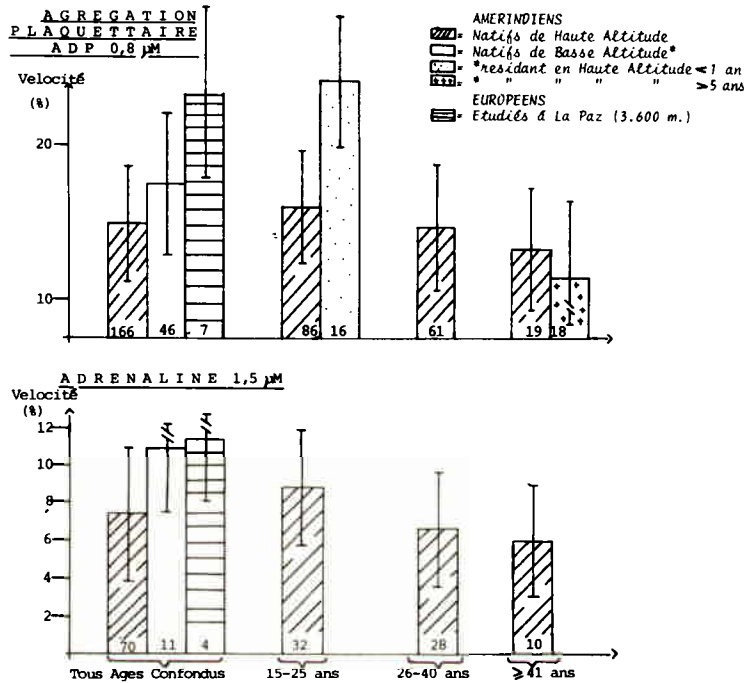
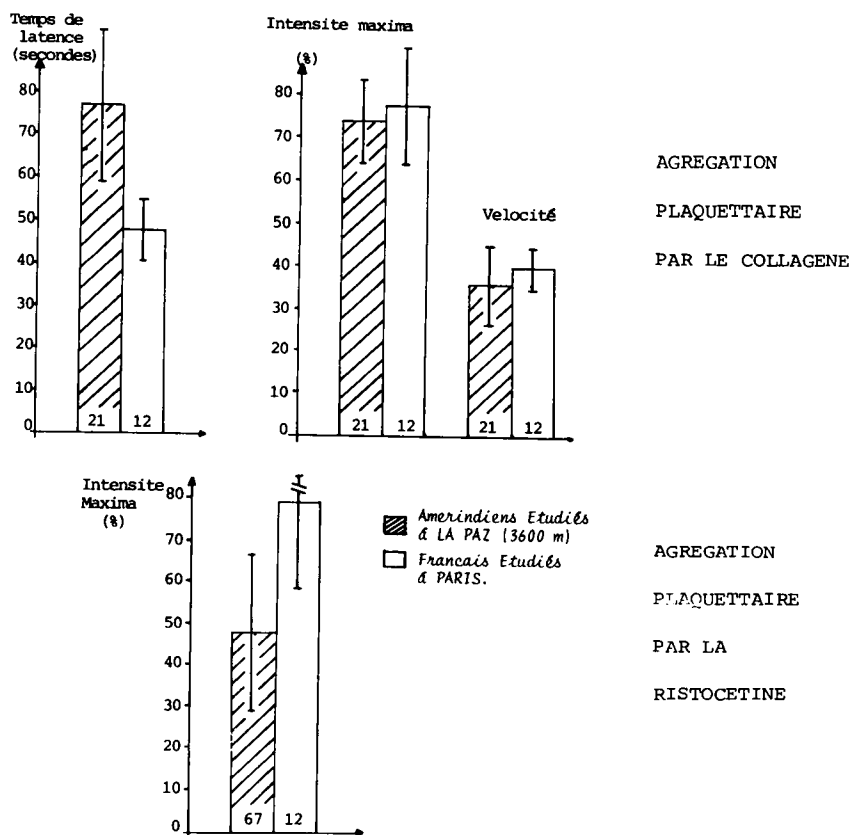


Figure 3 : Agrégation plaquettaire par l'ADP, le collagène et l'adrénaline Effets de l'âge, de l'acclimatation et de l'adaptation à la vie en Haute Altitude

#### 4 - agrégation par la ristocétine

La ristocétine, antibiotique actuellement retiré du commerce car thrombo-péniant, produit l'agglutination des plaquettes de tous les sujets sauf chez les malades porteurs soit d'une maladie de Willebrand ou d'une dystrophie thrombocytaire (6). Ce type d'agrégation implique l'interaction : plaquettes - facteur VIII moléculaire - ristocétine

Il existe une hypoagrégabilité nette à la ristocétine des plaquettes des Amérindiens natifs de H.A. par rapport à nos témoins Européens étudiés à Paris (figure 4). Nous soulignerons l'importante variabilité de l'intensité maxima d'agrégation chez les Amérindiens étudiés à La Paz, ce fait est du au nombre relativement important de sujets chez lesquels l'agrégation est très faible, voire nulle.



**Figure 4 :** Agrégation plaquettaire par le collagène et par la ristocétine. Comparaison des valeurs moyennes obtenues chez des Amérindiens natifs et résidents de Haute Altitude, étudiés à La Paz (3 600 m) et chez des témoins Européens étudiés à Paris

5) Enfin nous rappellerons l'hypoagréabilité au "fibrinogène bovin" des plaquettes des Amérindiens vivant sur les Hauts Plateaux Andins. Résultats que nous avons déjà publiés (7)

6) Etudes plaquettaires complémentaires

- Etude de la susceptibilité à l'ADP des plaquettes séparées de leur environnement plasmatique par filtration sur gel de Sépharose 2B et remises en suspension - soit dans leur propre plasma (PRP reconstitué)  
- soit en présence de cofacteurs nécessaires à l'agrégation plaquettaire (fibrinogène humain, calcium, gammaglobulines).

Les plaquettes remises dans leur propre plasma présentent une hypoagréabilité par rapport aux plaquettes en présence de cofacteurs de l'agrégation.

Cette différence surtout nette pour les doses d'ADP les plus faibles, se marque à la fois sur la vélocité d'agrégation et sur la tendance à la désagrégation spontanée. Il semblerait donc qu'un facteur plasmatique joue un rôle dans cette hypoagréabilité sans qu'il soit possible d'être formel, le même type de variations s'observant aussi sur les plaquettes européennes filtrées, étudiées à Paris.

- Action de l'acide acétyl salicylique (AAS)

1,5 g d'AAS donnés per os quodidiennement, 4 jours consécutifs à un groupe de 12 Amérindiens produisent une hypoagréabilité plaquettaire (figure 5) surtout marquée quoique modérée - sur l'agrégation par le collagène

- sur l'intensité maxima d'agrégation par l'adrénaline.

Chez les Amérindiens adaptés à la vie en hypoxie chronique la cyclo-oxygénase plaquettaire, site d'action principale de l'AAS, n'y est donc que très modérément sensible.

7) Dosage du fibrinogène

Nous ne pouvons noter que des tendances, aucune différence (figure 6) n'étant statistiquement significative

- augmentation du fibrinogène avec l'âge  
- chez les natifs de B.T., hyperfibrinogénémie contemporaine de la période d'acclimatation à la vie en H.A. disparaissant avec l'âge.

8) Temps de coagulation (figure 7)

- T.C.K. : ce test global met en évidence une hypercoagulabilité des natifs des B.T. par rapport aux natifs de H.A. ; hypercoagulabilité plus marquée durant la période d'acclimatation en H.A. et disparaissant avec l'âge.

- T.P. : pas de variation significative

- T.T. : ce test explorant la phase finale de la coagulation donne des résultats allant dans le sens des modifications du T.C.K. et du taux de fibrinogène.



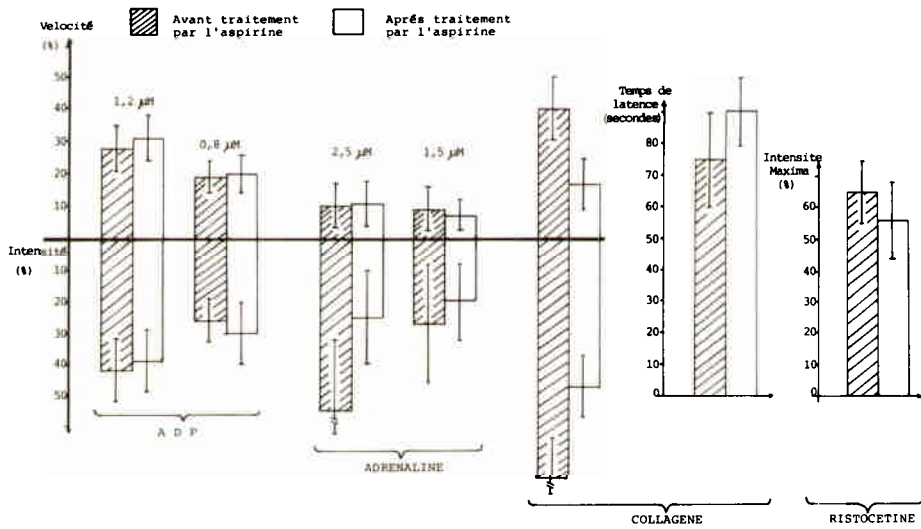


Figure 5 : Action de l'acide acétyl salicylique (1,5 g p.o./J x 4 J) sur l'agrégabilité plaquettaire par l'ADP, l'adrénaline, le collagène et la ristocétine

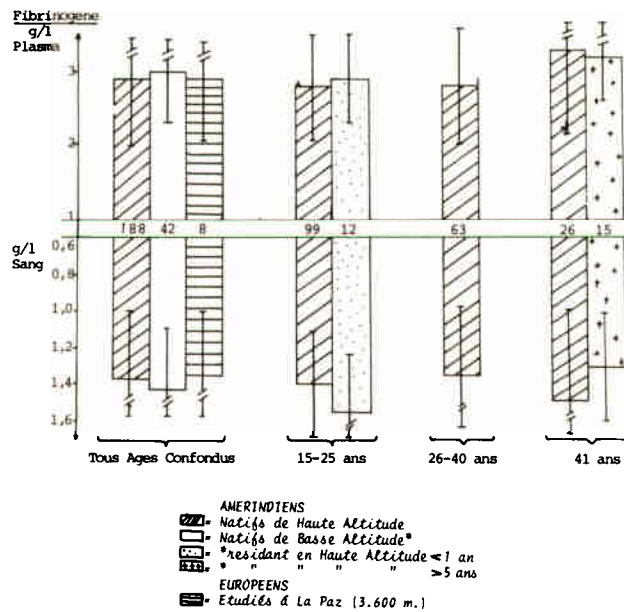


Figure 6 : Fibrinogénémie. Effets de l'âge, de l'acclimatation et de l'adaptation à la vie en Haute Altitude

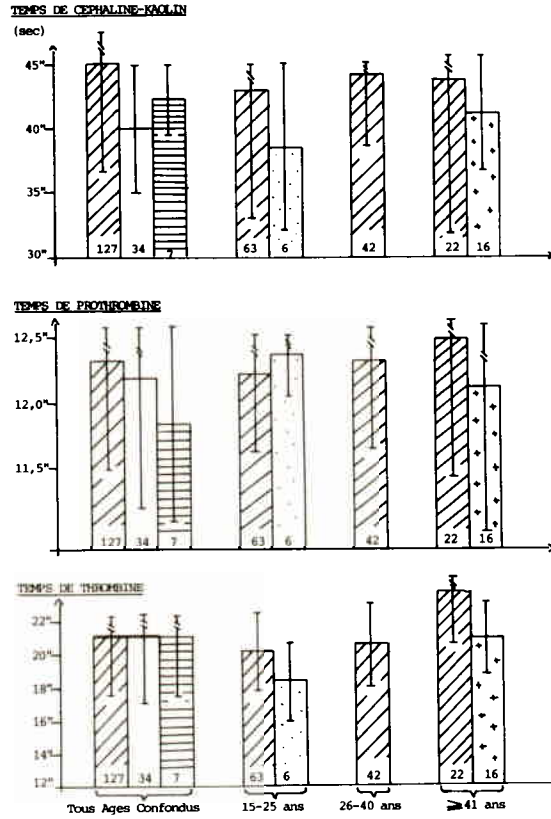


Figure 7 : Coagulabilité plasmatique. Effets de l'âge, de l'acclimatation et de l'adaptation à la vie en Haute Altitude sur le temps de céphaline kaolin, le temps de prothrombine et le temps de thrombine

FACTEUR VIII		
	AMERINDIENS	FRANCAIS
F VIIIc	n = 59 102,7 (±38)	n = 12 106,5 (±51)
F VIII <sub>RA</sub>	n = 28 61,2 (±37)	n = 12 104,5 (±47)
$\frac{F VIIIc}{F VIII_{RA}}$	1,63 (±0,45)	1,02 (±0,3)

Tableau II

#### 9) Facteur VIII

Les Amérindiens natifs et résidents de H.A. présentent par rapport aux témoins Européens (tableau II)

- une activité facteur VIII coagulant (F.VIII C) égale
- alors que le facteur VIII antigénique (F.VIII RA) est présent à un taux plus faible ( $p < 0,001$ )
- ce qui peut aussi s'exprimer par le fait que le rapport F.VIII C / F.VIII RA que nous voyons proche de 1 chez les français, dépasse 1,5 chez les boliviens ( $p < 0,001$ )

#### IV - DISCUSSION

Déjà en 1971 nous avons insisté sur la thrombocytose des populations andines (8) et en 1973 nous avons montré la diminution de cette thrombocytose avec l'âge (7) alors que les données hématologiques sur les populations vivant en permanence en H.A. ne soulignent pas cette particularité (9, 10) ; par contre, d'autres auteurs ont aussi décrit la thrombocytose contemporaine de la période d'acclimatation aigüe à la vie en hypoxie chronique (11, 12).

Nous confirmons nos premiers résultats sur l'hypoagréabilité plaquettaire des sujets natifs résidents en H.A.. Nous pouvons éliminer un artéfact technique : - Goldschmidt B. (13) a montré l'importance de la concentration finale en citrate de sodium sur l'agréabilité plaquettaire. Tout d'abord, la différence de l'hématocrite entre les Amérindiens normaux et nos témoins Européens, bien que significative, n'est pas suffisante pour entraîner une variation du degré de citration plasmatique pouvant influencer notablement sur l'agréabilité plaquettaire.

D'autre part sur un groupe de 10 Amérindiens normaux, nous avons montré dans une étude, non rapportée ici, que la correction du volume d'anticoagulant de façon à maintenir constant le degré de citration n'entraînait pas de variation significative de l'agréabilité plaquettaire à trois inducteurs différents.

Connaissant (14) l'influence du pH plasmatique sur l'agréation plaquettaire induite par les différents inducteurs, et la variabilité du pH du PRP en fonction du temps écoulé entre la veinoponction et la pratique de l'agréation, il semble dans nos études que ni le pH plasmatique (que nous avons mesuré) ni le temps écoulé entre la prise de sang et la pratique de l'agréation (moins de deux heures dans nos manipulations boliviennes aussi bien que parisiennes) ne puissent expliquer les différences rencontrées.

Fait nouveau ; nous mettons en évidence une hyperagréabilité importante et une hypercoagulabilité contemporaine de l'acclimatation à la vie en H.A.

Nos résultats appellent des remarques.

- la thrombocytose initiale doit être rapprochée de la réaction érythropoïétique, il s'agit là d'un phénomène général déjà décrit et prouvé expérimentalement (15).

- nous avons tenté de comparer du point de vue plaquettaire cette condition physiologique qu'est la vie en H.A. d'une condition pathologique se traduisant aussi par une hypoxie chronique : les cardiopathies congénitales

cyanogènes. La numération plaquettaire y est trouvée le plus souvent normale, parfois légèrement thrombocytopénique, mais Gross (16) dans une étude fine a montré que la numération plaquettaire était inversement corrélée au chiffre de l'hématocrite et qu'à hématocrite égal les thrombocytoses les plus élevées se rencontraient chez les sujets les plus jeunes.

Les hématocrites les plus élevés s'accompagnent d'un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes, avec augmentation du volume plaquettaire moyen donc déviation vers la droite de la courbe de distribution des volumes plaquettaires bien que l'histogramme conserve une distribution normale.

L'étude des fonctions de ces plaquettes mettant en évidence :  
une hyperagrégabilité à l'ADP, au collagène et à l'adrénaline  
une augmentation du facteur plaquettaire 3 (FP3) dont la libération est plus rapide et plus importante

L'ensemble de ce tableau préfigure celui d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), avec un risque thromboembolique, puis hémorragique accru. Risque qui disparaît avec l'utilisation des antiagrégants plaquettaires.

L'hyperagrégabilité plaquettaire s'explique par l'importance du turnover plaquettaire avec proportion accrue de plaquettes jeunes et par les phénomènes adrénérurgiques que l'on sait accompagner l'hypoxie aigue. Ces résultats se rapprochent donc des phénomènes contemporains de l'acclimatation à la vie en H.A. et s'opposent donc au tableau réalisé par les sujets adaptés à la vie en hypoxie chronique.

On peut admettre deux hypothèses pour tenter d'expliquer l'hypoagrégabilité des sujets natifs : soit un phénomène adaptatif plaquettaire intrinsèque soit une hyporéactivité plaquettaire progressive à ces phénomènes adrénérurgiques.

De toute façon le tableau général d'hypoagrégabilité plaquettaire, normocoagulabilité et activité fibrinolytique accrue, s'inscrit parfaitement dans la genèse d'un tableau vasculaire pauvre en thrombose tant artérielle que veineuse, en effet les études épidémiologiques pratiquées dans les populations occidentales s'accordent à trouver au cours du vieillissement une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire, de l'activité des facteurs de coagulation, du fibrinogène. Ces variations associées à la diminution de l'activité fibrinolytique étant habituellement corrélées à l'augmentation du risque thrombotique vasculaire.

L'étude des corrélations entre les facteurs de coagulation et les facteurs de risque vasculaire thrombotique ont montré par analyse en régression multiple que le fibrinogène, le plasminogène et les activités II, VII et X étaient corrélées au cholestérol sérique et secondairement à la pression artérielle à la fréquence cardiaque et à la glycémie.

Les expériences sur les sujets soumis à un régime non athérogène (par remplacement des acides gras saturés alimentaires par des acides gras polysaturés) ont montré la corrélation négative du temps de Stypven avec :  
- d'une part la surcharge pondérale, la pression artérielle (systolique comme diastolique)

- d'autre part la cholestérolémie, la triglycéridémie et les phospholipides

Le test de tolérance à l'héparine étant corrélaté négativement avec la pression systolique.

Le temps de lyse des euglobulines étant corrélaté positivement avec la surcharge pondérale, le cholestérol et les triglycérides.

Les sujets ayant présenté des accidents ischémiques artériels ou thrombotiques veineux montrent à distance de l'accident aigu une hyperagrégabilité plaquettaire, une hypercoagulabilité plasmatique jugée sur les tests globaux ou les dosages spécifiques en particulier des inhibiteurs (antithrombine III, activité neutralisant l'héparine).

Nos résultats montrant une hypoagrégabilité plaquettaire, une coagulation sub-normale variant peu avec l'âge s'expliquent donc comme cause ou conséquence d'un risque vasculaire thrombotique pratiquement inexistant dans les populations amérindiennes vivant sur l'altiplano andin ; une remarque devrait être faite sur le taux bas de fibrinogène plasmatique. En effet Korsan-Bengtzen (17) a montré que le taux du fibrinogène était augmenté chez les sujets hypoxémiques par insuffisance respiratoire. L'explication qu'il donnait était l'augmentation nette des sécrétions adrénérgiques de ces malades, entraînant une élévation nette du taux des acides gras libres qui à leur tour stimulaient la synthèse de fibrinogène, comme l'a montré Pilgeram (18).

Il faut donc penser, comme nous avons été déjà amenés à l'admettre pour les modifications des fonctions plaquettaires que les sujets adaptés à la vie en H.A. présentent un état métabolique partiellement réfractaire aux réponses adrénérgiques ou plus probablement que l'acclimatation à l'hypoxie chronique se traduit par une exagération des réponses adrénérgiques dont la "normalisation" ou peut-être même l'effondrement caractérise l'adaptation.

Enfin nos études sur le facteur VIII plasmatique amènent une constatation originale. Si nos résultats obtenus sur témoins européens donne un rapport F. VIII C/F. VIII RA proche de 1 en accord avec les données de la littérature (19), un rapport supérieur à 1,5 chez les Amérindiens vivant en H.A. doit attirer l'attention.

Cette variation due à la diminution du F. VIII RA est bien corrélatée par la diminution de l'agrégabilité plaquettaire par la ristocétine.

#### V - CONCLUSION

Nous montrons que la thrombocytose des Amérindiens vivant en H.A. peut-être considérée comme un phénomène adaptatif que l'hypercoagulabilité et surtout l'hyperagrégabilité plaquettaire des sujets arrivant en H.A. sont des phénomènes acclimatifs, normalement compensés, en particulier par une activation du système fibrinolytique.

Par contre dans la genèse de l'hypoagrégabilité plaquettaire et de la stabilité avec l'âge des facteurs de coagulation chez les sujets natifs de H.A. nous ne pouvons faire la part de l'hypoxie chronique et d'autres facteurs d'environnement, nutritionnels en particulier.

#### REFERENCES

1. CAEN J.P., HENON P., MICHEL H. et BELLANGER R. : Plaquettes et thromboses sur l'Altiplano Andin. 1973, Off. Ree. Wld. Hlth. Org.
2. MUSTARD J.F. et PACKHAM M.A. : The role of blood platelets in atherosclerosis and the complications of atherosclerosis. *Thromb. Diath. Haem.*, 1975, 33, 444-456
3. BORN G.V.R. et CROSS M.J. : The aggregation of blood platelets. *J. Physiol.*, 1963, 168, 178-195
4. CAEN J.P. et LEGRAND Y. : L'analyse des fonctions plaquettes. Adhésion et agrégation des plaquettes au collagène purifié. *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1968, 13, 1028-1030
5. CAEN J.P., LARRIEU M.J. et SAMAMA M. : L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique (2ème édition). *Exp. Scient. Fr.*, 1976
6. HOWARD M.A. et FIRKIN G.F. : Ristocetin. A new tool in the investigation of platelet aggregation. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1971, 26, 362
7. CAEN J.P., DROUET L., BELLANGER R., MICHEL H. et HENON P. : Thrombosis, platelet behaviour, fibrinolytic activity and diet on the Andes plateau. *Haemostasis*, 1973/74, 2, 13-20
8. CAEN J.P., FEINGOLD N. et MICHEL H. : Plaquettes et environnement. Colloque international "Préadaptation et adaptation génétique", Toulouse, 1971
9. HURTADO A. : Studies at high altitude. Blood observations of the Indian natives of the Peruvian Andes. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 100, 487-492
10. REYNAFARGE C. : Physiological effects of high altitude. Pergamon Press. 1964, Oxford
11. SIRI W.E., VAN DYKE D.C., WINCHELL H.S., POLYCOVE M., PARKER H. G. et CLEVELAND A.S. : Early erythropoietin, blood and physiological responses to severe hypoxia in man. *J. Appl. Physiol.*, 1966, 21, 73-80
12. FIGALLO M.A. : Studies of blood platelets at high altitude hypoxia. XII congress of the International society of haematology. Abstract of simultaneous sessions, New York 1968,
13. GOLDSCHMIDT B. : Blutkoagulationsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, 1970, 118, 450
14. COLLIER B.S., FRANZA B.R. et GRALNICK H.R. : The pH dependence of quantitative ristocetin-induced platelet aggregation : theoretical and practical complications. *Blood*, 1976, 47, 841-854

15. JACKSON C.W., SIMONE J.V. et EDWARDS C.L. : The relationship of anemia and thrombocytosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1974, 84, 357-368
16. GROSS S., KEEFER V. et LIEBMAN J. : The platelets in cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics*, 1968, 42, 651-658
17. KORSAN-BENGTSEN K., WILHELMSSEN L. et TIBBLIN G. : Blood coagulation and fibrinolysis in a random sample of 788 men 54 years old. II. Relations of the variables to "risk factors" for myocardial infarction. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1972, 28, 99-108
18. PILGERAM L.O. et PICKART L.R. : Control of fibrinogen biosynthesis. The role of free fatty acid. *J. Atherosclerotic Res.*, 1968, 8, 155
19. PRENTICE C.R.M. et FORBES C.D. : Haemophilia carriers. *Lancet*, 1974, II, 403

SUMMARY-

Platelet functions and coagulation values of High Altitude (H.A.) residents (3 600 m) were compared to sea level values. Highlanders are characterized by :

- a thrombocytosis which is an adaptatif phenomenon
- a platelet hypoagregability and a stability in the level of coagulation factors which can be considered as a consequence of chronic hypoxia as well as other environmental factors mainly nutritional factors.

New comers to H.A. present a platelet hyperagregability and an hypercoagulability which are explained as acclimatatif phenomenon perhaps of adrenergic origin.