

HYPOXÉMIE ET HÉMATOCRITE DANS LA POLYGLOBULIE PATHOLOGIQUE D'ALTITUDE

HYPOXAEMIA AND HAEMATOCRIT IN PATHOLOGICAL
HIGH ALTITUDE POLYCYTHAEMIA

H. Guénard *, E. Vargas **, M. Villena **, P.M. Carras **



ABSTRACT : 81 patients living at La Paz (3,600-4,000 m altitude) and suffering from chronic polycythaemia, with an haematocrit $> 57\%$ were studied. They were selected on clinical and spirometric criteria to exclude from the study patients with associated pulmonary diseases. 45 % of them were overweight (group O). The group of patients having a normal weight was divided into two equal groups : « young » patients (< 35 years, J) and « old » patients (> 35 years, V). The important findings of this study were : 1) the existence of hypoxaemia in all groups : compared to the control group, the mean differences are -2 kPa for O and V groups and -1.3 kPa for J group ; 2) the presence of slight hypercapnia ($+ 0.3$ kPa in J and V groups ; $+ 0.5$ kPa in O group), excluding diurnal hypoventilation as the major source of hypoxaemia ; 3) a significant linear correlation between the increase in P_{aCO_2} and haematocrit in O and (J + V) groups ; 4) a significant linear correla-

tion between hypoxaemia and the increase in haematocrit, particularly in group J, but also in O and (J + V) groups ; hypoxaemia is also well correlated with age in (J + V) group :

$$P_{aO_2} \text{ (kPa)} = 11.42 - 0.025 \text{ Age (yr)} - 0.061 \text{ Hct (\%)}$$

The classical assumption of a chronic hypoventilation syndrome producing a progressive increase in haematocrit is discussed. Haematocrit is suspected as a causative factor of hypoxaemia, itself a well known factor producing polycythaemia. This mechanism could be the source of a vicious circle.

Altitude ; haematocrit ; hypoxaemia ; Monge's disease ; polycythaemia ; primary hypoventilation syndrome.

La polyglobulie pathologique d'altitude (PPA) est une maladie très fréquente chez les résidents de haute altitude, c'est-à-dire au-dessus de 3 000 m. Au-dessus de cette altitude, la population mondiale est estimée à environ 70 millions d'habitants, essentiellement localisés dans les Andes et l'Himalaya, mais aussi aux Etats-Unis (Colorado), en Ethiopie et au Mexique.

Le passage de la basse altitude à la haute altitude entraîne normalement une polyglobulie qui est fonction de l'altitude atteinte [19]. Cette réaction adaptative à l'altitude a été suspectée il y a un siècle [2, 11] et a été établie expérimentalement par VIAULT en 1890 [24]. Chez les résidents de haute altitude, l'hématocrite augmente régulièrement avec l'âge, cet effet étant d'autant plus marqué que l'altitude est élevée [27].

Par ailleurs, une fraction importante de la population, essentiellement masculine, développe une polyglobulie plus importante que l'on peut appeler

pathologique dans la mesure où elle entraîne une symptomatologie plus ou moins grave, allant de la céphalée isolée à la forme complète du syndrome de MONGE [15].

Le concept généralement adopté pour expliquer la maladie est le développement d'une hypoventilation alvéolaire chronique liée à l'hypo-sensibilité des chémorécepteurs à l'hypoxie et l'hypercapnie. L'hypoxie, en stimulant la sécrétion d'érythropoïétine, a pour conséquence la polyglobulie [10]. Bien souvent, les malades ayant une PPA sont suspectés d'être porteurs d'une pathologie associée, cardiaque ou respiratoire, ou sont obèses. De ce fait, ARIAS-STELLA et coll. [1] distinguent trois types de syndrome de Monge. Le premier désigne des personnes qui, arrivant de basse altitude, développent d'emblée une PPA et ne s'adaptent jamais à la haute altitude. Le second correspond à l'association à une PPA d'une autre pathologie (bronchopathie obstructive, cardiopathie cyanogène, obésité). Le troisième constitue le syndrome de Monge primitif où aucune pathologie associée ne peut expliquer le développement progressif de la polyglobulie.

La constatation assez fréquente de PPA chez des hommes jeunes, de moins de 30 ans, hypoxiques mais modérément hypercapniques, conduit à réexaminer les hypothèses physiopathologiques selon lesquelles : 1) l'âge est un facteur déterminant dans la polyglo-

* UER de Biologie et de Physiopathologie des Facteurs d'Ambiance, Université de Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

** Instituto Boliviano de Biología de Altura, Casilla 641, La Paz, Bolivie.

Reçu le 20 août 1983 ; accepté après révision le 11 mai 1984.

bulie d'altitude, 2) l'hypoxie est liée uniquement à une hypoventilation chronique.

SUJETS ET MÉTHODE

110 malades porteurs de PPA ont été examinés à l'Institut Bolivien de Biologie de l'Altitude. Ce groupe n'incluait qu'une seule femme. Ces malades proviennent de la ville même de La Paz, qui est à une altitude comprise entre 4 100 et 3 600 m, ou du haut plateau interandin, qui est à une altitude moyenne de 4 000 m.

Ces malades sont cliniquement indemnes de pathologie respiratoire et cardiaque. La radiographie thoracique, pratiquée dans la majorité des cas, était normale. Leur hématoctrite artérielle est supérieur à 57 %, valeur qui constitue la limite supérieure de l'hématoctrite normal à La Paz (moyenne + 3 écarts types).

Chaque malade a subi une exploration fonctionnelle respiratoire. L'étude de la *mécanique ventilatoire* concerne la spirométrie (spiromètre de Cara à double cloche), la mesure du volume résiduel par dilution à l'hélium, la mesure de la compliance effective et des résistances broncho-pulmonaires inspiratoires et expiratoires, en utilisant le signal de pression œsophagienne fourni par un ballonnet œsophagien couplé à un capteur Schlumberger ± 100 hPa et le signal de débit à la bouche fourni par un pneumotachographe de Fleisch n° 1 associé à un capteur ± 2 hPa. Le signal de débit est intégré en analogique. Les signaux de débit, de volume et de pression œsophagienne sont enregistrés sur papier UV Schlumberger. La compliance effective est calculée en faisant le rapport du volume courant à la différence des pressions œsophagiennes à débit nul. Les résistances sont estimées à l'inspiration et à l'expiration en faisant le rapport de la perte de charge liée à l'écoulement gazeux au débit instantané correspondant en milieu de demi-cycle inspiratoire ou expiratoire. Résistances et compliances n'ont été mesurées que chez 63 malades. D'autre part, les *gaz du sang* sont déterminés après prélèvement d'un échantillon de sang artériel par ponction de l'artère humérale au pli du coude. P_{aO_2} , P_{aCO_2} et pH sont mesurés (IL Meter 127). De plus, l'hématoctrite est déterminé sur cet échantillon par centrifugation sur tube capillaire.

Afin d'éliminer de l'étude tout malade ayant une pathologie pulmonaire associée infraclinique, tous ceux ne répondant pas aux critères suivants ont été éliminés de l'étude : CV/CV théorique > 80 %, $VEMS/CVF > 70$ %. La CV théorique considérée est celle de la CECA [4]. Par ailleurs, tous les malades ayant un pH $> 7,46$ ou une $P_{aCO_2} < 4$ kPa (30 mmHg) ont été éliminés de l'étude, l'hyperventilation dont témoigne l'alcalose respiratoire devant fausser l'interprétation des gaz du sang. Au total, 29 malades ont été exclus de l'étude : 5 pour hyperventilation, 14 pour un rapport $VEMS/CVF$ inférieur à 70 %, 11 pour un rapport CV/CV théorique inférieur à 80 %. Un seul malade cumule deux facteurs d'exclusion. Parmi ces malades exclus, 10 ont une surcharge pondérale franche (34 % des malades exclus).

Il reste donc 81 malades qui, dans un premier temps, ont été séparés en deux groupes en fonction de l'existence d'une surcharge pondérale franche, définie empiriquement par la relation P (kg) $>$ taille (cm) $- 95$. 37 malades sur 81 ont une surcharge pondérale, soit 45,5 % de la population retenue (groupe O). Les 44 restants sont donc exempts de toute pathologie respiratoire, cardiaque ou d'une surcharge pondérale. Ce groupe a été divisé en deux parties en fonction de l'âge : ceux de 35 ans ou moins (groupe J, $n = 22$), les plus âgés (groupe V, $n = 22$).

Sur ces 81 malades, 18 % fument entre 10 et 20 cigarettes par jour. Environ 80 % de ces malades se plaignent de céphalées, parfois extrêmement violentes chez deux malades ayant des hématoctrites supérieurs à 74 % ; 20 % se plaignent de vertiges. Les autres signes neuropsychiques n'ont pas fait l'objet d'une étude systématique. La dyspnée d'effort est fréquente (78 %) et se rencontre, à quelques exceptions près, chez les malades souffrant de céphalées. 56 % des malades ont de plus une dyspnée de décubitus. Par contre, la dyspnée de repos a été retrouvée seulement dans

un cas chez un malade très hypoxique et hypercapnique ($P_{aO_2} = 5,3$ kPa ; $P_{aCO_2} = 5,6$ kPa) ayant un hématoctrite à 74 %. Les malades asymptomatiques dans la période où ils ont été examinés correspondent à des malades suivis depuis longtemps et qui ont eu auparavant quelques symptômes les ayant amenés à consulter. Très peu (17 %) ont reçu un traitement symptomatique, sous forme de saignées peu fréquentes (une par an au maximum).

RÉSULTATS

Sur la figure 1 est porté l'histogramme des âges, par tranches de 5 ans, pour les malades avec surcharge pondérale (O) et sans surcharge pondérale (J + V). Dans le groupe (J + V), la moyenne d'âge est de 35 ans, alors que le groupe avec surcharge pondérale n'apparaît qu'à partir de la tranche d'âge 30-35 ans. L'histogramme de la population globale (J + V + O) montre un pic de fréquence dans la tranche d'âge 50-55 ans. Par contre, la population sans surcharge pondérale est bimodale, un autre pic de fréquence apparaissant dans la tranche d'âge 25-30 ans.

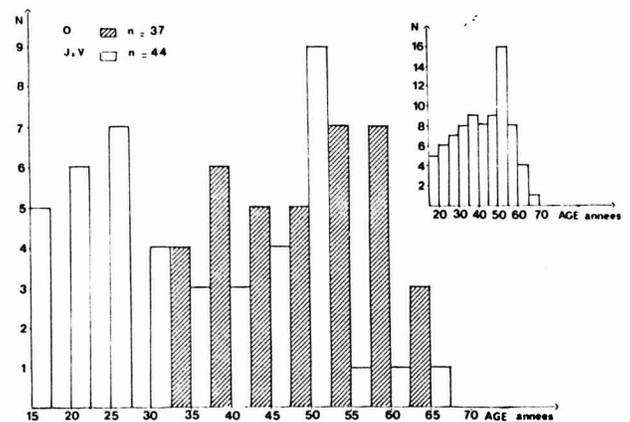


Fig. 1. — Histogramme des âges chez les malades avec surcharge pondérale (O) et sans surcharge pondérale (J + V). A droite, histogramme des âges de la population totale (J + V + O).

Le tableau I rassemble les moyennes et écarts types de l'hématoctrite, de P_{aO_2} et de P_{aCO_2} dans les trois groupes. A titre de comparaison, figurent sur ce tableau les résultats d'un groupe témoin d'hommes âgés de 15 à 60 ans ayant la même provenance que les malades porteurs de PPA. Dans ce groupe témoin, il n'existe aucune corrélation entre P_{aO_2} ou P_{aCO_2} et âge. Il n'existe aucune différence significative entre les moyennes de P_{aCO_2} et d'hématoctrite des trois groupes pathologiques. Par contre, la P_{aO_2} du groupe J est plus élevée que celle des autres groupes ($p < 0,01$; test de t non apparié), bien que plus basse que celle du groupe témoin.

Comparées à la valeur moyenne de P_{aO_2} du groupe témoin, les moyennes de P_{aO_2} des trois groupes pathologiques sont très significativement plus basses ($p < 0,001$), respectivement 1,3, 2 et 2,05 kPa pour les groupes J, V et O. Les moyennes de P_{aCO_2} , bien que peu différentes de la normale (+ 0,3 kPa pour

Tableau I. — Variations des gaz du sang et de l'hématocrite

	Groupes			
	J (< 35 ans) n = 22	V (> 35 ans) n = 22	Obèses n = 37	Témoins n = 17
Hct %	63,6 ± 5,8	64,3 ± 5,9	65,4 ± 6,4	52 ± 1,5
PaO ₂ (kPa)	6,9 ± 0,8	6,2 ± 0,7	6,15 ± 0,6	8,2 ± 0,15
Paco ₂ (kPa)	4,4 ± 0,5	4,4 ± 0,5	4,6 ± 0,5	4,1 ± 0,1
pH	7,40 ± 0,03	7,39 ± 0,03	7,39 ± 0,03	7,40 ± 0,02
CO ₃ H ⁻ (mmol · l ⁻¹)	20,0 ± 1,8	19,9 ± 1,9	20,6 ± 1,8	18,5 ± 0,3

J et V ; 0,5 kPa pour O), sont significativement plus élevées ($p < 0,01$). Les écarts types dans la série témoin sont beaucoup plus petits que dans les séries pathologiques, ce qui, sur le plan statistique, a amené à faire une comparaison des moyennes des populations pathologiques par rapport à la valeur moyenne de la série témoin et non pas un test de t de comparaison des moyennes d'une population pathologique et de la population témoin. Sur le plan biologique, cette dispersion relativement importante des valeurs obtenues dans les groupes pathologiques amène à rechercher la ou les causes de cette variabilité.

Pour mettre en évidence le rôle de l'âge ou de l'hématocrite comme facteurs de perturbation des échanges gazeux dans la PPA, des corrélations linéaires simples ou multiples ont été effectuées. Le tableau II regroupe les valeurs des coefficients de corrélation des équations de régression linéaire. Par ailleurs, les coefficients de corrélation partielle ont été aussi calculés, permettant d'estimer la liaison entre deux paramètres en gardant le troisième constant [22].

Dans le groupe des obèses, l'augmentation de Paco₂ et la diminution de PaO₂ en fonction de l'hématocrite sont très significatives :

$$\text{Paco}_2 \text{ (kPa)} = 2,265 + 0,036 \text{ Hct } \%$$

$$\text{PaO}_2 \text{ (kPa)} = 8,760 - 0,040 \text{ Hct } \%$$

Une corrélation multiple de PaO₂ en fonction de l'hématocrite et de l'âge n'augmente pas sensiblement la valeur du coefficient de corrélation ($r = 0,449$). Une corrélation incluant l'hématocrite et la surcharge pondérale (S : excès de poids par rapport au poids critique) augmente peu la valeur de ce coefficient ($r = 0,487$; PaO₂ = 8,426 - 0,019 × S - 0,032 Hct). Une telle corrélation avec Paco₂ à la place de PaO₂ ne modifie pas du tout la valeur du coefficient de corrélation obtenue avec la corrélation simple ($r = 0,478$). Les coefficients de corrélation de PaO₂ ou de Paco₂ en fonction de l'âge sont faibles.

Dans le groupe des malades sans surcharge, la diminution de PaO₂ en fonction de l'hématocrite est

nette, en particulier dans le groupe le plus jeune (J), mais aussi sur l'ensemble du groupe :

$$(J) \text{ PaO}_2 = 11,954 - 0,080 \text{ Hct}$$

$$(J + V) \text{ PaO}_2 = 10,326 - 0,059 \text{ Hct}$$

La diminution de PaO₂ sur l'ensemble du groupe est aussi très significative en fonction de l'âge :

$$(J + V) \text{ PaO}_2 = 7,467 - 0,024 \text{ Age}$$

Contrairement au groupe des obèses, une corrélation multiple incluant l'âge et l'hématocrite donne un coefficient de corrélation très significatif ($r = 0,608$):
(J + V) PaO₂ = 11,422 - 0,025 Age - 0,061 Hct
Dans ce groupe, l'augmentation de Paco₂ est bien corrélée à l'hématocrite, mais pas à l'âge :

$$(J + V) \text{ Paco}_2 = 2,623 + 0,028 \text{ Hct}$$

Tableau II. — Coefficients de corrélation des équations de régression linéaire simple

	Groupes			
	J	V	O	J + V
Pco ₂ = y	H = x Age = z			
r _{xy}	0,332	0,054	0,478**	0,343*
r _{yz}	0,171	0,100	0,05	0,093
r _{zx}	0,114	0,235	0,140	0,036
r _{xy,z}	0,319	0,0315	0,476*	0,341*
r _{yz,x}	0,142	0,090	0,019	0,086
r _{zx,y}	0,065	0,231	0,151	0,004
Po ₂ = y	H = x Age = z			
r _{xy}	0,606**	0,272	0,426**	0,428**
r _{yz}	0,227	0,081	0,201	0,418**
r _{zx}	0,114	0,235	0,140	0,036
r _{xy,z}	0,600**	0,236	0,410*	0,455**
r _{yz,x}	0,290	0,145	0,158	0,446**
r _{zx,y}	0,038	0,199	0,068	0,193

Chaque paramètre est symbolisé par une lettre : y pour Paco₂ en haut ou PaO₂ en bas, x pour l'hématocrite, z pour l'âge. Les coefficients de corrélation partielle sont notés par trois lettres, les deux premières désignant les paramètres corrélés, la troisième le paramètre constant.
* 0,01 < p < 0,05 ; ** p < 0,01.

Il n'y a pas de différence significative entre les valeurs moyennes des résistances bronchopulmonaires et de la compliance pulmonaire chez les porteurs de PPA et chez un groupe témoin. Par ailleurs, il n'existe pas de corrélation entre la valeur de ces paramètres et l'hématocrite.

DISCUSSION

Aspect méthodologique

L'adoption des critères de la CECA pour sélectionner les malades indemnes de pathologie respiratoire peut paraître surprenante a priori puisque la population concernée n'est pas, pour l'essentiel, de type caucasien. Néanmoins, LEFRANÇOIS et coll. [14] ont constaté l'identité entre les valeurs de CV et de VEMS données par les tables de la CECA [4] et celles mesurées en altitude à La Paz.

Il n'a pas été tenu compte des valeurs du volume résiduel (VR) dans la sélection des malades, car il semble que des augmentations importantes de VR puissent s'observer chez des sujets normaux indemnes de PPA (observation personnelle, non publiée). Cette dispersion des valeurs de VR en altitude concorde bien avec celle des diverses données anthropométriques thoraciques (cf. chapitre 4, réf. [9]).

La valeur de 70 % du rapport VEMS/CVF correspond à la limite inférieure de la normale pour un adulte européen. Le critère paraît relativement sévère pour des malades porteurs de PPA importante et qui, pour des raisons extraréspiratoires, effectuent difficilement une manœuvre forcée.

L'absence d'obstruction bronchique a été vérifiée de façon plus fine en réalisant chez 18 des sujets retenus des courbes débit-volume. Celles-ci sont, dans tous les cas, d'aspect normal ; en particulier la partie dite indépendante de l'effort est rectiligne.

La population (J + V) retenue dans ce travail constitue donc certainement un ensemble de malades porteurs de PPA dites primitives selon la classification d'ARIAS-STELLA. Du fait du manque habituel d'étude synchrone de la fonction respiratoire et de la polyglobulie, l'existence de PPA primitive a pu être mise en doute [20].

La valeur de l'hématocrite a été choisie de préférence à celle de la concentration en hémoglobine ou de la numération globulaire. Cette valeur conditionne en effet la microcirculation capillaire [6].

Le facteur âge dans la constitution de la PPA

Pour MONGE et WHITTEMBURY [16], l'âge est un facteur essentiel dans la formation de la PPA, comme dans celle de la polyglobulie physiologique d'altitude [27]. En ce qui concerne la PPA, ces auteurs soutiennent leur argumentation en supposant que P_{aO_2} diminue, en fonction de l'âge, au niveau de la mer comme en altitude à 4 500 m. Cette hypothèse est peu plausible, compte tenu de la forme de la courbe de dissociation et du mécanisme de développement de l'hypoxémie chez le sujet âgé [25].

En ce qui concerne la polyglobulie physiologique d'altitude, les données fournies par WHITTEMBURY et MONGE [27] concernant la variation de l'hématocrite en fonction de l'âge sont en désaccord avec celles de GONZALES et coll. [8]. Pour les premiers, à l'altitude de 4 200 m (Cerro de Pasco, Pérou), $Hct = 43,4 + 0,502 \times Age$ ($r = 0,747$), chez 23 sujets de 4 à 47 ans. Pour les seconds, sur 48 sujets adultes de 18 à 60 ans, la relation est non significative : $Hct = 55,3 + 0,15 Age$. La différence vient certainement du fait que les premiers rassemblent dans leur corrélation des données provenant d'enfants et d'adultes, alors que les seconds font une étude séparée de cette corrélation chez 112 enfants de 6 à 13 ans pour lesquels ils trouvent : $Hct = 45,3 + 0,36 \times Age$. Un autre facteur pouvant expliquer ces divergences est la possibilité d'inclusion dans les populations étudiées de malades porteurs de pathologies associées [20].

Le facteur hématocrite dans la constitution de l'hypoxémie et l'évolution de la PPA

Dans la conception de MONGE, la PPA est donc une maladie liée à l'âge. Au fil des années, l'hypoxie chronique et l'hypoventilation alvéolaire augmenteraient la polyglobulie, qui produirait ses effets délétères [23].

Cette interprétation paraît sujette à caution, car l'augmentation de l'hématocrite pourrait entraîner par elle-même une hypoxémie par perturbation de la microcirculation pulmonaire. Si cette hypothèse est vérifiée, il y aurait alors l'amorce d'un cercle vicieux : la polyglobulie entraînant l'hypoxie, qui à son tour majore la polyglobulie. Plusieurs arguments viennent à l'appui de cette hypothèse physiopathologique.

Un premier argument théorique a été développé par BRISCOE en 1959 [3]. Une distribution non uniforme de l'hématocrite dans les capillaires pulmonaires pourrait entraîner une diminution du rendement de l'échange gazeux, c'est-à-dire un accroissement de la différence alvéolo-artérielle en O_2 . Cet aspect théorique a été développé par YOUNG et WAGNER [28] et des expériences portant sur la microcirculation vont à l'appui de cette théorie [6].

Un deuxième argument expérimental est tiré du fait que l'hémophilution augmente P_{aO_2} chez les malades porteurs de PPA [5], alors que théoriquement la saignée devrait entraîner une diminution de P_{aO_2} , à P_{aCO_2} et distributions de \dot{V}_A et \dot{Q} constantes [26].

Un troisième argument est tiré du présent travail. Dans le groupe J (moins de 35 ans), la corrélation entre l'hypoxémie et l'âge est très mauvaise alors que celle avec l'hématocrite est extrêmement significative. Dans ce groupe, l'un des malades a 20 ans, un hématocrite à 81 % et une P_{aO_2} à 5,7 kPa (43 mmHg).

Hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer le développement d'une PPA

Le trait physiopathologique frappant des malades porteurs de PPA est leur manque de réponse venti-

latoire à l'hypoxie ou l'hypercapnie [10]. Toutefois, ces malades sont très peu hypercapniques par rapport aux témoins. Leur hypercapnie n'est pas liée à l'âge mais à l'importance de la polyglobulie. Il n'y a donc pas, dans les conditions de l'examen, d'hypoventilation alvéolaire majeure pouvant expliquer l'hypoxémie et la polyglobulie. Par contre, la ventilation de ces malades la nuit est mal connue ; le seul travail semblant consacré à ce problème fait état d'une hypoventilation nocturne franche chez ces malades [13]. Il se pourrait aussi que l'hypoventilation alvéolaire se manifeste pendant les périodes d'activité physique. Il ne semble pas que cet aspect de la PPA ait été étudié. Une fois la polyglobulie induite par les périodes d'hypoventilation alvéolaire, celle-ci pourrait être auto-entretenu par les perturbations de la microcirculation pulmonaire, comme cela a été discuté plus haut.

La physiopathologie de cette maladie rejoindrait alors celle de l'hypoventilation alvéolaire primitive [21]. Il existe toutefois une différence majeure entre ces deux maladies, la PPA guérissant habituellement de manière spectaculaire lorsque le malade retourne en basse altitude [15].

La surcharge pondérale paraît être un facteur de risque très net, comme semble l'indiquer sa grande fréquence dans les PPA. Le tableau clinique réalisé peut alors rappeler celui du syndrome de Pickwick, dont tous les signes (somnolence, pauses respiratoires) peuvent s'observer chez les malades les plus hypercapniques ($P_{aCO_2} > 4,9$ kPa). Après amaigrissement, la guérison totale peut être observée, ce qui a été le cas de l'un des malades du groupe O. Aucune autre étude ne semble faire mention de la fréquence de la surcharge pondérale dans les PPA. Par contre, le tabagisme étant peu fréquent et peu important chez ces malades, il est peu probable que la polyglobulie soit liée chez la majorité des malades à la présence en excès de carboxyhémoglobine.

L'augmentation de P_{aO_2} suivant la saignée est transitoire, ce qui montre bien le rôle de l'hématocrite dans la constitution de l'hypoxémie ; mais la polyglobulie se reconstitue et donc d'autres facteurs concourent à sa restauration. Parmi ces facteurs, l'hypoventilation alvéolaire diurne est peu importante, voire inexistante chez la majorité des malades ; l'hypoventilation alvéolaire nocturne est probable, mais peu étudiée. Si l'hypoventilation diurne ou surtout nocturne se révèle être un facteur déterminant dans la physiopathologie de la PPA, un traitement par stimulants respiratoires paraîtrait logique. KRYGER et coll. [12] ont utilisé l'acétate de médroxyprogestérone avec de bons résultats, mais les effets secondaires sont évidemment redoutés, d'autant plus que les PPA concernent une population en majorité masculine.

D'autres facteurs pourraient intervenir dans la constitution de cette polyglobulie : hypersécrétion d'érythropoïétine par rapport aux sujets sains, hypersensibilité du système érythropoïétique à ce facteur. Ces deux hypothèses sont impossibles à vérifier à l'heure actuelle, du fait de la difficulté du dosage de l'érythropoïétine. Le déplacement de la courbe de

dissociation de l'oxyhémoglobine pourrait aussi jouer un rôle, les hémoglobines anormales hyperaffines donnant en effet des polyglobulies [7]. Mais dans les populations andines, comme chez les sujets récemment transplantés, l'affinité diminue [17]. Par ailleurs, certaines ethnies himalayennes, qui ont une hémoglobine hyperaffine ou d'affinité normale, ne sont pas polyglobuliques [18]. Il semble donc difficile d'attribuer un rôle à ces modifications d'affinité de l' O_2 pour l'hémoglobine dans le développement d'une PPA.

CONCLUSION

Ce travail montre, si cela était nécessaire, que la PPA dite primitive existe et est une maladie fréquente en haute altitude. Une conception physiopathologique claire de la maladie, qui ne soit pas un assemblage d'hypothèses dont certaines mal vérifiées, serait souhaitable pour aborder le problème thérapeutique. L'obésité est manifestement un facteur de risque. Le traitement palliatif par saignées itératives est évidemment peu satisfaisant à long terme.

BIBLIOGRAPHY

1. ARIAS-STELLA (J.), KRÜGER (H.), RECAVARRENS (S.). — Pathology of chronic mountain sickness. *Thorax*, 1973, 28, 701-708.
2. BERT (P.). — La pression barométrique. Recherches de physiologie expérimentale. Masson, Paris, 1878.
3. BRISCOE (W.A.). — A method for dealing with data concerning uneven ventilation of the lung and its effects on blood gas transfer. *J. Appl. Physiol.*, 1959, 14, 291-298.
4. COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE DU CHARBON ET DE L'ACIER. — Aide mémoire pour la pratique de l'examen de la fonction ventilatoire par la spirométrie. Collection d'Hygiène et de Médecine du Travail, n° 2. CECA, Luxembourg, 1961, 80 p.
5. CRUZ (J.C.), DIAZ (C.), MARTICORENA (E.), HICARIO (V.). — Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration*, 1979, 38, 305-313.
6. FUNG (Y.C.). — Stochastic flow in capillary blood vessels. *Microvasc. Res.*, 1973, 5, 34-48.
7. GACON (G.), WAJLMAN (H.), BELKHODJA-DUNDA (O.), LABIE (D.), BOUSSER (J.). — Polyglobulies consécutives à des hémoglobines anormales hyperaffines pour l' O_2 . *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 285-289.
8. GONZALES (G.), HUM (N.), GUERRA GARCIA (R.). — Relation del hematocrito con la edad en varones de Huancayo (3,200 m) y Cerro de Pasco (4,200 m). In : Actas de las primeras jornadas de medicina y cirugía de la altura. Grafica Pacific Press, Surguillo, 1978.
9. HEATH (D.), REID WILLIAMS (D.). — Man at high altitude. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1981.
10. HURTADO (A.). — Some clinical aspects of life at high altitude. *Ann. Intern. Med.*, 1960, 53, 247-258.
11. JOURDANET (D.). — L'influence de la pression de l'air sur la vie de l'homme. Baillière, Paris, 1876.
12. KRYGER (M.), McCULLOUGH (R.E.), COLLINS (D.), SCOGGIN (C.H.), WEIL (J.V.), GROVER (R.F.). — Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 117, 455-464.
13. KRYGER (M.), WEIL (J.), GROVER (R.). — Chronic mountain polycythemia : a disorder of the regulation of breathing during sleep? *Chest*, 1978, 73 (suppl.), 303-304.

14. LEFRANÇOIS (R.), GAUTHIER (H.), PASQUIS (P.). — Mécanisme ventilatoire chez l'homme à haute altitude. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1969, **163**, 2037-2042.
15. MONGE (M.C.), MONGE (C.C.). — High altitude diseases : mechanism and management. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1966, pp. 32-57.
16. MONGE (C.C.), WHITTEMBURY (J.). — Chronic mountain sickness and the physiopathology of hypoxemic polycythemia. In : Hypoxia : man at altitude. J.R. Sutton *et al.* eds. Thieme-Stratton, New York, 1982, pp. 51-56.
17. MORPURGO (G.), BATTAGLIA (P.), BERNINI (L.), PAOLUCCI (A.M.), MODIANO (G.). — Higher Bohr-effect in indian natives of peruvian highlands as compared with europeans. *Nature*, 1970, **227**, 387-388.
18. MORPURGO (G.), BATTAGLIA (P.), CARTER (N.D.), MODIANO (G.), PASSI (S.). — The Bohr effect and the red cell 2,3-DPG and Hb content in Sherpas and Europeans at low and high altitude. *Experientia*, 1972, **28**, 1280-1283.
19. MOULIN (J.). — Hématimétrie et cytologie en milieu tropical de l'Amérique du Sud. Thèse Sciences, Toulouse, 1971.
20. QUILICI (J.C.), VERGNES (H.). — The haematological characteristics of high altitude populations. In : The biology of high altitude peoples. P.T. Baker eds. Cambridge University Press, Cambridge, 1978.
21. RODMAN (T.), CLOSE (H.P.). — The primary hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.*, 1959, **26**, 808-817.
22. SCHWARTZ (D.). — Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion, Paris, 1963.
23. SIME (F.), MONGE (C.C.), WHITTEMBURY (J.). — Age as a cause of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Int. J. Biometeorol.*, 1975, **19**, 93-98.
24. VIAULT (F.). — Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 8 décembre 1890.
25. WAGNER (P.D.), LARAVUSO (R.B.), UHL (R.R.), WEST (J.B.). — Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 % O₂. *J. Clin. Invest.*, 1974, **54**, 54-68.
26. WEST (J.B.). — Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Respir. Physiol.*, 1969, **7**, 88-110.
27. WHITTEMBURY (J.), MONGE (C.C.). — High altitude, haematocrit and age. *Nature*, 1972, **238**, 278-279.
28. YOUNG (I.H.), WAGNER (P.D.). — Effect of intrapulmonary hematocrit maldistribution on O₂, CO₂ and inert gas exchange. *J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 1979, **46**, 240-248.

RÉSUMÉ : 81 malades vivant à La Paz (3 600-4 000 m d'altitude) et porteurs d'une polyglobulie pathologique d'altitude (PPA) ont été explorés. Une sélection clinique et fonctionnelle a permis d'éliminer de l'étude les malades porteurs d'une pathologie associée. 45 % de ces malades ont une surcharge pondérale nette (groupe O). Le groupe des malades de poids normal a été scindé en deux groupes égaux en fonction de l'âge : groupe J (< 35 ans), groupe V (> 35 ans). L'étude met en évidence : 1) l'hypoxémie de ces malades (-2 kPa en moyenne dans les groupes O et V), un peu moins marquée dans le groupe J (-1,3 kPa) ; 2) une hypercapnie discrète (+ 0,3 à 0,5 kPa en moyenne par rapport aux témoins), ce qui exclut l'hypoventilation diurne comme étant uniquement à l'origine de l'hypoxémie ; 3) la corrélation significative dans les groupes O et (J + V) entre l'augmentation de Pao₂ et celle de l'hématocrite ; 4) la corrélation entre diminution de Pao₂ et augmentation de l'hématocrite dans les groupes J, O et (J + V) ; dans le groupe (J + V), une corrélation multiple, liant Pao₂ d'une part à l'hématocrite et l'âge d'autre part, est très significative :

$$Pao_2 \text{ (kPa)} = 11,42 - 0,025 \text{ Age (an)} - 0,061 \text{ Hct (\%)}$$

L'hypothèse pathogénique classique de l'hypoventilation alvéolaire chronique produisant au fil des années une PPA est discutée. Le rôle de l'augmentation de l'hématocrite comme facteur d'aggravation de l'hypoxémie, celle-ci renforçant la polyglobulie, est envisagé comme l'amorce d'un cercle vicieux.