

Université Paul Sabatier Toulouse - Université Joseph Fourier Grenoble

**DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE
DE MEDECINE ET D'URGENCE DE MONTAGNE (DIUMUM)**

Année 2020-2021

**Erythrocytose excessive et mal chronique des montagnes
dans la ville la plus haute du monde : une étude
longitudinale**

Présenté par Champigneulle Benoit

En vue de l'obtention du DIUMUM

Résumé

Introduction. L'érythrocytose excessive (EE), définie comme une hémoglobémie ≥ 21 g·dL⁻¹ (ou un hémocrite $\geq 63\%$) chez l'homme, ainsi que le mal chronique des montagnes (CMS), qui en constitue la forme symptomatique, représentent une forme de maladaptation chez les habitants de haute altitude. L'objectif de cette étude était d'investiguer de manière longitudinale les changements d'hémocrite (Hte) et l'apparition des symptômes du CMS, chez les habitants de la ville la plus haute du monde.

Matériel et méthodes. Étude prospective conduite sur une période de 14 ans (2005-2019) chez 90 résidents de La Rinconada (5100-5300 m, Pérou). Lors de consultations médicales annuelles, ont été recueillis : l'Hte, la SpO₂, le score clinique de CMS (score attribuable à la présence et à la sévérité de 7 symptômes), le score total de CMS ainsi que la présence ou non d'une EE.

Résultats. Les prévalences de l'EE et du CMS à l'inclusion étaient respectivement de 76% [IC95%:67-84%] et 31% [IC95%:22-41%]. Parmi les participants exempts d'EE ou de CMS en 2005, les taux bruts d'incidence d'EE et de CMS durant la totalité du suivi étaient respectivement de 6,3 [IC95%:5,0-7,8] et 4,4 [IC95%:3,4-5,7] cas par personne-année avec une augmentation progressive des incidences cumulées au cours du temps. Dans des modèles linéaires mixtes, la diminution de la SpO₂ au cours du temps ($p < 0,001$) et la durée de résidence à La Rinconada ($p < 0,001$), mais pas l'âge à l'inclusion, étaient associées à l'augmentation de l'Hte et du score total de CMS au cours du temps.

Conclusions. La durée de séjour en haute altitude ainsi que la sévérité de l'hypoxémie sont associées à l'augmentation de l'Hte et du score total de CMS au cours du temps. Les incidences cumulées de l'EE et du CMS augmentent avec le temps de résidence en haute altitude.

INTRODUCTION

Le mal chronique des montagnes (*chronic mountain sickness*, CMS) est la forme la plus fréquente de maladaptation à l'hypoxie chronique en altitude au sein des populations résidant en haute altitude. Cette pathologie spécifique a été décrite initialement dans les Andes dans les années 1920.¹ Le CMS est défini comme syndrome clinico-biologique, se caractérisant par l'association d'une érythrocytose excessive (EE, définie comme une hémoglobinémie supérieure à 19 g·dL⁻¹ chez la femme et 21 g·dL⁻¹ chez l'homme), associée à des symptômes cliniques, chez les résidents de haute altitude (> 2500 m), sans pathologie chronique sous-jacente susceptible d'aggraver l'hypoxémie.^{2,3} Le score de Qinghai (cotant de 0 à 3 la présence et l'intensité de 7 symptômes et cotant la présence ou non d'une EE) permet le diagnostic standardisé du CMS ainsi qu'une évaluation de sa sévérité en fonction du score total.² La prévalence du CMS varie dans les populations de haute altitude entre 5 et 20 %, les prévalences les plus élevées étant rencontrées dans les Andes, les populations himalayennes étant à l'inverse, relativement protégées. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'occurrence d'un CMS restent imparfaitement compris.^{3,4} Il est néanmoins classiquement admis qu'une stimulation de l'érythropoïèse est favorisée par une hypoxémie plus marquée pour une altitude donnée, chez les sujets malades par rapport aux sujets sains, en raison d'une hypoventilation alvéolaire « relative ».⁴ Le CMS est susceptible de se compliquer d'hypertension artérielle pulmonaire, puis d'insuffisance cardiaque.^{5,6} La morbi-mortalité du CMS étant alors essentiellement cardio-vasculaire.^{3,7}

Des études observationnelles transversales antérieures retrouvaient que les prévalences de l'EE et du CMS augmentaient avec l'âge.⁸⁻¹¹ Cependant, en l'absence d'études longitudinales, il est difficile de savoir si c'est le vieillissement en lui-même, ou bien la durée

de résidence en haute altitude, qui favorise la survenue d'une EE ou du CMS.^{3,8,10} D'autre part, la relation entre EE et les symptômes du CMS est discutée dans des études transversales retrouvant des corrélations limitées entre élévation de l'hématocrite et la présence ou l'intensité des symptômes du CMS.^{12,13} Cependant ces études n'étaient pas conçues pour évaluer la cinétique d'évolution de l'EE et celle des symptômes du CMS. Des études longitudinales sont actuellement manquantes dans ces populations de haute altitude, pour mieux comprendre et appréhender la relation entre la durée de résidence en haute altitude, le développement d'une EE et l'apparition d'une symptomatologie (c'est-à-dire du CMS).

Ainsi, l'objectif de cette étude était d'investiguer de manière longitudinale les changements d'hématocrite et l'apparition des symptômes du CMS, chez les habitants de la ville la plus haute du monde.

MATERIEL ET METHODES

Généralités et participants. Un suivi longitudinal de 90 hommes vivant à La Rinconada (5100-5300 mètres d'altitude) a été conduit sur une période de 14 ans, entre 2005 et 2019. La Rinconada est une ville minière située dans le sud-est du Pérou et est considérée comme la ville la plus haute du monde.¹⁴ Les participants inclus dans cette étude (tous nés entre 3500 et 4500 mètres et vivant de manière permanente à La Rinconada) ont été recrutés au cours d'une consultation médicale dédiée aux mineurs et à leur famille et avaient au moins une année de résidence à La Rinconada lors de l'inclusion en 2005.¹² Cette étude a été approuvée par le comité d'Éthique de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne (IRB-5891) et par le comité d'Éthique de l'Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima (CIEI-2019-002).

Données recueillies. Chaque participant a été examiné au moins une fois par an pendant la durée de l'étude. Lors de chaque visite médicale, les 7 symptômes cliniques du CMS ont été évalués et cotés de 0 (absence de symptôme) à 3 (symptomatologie sévère), selon le score de Qinghai (tableau 1). Le score clinique de CMS a été défini comme la somme des points correspondant à la sévérité des 7 symptômes. L'hématocrite a été mesuré à partir d'un prélèvement sanguin capillaire, par centrifugation sur tube capillaire. Une EE était définie comme un hématocrite $\geq 63\%$ (équivalent à une hémoglobiniémie $\geq 21 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$). Un diagnostic de CMS était retenu en présence d'un score total de CMS > 5 , incluant la présence d'une EE (ajoutant 3 points au score clinique de CMS).²

Tableau 1. Score de Qinghai², permettant le diagnostic et l'évaluation de la sévérité du mal chronique des montagnes (*chronique mountain sickness, CMS*).

<u>Prérequis</u> : résidants à une altitude $> 2500 \text{ m}$, absence de pathologie chronique susceptible d'aggraver l'hypoxémie.			
Erythrocytose excessive	[Hb] $\geq 21 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ (homme) ou $\geq 19 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ (femmes) : 3 points (sinon 0)	Dilatation veineuse	0 Absence 1 Léger 2 Modéré 3 Sévère
Dyspnée et/ou palpitations	0 Absence 1 Léger 2 Modéré 3 Sévère	Paresthésies	0 Absence 1 Léger 2 Modéré 3 Sévère
Trouble du sommeil	0 Absence 1 Léger 2 Modéré 3 Sévère	Acouphènes	0 Absence 1 Léger 2 Modéré 3 Sévère
Cyanose	0 Absence 1 Léger 2 Modéré 3 Sévère	Céphalées	0 Absence 1 Léger 2 Modéré 3 Sévère
Score total : [0-5] : Absence de CMS ; [6-10] : CMS léger ; [11-14] : CMS modéré ; ≥ 15 : CMS sévère			

À chaque visite médicale, la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) a été mesurée en utilisant un capteur digital (NELLCOR OxiMaxN-65, TycoHealthcare, CA), après une période de repos de 5 minutes en position assise.

Analyse statistique. Les données ont été exprimées en moyenne \pm écart-type (ET) ou en médiane [25th-75th percentiles]. Les prévalences de l'EE et du CMS à l'inclusion ont été rapportées avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95%, ainsi que les incidences brutes de l'EE et du CMS pendant la période de l'étude, chez les participants ne présentant pas d'EE et de CMS à l'inclusion. Pour évaluer les changements longitudinaux des variables continues, des modèles linéaires mixtes ont été réalisés, en considérant comme effet fixe les années de suivi en haute altitude et comme effet aléatoire les participants. Les évolutions progressives de l'incidence de l'EE et du CMS au cours des années de suivi ont été représentées sous la forme de courbes d'incidence cumulée. Dans le but d'investiguer l'association entre des potentiels facteurs indépendants prédicteurs (SpO₂, score clinique de CMS, âge à l'inclusion, années de résidence préalable à La Rinconada, années de suivi)^{3,12}, et les modifications d'hématocrite et de score total de CMS au cours du temps, des modèles linéaires mixtes exploratoires ont été réalisés. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R, version 3.4.2 pour MacOS, sous licence publique générale GNU (La Fondation R pour le calcul statistique, Vienne, Autriche). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Parmi les 90 habitants de haute altitude (âge à l'inclusion : 29 [24-41] ans, temps de résidence à La Rinconada préalable à l'inclusion : 2 [1-4] années) inclus en 2005, les

prévalences de l'EE et du CMS à l'inclusion étaient respectivement de 76% [68/90 sujets ; IC95% : 67-84%] et 31% [28/90 sujets ; IC95% : 22-41%]. Parmi les habitants de haute altitude exempts d'EE ou de CMS à l'inclusion en 2005 (c'est-à-dire 22 (24%) et 62 (69%) participants, respectivement pour l'EE et le CMS), les taux bruts d'incidence d'EE et de CMS durant la totalité de la période de suivi (14 ans) étaient respectivement de 6,3 [IC95% : 5,0-7,8] et 4,4 [IC95% : 3,4-5,7] cas par personne-année. Les courbes d'incidence cumulée (figure 1) mettaient en évidence une augmentation continue et progressive des deux taux d'incidence au cours du temps.

L'augmentation du taux d'hématocrite était précoce durant la période de suivi, alors que les modifications de score total de CMS (augmentation), SpO₂ (diminution) et de score clinique de CMS (diminution légère, puis augmentation) étaient différées (tableau 2).

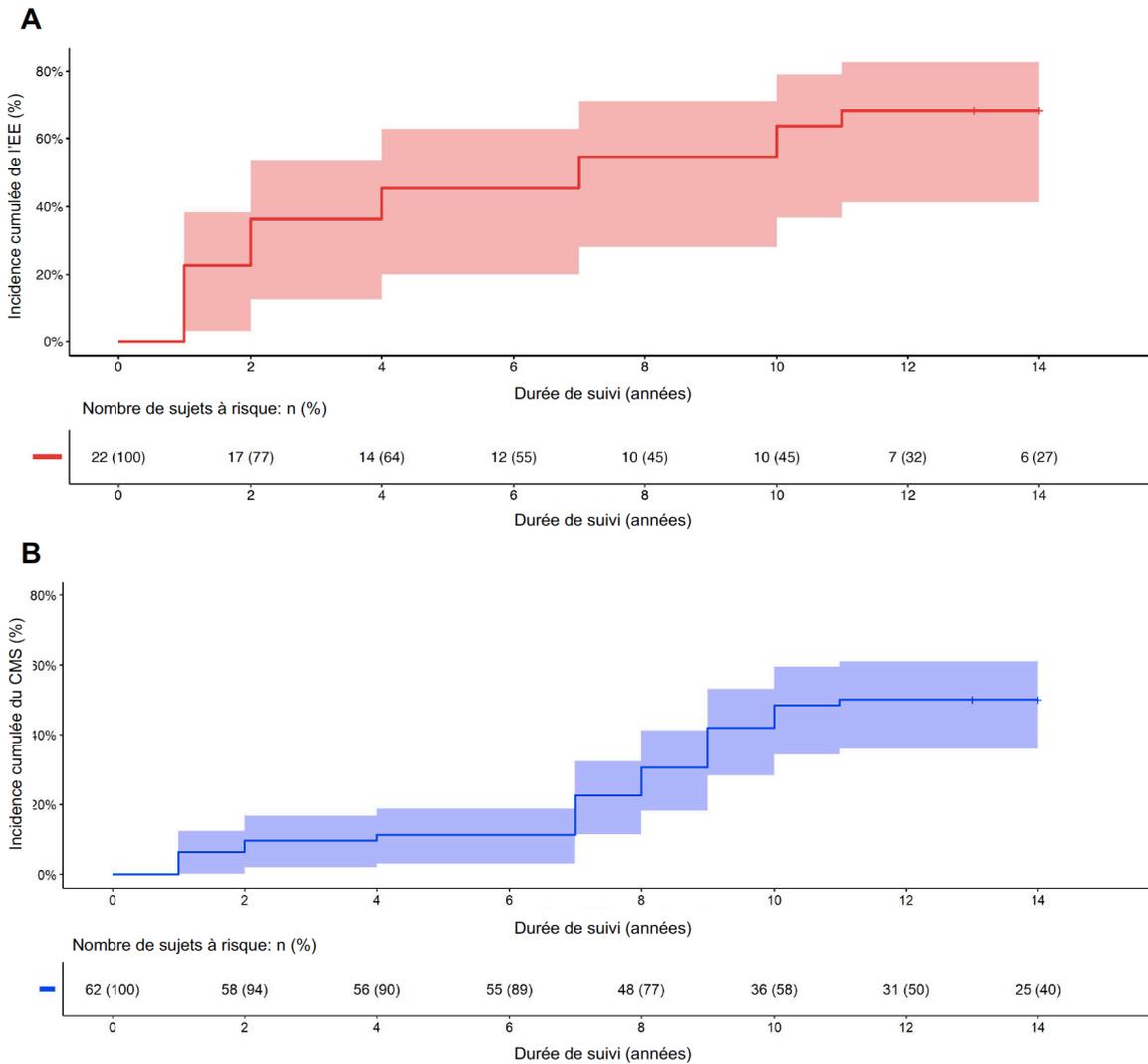


Figure 1. Incidence cumulée de l'érythrocytose excessive (EE, définie par un hémocrite \geq 63%, panneau A) et du mal chronique des montagnes (*chronic mountain sickness*, CMS², panneau B), avec leur intervalle de confiance à 95%, pendant les 14 ans de la période d'étude (2005-2019). Les marques verticales représentent les données censurées ($n=2$ participants, perdus de vue).

Tableau 2. Évolution des variables physiologiques, du score clinique de CMS et du score total de CMS au cours des 14 années de suivi.

	Année 0	Année 2	Année 4	Année 6	Année 8	Année 10	Année 12	Année 14	<i>p</i>
SpO ₂ (%)	82.6 ± 2.1	82.7 ± 2.0	82.6 ± 2.1	81.9 ± 1.3*	82.0 ± 1.5*	81.9 ± 1.3*	81.9 ± 1.3*	81.9 ± 1.3*	<0.001
Hématocrite (%)	66.5 ± 6.9	67.1 ± 6.4*	67.5 ± 6.2*	67.7 ± 6.2*	68.0 ± 6.0*	68.3 ± 5.8*	68.5 ± 5.9*	68.4 ± 5.7*	<0.001
Dyspnée / Palpitations	0.13 ± 0.33	0.11 ± 0.31	0.10 ± 0.30	0.09 ± 0.29	0.14 ± 0.35	0.16 ± 0.37	0.10 ± 0.30	0.19 ± 0.40	NS
Troubles du sommeil	0.06 ± 0.24	0.04 ± 0.21	0.05 ± 0.21	0.04 ± 0.19	0.20 ± 0.40*	0.20 ± 0.40*	0.25 ± 0.43*	0.16 ± 0.37*	<0.001
Cyanose	1.02 ± 0.74	0.97 ± 0.73	0.96 ± 0.70	0.97 ± 0.70	0.97 ± 0.70	0.98 ± 0.68	0.96 ± 0.70	1.01 ± 0.68	NS
Dilatation veineuse	0.01 ± 0.11	0.01 ± 0.11	0.01 ± 0.10	0.01 ± 0.11	0.04 ± 0.19	0.09 ± 0.29*	0.02 ± 0.16*	0.04 ± 0.21*	<0.001
Acouphènes	0.02 ± 0.13	0.01 ± 0.10	0.01 ± 0.07	0.01 ± 0.09	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NS
Paresthésies	0.05 ± 0.21	0.04 ± 0.20	0.05 ± 0.21	0.06 ± 0.23	0.21 ± 0.41*	0.34 ± 0.47*	0.38 ± 0.49*	0.32 ± 0.47*	<0.001
Céphalées	0.63 ± 0.62	0.49 ± 0.57	0.47 ± 0.54	0.47 ± 0.52	0.56 ± 0.54	0.60 ± 0.54	0.60 ± 0.56	0.54 ± 0.50	NS
Score clinique de CMS	1.9 ± 1.3	1.7 ± 1.2*	1.6 ± 1.2*	1.6 ± 1.1*	2.1 ± 1.2*	2.4 ± 1.2*	2.3 ± 1.3*	2.2 ± 1.3*	<0.001
Score total de CMS	3.9 ± 2.1	4.0 ± 1.9	4.0 ± 1.9	4.0 ± 1.9	4.5 ± 1.8*	4.8 ± 1.8*	4.8 ± 1.9*	4.6 ± 1.8*	<0.001

N=90 participants, sauf pour l'année 12 (N=81 participants) et l'année 14 (N=69 participants) en raison de participants perdus de vue. Comme les participants ont été évalués 2,7 ± 1,1 fois par an, les données individuelles ont été moyennées par année.

Données exprimées en moyenne ± écart type. Pour des raisons de simplicité, les données sont présentées par période de 2 ans.

SpO₂, saturation pulsée en oxygène ; CMS, *chronic mountain sickness*. NS, non significatif.

Chaque symptôme a été gradé sur une échelle de sévérité allant de 0 à 3. Le score clinique de CMS représente la somme des points attribués à chacun des sept symptômes. Le score total de CMS a été calculé selon les recommandations actuelles (voir tableau 1).

* Différence significative (valeur de *p* <0,01) en comparaison avec la valeur initiale (année 0 ou année 2005) et obtenue à partir d'un modèle linéaire mixte considérant l'année de suivi comme une variable catégorielle.

Dans un modèle linéaire mixte avec l'hématocrite comme variable dépendante, la SpO₂ (coeff. -0,12 [IC95% : -0,08 à -0,16], *p*<0,001), le score clinique de CMS (coeff. 0,15 [IC95% : 0,09 à 0,22], *p*<0,001) ainsi que les années de suivi (coeff. 0,12 [IC95% : 0,11 à 0,13], *p*<0,001) étaient significativement associés à l'augmentation de l'hématocrite au cours du

temps, mais pas l'âge à l'inclusion. Dans un modèle statistique similaire (mais n'incluant pas le score clinique de CMS comme variable explicative), avec le score total de CMS comme variable dépendante, la SpO₂ (coeff. -0,08 [IC95% : -0,10 à -0,05], $p < 0,001$) et les années de suivi (coeff. 0,07 [IC95% : 0,06 à 0,08], $p < 0,001$) étaient significativement associées avec l'augmentation du score total de CMS au cours du temps.

DISCUSSION

Dans cette étude longitudinale, nous avons montré, que chez des habitants de haute altitude, la survenue d'une EE et du CMS augmentait au fil des années passées à 5100 mètres. A notre connaissance, cette étude est la première étude longitudinale évaluant les changements d'hématocrite et l'évolution des symptômes du CMS au cours du temps passé en haute altitude, chez des résidents de haute altitude.

Une association statistique était retrouvée entre l'augmentation de l'hématocrite et du score total de CMS d'une part, et la durée de résidence en haute altitude, d'autre part. A l'inverse, l'âge à l'inclusion n'était pas significativement associé avec l'augmentation de l'hématocrite et du score total de CMS, suggérant ainsi, que le temps de résidence en haute altitude, plutôt que l'âge lui-même, est un facteur de risque majeur pour le développement d'une EE et d'un CMS. La SpO₂ apparaissait également comme significativement associée avec l'augmentation de l'hématocrite et du score total de CMS, suggérant donc que, à la fois la durée d'exposition hypoxique et la sévérité de l'hypoxie, sont associées au développement de ces pathologies chroniques de haute altitude.

Par ailleurs, d'autres points importants mis en évidence dans cette étude sont à souligner. Premièrement, la prévalence initiale, particulièrement haute, de l'EE (76%), dans cette population vivant de manière permanente au-dessus de 5000 m, questionne la pertinence d'un seuil unique pour définir l'EE (basé sur la moyenne \pm 2 ET de l'hémoglobinémie mesurée à Cerro de Pasco, au Pérou, à environ 4300 m d'altitude^{2,8,11}), plutôt que de seuils corrigés au niveau d'altitude.¹² Deuxièmement, la diminution modeste de la SpO₂ (bien que statistiquement significative), retardée par rapport à l'augmentation rapide de l'hématocrite (tableau 2), peut questionner sur la relation exacte entre hypoxémie et EE. L'hypothèse physiopathologique communément admise au sujet de EE inclut une exacerbation de l'érythropoïèse, secondaire à une hypoxémie plus sévère chez certains habitants de haute altitude, en lien avec une hypoventilation relative.³ Cependant, il a été également suggéré, que l'EE, pourrait, par elle-même, altérer les rapports ventilation/perfusion pulmonaires, et alors, aggraver l'hypoxémie, ce qui pourrait d'avantage stimuler l'érythropoïèse, réalisant ainsi un cercle vicieux.¹⁵ La relation temporelle exacte entre hypoxémie et EE reste à investiguer. Troisièmement, l'augmentation décalée dans le temps de la sévérité des symptômes (reflétée par le score clinique de CMS) suggère que plusieurs années sont probablement nécessaires avant que l'EE ne conduise à des manifestations cliniques. Ce point peut au moins en partie expliquer le manque de relation statistique nette entre EE et les symptômes du CMS dans des études transversales conduites au préalable.^{12,13}

Pour conclure, malgré quelques limitations (comme par exemple, le manque de mesures physiologiques additionnelles pendant la période de suivi), cette étude apporte de nouveaux éléments concernant l'association entre exposition chronique à une hypoxie sévère et l'occurrence d'une EE et du CMS chez les habitants de haute altitude. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer une relation de causalité.

REFERENCES

1. M. CM. La enfermedad de los Andes (Síndromes eritrémicos). *Anales De La Fac De Medicina* 1928;14(0):1–314.
2. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus Statement on Chronic and Subacute High Altitude Diseases. *High Alt Med Biol* 2005;6(2):147–157.
3. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Altitude Medicine & Biology* 2016;17(2):61–69.
4. Richalet J-P. Adaptation à l'hypoxie chronique des populations de haute altitude. *Rev Mal Respir* 2021;38(4):395-403.
5. Naeije R, Vanderpool R. Pulmonary Hypertension and Chronic Mountain Sickness. *High Altitude Medicine & Biology* 2013;14(2):117–125.
6. León-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet J-P. Chronic mountain sickness and the heart. *Progress in cardiovascular diseases* 2010;52(6):540–549.
7. Corante N, Anza-Ramirez C, Figueroa-Mujica R, et al. Excessive Erythrocytosis and Cardiovascular Risk in Andean Highlanders. *High Altitude Medicine & Biology* 2018;19(3):221–231.
8. León-Velarde F, Arregui A, Monge C, Ruiz HR y. Aging at high altitudes and the risk of chronic mountain sickness. *J Wilderness Med* 1993;4(2):183–188.
9. Whittombury J, Monge CC. High Altitude, Haematocrit and Age. *Nature* 1972;238(5362):278–279.
10. Sime F, Monge C, Whittombury J. Age as a cause of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Int J Biometeorol* 1975;19(2):93–98.
11. Monge C, León-Velarde F, Arregui A. Increasing Prevalence of Excessive Erythrocytosis with Age among Healthy High-Altitude Miners. *New Engl J Medicine* 1989;321(18):1271–1272.
12. Hanco I, Bailly S, Baillieux S, et al. Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in Dwellers of the Highest City in the World. *Front Physiol* 2020;11:773.
13. Gonzales GF, Rubio J, Gasco M. Chronic mountain sickness score was related with health status score but not with hemoglobin levels at high altitudes. *Respiratory physiology & neurobiology* 2013;188(2):152–160.
14. Enserink M. Hypoxia city. *Science* 2019;365(6458):1098–1103.
15. Cruz JC, Diaz C, Marticorena E, Hilario V. Phlebotomy improves Pulmonary Gas Exchange in Chronic Mountain Polycythemia. *Respiration* 1979;38(6):305–313.