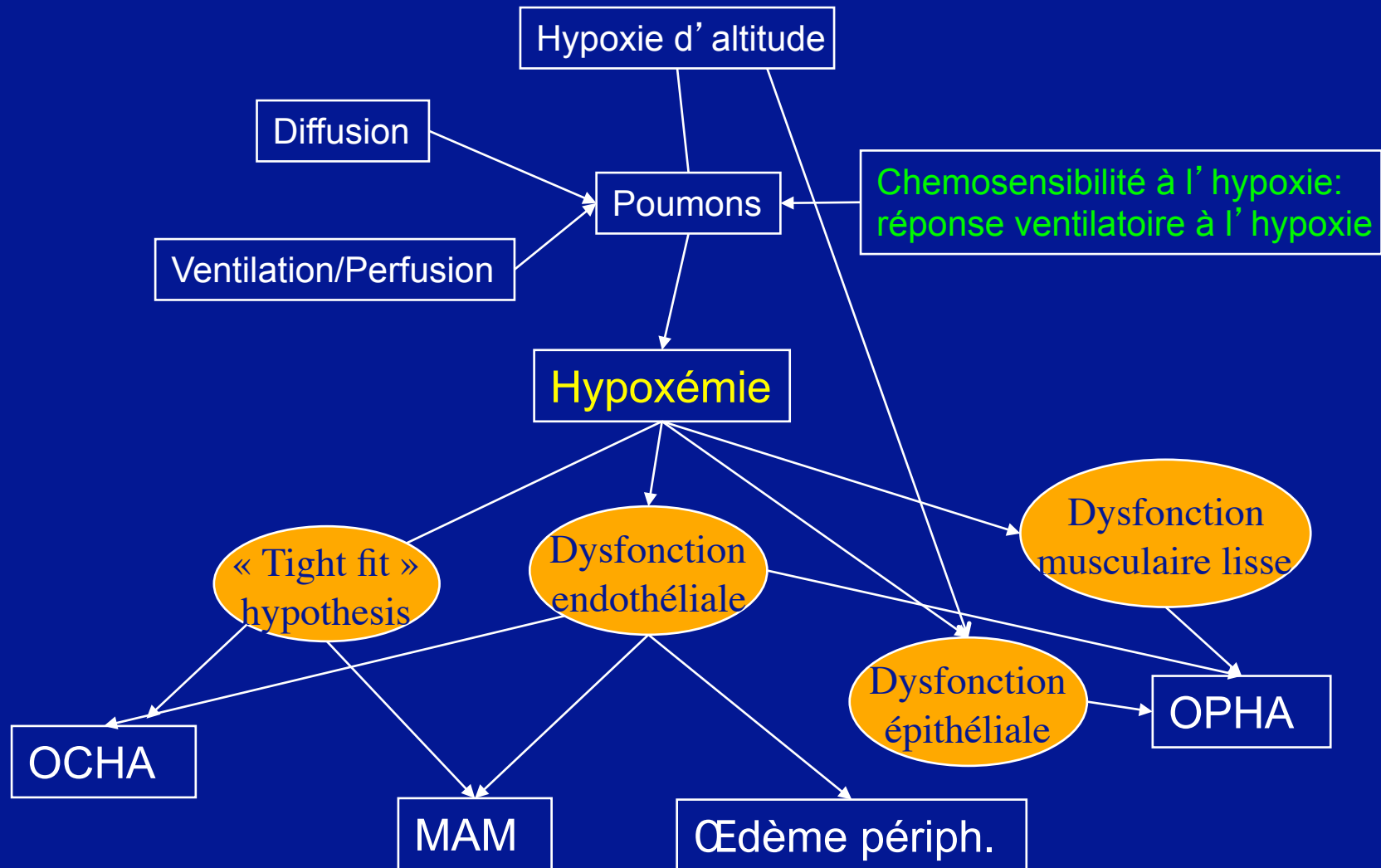


Les facteurs de risque de la pathologie d'altitude

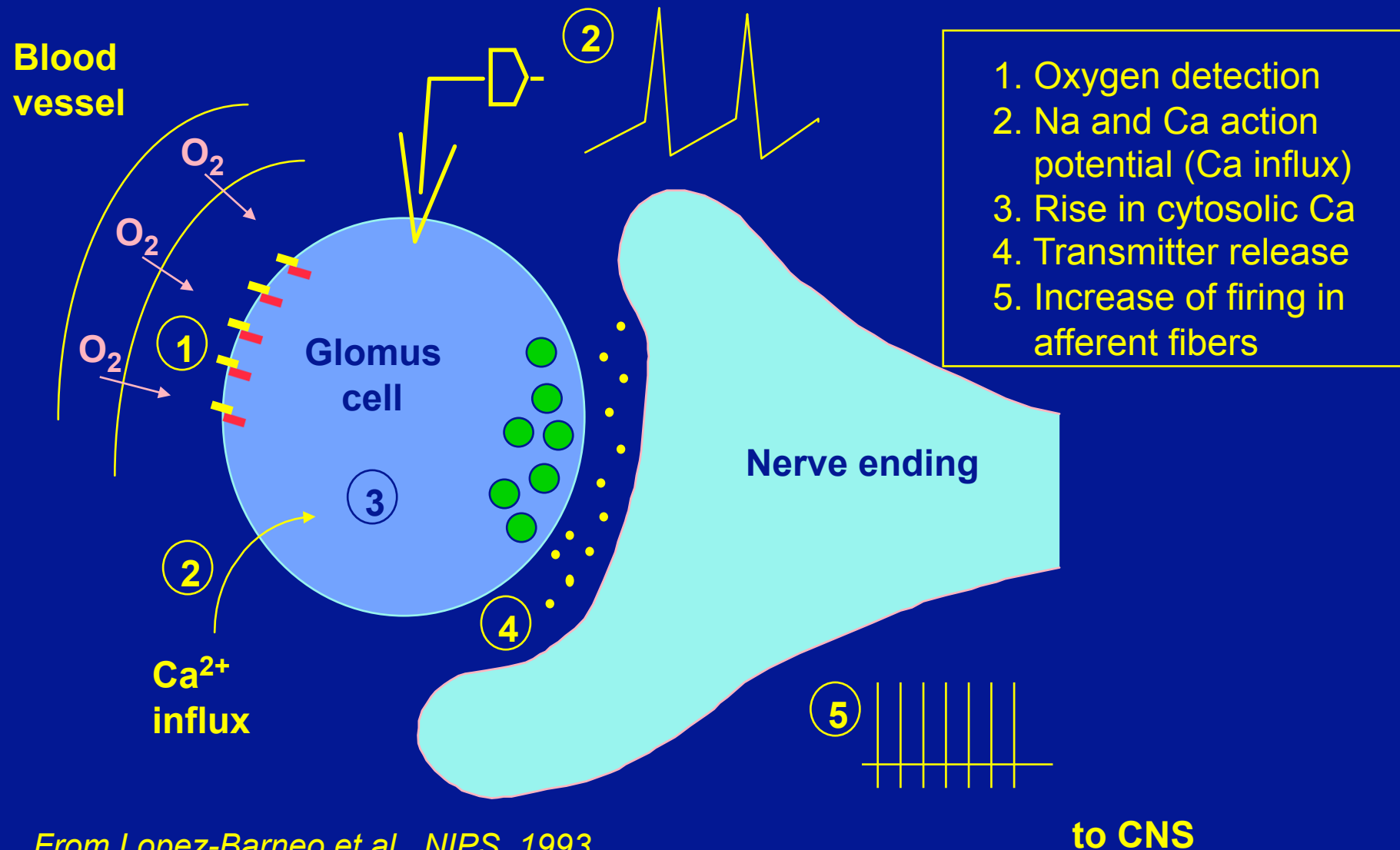
J.-P. Richalet, P. Larmignat, E. Poitrine,
M. Letournel, F. Canoui-Poitrine

Hôpital Avicenne, ARPE, Laboratoire EA2363
« Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie » Bobigny, Université Paris 13
Hôpital Henri-Mondor, Laboratoire d'Investigations Cliniques, Créteil, Université Paris Est

Physiopathologie des Maladies de Haute Altitude

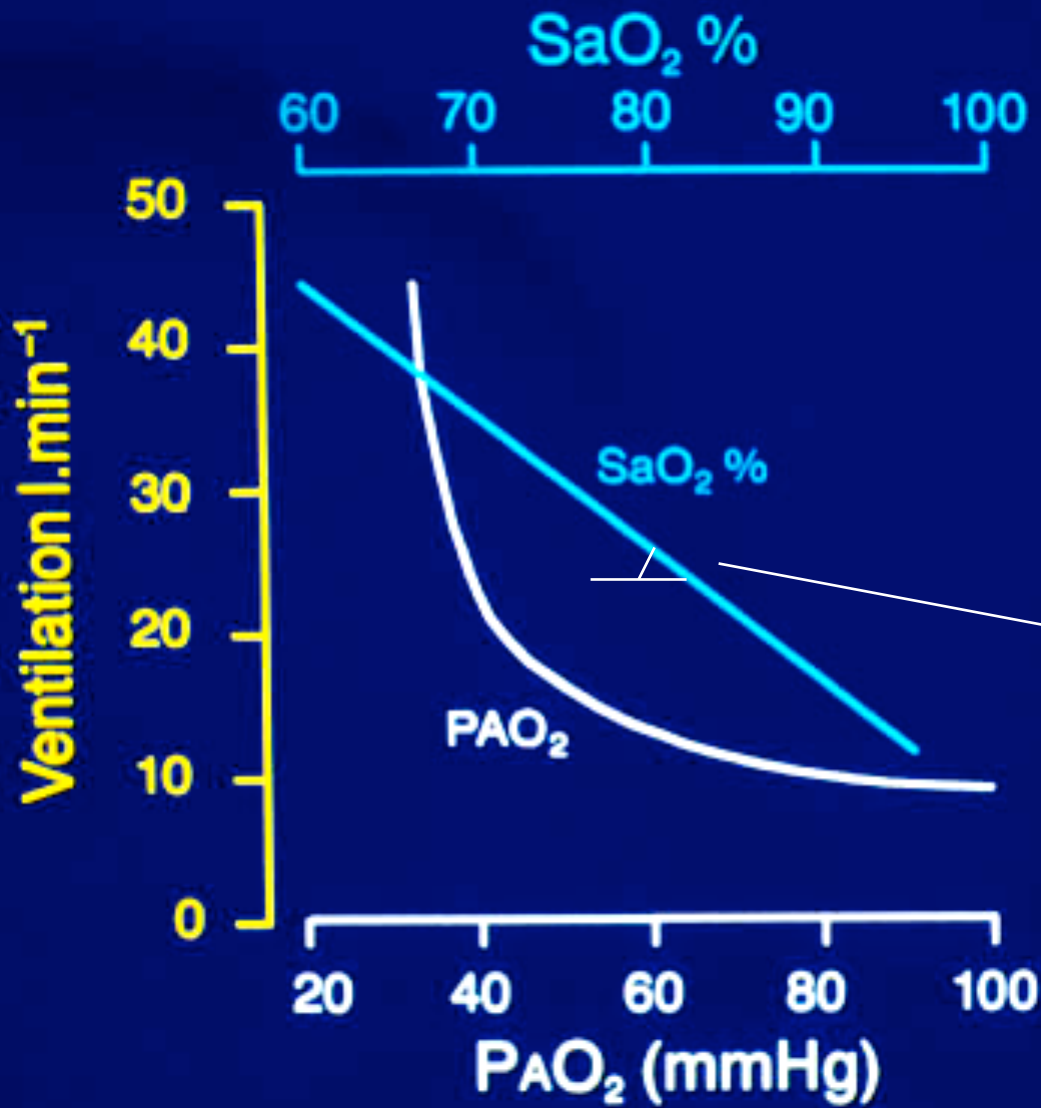


Chemoreceptors and ventilatory response to hypoxia: the principle of the hypoxia exercise test



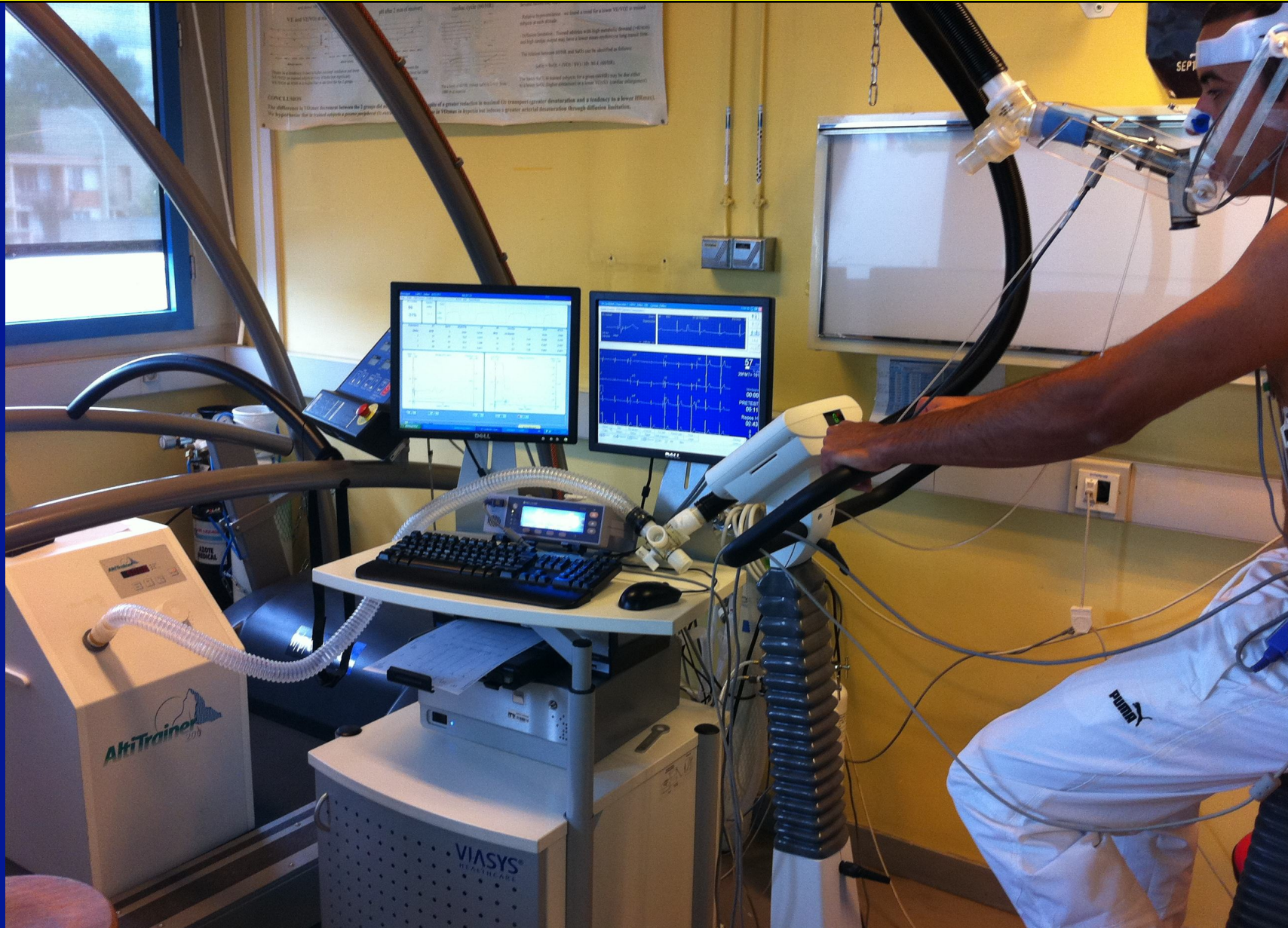
From Lopez-Barneo et al.. NIPS. 1993

Réponse ventilatoire à l'hypoxie

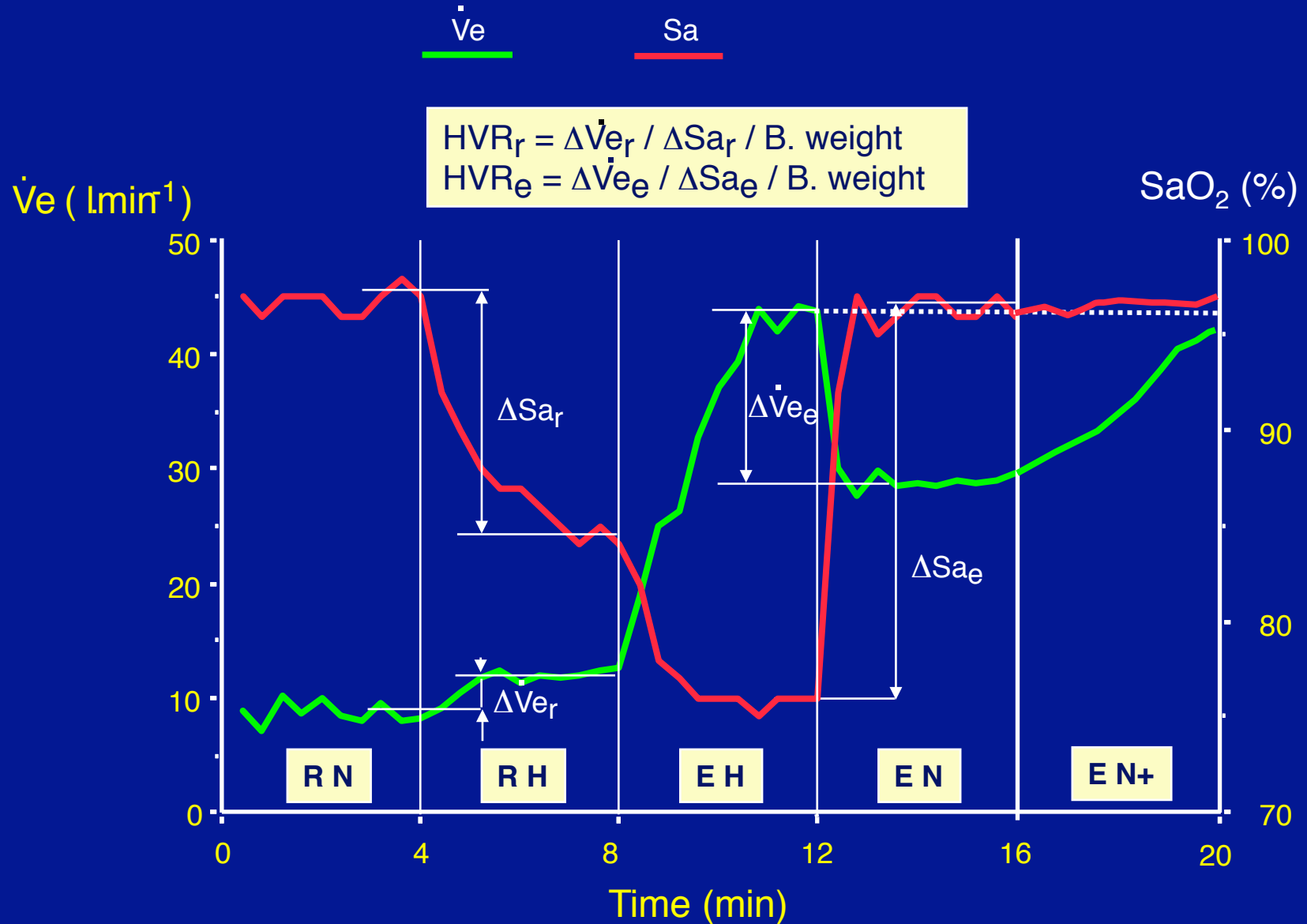


$$\text{HVR} = \Delta \dot{V}_e / \Delta \text{Sa}$$

Test d'effort en hypoxie: $FIO_2=11.5\%$. Puissance $\approx 30\% VO_2\text{max NM}$
 $Fc= 40\%$ à 50% de Fc de réserve = $Fc_{\text{max}}-F_{c\text{repos}}$



Hypoxia exercise test

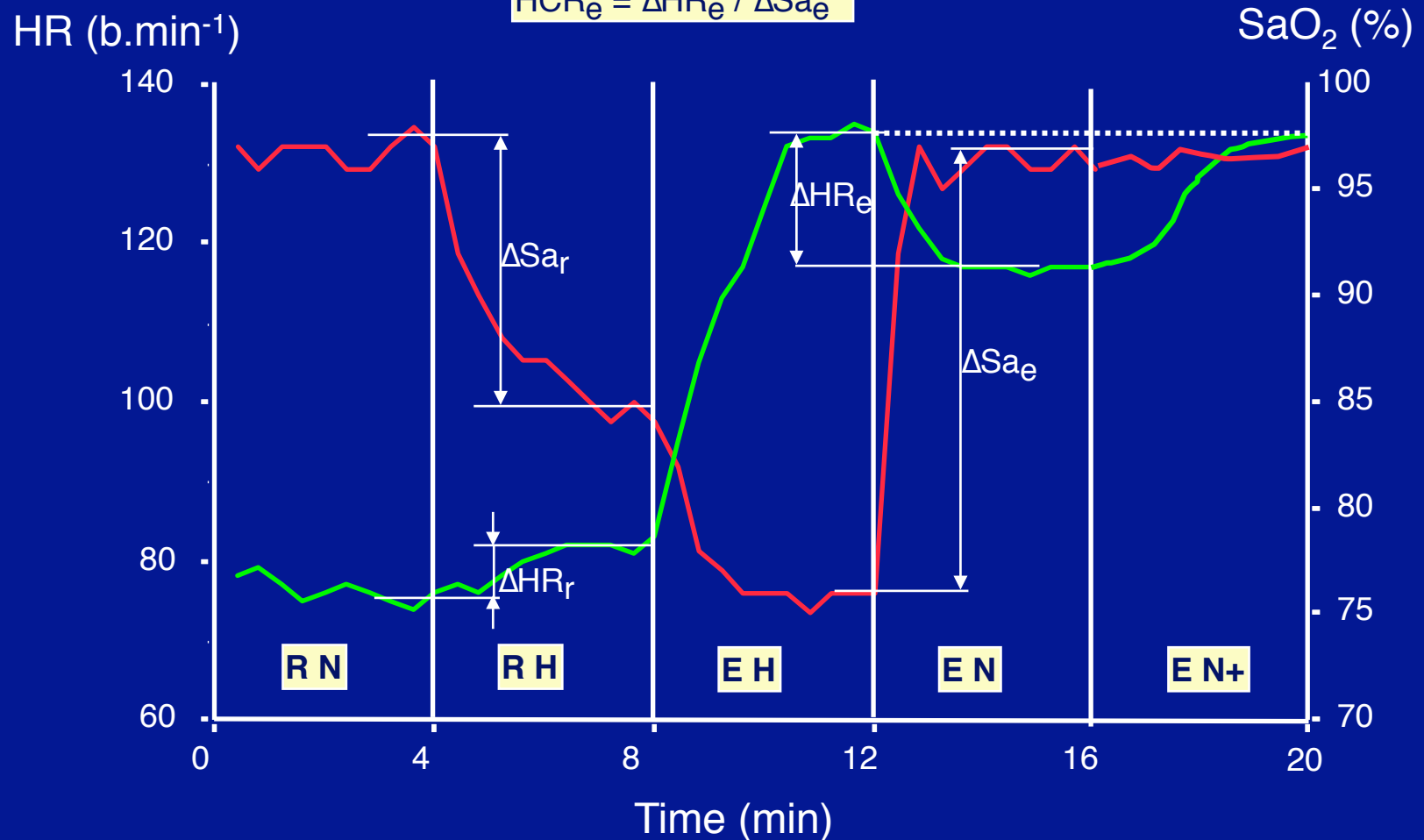


Hypoxia exercise test

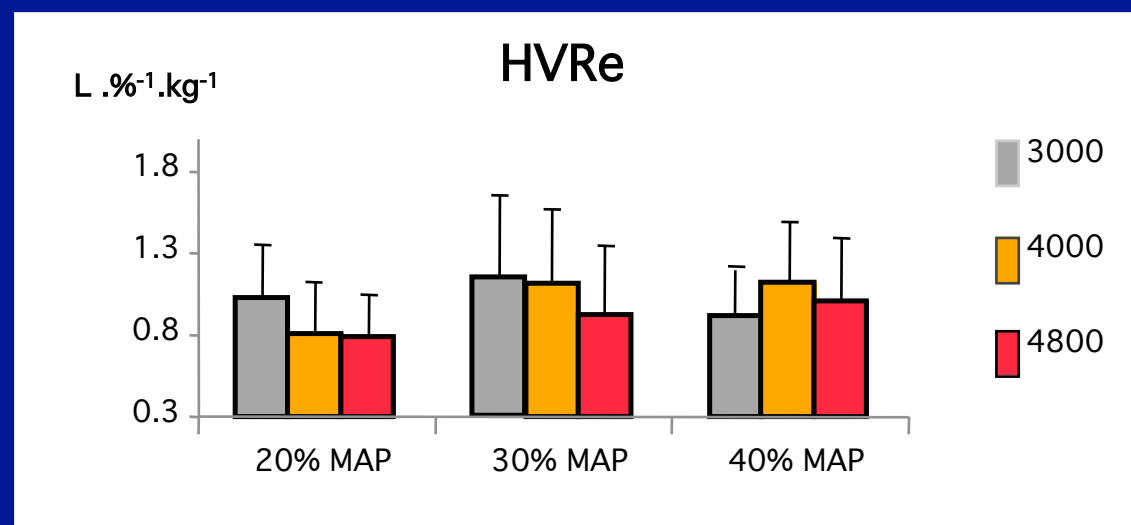
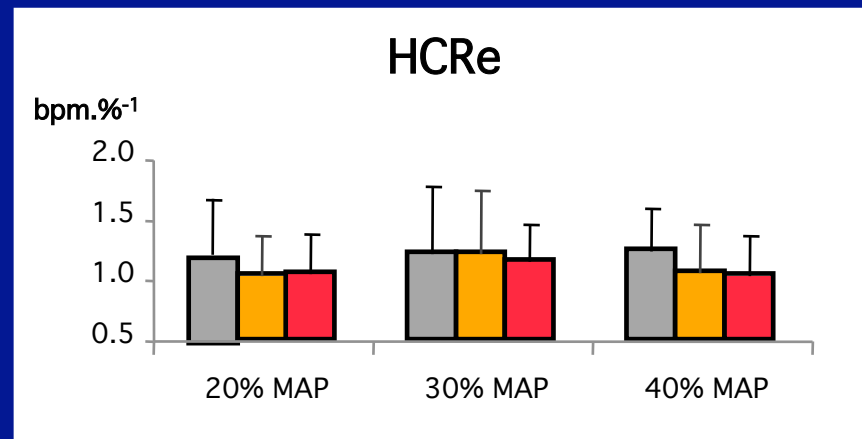
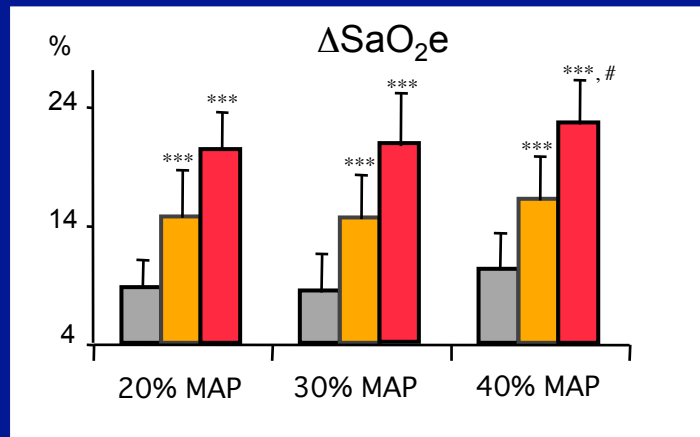
HR

Sa

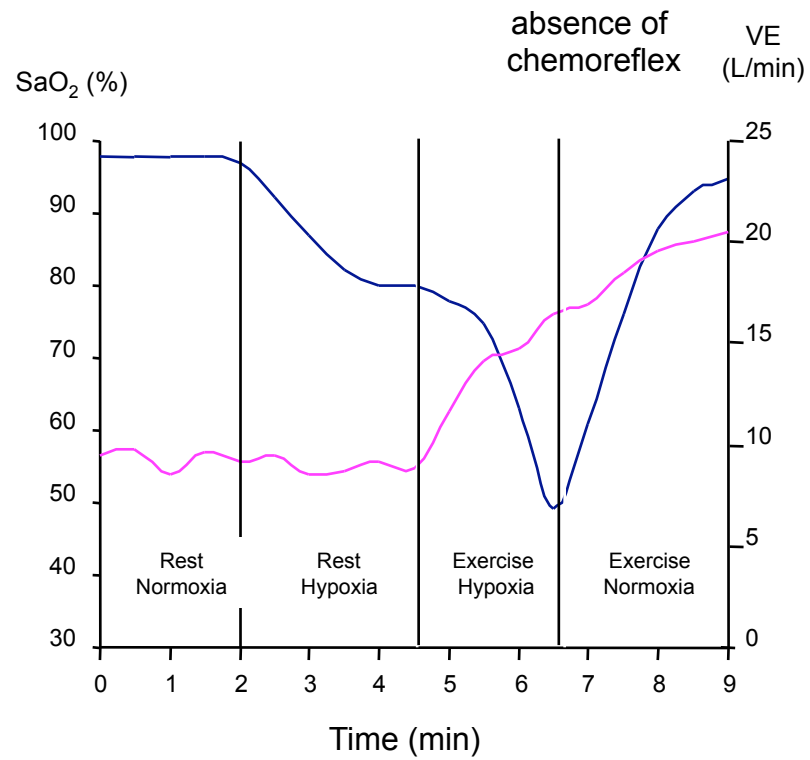
$$HCR_r = \Delta HR_r / \Delta Sa_r$$
$$HCR_e = \Delta HR_e / \Delta Sa_e$$



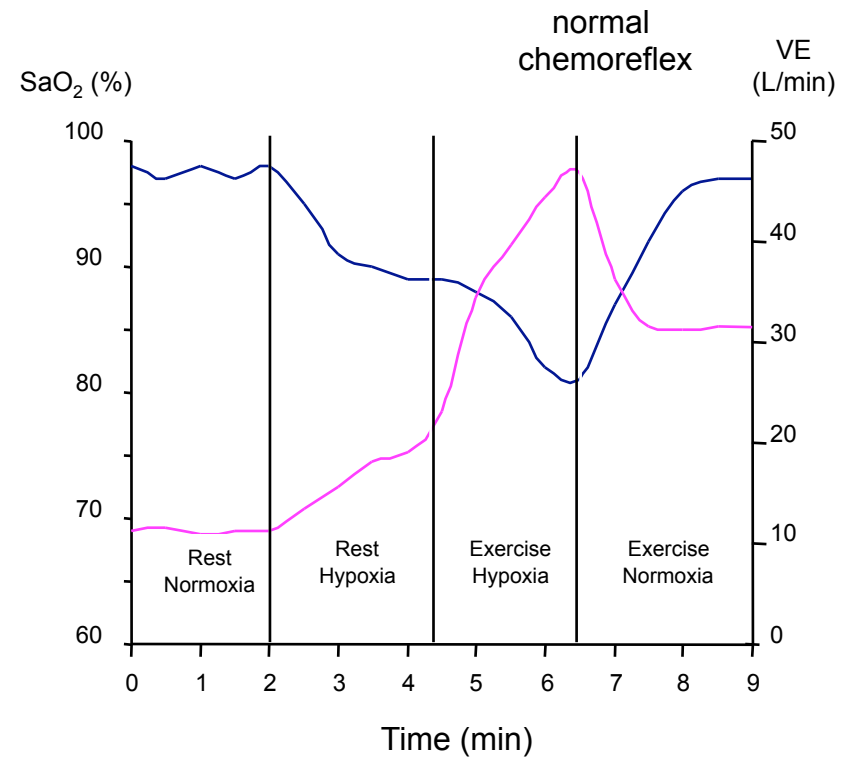
Response to hypoxia at exercise is insensitive to altitude (3000 - 4800m) and power output (20 - 40% MAP)



Patient with Holmes-Adie syndrome



Normal subject



Richalet et al. Clin Auton Res, 2010

Population étudiée

3994 sujets (60% M. 40% F) de 1992 à 2008

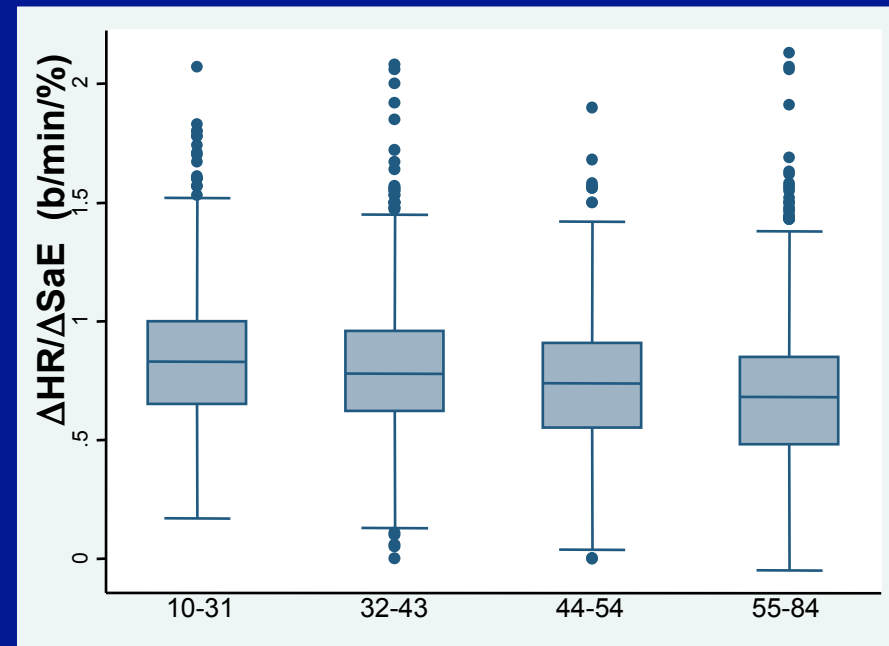
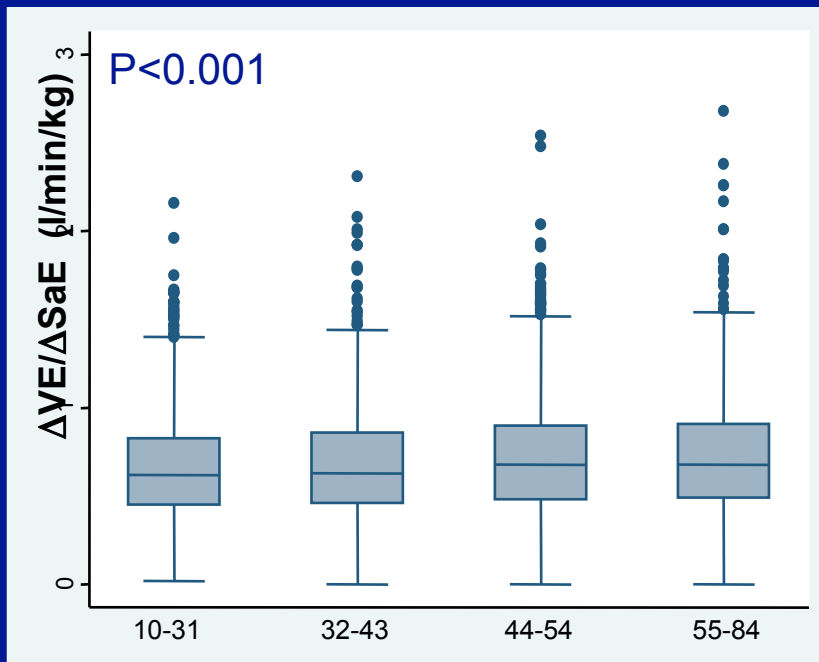
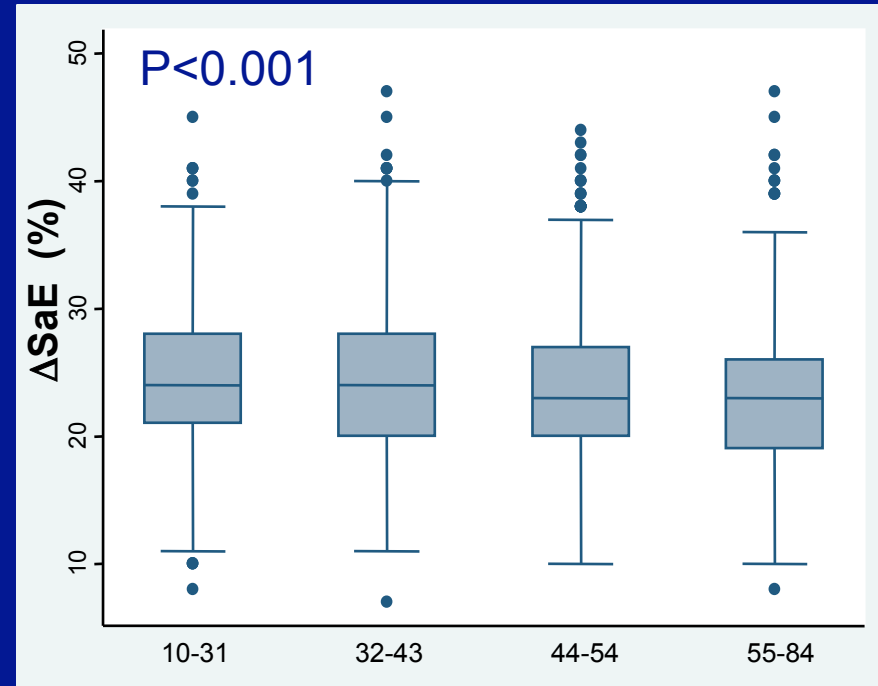
Avant un séjour à une altitude > 4000m
avec nuit > 3500m

Alpinistes	n = 395
Trekkeurs	n = 2534
Touristes	n = 457
Travailleurs	n = 607

Parmi eux, une information sur les événements survenus pendant leur séjour en altitude a été obtenu chez 1326 sujets (taux de réponse de 33.2%)

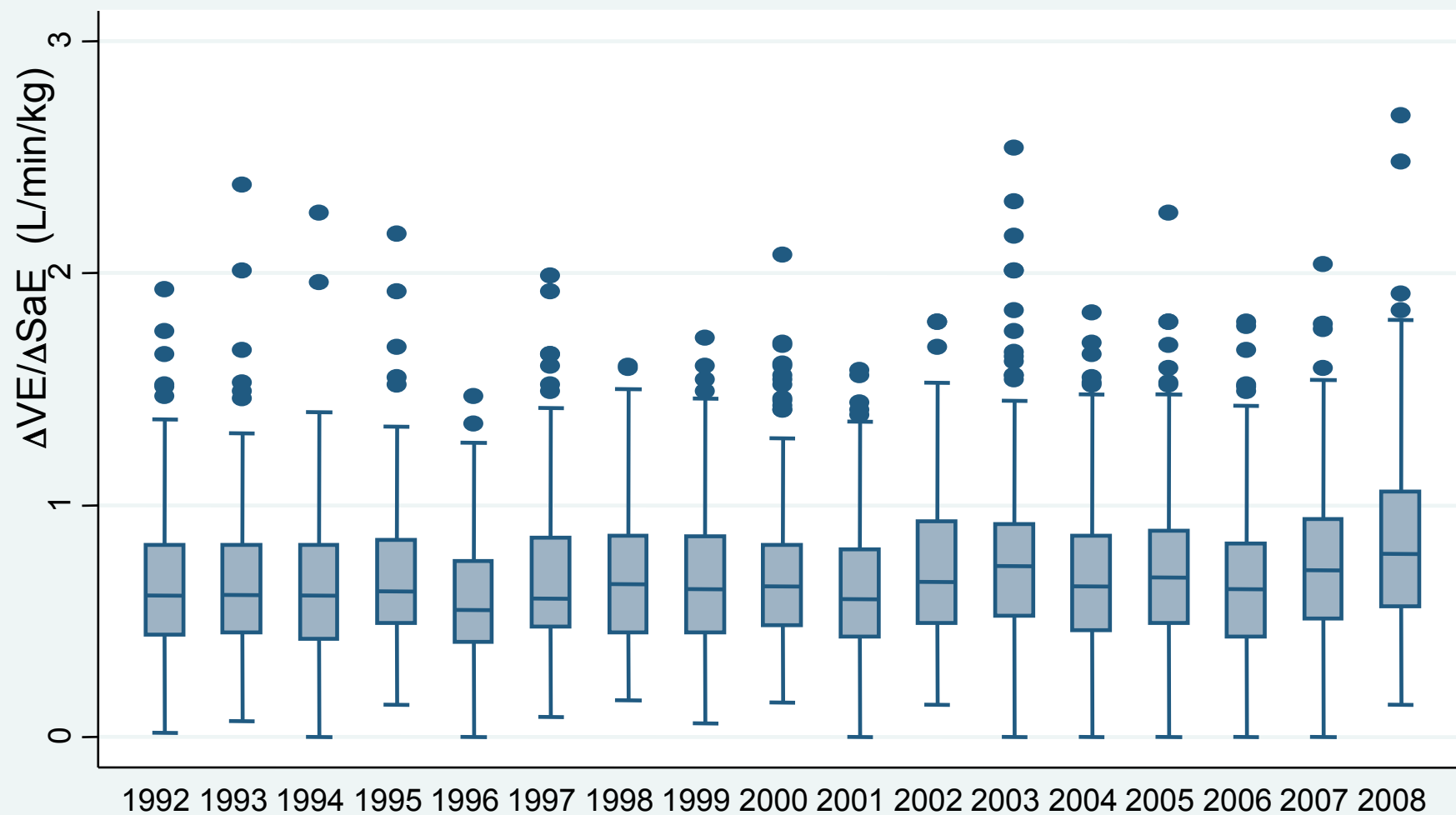
Variation of response to hypoxia with age

(n=3994)



Stability of parameters with time, from 1992 to 2008

(n=3994)



Statistical analysis

- Subjects are classified into two categories following the occurrence or not of Severe High Altitude Illness (**SHAI**):
 - Severe, incapacitating AMS / HAPE / HACE = **SHAI +**
 - No or moderate AMS = **SHAI -**
- Comparison between the two groups **SHAI+** / **SHAI-**:
 - t-test / Wilcoxon-Mann-Whitney / Pearson Chi2 / Fisher
 - Odds Ratio associated to each risk factor estimated by logistic regression
 - Variables with $p < 0.15$ in univariate analysis are included in a model of multivariate logistic regression
 - Significant interaction between $\Delta\Sigma_{ae}$ and acetazolamide use therefore stratified analysis for acetazolamide

Prévalence des pathologies d'altitude

Parmi les 1326 répondants au questionnaire,

- 318 ont souffert d'une manifestation sévère (SHAI+), 24%
- 1008 n'ont pas souffert de symptômes majeurs (SHAI -). 76%

Multivariate analysis

Variable	SHAI +	SHAI -	P	OR
Age	42.6 (12.8)	45.3 (14.1)	0.30	0.91 (0.75-1.09)
Sex (F)	47.5 %	38.8 %	0.24	1.24 (0.87-1.77)
Hist. SHARD	41.5 %	10.2 %	<0.001	7.36 (4.55 - 11.89)
Migraine	19.2 %	11.0 %	0.043	1.62 (1.02-2.57)
Trained	39 %	29.9 %	0.036	1.73 (1.04-2.88)
Altitude gain > 400m/night	49.4 %	29.6 %	0.035	2.24 (1.06-4.76)
Δ SaE. %	26.8 (5.5)	22.2 (5.0)	<0.001	1.86 (1.50-2.30)
HCRE. b/min /%	0.72 (0.26)	0.80 (0.30)	0.012	0.77 (0.63-0.94)
HVRE. l/min /kg	0.49 (0.24)	0.78 (0.34)	<0.001	0.30 (0.23-0.40)

Interactions avec les traitements

Treatment	OR (95% CI)	P
Paracetamol (curative)	3.18 (2.03-4.98)	< 0.001
Aspirin (curative)	3.18 (2.14-4.72)	<0.001
Acetazolamide (preventive)	0.27 (0.19-0.43)	<0.001

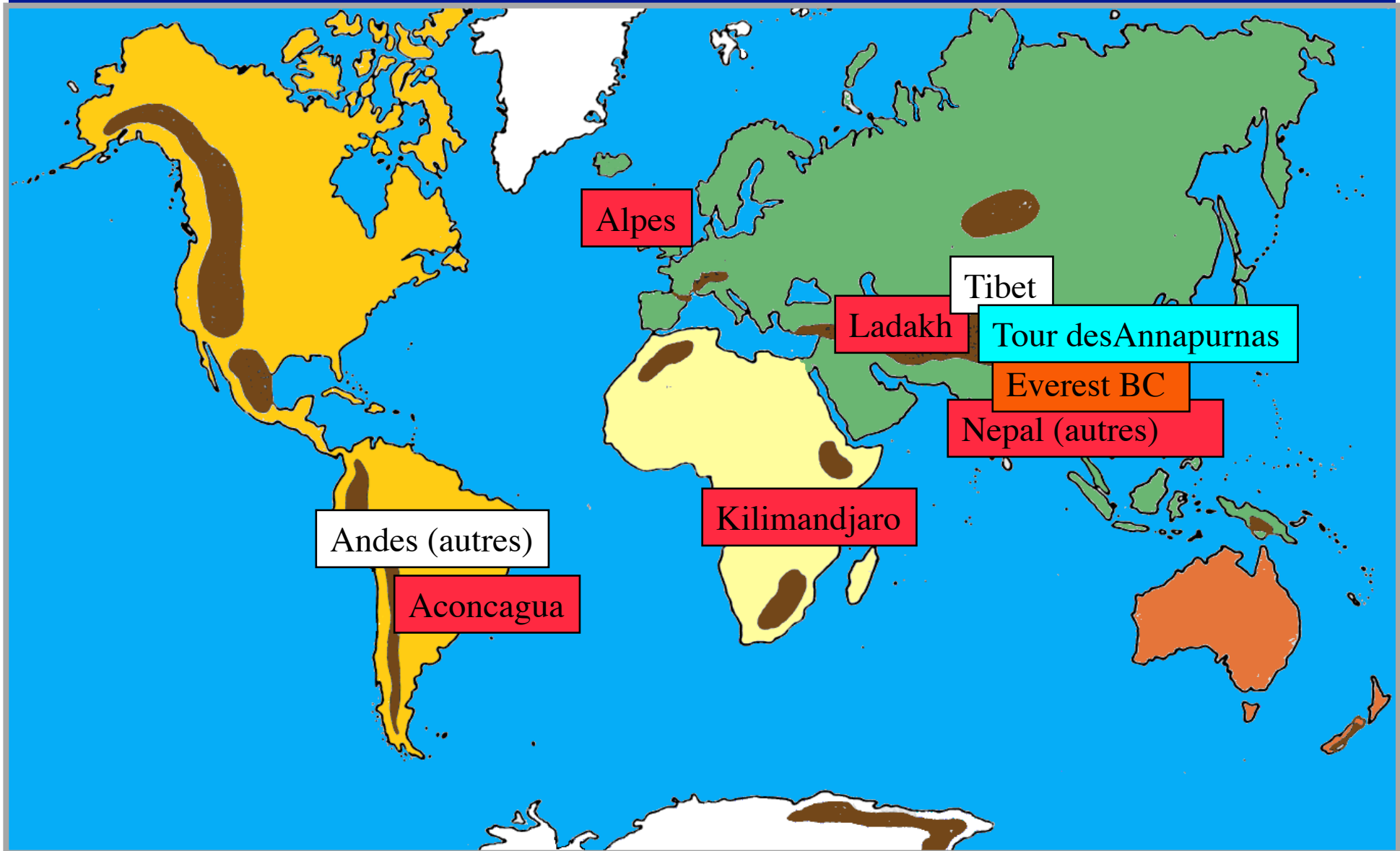
Multivariate analysis

Analyse multivariée: caractéristiques des sujets selon SHAI et la prise d'acétazolamide

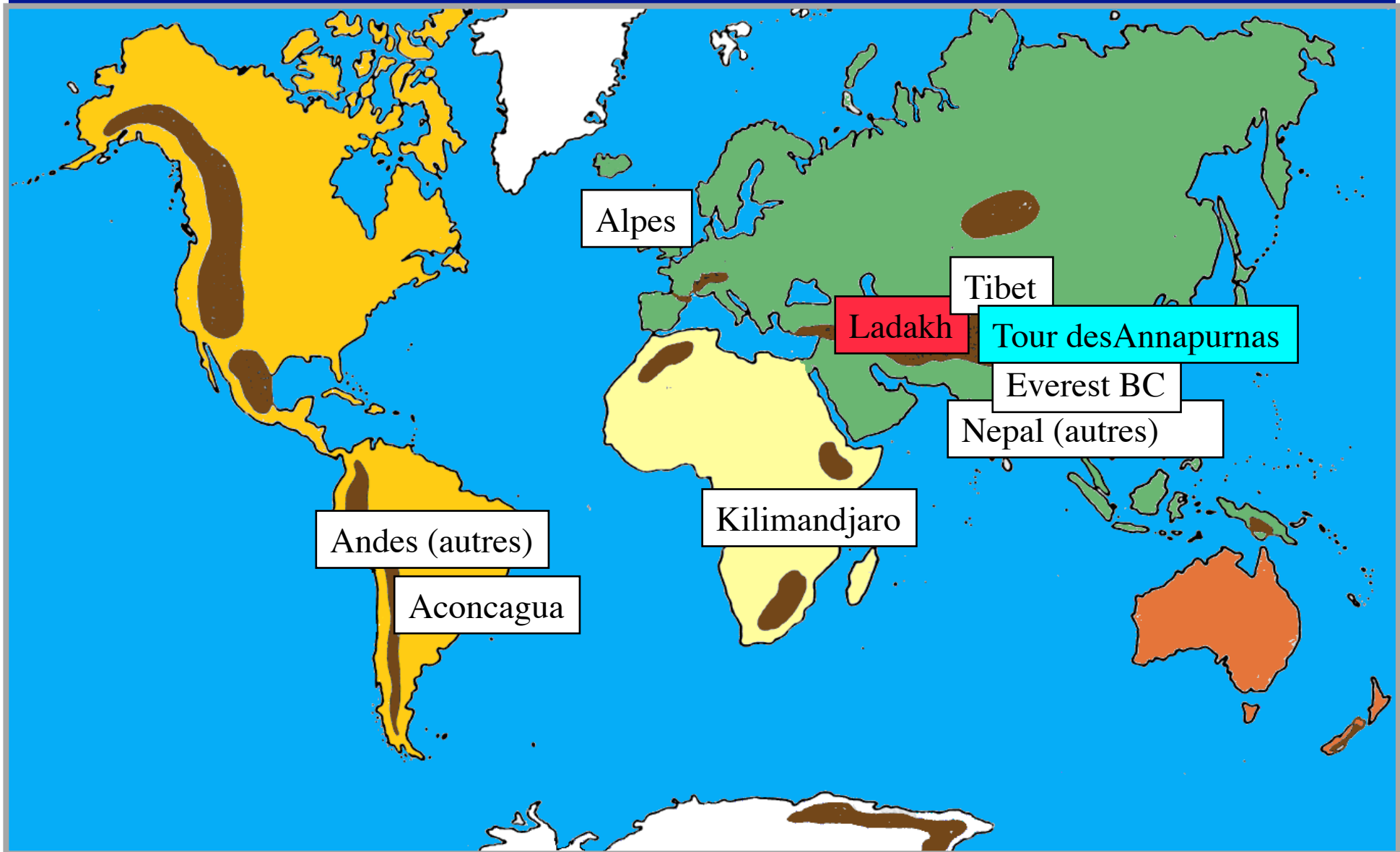
	Pas d'acétazolamide		Acétazolamide	
	multivarié OR (95% CI)*	p	multivarié OR (95% CI)*	p
Migraineux	2.28 (1.28-4.07)	<0.001	1.23 (0.62-2.45)	0.64
SHAI antérieur	12.82 (6.95-23.66)	<0.001	5.02 (2.41-10.44)	<0.001
Activité régulière en endurance	1.57 (1.00-2.46)	0.016	1.38 (0.78-2.43)	0.21
Dénivelé rapide (>400m/nuit)	5.89 (3.78-9.16)	<0.001	2.26 (1.35-3.81)	0.001
Δ Sae, OR pour 1 ET augm.	2.50 (1.52-4.11)	<0.001	1.63 (0.81-3.27)	0.024
HVRe, OR pour 1 ET dimin.	6.68 (3.83-11.63)	<0.001	3.89 (1.74-8.73)	0.024

Globalement, la prise préventive d'acétazolamide diminue de 44% le risque de développer une manifestation sévère en haute altitude

Géographie = facteur de risque ? (Analyse univariée)



Géographie = facteur de risque ? (Analyse multivariée)



En résumé

Facteurs *favorisant* la survenue de SHAI (analyse multivariée):

- ATCD de migraine
- ATCD de MAM sévère ou OPHA / OCHA lors d'expositions précédentes à la haute altitude
- Dénivelé rapide (> 400 m de gain d'altitude / nuit)
- Entraînement régulier en endurance
- Forte désaturation à l'exercice pendant le test d'effort en hypoxie (ΔSaE)

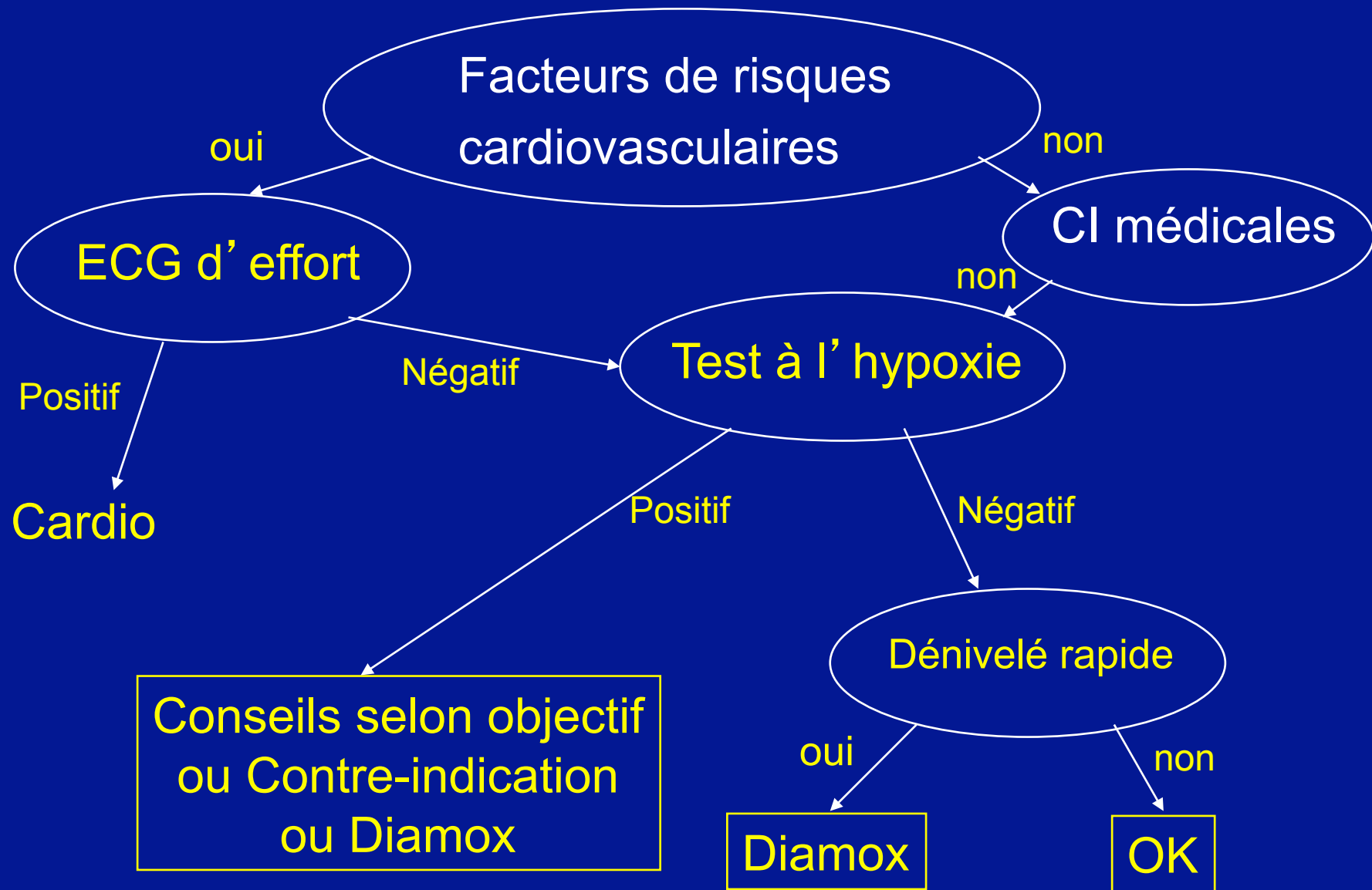
Facteurs *protecteurs* contre la survenue de SHAI (analyse multivariée):

- Forte réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'exercice
- Forte réponse cardiaque à l'hypoxie à l'exercice
- Prévention par l'acétazolamide

Facteurs *non reliés* à la survenue de SHAI (analyse multivariée):

- Sexe, âge, taille, poids, IMC
- Tabac, atopie, ronflement
- ATCD familiaux thrombo-emboliques, cardiaques, pulmonaires
- Expérience de la montagne
- Hypothyroïdisme, dépression, trauma crânien avec perte de connaissance
- Hypertension systémique

Déroulement d'une consultation de médecine d'altitude



Conclusions

1. Il existe une susceptibilité individuelle aux manifestations pathologiques sévères en haute altitude
2. La vitesse d'ascension (acclimatation) est un facteur crucial
3. La mesure de la RVH au repos est sans intérêt prédictif
4. L'évaluation de la réponse à l'hypoxie à l'exercice est utile pour préciser le risque individuel.
5. La prévention à travers une information adaptée est un élément essentiel de la Consultation de Médecine d'Altitude.

Perspectives

1. Search for specific risk factors of HAPE / HACE (however, large number of subjects difficult to obtain)
2. Search for genetic determinants : several studies done and on progress but large numbers are necessary
3. Develop this test for other diseases: coronaropathies. lung disorders, flight and O₂ , etc.