



HAL
open science

Adaptation à l'altitude dans les maladies respiratoires

B. Wuyam, S. Baillieul, S. Doutreleau, S. Vergès

► **To cite this version:**

B. Wuyam, S. Baillieul, S. Doutreleau, S. Vergès. Adaptation à l'altitude dans les maladies respiratoires. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2022, 39 (1), pp.26-33. 10.1016/j.rmr.2021.11.004 . inserm-03803786

HAL Id: inserm-03803786

<https://inserm.hal.science/inserm-03803786v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Rmr190185

Fascicule rouge

Mini-série Hypoxie d'altitude coordonnée par A. Chambellan, S. Vergès

Adaptation à l'altitude dans les maladies respiratoires

Adaptation to altitude in respiratory diseases

B. Wuyam, S. Baillieul, S. Doutreleau, S. Vergès

UM Sports et Pathologies – CHU Grenoble Alpes, Laboratoire HP2, INSERM, Université Grenoble Alpes, EXALT – Centre d'expertise sur l'altitude

Titre court :

Adaptation à l'altitude dans les maladies respiratoires

Auteur correspondant

M. Samuel Vergès

CR INSERM, Laboratoire HP2 (U 1042),

Université Grenoble Alpes UM Sports Pathologies, CHU Grenoble Hôpital Sud, Avenue Kimberley

Tel: +33 4 76 76 68 60 / +33 6 70 39 57 73

Fax: +33 4 76 76 89 21

38 434 Echirolles

E-Mail : SVerges@chu-grenoble.fr

Reçu le : 12.07.19

Accepté le : 23.11.21

Déclaration des liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Résumé

La fréquence des séjours en altitude (pour le travail, les loisirs, les voyages en avion, ou en véhicule à moteur) justifie que soit posée la question de leur tolérance, en particulier chez des sujets porteurs de maladie respiratoire (préexistante). La baisse de la pression barométrique, les variations de densité de l'air et les variations de température en altitude sont responsables de modifications affectant la fonction respiratoire et l'oxygénation, et peuvent (i) soit compromettre la bonne tolérance à l'altitude, (ii) soit aggraver l'atteinte respiratoire ou rendre l'exercice physique plus difficile. Les maladies obstructives bronchiques sont associées à une dégradation des échanges gazeux, une augmentation des besoins ventilatoires, une augmentation des pressions de l'artère pulmonaire du fait de la vasoconstriction hypoxique, majorant la dyspnée et exposant à un risque accru de mauvaise tolérance à l'altitude. Les plus sévères doivent bénéficier d'une évaluation rigoureuse et certains tests sont proposés. Les sujets porteurs d'asthme intermittent léger ou modéré peuvent entreprendre des voyages à haute altitude s'ils sont contrôlés et ont un plan d'action rigoureux en cas d'exacerbation. Les affections cliniques à risque d'hypertension de l'artère pulmonaire (HTAP) et d'anomalies du contrôle chémoréflexe doivent être identifiées comme à risque.

Mots clefs : maladies respiratoires, altitude, hypoxie

Adaptation to altitude in respiratory diseases

Summary

The frequency of high-altitude sojourns (for work, leisure, air travel or during car/train journeys) justifies the question of their tolerance, especially in people with pre-existing respiratory disease. Reduced barometric pressure and abrupt variations in temperature and inhaled air density may be responsible for modifications affecting the respiratory system and, in fine, oxygenation. These modifications may compromise altitude tolerance, further worsen respiratory dysfunction and render physical exercise more difficult. In obstructive lung disease, altitude is associated with gas exchange impairment, increased ventilation at rest and during exercise and heightened pulmonary artery pressure through hypoxic vasoconstriction, all of which may worsen dyspnea and increase the risk of altitude intolerance (acute mountain sickness, AMS). The most severe patients require rigorous evaluation, and hypoxic testing can be proposed. People with mild to moderate intermittent asthma can plan high altitude sojourns, provided that they remain under control at night and during exercise, and follow an adequate action plan in case of exacerbation. Respiratory disease patients with pulmonary artery hypertension (PAH) and chemoreflex control abnormalities need to be identified as at risk of altitude intolerance.

Key words: respiratory disease, altitude, hypoxia

La réduction de pression barométrique est l'un des principaux responsables des effets physiologiques survenant en altitude. La baisse des pressions alvéolaires en oxygène (P_{AO_2}) et l'hypoxémie (baisse de la PaO_2) qui en résulte, sont susceptibles de s'aggraver en cas de maladie respiratoire. Compte tenu de leur incidence, un nombre significatif de sujets porteurs de maladies respiratoires vont ainsi évoluer de façon temporaire ou permanente en altitudes, qu'il s'agisse d'altitudes moyennes (1000 à 2000 m), hautes (2000 – 5000 m), ou très hautes altitudes (> 5500m). Les *voyages en avion* (cabines pressurisées des avions à l'altitude croisière variant de 1450 à 2500 m maximum), mais également, le travail, les séjours touristiques (passages de cols à haute altitude, voies ferrées franchissant des massifs montagneux) exposent sur tous les continents des sujets atteints de maladies respiratoires à des altitudes parfois élevées. Dans le monde, on estime que 200 millions de touristes voyagent annuellement à des altitudes supérieures à 1500 m, dont un nombre forcément très significatif de sujets porteurs de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou porteurs de maladies respiratoires [1]

La connaissance des changements environnementaux associés à l'altitude (baisse non linéaire de la pression barométrique à altitude croissante, baisse de la densité de l'air et de la température), ainsi que la connaissance des facteurs d'adaptation à l'altitude présents dans le système respiratoire et de contrôle de la ventilation du sujet sain, confèrent des clefs physiopathologiques d'analyse des risques de mal adaptation de sujets porteurs de maladies respiratoires lors de séjours en altitude. Cette analyse, bien qu'indirecte, reste importante car la littérature médicale reste relativement limitée sur le risque de développement de mal aigu des montagnes (MAM), œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) ou œdème cérébral de haute altitude (OCHA), de sujets porteurs de maladies respiratoires préexistantes. Certaines maladies respiratoires, notamment l'asthme, ou les maladies thromboemboliques pulmonaires

avec coagulopathie, vont de leur côté pouvoir s'aggraver lors du séjour en altitude, justifiant certaines précautions. Le but de cette revue est de discuter les problèmes posés par l'exposition de sujets vivant en plaine avec une maladie respiratoire préexistante, lors de leur séjour en altitude, ainsi que des éléments physiopathologiques pouvant conduire à une intolérance à l'altitude ou une aggravation de la maladie, de proposer des précautions (allant de l'évaluation préalable à la prescription de divers traitements), et de discuter s'il existe un consensus quant aux informations à apporter sur les risques du séjour.

Plusieurs maladies respiratoires et pathologies respiratoires au cours du sommeil vont présenter des spécificités lors d'expositions à des altitudes variées : (i) les maladies bronchiques obstructives, dont la physiopathologie associe des anomalies des rapports ventilation/perfusion (V_A/Q) et des anomalies anatomiques ou fonctionnelles de la circulation pulmonaire, (ii) les sujets porteurs d'asthme (qui ont accès à la haute et, éventuellement, à la très haute altitude avec des précautions importantes à rappeler) (iii) les pathologies respiratoires au cours du sommeil, dont nous envisagerons l'éventuelle aggravation ou transformation lors d'expositions à l'altitude les plus légères ou modérées, de même que certaines spécificités des syndromes obésité / hypoventilation, (iv) et enfin, des maladies pulmonaires plus rares (HTAP, PID) qui peuvent – au moins en théorie – exposer à des accidents d'intolérance à l'altitude (MAM, OPHA ou OCHA) pour des niveaux d'altitude modérés, qui ont, de ce fait, servis de modèle d'étude à la physiopathologie de l'OPHA, et présentent à ce titre un intérêt particulier.

Adaptation pour les sujets BPCO aux altitudes légères ou modérées.

Les principales modifications physiopathologiques pour des sujets BPCO exposés à l'altitude vont concerner (i) l'augmentation des besoins ventilatoires (ii) l'efficacité des échanges gazeux, (iii) les changements de performance à l'exercice en altitude, et (iv)

l'existence de modifications de la circulation pulmonaire (hypertension pulmonaire légère à modérée). Ces sont les éléments qui justifient l'évaluation qui est faite chez ces sujets avant un séjour en altitude.

L'augmentation de **ventilation** est le premier élément lors de l'arrivée en altitude définissant la réponse ventilatoire hypoxie (HVR). Bien que faible quantitativement (augmentation de $7 \pm 0,3$ L à $11,8 \pm 0,5$ L à 3100 m dans l'étude de Basu CK et coll. [2] réalisée chez des sujets sains), pour certains sujets BPCO porteurs d'obstruction sévère (ceux dont la ventilation maximale est fortement limitée du fait des contraintes de la mécanique ventilatoire [3]), l'hyperpnée chémoréflexe peut conduire à ventiler une fraction élevée de la ventilation maximale disponible. Ceci est associé à un inconfort respiratoire, par augmentation du travail inspiratoire, et une augmentation de l'effort des muscles inspiratoires [4].

Le retentissement de l'altitude sur l'**oxygénation** artérielle des sujets BPCO peut être, plus importante que celui survenant chez des sujets sains. Ceci est lié à l'inhomogénéité des rapports ventilation/perfusion [5]. On peut faire l'hypothèse, que s'il existe de nombreuses zones à bas rapport ventilation/perfusion (V_A/Q , zones perfusées non/ou mal ventilées, effets shunts) ces profils vont être associées à une augmentation plus significative de l'hypoxémie pour une même l'altitude. L'évolution est cependant variable du fait des modifications de la résistance des voies aériennes (baisse de la densité de l'air), avec amélioration de la ventilation alvéolaire (V_A). Les rapports V_A/Q de sujets BPCO en altitude sont ainsi candidats à des modifications à la fois sur le versant alvéolaire (amélioration de V_A) et de l'adaptation de la perfusion (vasoconstriction hypoxique) dans ces zones (phénomène local). Cependant, si l'étude des déséquilibres V_A/Q a été réalisée chez des individus sains et en bonne condition physique [6], il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude spécifique des modifications V_A/Q en altitude de sujets BPCO.

L'étude des variations des gaz du sang de sujets BPCO en situation réelle d'altitude sont rares. Une première étude [7] a pointé l'ordre de grandeur, mais aussi la dynamique des variations gazométriques de sujets BPCO au repos, lors d'adaptation à court terme, en situation d'altitude réelle (1920 m). Dans les trois premières heures, la P_{aO_2} moyenne chute de 66 à 51,5 mm Hg, malgré l'hyperventilation (la P_{aCO_2} chute de 37,8 à 33,9 mm Hg en moyenne), avec une ascension modeste à 54,5 mm Hg les trois jours suivants. La tolérance clinique est bonne en dehors d'une fatigabilité et d'insomnies accrues et d'un épisode unique de céphalées à l'exercice. Des données récentes obtenues lors d'une étude contrôlée randomisée [8] ont permis de préciser les effets d'une exposition à une altitude modérée (<3000m). Dans cette étude, les sujets étaient répartis en 4 groupes, exposés à trois niveaux d'altitude dont l'ordre était tiré au sort : Zürich (490 m, altitude de référence), le village de Davos (1600 m), et le haut de la station atteint en téléphérique (2600 m). Les P_{aO_2} médianes au repos étaient (Médiane ; Q1 ; Q3) de 9,0 (8,4; 9,4) kPa, à Zürich, de 8,1 kPa (7,5; 8,6) à 1650 m, et de 6,8 (6,3; 7,4) kPa à 2590 m respectivement. Un quart des sujets aux plus hautes altitudes (2600 m) ont eu des phénomènes cliniques d'intolérance, avec nécessité d'avoir de l'oxygène, ou de redescendre. Ceci confirme un ordre de grandeur de baisse de la P_{aO_2} de 1,5 kPa, environ 10 mm Hg, au voisinage de 2500 m, la répartition aléatoire de l'ordre des expositions à ces altitudes (et donc de durée des séjours préalables ayant pu avoir valeur d'adaptation) permettant de limiter, pour une part, les biais de durée d'exposition à ces altitudes

Contrairement aux variations gazométriques en situation *réelle* d'altitude, il existe un assez grand nombre d'études en situation d'hypoxie *simulée* (hypoxie normobarique) autour de la question des voyages en avion sur ligne commerciale des sujets BPCO et insuffisants respiratoires chroniques. La problématique des voyages en avion a été envisagée en détail dans une conférence d'experts organisée sous l'égide de la Société de Pneumologie de Langue

Française (SPLF), de la Société belge de Pathologie Respiratoire et de Médecine des Voyages, et publiée dans la Revue des Maladies Respiratoires en 2007 [9]. L'altitude correspondant à la pressurisation des cabines, varie de 1450 à 2500 m. Diverses équations (résumées dans la réf. [10]) ont été proposées pour estimer la pression partielle en O₂ atteinte en vol en fonction de la P_aO₂ au sol, parfois tenant compte des anomalies fonctionnelles (VEMS et/ou DLCO). Mieux, une estimation de la P_aO₂ en vol lors d'exposition à *l'hypoxie simulée* (hypoxie normobarique) a été proposée, et un critère de *PaO₂ supérieure à 50 mmHg* et *une SpO₂ supérieure à 85%*, pour une altitude équivalente à 2500 m, a été proposé dans ce cadre, pour dispenser d'un apport d'oxygène complémentaire en vol [9]. Bien qu'il n'y ait pas de base expérimentale pour justifier du niveau d'oxygénation sanguine associée à la bonne tolérance clinique sans oxygène en vol, ce niveau de P_aO₂ et de S_pO₂ fait consensus dans les différentes recommandations [9,11,12]. Le niveau d'atteinte en dessous duquel un test formel est recommandé se situe à un niveau d'obstruction défini par le Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) en dessous de 1,5 L ou 30% de la valeur prédite), et en dessous de 50% de la valeur prédite pour les paramètres de diffusion, DLCO et KCO [12]. Les recommandations sont donc de réaliser un test en hypoxie simulée ('fit to flight' test : 20 minutes d'exposition à 0,15 de F_iO₂) aux sujets dits 'à risque' : c'est-à-dire présentant une hypoxémie de repos en plaine, ou un trouble ventilatoire obstructif sévère (VEMS < 1,5 L) ou une atteinte de la diffusion importants (<50% de la valeur prédite). La notion selon laquelle un test de marche sur 6 minutes TM6 avec désaturation prédit également les sujets à risque en situation d'hypoxie n'est pas validée [12], mais ce test complète les recommandations d'utilisation de l'oxygénothérapie au cours du vol pour les cas 'limites' : PaO₂ de 7,3 à 6,7 kPa – 60 à 50 mm Hg – en hypoxie simulée (11). La prescription d'oxygénothérapie au cours de l'exposition à court terme à 2500 m, au débit habituel de 2 à 4 L/min, est efficace à maintenir un niveau d'oxygénation correcte au cours du vol. Il faut souligner que les sujets testés dans la majorité

des études initiales [13] étaient des sujets dont le VEMS moyen est de 1 L – 1,5 L, mais *non hypercapniques*. Une certaine prudence sur les débits utilisés chez les sujets hypercapniques, ainsi que la bonne tolérance chez des sujets exposés à plus long terme (vols long courrier) reste de mise.

Concernant les effets de l'altitude modérée (<3000m) sur la **capacité à l'effort** de sujets BPCO, des données récentes ont été obtenues à altitude croissante, en évitant les biais liés aux écarts de durée d'exposition. Ainsi dans une première étude [1], conduite chez 31 patients BPCO des deux sexes de VEMS moyen à 56% de la valeur prédite, le temps d'endurance (temps limite) à 60% de la P_{max} a été réduit de 50% à 2590 m d'altitude (Davos) par comparaison à l'altitude de Zürich (490m), avec, bien sûr, une diminution de la SpO_2 , et une augmentation de la réponse ventilatoire à iso-temps d'effort. Toujours dans un design à trois niveaux d'altitude dont l'ordre est tiré au sort (4 groupes mélangeant les altitudes dans un ordre différent, tiré au sort [13]), le TM_6 ainsi que les modifications de la fonction ventilatoire et de la diffusion (DLCO - KCO, qui peuvent être affectées du fait de la vasoconstriction hypoxique) ont été étudiés. Chez ces 40 sujets de VEMS moyen à 57% de la prédite, le TM_6 chute de 40 m au premier et second jour de l'exposition à 2600 m d'altitude (J_1 : 41m, J_2 : 40 m), et de 22 m à 1650 m. Le VO_2 pic chute de 7% à 1650 m. Les variations de la fonction cardiaque entre Zurich et la première nuit à Davos Jakobshorn (haut du téléphérique, 2590 m) a montré des augmentations significatives de gradient de pression trans-tricuspidienne de 7,5 mmHg, avec une diminution de la surface d'éjection du ventricule droit, et une plus grande prévalence des dysfonctions diastoliques du VG, sans corrélat clinique (pas d'intolérance à ce stade) [14]. Durant leur séjour à haute altitude, la première nuit a été enregistrée chez ces sujets BPCO exposés à des altitudes de 490, 1650 et 2650 m, respectivement. Du fait de l'hypoxémie (voir ci-dessus), une majorité ont développé des apnées centrales avec des IAH significatifs (IAH à 22/h à 1650, et à 55/h à 2590 m), avec une

altération légère de la structure du sommeil, une insomnie et une légère impression d'être moins alerte en altitude. Il existe également une instabilité posturale qui n'est pas prévenue par la dexaméthasone [15], de même que la dexaméthasone ne prévient pas les phénomènes d'intolérance clinique à altitude modérée de sujets BPCO.

Dernier point, les sujets BPCO sévères avec hypoxémie de repos développent fréquemment une **HTAP secondaire** [16, 17]. Comme indiqué dans la section « maladies rares et altitude » de cette revue, l'exposition à l'altitude de tels sujets les met à risque de développer un OPHA ou une défaillance cardiaque droite lors de l'exposition à l'altitude. L'hypoxie alvéolaire associée à l'altitude promeut en effet, du fait de la vasoconstriction hypoxique, une élévation de la pression de l'artère pulmonaire (P_{pa}). Bien qu'il n'existe aucune étude sur la tolérance de l'exposition à l'altitude de sujets BPCO avec hypertension de l'artère pulmonaire (HTAP groupe III), il est logique de suggérer que les risques d'OPHA et d'insuffisance ventriculaire droite (IVD) en altitude sont supérieurs chez ces sujets.

Asthme et altitude

De longue date, un intérêt pour la vie en altitude a accompagné la problématique des sujets asthmatiques en montrant une amélioration des symptômes d'asthme ou du contrôle de l'asthme chez des sujets résidant à moyenne altitude [18, 19]. Il existe une abondante littérature sur l'impact de la réduction de la pression allergénique aux acariens en altitude, son impact immunopathologique entraînant une baisse de l'activation lymphocytaire, du recrutement des éosinophiles, de la production d'IgE spécifiques, et de la baisse du nombre de tests cutanés allergologiques positifs [13]. Ces modifications de la réponse immune sont associées à une baisse de l'hyperréactivité bronchique (HRB) observable chez des enfants exposés à des séjours de plusieurs mois à moyenne altitude, mais également à une amélioration du VEMS, et de la qualité de vie [13]. Les études sur les liens entre pollution,

altitude et santé suggèrent une exposition supérieure à la pollution à basse altitude, et une détérioration de certains paramètres santé en association [20]. Au total, dans le cadre d'études à grande échelle sur la prévalence de l'asthme et de l'allergie dans un grand nombre de villes à travers le monde (56 centres internationaux de l'étude ISAAC phase 1), il apparaît que Lhassa (ville située à 3650 m d'altitude) reste la ville au monde dans laquelle la prévalence de l'asthme et de l'allergie sont les plus bas [21]. Cette étude suggérait, de façon intéressante, qu'en dehors des facteurs environnementaux probablement favorables, la faible prévalence de l'asthme à Lhassa, était en partie d'origine génétique. En effet, la prévalence était très significativement plus élevée chez les Huan, d'origine chinoise (dont le temps de résidence moyen au Tibet dans les années 1990 était de l'ordre de 10 ans), que chez les Tibétains dont l'origine est sans doute millénaire, avec des prévalences intermédiaires chez les Huoï (dont le peuplement au Tibet est estimé à 200 ans environ). La façon dont ces données de sujets *résidant* en altitude s'appliquent aux sujets vivant en plaine qui vont séjourner temporairement à haute altitude est bien entendu tout à fait discutable [13] et l'environnement en altitude doit être considéré selon la région du monde.

Dans le cadre de la pratique de l'alpinisme, il est généralement admis, au moins jusqu'à une altitude de 5000 m, qu'un sujet asthmatique correctement traité et contrôlé et dont la fonction respiratoire est normale ne présente pas d'anomalie importante des rapports V_A/Q susceptible d'augmenter la désaturation en oxy-hémoglobine lors de l'exposition à l'altitude. Il ne devrait pas moins bien tolérer l'altitude en tant que telle. Cependant, l'air est très froid en très haute altitude (estimations au voisinage de -40°C au sommet de l'Everest, en moyenne avec de grandes variations, autour de -15°C en haut du Mont Blanc), et on sait le rôle promoteur d'inflammation muqueuse que comporte la réalisation d'exercices répétés à des températures très froides [22]. Le rôle du froid dans les mécanismes de bronchoconstriction induit, en augmentant la déshydratation des voies aériennes associée à la transformation de

l'air atmosphérique aux conditions alvéolaires (37°C, 100% humidité) par l'exercice sont bien établis [23, 24] et la haute altitude, par ce biais, est un milieu fortement asthmogène. D'autres facteurs sont plus favorables, comme la densité de l'air qui passe de 1,29 g.L⁻¹ et diminue de moitié à 5500 m (estimation à 0,645 g.L⁻¹) [13]. Il n'est cependant pas acquis que les effets de cette diminution de densité aient un effet clinique significatif en cas de bronchoconstriction, notamment si on compare avec l'efficacité controversée dans l'asthme aigu grave de mélanges d'hélium 80% et d'oxygène 20% (densité de mélanges hélium 80% – et oxygène 20% évaluée à 0,428 g.L⁻¹). Dans ces essais conduits dans l'asthme aigu grave, l'hélium n'a pas toujours un effet spectaculaire malgré des résistances des voies aériennes très élevées [13]. En dehors des effets sur les résistances des voies aériennes, le rôle de l'hypoxie dans la modulation de l'HRB (parfois augmentée parfois diminuée, [25]) a été discuté. Le rôle de l'hypocapnie comme facteur bronchoconstricteur ou de promotion de l'HRB est par contre bien connu des cliniciens (l'hyperventilation intense/répétée en soi peut simuler un asthme en étant associée à la perception de sibilances) et retrouvée dans les études physiopathologiques des effets de l'hypocapnie, à la fois chez les sujets sains [26], et chez des sujets asthmatiques [27].

Les recommandations pour l'accompagnement des sujets asthmatiques face à l'altitude sont que les sujets porteurs d'asthme intermittent léger à modéré peuvent monter, sans inconvénient, à des altitudes élevées (5000m) [13]. Il est bien entendu souhaitable de poursuivre la thérapeutique habituelle et de prévoir un plan d'action adapté en cas d'exacerbation. Toute protection contre l'environnement froid ou venté doit être encouragée, qu'il s'agisse de protection du visage (réflexe bronchoconstricteurs d'origine trigéminal) ou de tentative de réchauffement de l'air inspiré à partir de transferts thermiques de l'air expiré. En raison de l'absence de facilités de sécurité médicale dans de nombreuses régions isolées du monde, les sujets à risque d'hospitalisation devraient renoncer à des projets en très haute altitude du fait des conditions climatiques qui y sont associées.

Voyage en altitude, syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et autres troubles de la ventilation en lien avec le sommeil

Le nombre de sujets porteurs d'apnées du sommeil voyageant en altitude pour leur travail ou leurs loisirs est potentiellement élevé et, de fait, contraste avec le peu d'expérience rapportée, et la difficulté de trouver de grandes séries dans la littérature. Ceci tient aux difficultés des enregistrements polysomnographiques.

Une des questions qui se pose est de savoir si les éléments qui ont pu être étudiés sur le sommeil d'individus sains en altitude est pertinent quant aux conseils et précautions pour des sujets porteurs d'apnées obstructives du sommeil vivant en plaine, lors de leur séjour en altitude ? Au plan physiopathologique, dans le SAOS en altitude, divers facteurs sont susceptibles d'influer sur le profil de ventilation et de désaturation par rapport à la situation en plaine. La baisse de densité de l'air est favorable en diminuant le profil d'augmentation exponentielle des résistances au cours des apnées [28]. Ce facteur est cependant contrebalancé par la baisse de la pression alvéolaire d'oxygène entraînant une majoration de la désaturation oxy-hémoglobinique en réponse aux apnées, avec un rôle possible dans les maladaptations cliniques à l'altitude (MAM, OPHA, OCHA) ? L'idée d'un lien entre indices de désaturation (SpO₂ moyenne par exemple) et tolérance à l'altitude a été étudié chez des sujets sains sensibles au mal des montagnes [29]. Chez ces sujets non apnéiques obstructifs ou centraux en plaine (polysomnographie en normoxie au niveau de la mer normale), les sujets présentant une *désaturation artérielle en oxygène profonde* en altitude simulée, du fait d'une réponse ventilatoire à l'hypoxie *faible*, ont un score de MAM plus élevé que leurs collègues ayant une désaturation plus légère (mais oscillante, suggérant des apnées nombreuses) associée à une réponse ventilatoire plus intense [29, 30]. L'étude des polysomnographies en hypoxie simulée fait apparaître un SAS central (IAH moyen $33,4 \pm 24,8$ (vs. $18,2 \pm 18,1$) évènements / h dans le groupe ayant un score de MAM faible (vs. élevé), ce qui est cohérent avec l'hypothèse que

les sujets avec score de MAM faible soient hypocapniques, mais introduit l'idée que le SAS central (par hyperventilation hypoxique) est non pas 'aggravant' mais 'protecteur' pour le risque de maladaptation (ce qui est protecteur pourrait être une moindre désoxygénation artérielle en oxygène la nuit) [30]. Dans le cas d'un sujet avec SAOS, la situation est différente des sujets sains lors de l'exposition en altitude. L'aggravation du SAOS en altitude a été bien documentée dans l'étude du groupe de Zürich [29]. L'exposition, même à des altitudes modérées (dans cette étude 490, 1860 et 2590 m) de patients SAOS non traités par leur appareillage en pression positive continue (PPC), aggrave l'hypoxémie (SpO₂ médiane plus basse au cours de la nuit), augmente les anomalies respiratoires au cours du sommeil avec, en particulier, un grand nombre d'apnée/hypopnées centrales, ce, de façon identique au sujet sain. Ces éléments ont des conséquences cognitives (telles que reflétées par la baisse de performance à un simulateur de conduite [29]). Ceci incite à proposer, chaque fois que possible, l'utilisation de la PPC lors de la pratique de la montagne lors de séjours prolongés au-delà de quelques heures, ou jours. La contrainte est bien entendu le fonctionnement électrique de ces dispositifs. A l'inverse, il n'y a pas de seuil connu de *durée d'interruption* de la PPC (trekkings, difficultés d'utilisation en refuge), au cours de laquelle une symptomatologie de réapparition d'une somnolence diurne excessive, d'une fatigue, ou pire encore, de risques de mal adaptation à l'altitude, seraient aggravés. Une intéressante vérification du fonctionnement des auto-PPC à haute altitude (en l'occurrence à l'altitude de certains hébergements à La Paz, lors du Rallye Paris Dakar en Amérique du Sud) a été réalisée récemment [31]. La turbine tourne suffisamment vite pour établir des pressions efficaces sus-atmosphérique sur place, jusqu'à des altitudes largement au-dessus (3960 m) des recommandations des fabricants (2500 m), et l'enregistrement polygraphique sous PPC de ce sujet montre un 95^o percentile de pression identique à celui du niveau de la mer (même efficacité sur l'obstruction des voies aériennes) et fait émerger un SAS central (IAH résiduel

aux environs de 40/h). L'apparition, lors de l'application d'une PPC à un sujet porteur d'un SAOS d'un SAS central en altitude est possible, avec des temps prolongés de respiration périodique. L'utilisation conjointe d'acétazolamide les réduit [32]. Les syndromes obésité – hypoventilation (association d'une obésité et hypoventilation alvéolaire diurne, avec désaturations nocturnes typiques ou non d'apnées obstructives) présentent un risque particulier lors d'exposition en altitude [13]. Ce phénotype de sujets obèses présente plus facilement *des hypertensions de l'artère pulmonaire* et sont à risque de décompensation cardiaque [33]. L'exposition de ces sujets porteurs d'obésité hypoventilation à l'altitude simulée de 3658 m dans une chambre hypoxique [34] est associée à un score de Lake Louise [35] plus élevé pour ces sujets comparativement à des sujets normopondérés. Après 24 heures, 78% de ces sujets ont un score de Lake Louise supérieure à 4, contre 40% seulement des sujets sains. Les recommandations pour cette population est donc celle d'une extrême prudence lors des voyages en altitude, en tout cas de conseiller une bonne oxygénation nocturne (support ventilatoire adapté) et diurne, et d'associer une prophylaxie du mal des montagnes par acétazolamide [13].

Maladies pulmonaires rares et altitude

- 1- *Les maladies vasculaires pulmonaires* : Il n'y a pas d'étude systématique examinant des données de patients porteurs d'HTAP en altitude [13]. Cependant, les éléments physiopathologiques de compréhension actuelle de l'OPHA ('stress failure' que l'on peut traduire par 'rupture de stress' des capillaires pulmonaires – du fait de l'hyperpression de certains territoires capillaires) fracture de stress' des capillaires pulmonaires) convainquent facilement du risque auquel ces sujets font face lors d'exposition à l'altitude. Certaines maladies associées à une réduction du lit capillaire pulmonaire ont, en effet, eu un intérêt physiopathologique particulier dans la compréhension de l'OPHA. Ces affections sont associées à un risque accru d'OPHA à

des altitudes considérées comme modérées (<3000 m). Initialement, certaines agénésies unilatérales de l'artère pulmonaire [36,37] ou de médiastinite granulomateuse engainant les vaisseaux [38] ont été révélées par leur sensibilité à l'OPHA, de même que des situations cliniques d'embolie pulmonaire, d'hypertension pulmonaire induit par les anorexigènes, et de syndrome de Down [13]. Il a été proposé que lorsque la vasoconstriction hypoxique liée à la réduction des pressions alvéolaires d'altitude s'opère dans un lit capillaire moins distensible et recruté que la circulation pulmonaire normale, ceci conduit à une élévation de la pression artérielle pulmonaire (au moins dans certains territoires) et favorise la rupture de stress des capillaires pulmonaires. Ce mécanisme de rupture des capillaires pulmonaires, initialement proposé chez l'animal [39], a ainsi trouvé un corrélat clinique pertinent chez l'homme en altitude. Il n'existe pas de seuil d'élévation de la pression de l'artère pulmonaire (PAP) au repos au-dessus duquel, il existerait un risque majoré d'OPHA en altitude, et il existe probablement un continuum de risque constitué par le niveau basal des résistances artérielles pulmonaires, la vasoréactivité artérielle pulmonaire à l'hypoxie, et la vitesse et l'amplitude d'ascension [13]. Les maladies thromboemboliques veineuses et artérielles et leur risque de récurrence lors de l'exposition en altitude *en cas de thrombophilie* ne sont pas discutés dans le cadre de la présente revue.

2- *La mucoviscidose :*

L'augmentation de l'espérance de vie des sujets porteurs de mucoviscidose les rend particulièrement candidats, en tant que sujets jeunes, à pouvoir se poser la question de la tolérance à l'hypoxie, du fait de leur travail ou de leurs loisirs et voyages. La principale préoccupation est de savoir dans quelle mesure l'hypoxémie peut être

majorée chez des sujets porteurs de mucoviscidose lors de leurs voyages en altitude modérée (2000-3000 m). Il n'y a pas de doute que certains des sujets notamment les plus sévères puissent atteindre des valeurs proches du seuil d'oxygénation considéré comme minimal pour une bonne tolérance lors des voyages en avion (PaO_2 à 6,7 kPa, 50 mm Hg [40, 41]. L'impact clinique de cette altération de l'oxygénation n'est pas connu, et le fait qu'elle compromette ou non une bonne tolérance à une hypoxie de *plus longue durée* que celle appliquée au cours des études ci-dessus (laquelle était bonne chez ces sujets jeunes) n'est pas connue avec certitude [13]. Néanmoins, même si une forme de tolérance à l'altitude peut exister dans la mucoviscidose [13], comparable ou non à une acclimatation, il y a lieu de garder en mémoire certains cas cliniques de décompensation de cœur pulmonaire chronique après séjours en montagne [42] et de garder une attention clinique lors d'expositions de plusieurs jours.

3- *Autres maladies respiratoires :*

Plusieurs autres maladies du système respiratoire ou du système de contrôle de la ventilation peuvent rendre nécessaire des conseils sur leur séjour en altitude. Pour l'ensemble de ces affections, il n'y a pratiquement pas d'études directes de leur tolérance à l'altitude, et ce n'est que le raisonnement physiopathologique appliqué à chacune de ces affections, qui peut guider certaines recommandations [13]. Ainsi, les sujets porteurs de *cyphoscolioses graves* et dont le risque d'HTAP n'est pas nul au repos doivent-ils bénéficier de procédures (i) de dépistage de l'HTAP au niveau de la mer, (ii) de recommandations de ventilation non invasive comme moyen d'améliorer l'oxygénation nocturne, voire de la prescription de calcium-bloqueurs comme la nifédipine pour diminuer la vasoréactivité pulmonaire en prévention du risque d'OPHA. Cette position reste un avis d'expert [13] comme beaucoup de

recommandations sur l'altitude. La présence d'anomalies de la sensibilité chémoréflexe hypoxique, tels qu'observés après chirurgie carotidienne, exposent également à un risque accru et devraient être dépistés. Il est logique également de contre-indiquer les séjours en altitude dans le *syndrome d'Ondine* du fait, là aussi, d'un déficit de réponse ventilatoire à l'hypoxie, et, s'ils ne peuvent être évités, de s'assurer qu'une prévention des épisodes d'hypoventilation nocturne peut être assurée, et que le dépistage totalement efficace des apnées centrales est également assuré. Les *maladies neuro-musculaires à expression respiratoire* doivent également, comme les pathologies respiratoires au cours du sommeil et les syndromes obésité-hypoventilation bénéficier de dépistage des anomalies respiratoires au cours du sommeil, bénéficier de l'aide d'une ventilation non invasive adaptée selon leur retentissement, lors du séjour, et que soit assurée une prévention active des apnées centrales induites par une ventilation excessive. Les *pathologies interstitielles pulmonaires* sont celles pour lesquelles les renseignements sont les plus rares sur la tolérance à l'altitude [13]. Les données sur les modifications gazométriques lors d'exposition à une altitude simulée sont rares, et il faut naturellement se méfier des situations comportant une pathologie interstitielle et une HTAP. Des recommandations voisines de celles appliquées aux sujets BPCO lors des voyages à altitude modérée (2500m, FiO₂ à 15%) lors des tests '*fit to flight*' peuvent être appliquées, avec utilisation d'oxygène additionnel à un débit de 2 à 4 L/min le cas échéant.

En conclusion, la fréquence et l'amélioration du pronostic de nombreuses maladies respiratoires justifie que soit précisée pour des profils de patients de plus en plus précis la question de leur tolérance à l'altitude. Sans être en situation d'appliquer des recommandations fondées sur des études de tolérance menées en situations réelles, le raisonnement physiopathologique sur les déficiences associées à ces maladies concernant la circulation

pulmonaire et le contrôle de la ventilation sont les meilleures aides pour conseiller les patients porteurs de maladies respiratoires lors de leur séjour en altitude. Des connaissances sur l'adaptation en altitude sont également nécessaires pour mieux définir le risque en fonction du profil d'exposition. Pour les pathologies obstructives bronchiques, seuls les malades porteurs d'obstruction sévère et/ou à risque d'HTAP devraient bénéficier des tests visant à étudier l'oxygénation lors de l'hypoxie simulée. Les problèmes posés par la résidence permanente en haute altitude et l'effet des contraintes que fait peser l'environnement à ces altitudes (habitat confiné mal aéré pour lutter contre le froid, émissions de contenus particulaires par le chauffage au bois ou autre, ...) sont un sujet émergent de la pathologie respiratoire dans le monde [43].

Références

1. Furian M, Hartmann SE, Latshang TD, Flueck D, Murer C, Scheiwiller PM, Osmonov B, Ulrich S, Kohler M, Poulin MJ, Bloch KE. Exercise Performance of Lowlanders with COPD at 2,590 m: Data from a Randomized Trial. *Respiration* 2018; 95: 422-32.
2. Basu CK, Selvamurthy W, Bhaumick G, Gautam RK, Sawhney RC. Respiratory changes during initial days of acclimatization to increasing altitudes. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67: 40-5.
3. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(7 Suppl): S647-55.
4. Laveneziana P. Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease 2007; 32: 1225-38.
5. Yamaguchi K, Mori M, Kawai A, Takasugi T, Oyamada Y, Koda E. Inhomogeneities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 86-93.
6. Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT, Cymerman A, Groves BM, Malconian MK. Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J Appl Physiol* (1985) 1987; 63: 2348-59.
7. Graham WG, Houston CS. Short-term adaptation to moderate altitude. Patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1978; 240: 1491-94.
8. Furian M, Flueck D, Latshang TD, Scheiwiller PM, Segitz SD, Mueller-Mottet S, Murer C, Steiner A, Ulrich S, Rothe T, Kohler M, Bloch KE. Exercise performance and symptoms in lowlanders with COPD ascending to moderate altitude: randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 3529-38.
9. Chambellan A. What are the general principles and management of patients presenting with respiratory diseases and preparing for air travel? How to evaluate the respiratory risk before air travel?. *Rev Mal Respir* 2007; 24(4 Pt 3): 4S24-24S29.
10. Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Voyage aérien et maladies respiratoires *Rev Mal Respir* 2007; 24: 4S7S68-.
11. British Thoracic Society Standards of Care C. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2002; 57: 289-304.
12. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018; 27(148).
13. Luks AM, Swenson ER. Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 770-92.
14. Lichtblau M, Latshang TD, Furian M, Muller-Mottet S, Kuest S, Tanner F, Grunig E, Bloch KE, Ulrich S. Right and Left Heart Function in Lowlanders with COPD at Altitude: Data from a Randomized Study. *Respiration* 2018; 97: 125-34.
15. Muralt L, Furian M, Lichtblau M, Aeschbacher SS, Clark RA, Estebešova B, Sheraliev U, Marazhapov N, Osmonov B, Bisang M, Ulrich S, Latshang TD, Sooronbaev TM, Bloch KE. Postural Control in Lowlanders With COPD Traveling to 3100 m: Data From a Randomized Trial Evaluating the Effect of Preventive Dexamethasone Treatment. *Frontiers in physiology* 2018; 9: 752.
16. Barbera JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013; 3: 160-164.
17. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001; 5: 286-9.

18. Gourgoulianis KI, Brelas N, Hatziparasides G, Papayianni M, Molyvdas PA. The influence of altitude in bronchial asthma. *Arch Med Res* 2001; 32: 429-431.
19. Vargas MH, Sienra-Monge JJ, Diaz-Mejia G, DeLeon-Gonzalez M. Asthma and geographical altitude: an inverse relationship in Mexico. *J Asthma* 1999; 36(6): 511-517.
20. Ha H. Geographic Variation in Mentally Unhealthy Days: Air Pollution and Altitude Perspectives. *High Alt Med Biol* 2017; 18: 258-66.
21. Droma Y, Kunii O, Yangzom Y, Shan M, Pingzo L, Song P. Prevalence and severity of asthma and allergies in schoolchildren in Lhasa, Tibet. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1326-33.
22. Davis MS, McKiernan B, McCullough S, Nelson S, Jr., Mandsager RE, Willard M, Dorsey K. Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 878-82.
23. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 453-9.
24. Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33:299-312, vii.
25. Dagg KD, Thomson LJ, Clayton RA, Ramsay SG, Thomson NC. Effect of acute alterations in inspired oxygen tension on methacholine induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Thorax* 1997; 52: 453-7.
26. Newhouse MT, Becklake MR, Macklem PT, McGregor M. Effect of Alterations in End-Tidal Co₂ Tension on Flow Resistance. *J Appl Physiol* 1964; 19: 745-9.
27. van den Elshout FJ, van Herwaarden CL, Folgering HT. Effects of hypercapnia and hypocapnia on respiratory resistance in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1991; 46: 28-32.
28. Tamisier R, Pepin JL, Wuyam B, Smith R, Argod J, Levy P. Characterization of pharyngeal resistance during sleep in a spectrum of sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 120-30.
29. Nussbaumer-Ochsner Y, Schuepfer N, Ulrich S, Bloch KE. Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial. *Thorax* 2010; 65: 429-35.
30. Nespoulet H, Wuyam B, Tamisier R, Saunier C, Monneret D, Remy J, Chabre O, Pepin JL, Levy P. Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep. *Eur Respir J* 2012; 40: 673-80.
31. Lebreton M, Wuyam B, Bertrand D, Chaudot C, Pepin JL, Borel JC. Effectiveness of a lightweight portable auto-CPAP device for the treatment of sleep apnea during high altitude stages of the Dakar Rally: a case report. *Sleep Sci* 2018; 11: 123-26.
32. Liu HM, Chiang IJ, Kuo KN, Liou CM, Chen C. The effect of acetazolamide on sleep apnea at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2017; 11: 20-9.
33. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120: 369-76.
34. Ri-Li G, Chase PJ, Witkowski S, Wyrick BL, Stone JA, Levine BD, Babb TG. Obesity: associations with acute mountain sickness. *Ann Intern Med* 2003; 139: 253-7.
35. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bartsch P, Luks AM, MacInnis MJ, Baillie JK, Lake Louise AMSSCC. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol* 2018; 19: 4-6.

36. Hackett PH, Creagh CE, Grover RF, Honigman B, Houston CS, Reeves JT, Sophocles AM, Van Hardenbroek M. High-altitude pulmonary edema in persons without the right pulmonary artery. *N Engl J Med* 1980; 302: 1070-3.
37. Sebbane M, Wuyam B, Pin I, Pendlebury S, Plasse M, Durand C, Levy P. Unilateral agenesis of the pulmonary artery and high-altitude pulmonary edema (HAPE) at moderate altitude. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 111-4.
38. Torrington KG. Recurrent high-altitude illness associated with right pulmonary artery occlusion from granulomatous mediastinitis. *Chest* 1989; 96: 1422-4.
39. West JB, Mathieu-Costello O, Jones JH, Birks EK, Logemann RB, Pascoe JR, Tyler WS. Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. *J Appl Physiol* (1985) 1993; 75: 1097-109.
40. Fischer R, Lang SM, Bruckner K, Hoyer HX, Meyer S, Griese M, Huber RM. Lung function in adults with cystic fibrosis at altitude: impact on air travel. *Eur Respir J* 2005; 25: 718-24.
41. Rose DM, Fleck B, Thews O, Kamin WE. Blood gas-analyses in patients with cystic fibrosis to estimate hypoxemia during exposure to high altitudes in a hypobaric-chamber. *Eur J Med Res* 2000; 5: 9-12.
42. Speechly-Dick ME, Rimmer SJ, Hodson ME. Exacerbations of cystic fibrosis after holidays at high altitude--a cautionary tale. *Respir Med* 1992; 86: 55-6.
43. Basagana X. Household air pollution as an important factor in the complex relationship between altitude and COPD. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802454