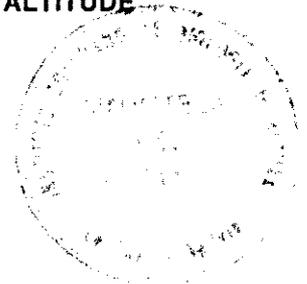


ÉTUDE EN DOUBLE INSU DE L'EFFET DE L'ALMITRINE SUR LES MALADES PORTEURS DE POLYGLOBULIE PATHOLOGIQUE D'ALTITUDE

A DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFECT OF ALMITRINE
ON CHRONIC POLYCYTHAEMIA OF HIGH ALTITUDE

M. Villena *, E. Vargas *, H. Guénard **, N. Nallar *,
W. Tellez *, H. Spielvogel *



ABSTRACT : Chronic polycythaemia in people living at high altitude is associated with hypoxaemia due to a marked reduction in hypoxic and hypercapnic drives. The effect of almitrine, a chemoreceptor stimulant, was evaluated in 40 patients, with haematocrit values over 57 %, living in La Paz (3,600-4,000 m). Two studies were carried out. The aim of the first was to assess the ventilatory response, and the increase in P_{aO_2} due to almitrine in a double blind, placebo controlled protocol including 40 patients (mean haematocrit 66.8%). Almitrine was given orally at a dose of 3 mg · kg⁻¹. Variance analysis showed that three hours later there was a significant increase in P_{aO_2} (+ 0.46 kPa), pH and respiratory frequency, with a significant reduction in P_{aCO_2} (-0.4 kPa). The increase in ventilation (+ 17 %) was not significant. The aim of the second study was to assess the

effect of almitrine on the polycythaemia. It was given orally at a dose of 1.5 mg · kg⁻¹ · day⁻¹ to twelve patients over a four week period. Blood gases, ventilation (\dot{V}_E), oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) and haematocrit were measured every week. There was a slight but significant reduction in haematocrit (- 3.5 %). P_{aO_2} and all the other measured parameters (\dot{V}_E , P_{aCO_2} , pH, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$) remained constant. The reduction in haematocrit was not therefore due to an increase in diurnal P_{aO_2} but is perhaps due to the improvement in pulmonary ventilation during sleep.

Almitrine ; altitude ; polycythaemia ; respiratory stimulants.

La polyglobulie pathologique d'altitude (PPA) est associée à une diminution très importante de la sensibilité des malades à l'hypoxie et à l'hypercapnie [11]. Néanmoins, ces malades ont une ventilation diurne qui est dans la majorité des cas proche de la normale. L'hypercapnie est très modérée ou absente, elle n'est flagrante que chez des malades obèses ayant une polyglobulie importante [4] ; l'hypoxémie est par contre très marquée. Il a été suggéré, en l'absence de tout antécédent de maladie cardiopulmonaire, que cette hypoxémie était liée à des perturbations de la microcirculation pulmonaire d'autant plus marquées que l'hématocrite était élevé [4]. L'intervention d'une hypoventilation alvéolaire nocturne dans la constitution de la maladie a été proposée par KRYGER et coll. [8].

Le traitement palliatif consiste en une saignée, qui soulage transitoirement le malade. Les stimulants respiratoires ont été essayés avec plus ou moins de succès. La médroxyprogestérone donne des résultats satisfaisants [7], au prix d'effets secondaires d'autant plus redoutés que la population porteuse de PPA

est essentiellement masculine. Un essai thérapeutique avec l'almitrine paraissait logique dans cette maladie, le mode d'action de cette substance passant par une stimulation des chémorécepteurs carotidiens et aortiques [9, 10].

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'étude a été conduite à l'Institut Bolivien de Biologie de l'Altitude de La Paz (altitude 3 650 m, pression barométrique moyenne 66,6 kPa ou 500 mmHg). Les malades, pour la plupart natifs de haute altitude, résident en altitude de façon permanente entre 3 600 et 4 200 m. Les critères d'inclusion dans l'étude sont d'une part l'existence d'un hématocrite artériel (Ht) supérieur à la moyenne normale pour l'altitude (+ 3 écarts types, c'est-à-dire supérieur à 57 %), d'autre part l'absence de toute maladie associée, en particulier pulmonaire ou cardiaque.

L'étude a été conduite en deux parties, toutes deux en double insu (placebo ou almitrine). La première, étude aiguë, avait pour but de mettre en évidence la présence ou l'absence de réaction ventilatoire à une dose unique relativement élevée de produit (3 mg · kg⁻¹). La seconde avait pour but d'étudier l'éventuel effet bénéfique de l'almitrine sur la polyglobulie en utilisant les doses habituellement recommandées dans l'insuffisance respiratoire chronique (1,5 mg · kg⁻¹ · j⁻¹) au cours d'un essai d'une durée de quatre semaines.

Protocole de l'étude aiguë

Quarante malades sans antécédent de maladie cardio-respiratoire ont participé à cette étude. 50 % d'entre eux étaient non fumeurs, 18 % fumaient au moins 10 cigarettes

* Institut Bolivien de Biologie de l'Altitude, La Paz, Bolivie.

** UER de Biologie et Médecine des Facteurs d'Ambiance, 146, rue Léo-Saignat, Université de Bordeaux II, 33076 Bordeaux Cedex, France. Tirés à part : H. GUÉNARD.

Reçu le 29 septembre 1984 ; accepté après révision le 12 décembre 1984.

par jour depuis au moins 10 ans. La majorité d'entre eux se plaignaient de céphalées et de dyspnée d'effort.

Suivis pour la plupart de longue date par le laboratoire, les malades arrivent à huit heures du matin. Une ponction artérielle humérale, en position couchée, est d'abord faite, permettant la détermination de l'hématocrite ainsi que les mesures de pH, PaO₂ et PaCO₂ (IL Meter 127). Puis une étude automatisée de la mécanique ventilatoire est pratiquée par pléthysmographie corporelle totale volumétrique [6]. Les programmes utilisés sont ceux que l'on peut trouver maintenant dans le système Pulmed 3 800 d'IME. Cette étude comprend la mesure des volumes pulmonaires, des débits maximaux instantanés, des compliances quasi-statique et effective à fréquence respiratoire normale, des résistances trachéobronchiques mesurées en halètement. Ensuite, le malade est placé en position couchée et, après dix minutes de repos, les gaz expirés sont recueillis pendant cinq minutes dans un ballon en caoutchouc de cent litres. La fréquence respiratoire est mesurée simultanément. Le volume de gaz expiré est mesuré en utilisant un spiromètre de Tissot, après prélèvement dans le ballon d'un échantillon de gaz pour l'analyse des fractions d'oxygène (Servomex) et de gaz carbonique (Gould Godart capnograph MKII). La ventilation totale (VE), la consommation d'oxygène (VO₂), la production de CO₂ (VCO₂), le volume courant (VT) et l'équivalent respiratoire pour l'O₂ (VE/VO₂) sont calculés. Vers neuf heures, le malade prend 200 mg d'almitrine ou le placebo en prise unique par voie orale. Trois heures après, une nouvelle ponction artérielle est faite, ainsi qu'un nouveau recueil des gaz expirés.

La comparaison de l'évolution des variables trois heures après entre les deux groupes utilise une analyse de variance à deux facteurs : le facteur groupe (almitrine ou placebo) et le facteur temps. L'interaction (I) entre le facteur groupe et le facteur temps, qui compare la différence observée sous l'effet de l'almitrine à celle observée sous celui du placebo, témoigne de l'effet du produit actif. L'analyse portant sur le facteur temps n'a de valeur que si le facteur groupe se révèle non significatif. L'effet temps (T) témoigne alors d'une différence entre les deux temps de mesure, les deux produits étant confondus.

Les caractéristiques morphométriques et spirométriques essentielles de ces malades sont reportées dans le tableau I. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes étudiés (test t de Student pour deux séries indépendantes). Les caractéristiques mécaniques non reportées sur ce tableau ne sont pas non plus différentes.

Protocole de l'étude chronique

Cette étude en double insu incluait initialement vingt malades dont les caractéristiques sont rapportées dans le tableau I. Les malades prenaient chaque jour, matin et soir, 50 mg de produit par voie orale. Les premières mesures à t₀ étaient identiques à celles définies dans le protocole aigu. Toutes les semaines, le malade était revu pour effectuer à nouveau des prélèvements de sang artériel et de gaz expiré, permettant ainsi de suivre les variations de PaO₂, PaCO₂, pH, VE, VO₂, VCO₂, VT et f. La dernière mesure (t₄) était faite avant l'arrêt de la prise de produit, après quatre semaines d'essai.

L'analyse statistique a été effectuée selon les mêmes modalités que dans l'étude aiguë. Une nouvelle étude de la mécanique ventilatoire était faite en fin de protocole.

RÉSULTATS

Étude aiguë

Le tableau II rassemble les valeurs moyennes et écarts types des données obtenues. L'augmentation de PaO₂, celle du pH et la baisse de PaCO₂ sont très significatives. L'augmentation de ventilation ne l'est pas, car il existe aussi une légère augmentation de ventilation dans le groupe placebo, c'est-à-dire un effet très significatif du temps entre les deux mesures. L'augmentation de ventilation se fait essentiellement par celle de la fréquence. La consommation d'oxygène restant constante, l'équivalent ventilatoire augmente significativement dans le groupe almitrine.

Tableau I. — Caractéristiques morphométriques et spirométriques des deux groupes de malades étudiés dans les deux études

	Étude aiguë		Étude chronique	
	Placebo (n = 20)	Almitrine (n = 20)	Placebo (n = 10)	Almitrine (n = 10)
Age (ans)	44,9 ± 15,0	48,5 ± 13,1	41,3 ± 4,6	41,8 ± 5,6
Poids (kg)	71,0 ± 8,2	74,8 ± 11,0	69,8 ± 3,7	70,5 ± 3,2
Taille (cm)	166,5 ± 9,0	169,7 ± 9,3	166,7 ± 3,3	169,3 ± 2,9
CV (l)	4,87 ± 1,1	5,23 ± 1,3	4,49 ± 0,43	5,09 ± 0,52
VE/MS/CV (%)	77,8 ± 11,2	78,2 ± 6,6	78,8 ± 3,4	76,9 ± 1,1
CRF (l)	3,64 ± 1,20	3,67 ± 0,92	3,61 ± 0,32	3,75 ± 0,39
Ht (%)	65,4 ± 5,4	68,2 ± 6,0	66,5 ± 1,8	65,5 ± 1,3

x ± SD.

Tableau II. — Paramètres mesurés pendant l'étude aiguë

	Almitrine		Placebo		pI	pT
	Avant	Après	Avant	Après		
pH	7,39 ± 0,01	7,42 ± 0,01	7,40 ± 0,01	7,41 ± 0,01	0,012	—
PaO ₂ (kPa)	5,97 ± 0,16	6,43 ± 0,20	6,25 ± 0,13	6,23 ± 0,16	0,003	—
PaCO ₂ (kPa)	4,81 ± 0,13	4,41 ± 0,17	4,57 ± 0,12	4,57 ± 0,09	< 0,001	—
VE (l · min ⁻¹)	8,91 ± 0,44	10,46 ± 0,54	9,16 ± 0,49	9,53 ± 0,40	0,085	0,007
VT (l)	0,56 ± 0,06	0,57 ± 0,04	0,53 ± 0,04	0,59 ± 0,07	0,39	0,24
f (c · min ⁻¹)	17,4 ± 1,1	19,5 ± 1,3	18,2 ± 0,7	18,3 ± 1,1	0,049	—
VO ₂ (l · min ⁻¹)	0,270 ± 0,015	0,281 ± 0,014	0,257 ± 0,012	0,266 ± 0,09	0,951	0,302
VCO ₂ (l · min ⁻¹)	0,221 ± 0,011	0,240 ± 0,013	0,230 ± 0,011	0,240 ± 0,011	0,586	0,106
VE/VO ₂ (l BTFS · l ⁻¹ STPD)	33,76 ± 1,51	38,25 ± 2,05	36,52 ± 1,99	35,95 ± 1,28	0,031	—

x ± SD. pI : degré de signification concernant l'action du produit ; pT : degré de signification concernant l'évolution du paramètre en fonction du temps, produits confondus.

Su
duell
(A) c
trine
celles
contr
tent
dans
consi
capni
Sur l
cipe l
ces Δ
rence
leurs
inter
à des
drants
tats. I
baber
ductio
génét
corres
ce
prise
situat
quadra
ayant
que les
vent év
distrib
la proc
diminu
pourrai
nité d

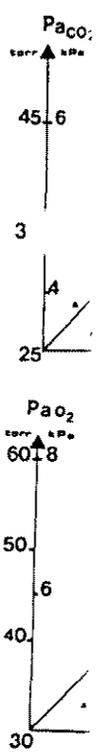


Fig. 1. — PaCO₂ (kPa) ou PaO₂ (kPa) ou après pris avant la

Sur la figure 1 sont reportées les valeurs individuelles de P_{aO_2} et P_{aCO_2} dans les groupes almitrine (A) et placebo (P). Les valeurs obtenues après almitrine ou placebo sont portées en ordonnée, alors que celles en abscisse correspondent aux valeurs de contrôle. Outre l'effet de l'almitrine, ces figures mettent en évidence la quasi constance de l'hypoxémie dans la PPA, puisque P_{aO_2} , normale pour l'altitude considérée, est de $8,2 \pm 0,15$ kPa, alors que l'hypercapnie est inconstante (normale : $4,1 \pm 0,1$ kPa) [4]. Sur la figure 2 sont reportées selon le même principe les valeurs de ventilation, ainsi que les différences ΔV_E de ventilation portées en fonction des différences de P_{aCO_2} , ΔP_{aCO_2} (différences entre les valeurs mesurées après et avant produit). Les lignes interrompues horizontale et verticale correspondent à des valeurs nulles de ΔV_E ou de ΔP_{aCO_2} . Les quadrants ainsi délimités permettent d'analyser les résultats. Le quadrant en haut et à droite correspond probablement à une situation d'augmentation de la production de CO_2 , mais une augmentation de l'hétérogénéité de la distribution de la ventilation peut aussi correspondre à ce cas. Le quadrant en bas à droite correspond à une situation d'hypoventilation après la prise du produit. Aucun cas correspondant à cette situation n'est retrouvé après prise d'almitrine. Le quadrant en haut à gauche rassemble les malades ayant hyperventilé après la prise du produit, alors que les cas placés dans le quadrant du dessous peuvent évoquer une diminution de l'hétérogénéité de la distribution de la ventilation ou une diminution de la production de CO_2 . Un seul malade (n° 5) a une diminution franche à la fois de V_E et de P_{aCO_2} , qui pourrait correspondre à une diminution d'hétérogénéité de la ventilation.

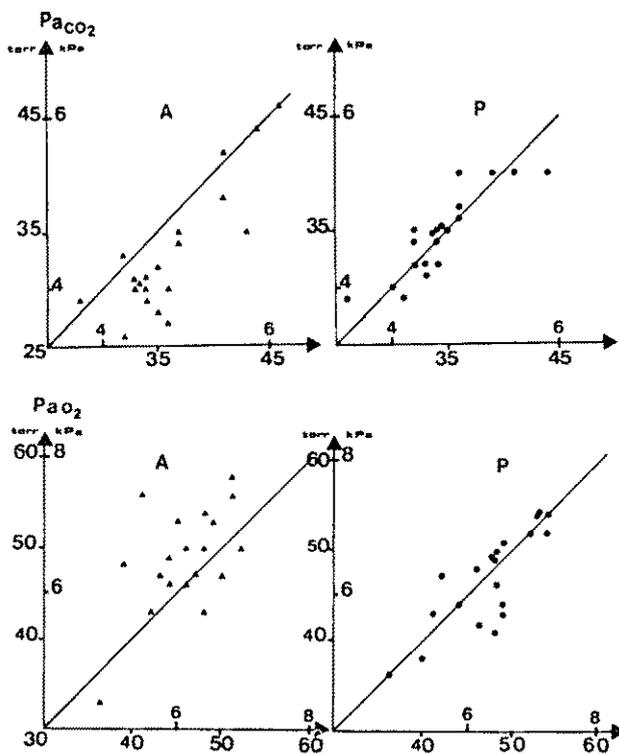


Fig. 1. — Effet aigu de la prise d'almitrine (A) ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ou de placebo (P) sur P_{aO_2} et P_{aCO_2} . Les valeurs après prise de produit sont portées en fonction de celles avant la prise du produit.

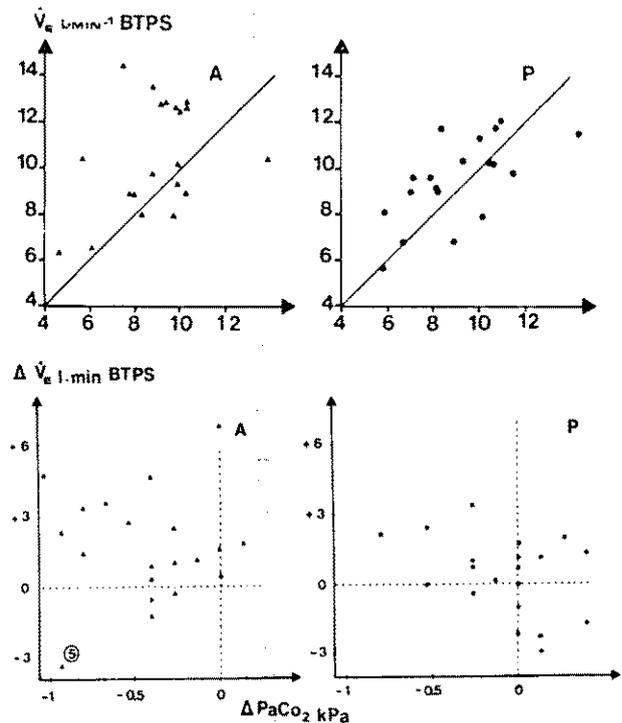


Fig. 2. — En haut : effet aigu de la prise d'almitrine (A) ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ou de placebo (P) sur V_E . En bas : relation entre ΔV_E et ΔP_{aCO_2} . A : différence entre les valeurs après et avant la prise de produit. Le chiffre 5 cerclé correspond au malade dont le cas est discuté dans le texte.

Étude chronique

Dans cette étude, dix-sept malades sur vingt sont revenus la première semaine (neuf du groupe placebo et huit dans celui de l'almitrine), douze ont effectué la totalité de l'essai thérapeutique (six dans chaque groupe). Les malades ayant abandonné le protocole l'ont fait essentiellement en raison de difficultés pratiques (transport, absence au travail). Aucun des malades revus n'a abandonné du fait d'une intolérance au médicament. Les données obtenues chez ces douze malades sont rassemblées dans le tableau III. Seule la diminution de 3 % de l'hématocrite est significative ; une analyse plus détaillée montre que celle-ci ne l'est qu'à la quatrième semaine. P_{aO_2} passe par un maximum à la première semaine dans les deux groupes. Cette augmentation est deux fois plus grande ($0,7$ kPa) dans le groupe almitrine, mais elle n'est pas significative. Il n'y a par ailleurs aucun effet ventilatoire et P_{aCO_2} reste remarquablement constante. Aucun des paramètres mécaniquement mesurés en fin de protocole n'a varié significativement entre t_0 et t_4 .

DISCUSSION

Il est établi que la réponse ventilatoire à l'hypoxie de sujets acclimatés à l'altitude apparaît franchement pour des P_{aO_2} d'autant plus basses que l'altitude est élevée [11]. L'augmentation non significative de la ventilation trois heures après l'ingestion de $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'almitrine n'est donc pas trop surprenante chez des malades connus pour leur faible sensibilité

Tableau III. — Paramètres mesurés pendant l'étude de quatre semaines

		t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	pl	pT
Ht (%)	P	66,7 ± 2,4	65,3 ± 2,1	65,2 ± 2,1	66,3 ± 2,6	67,0 ± 2,5	0,047	—
	A	65,2 ± 1,6	64,4 ± 2,3	62,8 ± 2,5	63,0 ± 2,5	62,0 ± 2,5		
pH (unités)	P	7,42 ± 0,02	7,41 ± 0,02	7,39 ± 0,01	7,40 ± 0,02	7,40 ± 0,01	0,368	0,979
	A	7,40 ± 0,01	7,41 ± 0,02	7,41 ± 0,01	7,41 ± 0,02	7,42 ± 0,02		
Pao ₂ (kPa)	P	6,20 ± 0,33	6,57 ± 0,41	6,57 ± 0,29	6,44 ± 0,32	6,44 ± 0,40	0,827	0,022
	A	6,27 ± 0,21	6,97 ± 0,31	6,76 ± 0,23	6,63 ± 0,29	6,49 ± 0,32		
Paco ₂ (kPa)	P	4,50 ± 0,10	4,49 ± 0,21	4,73 ± 0,19	4,83 ± 0,23	4,67 ± 0,36	0,404	0,568
	A	4,56 ± 0,19	4,51 ± 0,25	4,49 ± 0,19	4,51 ± 0,24	4,56 ± 0,24		
VE (l · min ⁻¹)	P	9,48 ± 0,83	10,25 ± 1,24	9,00 ± 0,41	7,93 ± 0,59	8,38 ± 0,34	0,316	0,138
	A	10,68 ± 1,22	10,27 ± 0,93	8,93 ± 1,19	10,72 ± 1,53	9,67 ± 0,76		

$\bar{x} \pm SD$. P : placebo ; A : almitrine ; t_0 : avant la première prise de produit ; t_1, t_2, t_3, t_4 : déterminations successives toutes les semaines ; pl : degré de signification concernant l'action du produit ; pT : degré de signification concernant l'évolution du paramètre en fonction du temps, produits confondus.

à l'hypoxie. L'hypoxémie de ces malades est pourtant très marquée, puisque la valeur normale de Pao₂ à cette altitude est de 8,2 ± 0,15 kPa [4] alors que celle des malades est de 6,0 ± 0,7 kPa. Or, l'association hypoxémie-almitrine est connue chez l'animal [13] et chez l'homme [5] comme stimulant fortement les chémorécepteurs. Manifestement, cette association ne joue plus dans la PPA.

Bien que l'augmentation de ventilation ne soit pas significative, l'augmentation de fréquence respiratoire est significative. Il existe donc un effet stimulant respiratoire de l'almitrine chez ces malades presque insensibles à l'hypoxie. Il a d'ailleurs été montré que l'almitrine pouvait stimuler les chémorécepteurs en l'absence d'hypoxie et d'hypercapnie [13]. L'augmentation non significative de ventilation obtenue est comparable, pour une quantité ingérée un peu plus petite, à celle significative obtenue par PRÉFAUT [16] (+ 19 %). Il est toutefois peut-être hasardeux de comparer l'augmentation de ventilation obtenue dans des groupes de malades porteurs de pathologies différentes et dont les résultats ont été analysés selon des modalités non identiques.

La diminution de Paco₂ et l'augmentation de Pao₂ sous l'action de l'almitrine sont très significatives. L'augmentation de Pao₂ constatée après almitrine dans toutes les études portant sur les malades à basse altitude est mise sur le compte de l'augmentation de ventilation, de la modification de la distribution de la ventilation [20], de la modification de la distribution de la perfusion pulmonaire. Les trois mécanismes peuvent concourir simultanément à cette augmentation [12].

Dans le présent travail, l'augmentation de Pao₂ semble essentiellement liée à l'augmentation de ventilation. En effet, l'amplitude des variations de Pao₂ et de Paco₂ est voisine. Or, la diminution de Paco₂ est nettement liée à l'augmentation de ventilation (fig. 2). Un seul cas (n° 5) pourrait évoquer une diminution de l'hétérogénéité de la ventilation puisque ce malade diminue à la fois sa ventilation et sa Paco₂. En fait, la VCO₂ de ce malade diminue après la prise d'almitrine puisqu'elle passe de 0,32 à 0,24 l · min⁻¹,

valeurs qui sont compatibles avec une diminution à la fois de VE et de Paco₂ sans changement dans la distribution de la ventilation.

Le fait important est la mise en évidence d'une réponse gazométrique favorable du malade porteur de PPA. Cette première étude pouvait donc faire espérer une action favorable du produit au long cours, l'augmentation de Pao₂ devant provoquer une rupture du cercle vicieux liant polyglobulie et hypoxie.

Effectivement, dans l'étude chronique, l'hématocrite diminue significativement, mais peu, dans le groupe almitrine (- 3,2 %), alors qu'il augmente peu dans le groupe placebo (+ 0,3 %). Pao₂ varie faiblement et de manière similaire dans les deux groupes. Cela impliquerait que la réduction de l'hématocrite n'est pas obtenue par le biais d'une augmentation de Pao₂. Mais cela n'est pas certain car le prélèvement de sang artériel est ponctuel. Il est possible que l'almitrine agisse en limitant l'hypoventilation nocturne, suspectée par KRYGER et coll. [8] comme étant à l'origine de la constitution de la polyglobulie par hypoventilation alvéolaire nocturne. Une surveillance continue de Sao₂ au cours du nyctémère serait souhaitable pour étayer cette hypothèse. L'acétate de médroxyprogestérone utilisé par KRYGER et coll. [7] entraîne, quant à lui, une augmentation franche de la ventilation diurne, qui se traduit après dix semaines de traitement chez dix-sept malades porteurs de PPA par une réduction de 60,1 à 52,1 % de la valeur de l'hématocrite.

La posologie quotidienne de l'étude chronique est identique à celle utilisée actuellement pour le traitement des insuffisants respiratoires chroniques. Cette posologie faible associée à une durée d'étude relativement courte (quatre semaines) a été choisie par sécurité pour limiter la survenue d'effets indésirables dans une maladie dont la physiopathologie est mal connue. Une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne était en particulier à craindre. La valeur de la pression artérielle pulmonaire des malades porteurs de PPA est en effet proportionnelle à la valeur de l'hématocrite [15]. Les PPA ma-

jeu
de p
de 5
altit
kg-
sibil
pulm

L.
men
fait
mult
denc
dimi
conc
100
16,8

La
dans
les p
natifs
tique
tride

k
cation
dant
invers
quatre
obteni
rée d'
dans
plus a
par c
l'essai
import

Sur
remarc
Dans l
l'almitr
tainem
net, pu
14,4 l

En c
l' (c
que les
l'action
et d'aut
thérape
dienne
une dim

1. ARN (J.), (J.), PARI (J.), treat physc study 330.
2. BERL Red tude. Physi.

jeures (Ht à 70-80 %) s'accompagnent de valeurs de pression artérielle pulmonaire moyenne de l'ordre de 50 mmHg. Les expérimentations conduites à basse altitude chez des malades obstructifs recevant 1,5 mg · kg⁻¹ d'almitrine semblaient toutefois exclure la possibilité d'une majoration de l'hypertension artérielle pulmonaire [3, 14, 19].

La diminution de la polyglobulie liée à un traitement prolongé avec l'almitrine ne semble pas avoir fait l'objet d'une étude particulière, mais l'étude multicentrique concernant ce produit a mis en évidence, chez des malades ayant une polyglobulie, une diminution franche de la valeur moyenne de la concentration en hémoglobine, qui, à la posologie de 100 mg · j⁻¹ chez douze malades, passe de 19,46 à 16,86 g · 100 ml⁻¹ après trois mois de traitement [1].

La cinétique de production des globules rouges dans la PPA ne semble pas avoir été étudiée. Dans les polyglobulies physiologiques d'altitude, chez les natifs, la durée de vie des globules rouges est identique à celle que l'on peut observer en basse altitude [2]. La transplantation d'un individu de haute altitude vers la basse altitude entraîne des modifications hématologiques qui vont se poursuivre pendant des mois, comme d'ailleurs la transplantation inverse [17, 18]. Un essai thérapeutique portant sur quatre semaines est donc certainement trop bref pour obtenir une valeur d'hématocrite stabilisée ; une durée d'au moins dix semaines de traitement comme dans le protocole de KRYGER et coll. [7] semble plus adaptée à la cinétique du globule rouge. Il est par conséquent probable que la prolongation de l'essai aurait amené à constater une diminution plus importante de l'hématocrite.

Sur le plan clinique, aucun effet secondaire n'a été remarqué par les malades dans l'étude chronique. Dans l'étude aiguë, un des malades ayant reçu de l'almitrine s'est plaint de dyspnée. Celle-ci était certainement liée à un effet ventilatoire particulièrement net, puisque la ventilation passait de 7,5 l · min⁻¹ à 14,4 l · min⁻¹.

En conclusion, cette première étude concernant l'effet de l'almitrine sur la PPA montre d'une part que les malades porteurs de PPA sont sensibles à l'action de l'almitrine à la posologie de 3 mg · kg⁻¹, et d'autre part que l'on peut espérer lors d'un essai thérapeutique prolongé, avec une posologie quotidienne comprise entre 1,5 et 3 mg · kg⁻¹, entraîner une diminution nette de la polyglobulie.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARNAUD (F.), BERTRAND (A.), CHARPIN (J.), CHRÉTIEN (J.), DECROIX (G.), GUERRIN (F.), KALB (J.C.), LISSAC (J.), MICHEL (F.B.), MORÈRE (P.), PARAMELLE (B.), PARIENTE (R.), PERRIN-FAYOLLE (M.), ROCHEMAURÉ (J.), VOISIN (C.). — Long term almitrine bismesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema : a multicentre double-blind placebo controlled study. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983, **64** (suppl. 126), 323-330.
2. BERLIN (N.H.), REYNARFARJE (C.), LAWRENCE (J.H.). — Red cell life span in the polycythemia of high altitude. *J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 1954, **7**, 272-272.
3. CASTAING (Y.), MANIER (G.), VARÈNE (P.), GUÉNARD (H.). — Almitrine orale et distribution des rapports VA/Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1981, **17**, 917-932.
4. GUÉNARD (H.), VARGAS (E.), VILLENA (M.), CARRAS (P.M.). — Hypoxémie et hématocrite dans la polyglobulie pathologique d'altitude. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1984, **20**, 319-324.
5. GUILLERM (R.), RADZISZEWSKI (E.). — Effets ventilatoires chez l'homme sain d'un nouvel analeptique respiratoire, le S 2620. *Bull. Physiopathol. Respir.*, 1974, **10**, 775-791.
6. KAYS (C.). — Exploration automatisée de la mécanique ventilatoire par pléthysmographie corporelle totale. Thèse Sciences, Université Poitiers, n° 921, 1983.
7. 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.
8. KRYGER (M.), WEIL (J.), GROVER (R.). — Chronic mountain polycythemia : a disorder of the regulation of breathing during sleep? *Chest*, 1978, **73** (suppl.), 303-304.
9. LAUBIE (M.), DIOT (F.). — Etude pharmacologique de l'action stimulante du Vectarion. Rôle des chémorécepteurs carotidiens et aortiques. *J. Pharmacol. (Paris)*, 1972, **3**, 363-374.
10. LAUBIE (M.), SCHMITT (H.). — Long lasting hyperventilation induced by almitrine : evidence for a specific effect on carotid and thoracic chemoreceptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, **61**, 125-136.
11. LEFRANÇOIS (R.), GAUTHIER (H.), PASQUIS (P.). — Ventilatory oxygen drive in acute and chronic hypoxia. *Respir. Physiol.*, 1968, **4**, 217-228.
12. LOCKHART (A.), MAZMANIAN (G.). — Effets du bismésilate d'almitrine sur la circulation pulmonaire et les rapports ventilation-perfusion. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1982, **18** (suppl. 4), 285-297.
13. O'REGAN (R.G.), MAJCHERCZYK (S.), PRZYBYSZEWSKI (A.). — Effects of almitrine bismesylate on activities recorded from nerves supplying the carotid bifurcation in the cat. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983, **64** (suppl. 126), 197-202.
14. PARAMELLE (B.), LEVY (P.), PIROTTE (C.). — Long term follow-up of pulmonary arterial pressure evolution in COPD patients treated by almitrine bismesylate. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983, **64** (suppl. 126), 333-336.
15. PENALOZA (D.), SIME (F.). — Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am. J. Med.*, 1971, **50**, 728-743.
16. PRÉFAUT (C.). — Effets sur les échanges gazeux de l'insuffisance respiratoire chronique, hypercapnique de l'almitrine par voie orale. *Rev. Fr. Mal. Respir.*, 1980, **8**, 587-597.
17. REYNARFARJE (C.). — Physiological patterns, hematological aspect. In : Life at high altitudes. Scientific publication n° 140, Pan American Health Organization, Washington, 1966, pp. 32-39.
18. REYNARFARJE (C.), LOZANO (R.), VALDIVIESO (J.). — The polycythemia of high altitude. Iron metabolism and related aspects. *Blood*, 1959, **14**, 433-455.
19. SIMMONNEAU (G.), DENJEAN (A.), RAFFESTIN (B.), MEYNIARD (O.), LAURENT (S.), MEIGNAN (M.), HAFI (A.). — Improved pulmonary gas exchange caused by almitrine in chronic airway obstruction : stimulation of ventilation vs changes in VA/Q ratios. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981, **123** (suppl.), 88.
20. STRADLING (J.R.), NICHOLL (C.G.), COVER (D.), DAVIES (E.E.), HUGHES (J.M.B.), PRIDE (N.B.). — The effects of oral almitrine on pattern of breathing and gas exchange in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin. Sci.*, 1984, **66**, 435-442.
21. WINER (B.D.). — Statistical principles in experimental design, 2nd Ed. McGraw Hill, New York, 1971, pp. 518-538.

RÉSUMÉ : La polyglobulie pathologique d'altitude (PPA) est une affection caractérisée par une diminution importante de la sensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie, conduisant à une hypoxémie avec polyglobulie excessive ($Ht > 57\%$). L'effet de l'almitrine, stimulant des chémorécepteurs, a été apprécié chez quarante malades porteurs de PPA et vivant à La Paz (3 600-4 000 m), au cours d'un protocole en double insu (placebo-almitrine) consistant en une prise unique de $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ du produit. L'analyse de variance montre que l'augmentation de PaO_2 (+ 0,46 kPa), du pH et de la fréquence respiratoire trois heures après la prise d'almitrine est significative, ainsi que la baisse de Paco_2

(- 0,40 kPa). L'augmentation de ventilation (+ 17 %) n'est pas significative. Chez douze malades, la prise en double insu d'almitrine à la dose de $100 \text{ mg} \cdot \text{j}^{-1}$ pendant quatre semaines ou de placebo a permis de montrer que l'almitrine diminuait peu mais significativement l'hématocrite (- 3,5 % par rapport au groupe contrôle). Cette diminution n'apparaît qu'à la quatrième semaine. Les valeurs de PaO_2 , Paco_2 et de ventilation ne se modifient pas significativement. En l'absence d'amélioration de l'hypoxémie diurne, la diminution de l'hématocrite pourrait être expliquée par une diminution de l'hypoventilation nocturne.