



HAL
open science

Pathologies aiguës de haute altitude, traitements et prévention : analyse des pratiques médicamenteuses en haute altitude : étude réalisée aux refuges du Goûter et des Cosmiques, juillet à septembre 2013

Estelle Gimenez

► To cite this version:

Estelle Gimenez. Pathologies aiguës de haute altitude, traitements et prévention : analyse des pratiques médicamenteuses en haute altitude : étude réalisée aux refuges du Goûter et des Cosmiques, juillet à septembre 2013. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01199931

HAL Id: dumas-01199931

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01199931>

Submitted on 16 Sep 2015

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2014

N°

**PATHOLOGIES AIGÜES DE HAUTE ALTITUDE,
TRAITEMENTS ET PRÉVENTION.**

**ANALYSE DES PRATIQUES MÉDICAMENTEUSES EN HAUTE
ALTITUDE**

Etude réalisée aux refuges du Goûter et des Cosmiques, juillet à
septembre 2013

THÈSE

**PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT**

Estelle GIMENEZ

Née le 04/09/1989 à Saint Martin d'Hères (38)

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le 27/02/2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Christophe RIBUOT

Membres :

M. le Docteur Samuel VERGES

M. le Docteur Paul ROBACH

M. le Docteur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Baptiste BARJHOUX

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lanton FAURE NEUHAUSER. Lanton.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lanton FAURE NEUHAUSER.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lanton FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogénèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lanton FAURE NEUHAUSER

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout d'abord le Docteur Samuel VERGES, Chargé de Recherches à l'INSERM, de m'avoir permis de participer à ce passionnant projet, de m'avoir fait confiance, et d'avoir accepté de codiriger cette thèse en me guidant de ses précieux conseils.

Merci aussi au Docteur Paul ROBACH, Professeur Guide Chargé de Recherches à l'École Nationale de Sport de Montagne de CHAMONIX, pour son aide sur ce projet, en particulier pour les heures passées au téléphone et sa réactivité à répondre à mes questions. Merci aussi d'avoir accepté de codiriger cette thèse.

Merci au Professeur Christophe RIBUOT, Professeur à l'Université Joseph Fourier, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Grenoble et Chercheur à l'INSERM, pour m'avoir accompagnée sur ce projet en tant que co-directeur de thèse, de m'avoir accordé une partie de son temps et de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Merci au Docteur Pierre BOUZAT, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, pour s'être impliqué dans ma démarche, pour le temps qu'il m'a accordé, et d'avoir accepté d'être membre du jury.

Merci au Docteur Baptiste BARJHOUX, Docteur en Pharmacie et Pharmacien d'Officine, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, pour ses nombreux conseils lorsque nous travaillions ensemble à la pharmacie du Rondeau. Il fait partie de ceux qui ont forgé ma conception des valeurs du métier de pharmacien.

À mon père, un modèle de réussite. Merci pour ton soutien tout au long de ces années, aussi bien dans mes études que dans tout le reste. Sa mission s'achève aujourd'hui, mais qu'il sache que j'aurais toujours besoin de lui.

À ma mère, mon port d'attache. Elle est toujours là, inconditionnellement, depuis 25 ans. Je ne pourrais jamais la remercier assez pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

Mes parents, merci pour votre temps passé sur les nombreuses relectures de cette thèse. Et surtout, de m'avoir permis d'être ce que je suis devenue.

À ma sœur, et aussi ma meilleure amie, celle qui est là, toujours, dans les bons et les mauvais moments. Merci à elle de ne s'être jamais lassée de me remonter le moral. J'espère qu'elle sera fière de sa petite sœur aujourd'hui.

À toute ma famille et belle-famille, merci pour leur soutien, les petits repas mijotés, les week-ends en famille et pour leur compréhension quand j'étais en révision...

À mes copines de pharma, merci pour ces supers années et pour l'entraide que l'on a pu s'apporter. Ça y est les filles, ça sent la fin... !

Merci aussi à tous les copains du lycée, les copains angevins, les copains « ingénieurs » pour tous ces bons moments passés ensemble.

Merci enfin à Yohan, pour tout. Pour avoir envie de me faire sourire tous les jours, et d'y parvenir. Pour être patient à ma place. Pour m'avoir fait découvrir des dimanches soirs heureux...

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	5
ABRÉVIATIONS UTILISÉES.....	10
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX.....	13
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : Pathologies aiguës liées à l'hypoxie de haute altitude	16
1) L'environnement de la haute altitude.....	17
1.1) Définition de l'altitude.....	17
1.2) Modifications environnementales.....	18
1.3) Autres modifications environnementales.....	19
2) Adaptation de l'organisme à ces modifications	19
2.1) L'hypoxie.....	19
2.2) Les étapes de l'adaptation	20
2.3) Les adaptations pulmonaires	21
2.4) Les adaptations cardiaques	22
2.5) Les adaptations hématologiques.....	23
2.6) Les autres adaptations	23
2.7) Récapitulatif des adaptations de l'organisme à la haute altitude	24
3) Les pathologies	26
3.1) Le mal aigu des montagnes.....	26
3.2) L'œdème cérébral de haute altitude.....	29
3.3) L'œdème pulmonaire de haute altitude.....	31
3.4) Autres pathologies	33

PARTIE II : Traitements et prévention des pathologies aiguës de haute altitude.	34
1) Les traitements.....	35
1.1) La redescente	35
1.2) Oxygénation.....	35
1.3) Repressurisation – Caisson hyperbare.....	36
1.4) Traitement médicamenteux.....	38
1.5) Stratégies de prise en charge	53
2) La prévention	55
2.1) L’acclimatation	55
2.2) Consultation de médecine de montagne	56
2.3) Prévention médicamenteuse.....	58
2.4) Règles hygiéno-diététiques	59
PARTIE III : Analyse des associations médicamenteuses : Étude réalisée au refuge du Goûter et au refuge des Cosmiques–Mont-Blanc, juillet-septembre 2013.	60
1) Présentation de l’étude.....	61
1.1) Objectif.....	61
1.2) Lieu et date	61
1.3) Population étudiée	62
1.4) Système de recueil.....	62
1.5) Méthode de recueil.....	65
1.6) Analyse des recueils	65
1.7) Financement	67
2) Les associations médicamenteuses	68
2.1) Présentation des résultats.....	68
2.2) Origine des associations médicamenteuses.....	71
2.3) Un point sur les conduites dopantes dans le cadre de l’alpinisme	73
2.4) L’Acétazolamide.....	74

2.5) Analyse des associations médicamenteuses	79
2.6) Associations médicamenteuses « théoriquement bénéfiques » pour l'ascension du Mont-Blanc ?.....	91
PARTIE IV : Mise en place de moyens de prévention concernant les pratiques médicamenteuses en haute altitude.	94
1) Objectif et cibles de la prévention.....	95
1.1) Objectif.....	95
1.2) Cibles.....	95
2) Messages à faire passer	96
2.1) « <i>Oui, c'est une course. Mais pas contre la montre</i> »	96
2.2) « <i>Diamox® : si connu, et pourtant si inconnu</i> »	96
2.3) « <i>Vous connaissez ce médicament ? Oui, mais pas ses effets en altitude...</i> ».....	96
2.4) « <i>La montagne nécessite toute votre attention...</i> »	97
2.5) « <i>L'altitude vous coupe le souffle ? Attention, certains médicaments aussi...</i> »	97
2.6) « <i>Pensez à la consultation de médecine de montagne</i> ».....	97
3) Mises en œuvre	98
3.1) Réalisation	98
3.2) Diffusion.....	98
CONCLUSION	99
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXES.....	105

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

HVR = Hypoxic Ventilatory Response = réponse ventilatoire à l'hypoxie

CO₂ = dioxyde de carbone

H₂O = monoxyde de dihydrogène = eau

H₂CO₃ = acide carbonique

HCO₃⁻ = bicarbonate

HTAP = Hypertension Artérielle Pulmonaire

MAM = Mal Aigu des Montagnes

OCHA = Œdème Cérébral de Haute Altitude

OPHA = Œdème Pulmonaire de Haute Altitude

DSC = Débit Sanguin Cérébral

VHP = Vasoconstriction Hypoxique Pulmonaire

SaO₂ = Saturation à l'oxygène

IM = Intramusculaire

IV = Intraveineux/se

AINS = Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

PO = Per os = par voie orale

ATCD = Antécédents

LP = Libération Prolongée

IDM = Infarctus du myocarde

AVC = Accident vasculaire cérébral

TA = Tension Artérielle

CYP 3A4 = Cytochrome P3A4

PAP = Pression Artérielle Pulmonaire

IDP5 = Inhibiteurs de la Phosphodiesterase 5

ACZ = Acétazolamide

ECG = Electrocardiogramme

AFLD = Agence Française de Lutte contre le Dopage

FMSI = Fédération Médico-Sportive Italienne

THC = Tétrahydrocannabinol

SNC = Système Nerveux Central

NaCl = Chlorure de Sodium

Cl = Chlore

BZD = Benzodiazépines

NMDA = acide N-méthyl-D-aspartique

PE = Précaution d'Emploi

CI = Contre-Indication

PA = Pression Artérielle

LISTE DES FIGURES

Figure N°1 : Définition biologique de l'altitude.

Figure N°2 : Schéma récapitulatif des principales adaptations de l'organisme face à l'hypoxie d'altitude.

Figure N°3 : Caisson hyperbare CERTEC.

Figure N°4 : Schéma décisionnel pour la prise en charge du mal aigu des montagnes.

Figure N°5 : Schéma du système automatique de recueil d'urine.

Figure N°6 : Statuts des échantillons aux refuges du Goûter et des Cosmiques.

Figure N°7 : Classes médicamenteuses retrouvées aux refuges du Goûter et des Cosmiques en pourcentage d'échantillons positifs.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°1 : *Tableau des températures ressenties (en °C) en fonction du vent (en km/h).*

Tableau N°2 : *Tableau des avantages et inconvénients de l'oxygénothérapie pour traiter les pathologies de hautes altitudes.*

Tableau N°3 : *Tableau des correspondances entre les altitudes réelles et simulées par le caisson hyperbare, pour une surpression de 220 mbar.*

Tableau N°4 : *Tableau des avantages et inconvénients de l'utilisation du caisson hyperbare pour traiter les pathologies de hautes altitudes.*

Tableau N°5 : *Tableau regroupant les associations médicamenteuses identifiées.*

Tableau N°6 : *Tableau regroupant les moyennes, écart-type, minimum et maximum de l'acétazolamide.*

INTRODUCTION

Le Mont-Blanc, toit de L'Europe, est le point culminant de la chaîne des Alpes avec ses 4810 mètres d'altitude. Il est pour certain un souvenir de manuel de géographie, pour d'autre un rêve inaccessible, et pour quelques-uns un objectif à atteindre, un aboutissement nécessaire. En effet, le Mont-Blanc est très convoité, et ne compte pas moins de 30 000 visiteurs par an, venus du monde entier. Il demeure cependant un sommet exigeant et dangereux, qui demande beaucoup d'aptitudes et de préparation. La population tentant l'ascension du Mont-Blanc n'est pas constituée uniquement d'alpinistes chevronnés, bien au contraire. Nombreuses sont les personnes projetant de gravir le Mont-Blanc qui n'ont jamais et ne referont jamais d'alpinisme après cette expérience. Cela peut poser des problèmes en termes de sécurité.

Le mal aigu des montagnes (MAM) est un ensemble de symptômes apparaissant en haute altitude, dus à la diminution de la pression partielle en oxygène. Les symptômes principaux sont les céphalées, les insomnies, la perte d'appétit, les nausées et vomissements, ainsi que la dyspnée d'effort. D'autres pathologies liées à la haute altitude existent : l'œdème cérébral de haute altitude (OCHA) et l'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA), dont les issues peuvent être fatales. On estime à 70% le taux de MAM lors de l'ascension du Mont-Blanc(1).

La première des préventions à mettre en œuvre, dès qu'une course en haute altitude est prévue, est l'acclimatation naturelle. En effet, le corps a besoin de temps pour s'adapter à l'altitude et c'est encore le meilleur moyen pour ne pas souffrir de MAM. Aucun traitement médicamenteux ne peut égaler ou remplacer cette acclimatation.

Cependant, de nombreux traitements sont utilisés à des fins de prévention ou de traitement de ces pathologies de haute altitude.

Une étude a été réalisée de juillet à septembre 2013 dans les refuges du Goûter et des Cosmiques (situés sur les deux voies d'accès privilégiées pour gravir le Mont-Blanc) afin d'analyser les pratiques médicamenteuses des alpinistes ayant pour objectif de réaliser l'ascension du Mont-Blanc. Cette étude consistait à recueillir des échantillons urinaires (dans les urinoirs des refuges) de ces alpinistes, à leur insu. Les échantillons ont ensuite été analysés et ont fait l'objet d'interprétations quant à la prise médicamenteuse des alpinistes.

L'objectif de cette thèse est d'analyser les associations médicamenteuses retrouvées dans cette étude afin de pouvoir déterminer la dangerosité de celles-ci, et de pouvoir mettre en place des moyens de prévention afin d'éviter les situations à risque concernant la médication en haute altitude.

Les parties I et II de cette thèse présentent une revue bibliographique des pathologies aiguës de haute altitude (MAM, OCHA et OPHA), de leurs traitements et de leurs moyens de préventions.

La partie III traite de l'analyse de l'étude menée aux refuges du Goûter et des Cosmiques, et plus particulièrement de l'examen des associations médicamenteuses retrouvées dans les recueils urinaires.

La IV^{ème} partie propose de bâtir des moyens de préventions concernant les pratiques médicamenteuses en haute altitude, et plus particulièrement des messages à faire passer aux alpinistes et aux professionnels de santé confrontés à ces problématiques de médication en haute altitude.

**PARTIE I : Pathologies aiguës liées à
l'hypoxie de haute altitude**

1) L'environnement de la haute altitude

1.1) Définition de l'altitude

On définit l'altitude comme étant une élévation par rapport au niveau de la mer. Contrairement à bien des croyances, la haute altitude ne concerne pas que les hauts sommets tels que le Mont-Blanc ou l'Everest : on considère la haute altitude à partir de **2000 mètres**.

Ensuite, différents paliers sont décrits : de 0 à 1000 mètres, nous sommes en « **basse altitude** », de 1000 à 2000 mètres on parle de « **moyenne altitude** », de 2000 à 5500 mètres de « **haute altitude** », puis de « **très haute altitude** » au-delà de 5500 mètres d'altitude. On considère qu'au-delà de 8848 mètres (soit l'altitude de l'Everest, altitude maximale accessible par l'homme par voie terrestre), la vie est impossible.

Les paliers de l'altitude ne sont pas ressentis par tous de la même manière et chacun réagit différemment. Il est difficile de prévoir comment chacun va s'acclimater.

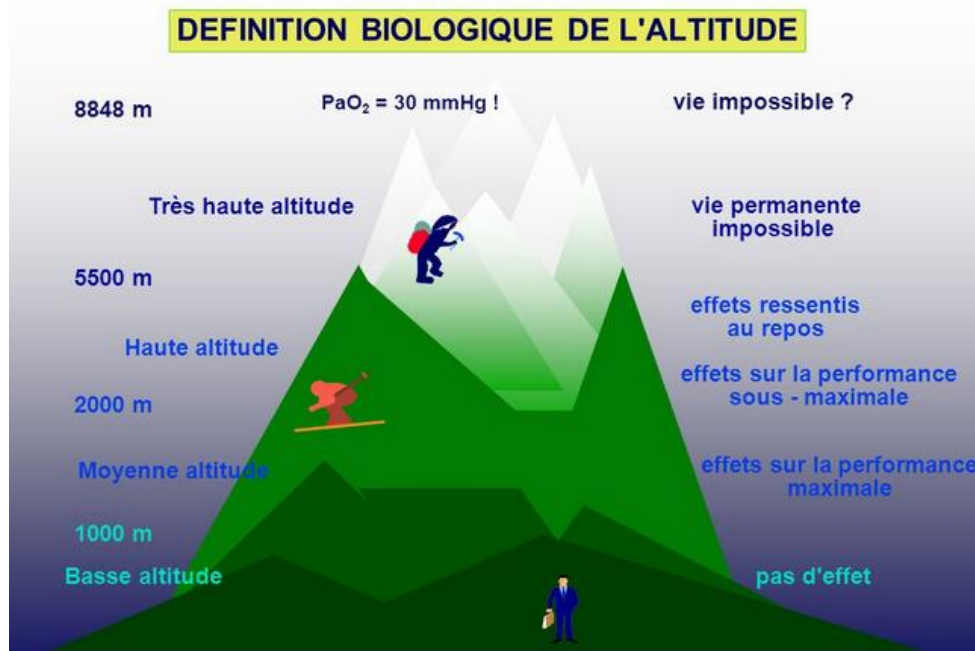


Figure N°1 : Définition biologique de l'altitude(2)

1.2) Modifications environnementales

1.2.1) Baisse de la pression atmosphérique

La principale modification en haute altitude est une **baisse de la pression atmosphérique**. La pression atmosphérique au niveau de la mer est de 760 mm Hg et elle atteint la moitié à 5500 mètres et le tiers vers 8800 mètres(1).

L'oxygène est présent en même proportion dans l'atmosphère quelle que soit l'altitude (20,95 %), mais la pression partielle en oxygène de l'air inspiré va diminuer, ce qui entraînera une **hypoxie**.

La pression atmosphérique baisse avec l'altitude mais aussi avec la **latitude**. En effet, la troposphère (première couche composant l'atmosphère) est plus fine aux pôles qu'à l'équateur : la pression partielle en oxygène va donc y être plus basse(3).

Enfin, la pression atmosphérique varie aussi avec les **saisons** : elle est plus basse en hiver, ce qui augmente la difficulté de l'ascension lors des périodes hivernales.

1.2.2) Diminution de la température

La température de l'air diminue de 0,85°C tous les 100 mètres. Elle est en général négative à partir de 3000 mètres et atteint -37°C autour de 8000 mètres d'altitude(1).

La température est influencée par la **latitude** et par la **vitesse du vent** (le pouvoir de refroidissement par le vent est très important). L'effet « Windchill » traduit la température ressentie en fonction du vent.

1.2.3) Modifications hygrométriques

L'hygrométrie (quantité de vapeur d'eau dans l'atmosphère) diminue rapidement avec le froid et l'altitude, beaucoup plus rapidement que la pression atmosphérique : à 4000 mètres d'altitude, elle représente le quart de sa valeur par rapport au niveau de la mer (alors que la pression atmosphérique a une valeur de deux tiers par rapport au niveau de la mer)(1). Ce phénomène participe activement à la déshydratation.

1.3) Autres modifications environnementales

De nombreux autres paramètres interviennent en altitude mais ceux-ci n'ont pas de répercussions sur les pathologies d'altitudes dues à l'hypoxie : les rayonnements ultra-violet (UVA, UVB, UVC) ont augmentés, et l'on observe une modification de l'électricité atmosphérique et la pollution atmosphérique. Les éléments météorologiques tels que les perturbations, les précipitations, les orages, le vent sont aussi à prendre en compte.

2) Adaptation de l'organisme à ces modifications

2.1) L'hypoxie

L'**hypoxie** est la diminution de pression partielle en oxygène de l'air.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.2), la pression atmosphérique diminue avec l'altitude, mais la teneur en oxygène¹ ne varie pas. La pression partielle² de chaque gaz, dont l'oxygène, va donc diminuer (un même volume d'air contient moins de molécules d'oxygène) et l'on observe une réduction de captage au niveau alvéolaire pulmonaire(3). L'oxygène est alors moins disponible pour l'organisme.

On qualifie l'hypoxie d'altitude d'**hypobare**, en opposition à une hypoxie *normobare* (hypoxie simulée en laboratoire).

Cette hypoxie va entraîner une **hypoxémie** : c'est la baisse de la quantité d'oxygène transportée par le sang. L'organisme va alors devoir mettre en place des mécanismes d'adaptation afin de pallier ce manque l'oxygène. Ces mécanismes sont développés dans les sous-chapitres suivants.

¹ Elle est composée de 78% d'azote, 21% d'oxygène et de 1% de gaz rares.

² Pression qu'exercerait le gaz dans le mélange gazeux s'il était seul.

2.2) Les étapes de l'adaptation

2.2.1) Accommodations

Cette phase se déroule pendant l'exposition aiguë à l'hypoxie (à partir de quelques heures à 3 jours). Les mécanismes compensatoires à l'hypoxie pendant cette phase sont une hyperventilation et une augmentation du débit cardiaque. Dans les 6 à 10 heures après l'arrivée en altitude, une période de « phase blanche » a lieu : ainsi appelée car aucun symptôme de mal aigu des montagnes n'intervient pendant cette période(1).

2.2.2) Acclimatation

Cette phase se déroule lors d'une exposition prolongée à l'hypoxie (24 heures à 3 semaines). Les mécanismes qui sont développés pendant cette phase sont plus économes en oxygène et permettent d'améliorer sa capacité de transport (érythropoïèse, augmentation de la sensibilité de certains systèmes...). Lorsque ces systèmes sont stabilisés, on parle d'acclimatation. La montée d'un nouveau palier en altitude nécessite une nouvelle acclimatation.

C'est lors de cette période qu'apparaissent les signes de pathologies dues à l'hypoxie comme le mal aigu des montagnes, l'œdème cérébral de haute montagne ou l'œdème pulmonaire de haute montagne.

2.2.3) Dégradation

Cette phase apparaît après plusieurs semaines en haute altitude. On peut constater au bout de cette période une altération de l'état général qui va comporter principalement une perte de poids importante. La dégradation est d'autant plus rapide que l'altitude est élevée.

2.3) Les adaptations pulmonaires

2.3.1) Augmentation de la ventilation

Une hyperventilation va s'installer afin de combattre l'hypoxémie entraînée par l'hypoxie d'altitude.

Les chémorécepteurs (récepteurs qui régissent la composition du sang) centraux et périphériques, situés au niveau des corps carotidiens et de la crosse aortique sont sensibles aux variations artérielles d'oxygène. Ils vont donner le signal aux centres respiratoires bulbaires situés dans le système nerveux central et une augmentation de la ventilation s'effectue en quelques secondes : un signal est relayé au diaphragme, aux muscles intercostaux et aux récepteurs pulmonaires(4). C'est la Réponse Ventilatoire à l'Hypoxie (HVR). Malgré la mise en place de cette hyperventilation, il n'y a pas de retour complet à la normoxie(1).

Remarque : la sensibilité des chémorécepteurs périphériques est différente selon les individus(1).

2.3.2) Apparition d'une alcalose respiratoire

L'hyperventilation entraîne une augmentation de l'élimination du dioxyde de carbone (CO₂), donc une diminution de la pression partielle en CO₂ : c'est l'hypocapnie. Celle-ci déclenche une augmentation du pH, soit une alcalose respiratoire par le mécanisme suivant : $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$.

Cette alcalose respiratoire inhibe les chémorécepteurs centraux, ce qui va permettre une autolimitation de la réponse ventilatoire.

2.3.3) Compensation rénale de l'alcalose

L'alcalose respiratoire est rapidement compensée par une réabsorption accrue d'ion H⁺ et une élimination des ions HCO₃⁻ par le rein, entraînant une baisse des ions HCO₃⁻ et donc une levée de l'inhibition des chémorécepteurs. Cela va permettre une augmentation de la ventilation les premiers jours : c'est un des mécanismes de l'acclimatation.

2.3.4) Les limites de l'hyperventilation

L'augmentation de l'hyperventilation est maximale pour 5500 mètres d'altitude (à l'exercice et au repos), puis diminue car il ne va plus être rentable d'hyper-ventiler en très haute altitude : l'énergie utilisée par les muscles (diaphragmes, cage thoracique) demanderait trop d'oxygène.

2.4) Les adaptations cardiaques

2.4.1) Augmentation de la fréquence cardiaque

Dès l'arrivée en altitude, on peut observer une augmentation de la fréquence cardiaque due à la stimulation des récepteurs β -adrénergiques des cellules cardiaques. La stimulation de ces récepteurs est sensible à l'augmentation de l'adrénaline (par activation du système sympathique).

En *hypoxie aiguë*, nous avons donc une augmentation de la fréquence cardiaque à l'exercice et au repos alors qu'en *hypoxie chronique* (après 2 à 3 semaines), la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice va diminuer. Cela est dû à une désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques : c'est un autre des mécanismes de l'acclimatation(1).

2.4.2) Modification du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique

Le débit cardiaque et la pression artérielle systémique semblent peu modifiés en altitude et restent assez stables.

2.4.3) Augmentation de la pression artérielle pulmonaire

La pression artérielle pulmonaire augmente avec l'altitude en quelques minutes et se stabilise en 12 à 24 heures. À 4500 mètres, sa valeur est multipliée par deux par rapport au niveau de la mer. L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire créée par une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, entraîne une HTAP. Cette HTAP est particulièrement présente en position allongée, lors des périodes de sommeil et s'accroît avec l'altitude, la vitesse d'ascension, l'effort et le froid(5).

2.5) Les adaptations hématologiques

➤ Lors de l'arrivée en altitude, l'hématocrite³ est augmenté par un mécanisme de diminution du volume plasmatique (par la diurèse, la déshydratation, l'hygrométrie faible).

Cette augmentation de l'hématocrite va permettre à court terme une meilleure capacité de transport de l'oxygène du sang vers les tissus(6) mais aura pour conséquence d'augmenter la viscosité du sang ; des troubles liés à cette hyperviscosité peuvent apparaître tels que des gelures, une fatigue cardiaque (diminution du débit cardiaque), une hypercoagulabilité (thromboses veineuses), une altération de la microcirculation...(1).

➤ Une autre modification lors de l'arrivée en altitude est la stimulation de l'érythropoïèse par le rein (90%) et le foie (10%). La stimulation de l'érythropoïèse augmente la production de globules rouges et donc la capacité de transport de l'oxygène. Cette stimulation qui a lieu dès les premières heures en altitude, y est mesurable après 5 à 7 jours et le gain obtenu par cette stimulation est perdu après un retour de 2 semaines en plaine(7).

La polyglobulie permet d'augmenter la capacité de transport de l'oxygène et la conséquence est la baisse du débit sanguin cardiaque.

2.6) Les autres adaptations

2.6.1) Perturbations du sommeil

Lors de l'arrivée en altitude, vers 3500 mètres environ, on note plusieurs modifications concernant le sommeil : une augmentation de la latence d'endormissement, une diminution du temps de sommeil lent et profond, une augmentation du nombre de réveils intermittents et une conservation du sommeil paradoxal(1). Ces modifications vont avoir tendance à augmenter le temps total de sommeil.

³ Volume de globules rouges par rapport au volume sanguin total.

D'autre part, une respiration périodique peut apparaître lors de la période de sommeil. Ce sont des pauses de la respiration pendant des périodes pouvant durer entre 8 et 20 secondes(8). La ventilation périodique est favorisée pour les sujets ayant une forte réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie(8). Elle est défavorable car la ventilation et la saturation en oxygène vont être maintenues(1).

2.6.2) Perturbations des fonctions cérébrales

Lorsqu'une certaine altitude est atteinte, on peut observer des modifications comportementales dues à un ralentissement des fonctions cérébrales telles que des difficultés d'écriture, une perte de logique (à partir de 5000 mètres), jusqu'à une perte de connaissance possible (6000/7000 mètres). À partir de 8000 mètres, les moments de conscience sont rares(1).

L'hypocapnie découlant de l'hypoxie due à l'altitude entraîne une vasoconstriction puissante au niveau cérébral. Ce phénomène va directement mener à une diminution de l'apport en oxygène par le sang jusqu'au cerveau(9). Le cerveau utilisant 20% de l'oxygène disponible au repos pour son fonctionnement, certaines fonctions cérébrales diminuent rapidement lors d'une montée en altitude.

2.6.3) Perte de poids

Lors d'un séjour en altitude supérieure à 5000 mètres, on observe une perte de poids de 1 à 2 kg par semaine. Les pertes se font dans un premier temps au dépens de l'eau corporelle, puis de la masse grasse et pour finir de la masse maigre. Cette perte de poids est due tout d'abord à la diminution et au fractionnement de la prise alimentaire, puis à l'altération légère de l'absorption des sucres et graisses au niveau intestinal et enfin à l'augmentation du métabolisme de base par l'exercice.

L'homme sera donc capable de s'adapter à l'environnement de la très haute altitude pendant un moment, mais ne sera pas capable d'y vivre à plus long terme.

2.7) Récapitulatif des adaptations de l'organisme à la haute altitude

Voir page suivante.

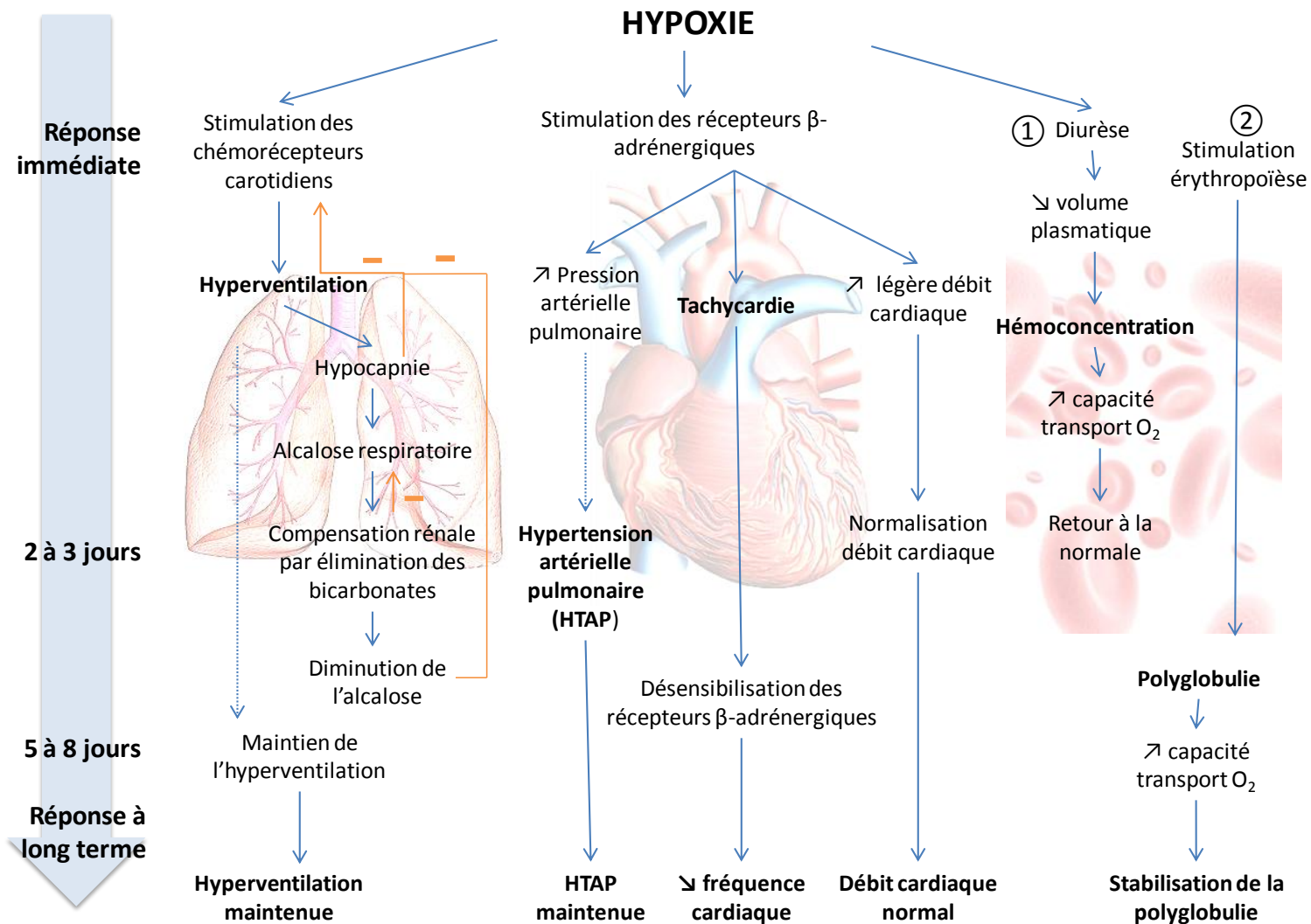


Figure N°2 : Schéma récapitulatif des principales adaptations de l'organisme face à l'hypoxie d'altitude, réalisé à partir de (2).

3) Les pathologies

Lorsque les mécanismes d'adaptation décrits dans la partie 2) ne se sont pas suffisamment efficaces, des pathologies de haute altitude peuvent se développer. On pourra observer des maladies aiguës telles que **le mal aigu des montagnes (MAM)** et ses complications, **l'œdème cérébral de haute altitude (OCHA)** et **l'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA)**. D'autres complications aiguës peuvent survenir, telles que les œdèmes périphériques et les accidents thromboemboliques et hémorragiques ; ils seront évoqués brièvement à la fin de ce chapitre. Les maladies chroniques liées à la haute altitude ne seront pas abordées.

3.1) Le mal aigu des montagnes

3.1.1) Définition

3.1.1.1) Circonstance de survenue et épidémiologie

Le MAM est un ensemble de symptômes qui apparaissent lors de séjour en altitude supérieure à 2500 mètres. Le délai d'apparition est de 6 à 12 heures, les symptômes atteignent leur maximum au bout de 24 à 28 heures et disparaissent généralement spontanément après 48 heures(7).

Sa prévalence est d'environ 15 % à 2000 mètres et de 50 à 60 % lorsque l'on atteint 4000 mètres d'altitude. Dans les Alpes, le MAM survient chez 69 % des touristes tentant l'ascension du Mont-Blanc (4810 mètres) par la voie normale. L'incidence va être très variable selon le sommet montagneux considéré, cependant, nous savons qu'elle augmente rapidement avec l'altitude.

3.1.1.2) Populations exposées

Le MAM touche plusieurs catégories de populations : les populations **vivant en haute altitude** (exemple : *L'Altiplano sur la cordillère des Andes*), les **alpinistes**, les **touristes** se rendant dans des villes et villages de haute altitude (exemple : *Lhassa (Tibet) à 3650 mètres : visite de forêts et villages*) ou encore des **travailleurs** (exemple : *Centre minier de Cerro de Pasco (Pérou) à 4350m*).

3.1.1.3) Signes cliniques

Les signes cliniques pouvant déterminer un MAM sont(10):

- **Céphalées** : 96 % des cas,
- Insomnie : 70 % des cas,
- Perte d'appétit : 38 % des cas,
- Nausées et vomissements : 35 % des cas,
- Dyspnée d'effort : 25 % des cas,
- Diminution de la diurèse : 19 % des cas,
- Asthénie/ lassitude : 13 % des cas,
- +/- troubles neurologiques.

On considère que le sujet est atteint du MAM lorsqu'il présente des céphalées ainsi qu'un autre des symptômes précédemment cités.

Les céphalées vont survenir surtout lors d'une baisse de la ventilation : à l'arrêt de l'effort et en position allongée. La prise d'antalgique permet de les soulager dans les cas les moins sévères(11).

On observe plusieurs stades de gravité du MAM(1) :

- **Stade 1** : Les maux de tête sont calmés par les antalgiques courants (paracétamol, aspirine).
- **Stade 2** : Les maux de tête sont résistants aux antalgiques courants, des signes digestifs sont présents et des signes accessoires (parmi les signes cliniques cités ci-dessus) peuvent apparaître.
- **Stade 3** : Apparition de difficultés respiratoires au repos ou/et de troubles neurologiques (le plus souvent troubles de l'équilibre) en plus.

3.1.2) Diagnostic : score d'évaluation

En altitude, le principe de base est de suivre : **tout symptôme** (cité dans les signes cliniques) **apparaissant en haute altitude doit être considéré comme étant un mal aigu de montagne.**

Le score d'évaluation *Lake Louise questionnaire* a été mis en place afin d'aider au diagnostic. Il ne concerne que les symptômes du MAM et comporte trois parties (cf. ANNEXE 1).

3.1.3) Diagnostic différentiel

Un des problèmes du diagnostic du MAM est que la personne développant les symptômes peut (volontairement ou non) les ignorer. En effet, il est facile d'attribuer les maux de tête à une insolation ou l'alcool, les nausées à une indigestion ou un changement de régime alimentaire, l'insomnie à l'inconfort d'un refuge...

Le MAM peut aussi, dans certains cas, faire penser à une maladie virale ou à des effets secondaires dus à la prise de médicament.

3.1.4) Facteurs de risque

Les facteurs de risque du MAM sont les suivants(12) :

- **Facteur dépendant du terrain** (rapidité d'ascension, altitude du séjour absolue, durée du séjour),
- **Facteur dépendant de l'individu** (antécédents de mal d'altitude, antécédents de migraine, altitude de résidence inférieure à 900 mètres, âge inférieur à 50 ans, obésité, volume crânien réduit(13), moins bonne sensibilité aux chémorécepteurs(14)),
- **Facteur dépendant de l'ascension** (intensité de l'effort physique, anxiété, déshydratation).

Contrairement à la croyance populaire, une bonne préparation et condition physique au niveau de la mer ne sont pas des facteurs protecteurs contre les pathologies de haute altitude.

3.1.5) Physiopathologie

La physiopathologie du MAM est probablement en partie similaire à celle de l'OCHA et n'est à ce jour pas encore totalement élucidée. Nous savons cependant que 3 phénomènes se produisent(1) :

- 1) **Une augmentation du Débit Sanguin Cérébral (DSC)(14).**

- 2) **Une modification de la perméabilité vasculaire** par altération de l'autorégulation vasculaire, augmentation de la perméabilité endothéliale et altération de la pompe Na^+/K^+ sur la cellule cérébrale.
- 3) **Une rétention hydro-sodée** favorisant l'œdème dans tous les territoires.

Ces 3 phénomènes concourent à la création d'un œdème vasogénique (interstitiel) dû à l'augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau des cellules endothéliales(14). C'est cet œdème qui serait à l'origine des signes cliniques du MAM, mais le mécanisme les reliant est encore inconnu.

3.2) L'œdème cérébral de haute altitude

3.2.1) Définition : Circonstance de survenue et épidémiologie

L'OCHA est considéré comme une aggravation du mal aigu des montagnes et se présente toujours après un MAM(12). Il survient surtout à des altitudes supérieures à 4000 mètres. C'est une **complication très grave** et à **prendre en charge immédiatement**.

L'OCHA est présent dans 1 à 2 % des cas de MAM(7). Une perte de connaissance apparaît dans 50 % des cas, et lorsque le coma s'installe, l'issue est fatale une fois sur deux(9).

Les facteurs de risques sont les mêmes que pour le mal aigu des montagnes.

3.2.2) Signes cliniques

Les signes cliniques de l'OCHA vont découler d'un syndrome de type hypertension intracrânienne. On pourra observer(9):

- Vomissements brutaux (en jet)
- Maux de tête violents non calmés par les antalgiques
- Paralysie et/ou ataxie (démarche ébrieuse, performances psychomotrices altérées(11)).
- Troubles de la vision (diplopie, vision floue)
- Désorientation temporo-spatiale

- Phénomènes pseudo-hallucinatoires
- Troubles de la coordination des mouvements
- Syndrome pseudo-dépressif

Ces troubles sont aggravés par l'effort à glotte fermée (en apnée), la toux et la position allongée(11).

L'évolution de l'OCHA est le coma, et lorsque le coma est installé, la mort survient une fois sur deux.

3.2.3) Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'apparition de signes cliniques, l'évolution des symptômes du MAM et sur l'état de conscience du sujet.

La règle est la même que pour le cas du MAM : **tout signe clinique cité ci-dessus apparaissant en haute altitude doit être considéré comme un OCHA.**

3.2.4) Physiopathologie

La physiopathologie de l'OCHA repose sur les mêmes mécanismes que celle du MAM :

- L'hypoxémie crée une réaction de vasodilatation cérébrale avec une augmentation du DSC, créant à son tour une légère hausse de la pression intracrânienne(7).
- Un défaut de perfusion sanguine cérébrale est observé, entraînant une augmentation de la perméabilité des barrières : les différents symptômes de l'OCHA sont dus à la différence de territoire atteint par ce défaut de perfusion(9) (vue, équilibre, paralysie faciale, désorientation...).

Ces deux mécanismes concourent à l'augmentation du volume cérébral, et donc à l'apparition de l'œdème cérébral.

L'ANNEXE 2 résume les différentes hypothèses physiopathologiques du MAM et de l'OCHA.

3.3) L'œdème pulmonaire de haute altitude

3.3.1) Définition : Circonstance de survenue et épidémiologie

L'œdème pulmonaire de haute altitude survient lorsque les réactions de vasoconstriction sont trop importantes. Contrairement à l'OCHA, l'OPHA peut se développer sans signe de MAM préexistant(15). Il apparaît après un délai minimum de 6 heures à une altitude supérieure à 3000 mètres, mais nécessite généralement quelques jours (2 à 4) pour se développer. L'OPHA est la première cause de décès des maladies aiguës liées à la haute altitude(12).

L'OPHA touche 0,5 à 2 % des personnes se rendant à une altitude supérieure à 3000 mètres, et ce taux peut atteindre 10 % quand il s'agit de personnes confrontées à la haute altitude sans transition(7).

L'OPHA est une urgence vitale : 44 % des sujets atteints d'OPHA et qui sont non traités meurent(14). Cependant, l'évolution est très favorable et sans séquelle lors de la redescente ou de la réoxygénation.

3.3.2) Signes cliniques

Les signes cliniques de l'OPHA apparaissent 24 à 72 heures après l'arrivée en haute altitude. Ils sont dans 14 % des cas associés aux signes d'OCHA. On retrouve(12):

- une dyspnée de repos ou de moindre effort,
- une tachypnée,
- une tachycardie,
- une toux sèche qui va devenir grasse avec des crachats mousseux rosés,
- un état subfébrile et/ou une fatigue,
- une cyanose : les lèvres et les oreilles sont bleues.

3.3.3) Diagnostic

La règle pour l'OPHA est similaire à celle du MAM et l'OCHA : **tout signe respiratoire apparaissant en altitude doit être considéré comme un OPHA.**

L'OPHA peut faire penser à d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque gauche, une pneumopathie bactérienne ou virale ou de l'asthme(1).

3.3.4) Facteurs de risques

Les facteurs de risque de l'OPHA sont les mêmes que ceux du MAM et de l'OCHA. Cependant, d'autres facteurs de risques ont pu être établis pour l'OPHA(12)(8) :

- Facteurs dépendant de **l'individu** comme la prédisposition individuelle, l'âge jeune, le sexe masculin, une infection concomitante des voies aériennes, des anomalies préexistantes de la circulation pulmonaire, trisomie 21 (mécanismes non clairs à ce jour).
- Facteurs dépendant du **terrain** comme le froid
- Facteurs dépendant de **l'ascension** comme le phénomène de réentrée, l'accès rapide à l'altitude sans acclimatation, l'exercice intense.

3.3.5) Physiopathologie

Quatre hypothèses peuvent intervenir dans la physiopathologie de l'OPHA (1)(14)(16)(13) :

- 1) **La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH)** (due à l'hypoxie mais aussi à la synthèse de substances vaso-actives),
- 2) **Rétention hydrique** (due à l'augmentation de l'hormone antidiurétique),
- 3) **Troubles de la perméabilité vasculaire**
- 4) **Syndrome inflammatoire** (synthèse de cytokine, du leucotriène et de molécules d'adhésion).

Ces 4 phénomènes mènent à la formation d'un œdème mixte par surperfusion et hyperperméabilité.

L'ANNEXE 3 résume les différentes hypothèses physiopathologiques de l'OCHA.

3.4) Autres pathologies

3.4.1) Les œdèmes périphériques

Des œdèmes peuvent survenir au niveau de la face et des extrémités (poignet, cheville). Ils sont plus fréquents chez la femme.

Ces œdèmes sont dus à un défaut d'acclimatation : une rétention hydrique apparaît, se traduisant par une prise de poids. L'apparition de ces œdèmes est favorisée par la pratique d'un effort physique et est très souvent associée au MAM(7). Cette pathologie est bénigne, donc ne nécessite pas de traitement(13).

3.4.2) Variations psychoaffectives

Au-delà de 5000 mètres d'altitude, un comportement dépressif, obsessionnel ou compulsif peut apparaître. Le sujet aura tendance à s'isoler et à attacher une très grande importance aux détails matériels(9).

3.4.3) Accidents thromboemboliques

3.4.3.1) Hémorragies rétinienne

Elles sont assez rares, ne surviennent pas avant 5000 mètres d'altitude et sont considérées comme graves au-delà de 7000 mètres d'altitude (séquelles). Le plus souvent, elles sont asymptomatiques.

Le mécanisme d'action relève d'une hypertension intraoculaire et les symptômes sont une baisse de l'acuité visuelle (si atteinte maculaire), et des lésions oculaires. Un fond de l'œil permet de mettre en évidence un œdème papillaire associé(11).

3.4.3.2) Accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral en altitude est rare. Il survient surtout en altitude extrême, chez les sujets jeunes et sans antécédents particuliers(11)(14).

PARTIE II : Traitements et prévention des pathologies aiguës de haute altitude.

1) Les traitements

1.1) La redescente

Quelle que soit la pathologie de haute altitude, la redescente ne pourra jamais être préjudiciable pour l'individu. Elle est obligatoire en cas de MAM sévère, d'OCHA et d'OPHA(13).

La redescente doit se faire accompagné, et ce, jusqu'à résolution totale des symptômes. Souvent, 300 à 1000 mètres de descente permettent la disparition complète des symptômes(17).

Le mécanisme d'action de la guérison par la redescente réside dans le fait qu'en redescendant, la pression partielle en oxygène augmente, permettant l'oxygénation de tous les organes(17).

La redescente va parfois être impossible à cause de la météo, l'impossibilité de se déplacer, la nuit ou la position géographique (col à remonter pour descendre, plateau...). Dans ces cas-là, d'autres méthodes décrites ci-après devront être utilisées.

1.2) Oxygénation

L'utilisation d'oxygène est une méthode qui pourra être utilisée si la redescente est impossible immédiatement. Elle ne doit en aucun cas retarder ou dispenser de la redescente. L'administration de 2 à 15 litres/minute d'oxygène va être nécessaire pour garder une $SaO_2 > 90\%$, et ce jusqu'à disparition ou au moins diminution des symptômes(17)(18).

Le mécanisme d'action de l'oxygénothérapie consiste à lutter contre l'hypoxie et à diminuer la pression artérielle pulmonaire.

Avantages	Inconvénients
Efficacité très forte	Épuisement rapide
Ne nécessite pas de marcher (efficace pour les personnes ne pouvant pas se déplacer)	Peu pratique (lourd, disponibilité faible) donc peu présent sur les courses de haute altitude

Tableau N°2 : Tableau des avantages et inconvénients de l'oxygénothérapie pour traiter les pathologies de hautes altitudes.

1.3) Repressurisation – Caisson hyperbare

1.3.1) Définition

Le caisson hyperbare est un caisson portable gonflable qui génère une surpression, afin de contrer la dépressurisation qui cause les symptômes du mal aigu des montagnes. Tout comme pour l'oxygénothérapie, la mise en œuvre ne doit jamais retarder la redescente. Il sera efficace pour permettre de passer un cap aux patients. Il est associé le plus souvent à des mesures pharmacologiques(17).

Il est utilisé en cas de MAM sévère, OCHA et OPHA. Il peut être utilisé chez l'enfant(1).

1.3.2) Mécanisme d'action

Le caisson génère une surpression maximale de 105 mm Hg (modèle Gamow Bag) à 156 mm Hg (modèle CERTEC) : la descente simulée est d'autant plus efficace que la surpression est importante et la séance à altitude élevée.

Altitude extérieure au caisson	Altitude fictive à l'intérieur du caisson
3 500 m	1 200 m
3 750 m	1 400 m
4 000 m	1 600 m
4 250 m	1 800 m
4 500 m	2 000 m
4 750 m	2 200 m
5 000 m	2 375 m
5 250 m	2 550 m
5 500 m	2 725 m
5 750 m	2 900 m
6 000 m	3 075 m
6 250 m	3 250 m
6 500 m	3 425 m
6 750 m	3 600 m
7 000 m	3 775 m
7 250 m	3 950 m

Tableau N°3 : Tableau des correspondances entre les altitudes réelles et simulées par le caisson hyperbare, pour une surpression de 220 mbar(1).

1.3.3) Composition

C'est un sac étanche dans lequel est placé le malade. Il est composé d'une housse en cordura doublée d'une vessie en polyuréthane avec un hublot, un manomètre, une fermeture étanche, deux soupapes étanches et deux robinets.

Il existe actuellement deux modèles de caisson : le caisson Gamow Bag (Américain) et le caisson Certec (Français). Le caisson Certec pèse 4,8 kg, et le caisson Gamow Bag pèse 6,5 kg : ils sont donc facilement transportables.

1.3.4) Mode d'utilisation

Le malade est placé allongé dans le caisson, la fermeture éclair est fermée et les sangles attachées. La pompe permet d'atteindre 220 mbar, soit une perte simulée de 3000 mètres. 8 à 12 coups de pompe par minute sont nécessaires pour maintenir le taux d'oxygène convenable dans le caisson, ainsi que pour faire diminuer la pression. La personne doit rester 1 à 2 heures à l'intérieur pour que le traitement soit efficace.

Remarque : dès la sortie du caisson, les symptômes reviennent. Donc la descente est à entreprendre immédiatement.



Figure N°3 : Caisson hyperbare CERTEC

(Source : <http://www.boutique-certec.fr/Trekking>, consulté le 22/12/2014)

1.3.5) Effets indésirables

L'utilisation du caisson hyperbare peut entraîner des effets indésirables tels que :

- Hypocapnie,
- Angoisse, claustrophobie, nausée,
- Rupture du tympan,
- Pneumothorax barotraumatique (causé par une ouverture brutale).

1.3.6) Contre-indications

L'utilisation du caisson hyperbare est contre-indiquée à des altitudes supérieures à 7000 mètres car son aménagement demande beaucoup d'énergie pour les personnes s'occupant du malade.

1.3.6) Avantages et inconvénients

Avantages	Inconvénients
Léger et portable	Nécessite un pompage extérieur
Efficace lorsque la redescente n'est pas possible immédiatement	Effet de courte durée
Guérison totale et sans séquelle après quelques heures	Effet rebond possible
	Dans le cas de l'OCHA, perte de contrôle du sujet si diminution de l'état de conscience

Tableau N°4 : Tableau des avantages et inconvénients de l'utilisation du caisson hyperbare pour traiter les pathologies de hautes altitudes, d'après (18)(1).

1.3.7) Inefficacité du caisson

Lorsque le caisson n'est pas efficace, une ventilation artificielle après intubation orotrachéale peut être mise en place si cela est possible : cela protégera les voies aériennes et permettra une oxygénation correcte du malade(13).

1.4) Traitement médicamenteux

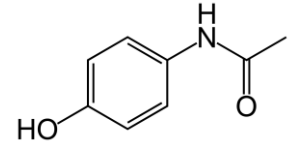
Ce paragraphe résume les traitements médicamenteux qui peuvent être utilisés dans les différentes pathologies vues précédemment. Les traitements abordés seront examinés sous forme de fiches pratiques utiles dans le cadre du sujet.

1.4.1) Mal aigu des montagnes léger et modéré

1.4.1.1) Céphalées (17)(19)

Molécule : PARACETAMOL

Classe thérapeutique : Analgésique périphérique



Spécialités : DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®, CLARADOL ®, GELUPRANE ®...

Indications :

- Céphalées
- Douleurs
- État fébrile

Posologie :

- Adulte : 4 g/24 h en 4 prises espacées de 6 heures.
- Enfant : 60 mg/kg/24 h en 4 prises espacées de 6 heures

Contre-indications :

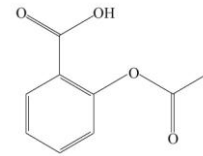
- Insuffisance hépatique
- Hypersensibilité connue au paracétamol

Effets indésirables :

- Réactions cutanées allergiques, érythème pigmenté, thrombopénies allergiques : rares
- Hépatotoxicité à dose sur-thérapeutique
- Injections en IM douloureuses → utiliser la voie IV

Molécule : ASPIRINE

Classe thérapeutique : Analgésique périphérique



Spécialités : ASPEGIC®, ASPIRINE UPSA®, CLARAGINE®, ASPISUCRE®.

Indications :

- Céphalées
- Douleurs
- État fébrile

Posologie :

- Adulte : 500 mg à 1 g, 3 fois par jour
- Enfant : 25 à 50 mg/kg/24 h en 3 à 4 prises.

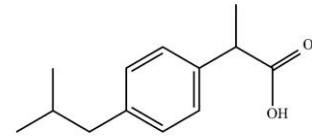
Contre-indications :

- Allergie à l'aspirine et aux salicylés,
- Maladies ulcéreuses ou gastroduodénales,
- Maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises,
- Risques hémorragiques,
- Grossesse au 3^{ème} trimestre.

Effets indésirables :

- Réactions cutanées allergiques, bronchospasme, choc anaphylactique,
- Troubles digestifs,
- Syndrome hémorragique avec allongement du temps de saignement persistant 4 à 8 jours après l'arrêt,
- Syndrome de Reye (rare mais grave) : encéphalopathie et atteinte hépatique aigüe chez l'enfant et le jeune adulte atteint de virose.

Molécule : **IBUPROFÈNE**



Classe thérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien

Spécialités : ADVIL®, ANTARENE®, GELUFENE®, NUREFLEX®, NUROFEN®, SPIFEN®, UPFEN®...

Indications :

- Céphalées
- Douleurs
- État fébrile

Posologie :

- Adulte : 200 à 400 mg par prise pendant les repas, renouveler 6 à 8 h plus tard si besoin
- Enfant : 20 à 30 mg/kg/24 h en 4 prises espacées de 6 à 8 heures

Contre-indications :

- Insuffisance hépatique et rénale
- Ulcère gastroduodéal en évolution
- Grossesse et allaitement
- Allergies aux AINS

Effets indésirables :

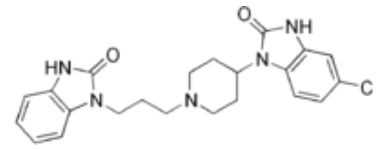
- Digestifs : nausée, vomissement, dyspepsie, diarrhée...
- Allergies : prurit, éruption cutanée, œdème de Quincke... → Arrêt en cas d'allergie sévère
- Neurologique : vertiges, céphalées, troubles visuels bénins, somnolence, acouphène, asthénie, insomnie.

Interactions médicamenteuses déconseillées :

- AINS associés
- Anticoagulants
- Lithium
- Méthotrexate

1.4.1.2) Nausées et vomissements (17)(19)

Molécule : **DOMPERIDONE**



Classe thérapeutique : Antiémétique antagoniste de la dopamine

Spécialités : MOTILIUM®, MOTILYO®, PERIDYS®, BIPERIDYS®

Indications :

- Nausées
- Vomissements
- Trouble dyspeptique

Posologie :

- Adulte : 10 à 20 mg, 3 fois par jour, ½ h avant les repas
- Enfant : 0,75 mg/kg/24 h en 3 prises par jour.

Contre-indications :

- Hémorragie, obstruction ou perforation intestinale
- Hypersensibilité aux produits ou aux excipients

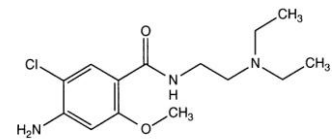
Effets indésirables :

- Gynécomastie, aménorrhée : rares
- Troubles du rythme ventriculaire et de mort subite, surtout après 60 ans et > à 30 mg/24 h.

Interactions médicamenteuses déconseillées :

- Anticholinergiques (↗ effets dompéridone)

Molécule : METOCLOPRAMIDE



Classe thérapeutique : Antiémétique antagoniste de la dopamine

Spécialités : PRIMPERAN®, ANAUSIN®, PROKINYL®

Indications :

- Nausées
- Vomissements

Posologie :

- Adulte : 5 à 10 mg, 3 fois par jour

Contre-indications :

- Enfants
- Dyskinésies tardives dues aux neuroleptiques
- Hémorragie, obstruction ou perforation intestinale
- Hypersensibilité aux produits ou aux excipients

Effets indésirables :

- Ceux des neuroleptiques à forte dose ou en traitement prolongé : somnolence, dyskinésie, gynécomastie, aménorrhée, allongement QT, arythmie ventriculaires
- Céphalées, vertiges, diarrhée, insomnie, dépression, allergies.

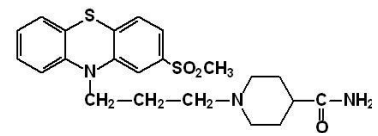
Précaution d'emploi :

- Éviter l'utilisation chez les épileptiques et les parkinsoniens
- Réduire la posologie chez les insuffisants rénaux ou hépatiques sévères.

Interactions médicamenteuses déconseillées :

- Anticholinergiques (↗ effets dompéridone)
- Neuroleptiques
- Lévodopa et agonistes dopaminergiques

Molécule : **METOPIMAZINE**



Classe thérapeutique : Antiémétique antagoniste de la dopamine

Spécialités : VOGALENE®, VOGALIB®

Indications :

- Nausées
- Vomissements

Posologie :

- Adulte : 7,5 à 15 mg, fois par jour
- Enfant : 1 mg/kg/24 h en 2 à 3 prises.

Contre-indications :

- Risque de glaucome à angle fermé
- Risque de rétentions urinaires
- Hypersensibilité aux produits ou aux excipients

Effets indésirables :

- Ceux des neuroleptiques à forte dose ou en traitement prolongé : somnolence, dyskinésie, gynécomastie, aménorrhée, allongement QT, arythmie ventriculaire
- Réactions cutanées allergiques rares

Interactions médicamenteuses déconseillées :

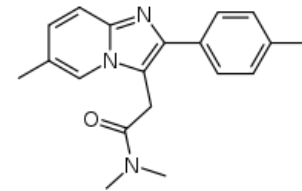
- Neuroleptiques
- Lévodopa et agonistes dopaminergiques

1.4.1.3) Troubles du sommeil (19)(20)

Molécule : ZOLPIDEM

Classe thérapeutique : Hypnotique (Imidazopyridine)

Spécialité : STILNOX®



Indications :

- Insomnie

Posologie :

- Adulte : 5 à 10 mg au coucher

Contre-indications :

- Enfants
- Insuffisance respiratoire ou hépatique sévère, apnée du sommeil
- Myasthénie
- Hypersensibilité au Zolpidem

Effets indésirables :

- Sensations vertigineuses, somnolence diurne, céphalées, nausées et vomissements, asthénie
- Dépendance à l'arrêt brutal : anxiété, insomnie, tremblement, crampe, nausée...

Précaution d'emploi :

- Altération de la vigilance : attention aux activités nécessitant une grande concentration.

Interactions déconseillées :

- Alcool et autres déprimeurs du système nerveux central.

Le Zolpidem dans le mal aigu des montagnes :

Une étude sur l'utilisation du Zolpidem lors d'insomnies dans les pathologies de haute altitude(20) a démontré qu'il avait une action positive sur le sommeil (sommeil efficace augmenté) sans avoir d'effet délétère sur la respiration, l'attention ou l'humeur. L'utilisation peut donc se faire sans risque et la $\frac{1}{2}$ vie courte (2,4 heures) permet de ne pas avoir d'effet résiduel d'hypnotique au petit matin. Cependant, l'utilisation d'hypnotiques en haute altitude devrait être réservée aux personnes souffrant de troubles du sommeil sévères(21).

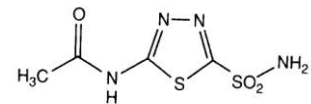
1.4.2) Mal Aigu des Montagnes sévère et Œdème Cérébral de Haute Altitude

Les traitements décrits dans la partie 2.4.1) peuvent aussi être utilisés pour ces pathologies.

1.4.2.1) Acétazolamide (DIAMOX®)(17)(19)(18)

Molécule : ACETAZOLAMIDE

Classe thérapeutique : Inhibiteur de l'anhydrase carbonique



Spécialité : DIAMOX® forme orale ou injectable IV/IM

Indications :

- Prévention du MAM et de l'OCHA
 - Montée rapide (avion)
 - Gain rapide entre 2 nuits (1000 mètres)
 - Antécédents MAM
- Traitement du MAM et de l'OCHA
- Hypercapnie
- Œdèmes cérébraux post-traumatiques (IV)
- Glaucome chronique non contrôlé par collyre anti-glaucomateux

Posologie :

- Traitement :
 - Adulte : 250 mg PO/IV/IM à renouveler 8 h plus tard
 - Enfant : 2,5 mg/kg à renouveler toutes les 12 h
- Prévention :
 - Adulte : 125 à 250 mg/24 h PO, à commencer 2 jours avant l'ascension
 - Enfant : 5 à 10 mg/kg/24 h

Contre-indications :

- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| - Allergie aux sulfamides | - Hyperphosphorémie |
| - Insuffisance rénale | - Grossesse |
| - Insuffisance hépatique | - Acidose métabolique |
| - Hypercalcémie | - ATCD colite néphrétique |

Effets indésirables :

- Hypokaliémie avec acidose métabolique, lithiase urinaire, asthénie, somnolence, troubles digestifs...
- Réactions d'intolérance aux sulfamides : paresthésie lèvres et mains, éruptions cutanées, troubles hématologiques (thrombopénie, agranulocytose, aplasie)
- Modification du goût des boissons gazeuses

Précaution d'emploi :

- Surveillance kaliémie et apport potassium si besoin (KALEORID®) car fuite de potassium due au mécanisme d'action.
- Majorer les apports hydriques car action diurétique

Interactions déconseillées :

- Lithium
- Médicaments torsadogènes (Amiodarone, Anti-arythmiques, Sotalol, Vincamine, Erythromycine)

Associations à surveiller :

- | | |
|---------------------------------|-----------------|
| - Biguanides et antidiabétiques | - Médicaments |
| - AINS | hypokaliémiants |
| - Digitaliques | - Tétracyclines |

Mécanisme d'action (22) :

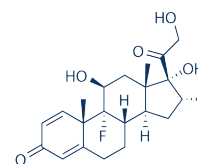
- L'inhibition de l'anhydrase carbonique⁴ entraîne une inhibition de la formation de bicarbonate et donc une acidose. Cette acidose permet l'augmentation de la sensibilité aux chémorécepteurs, ce qui favorise l'hyperventilation et diminue la vasoconstriction hypoxique (en augmentant le débit sanguin).
- L'action diurétique (mécanisme d'action secondaire) permet une diminution de liquide, soit une diminution de l'œdème et donc de la pression intracrânienne. Cela permet une amélioration de l'état de MAM et d'OCHA.

⁴ Inhibition de la réaction : $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \Leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$

1.4.2.2) Dexaméthasone et autres corticoïdes de synthèse(17)(13)(18)(19)

Molécule : DEXAMETHASONE

Classe thérapeutique : Corticoïde de synthèse



Spécialités : DEXAMETHASONE® IV/IM, DECTANCYL® PO, NEODEX® PO

Indications :

- Traitement du MAM et de l'OCHA

Posologie :

- Traitement :
 - Adulte : 8 mg PO/IV/IM puis 4 mg toutes les 6 heures
 - Enfant : 0,15 mg/kg toutes les 6 heures
- Prévention :
 - Adulte : 2 mg toutes les 6 heures ou 4 mg toutes les 12 h, à commencer deux jours avant le départ et à arrêter 2 jours après avoir atteint l'altitude maximale.

Contre-indications :

Pas de contre-indication absolue dans le cas de MAM ou OCHA car rapport bénéfique/risque très important.

Effets indésirables :

- Ceux des corticoïdes en général : changement d'humeur, hyperglycémie, hyperkaliémie, troubles digestifs...
- Effet rebond possible à l'arrêt.

Mécanisme d'action(17)(23) :

- Effets anti-inflammatoire et anti-œdémateux : diminution du volume sanguin cérébral
- Changement de perméabilité capillaire et relâchement de cytokine (mécanisme non connu).

Effet observé : Amélioration nette observée en 2 heures et jusqu'à 12 heures suivant l'administration. La co-administration avec l'Acétazolamide a prouvé un gain d'efficacité par rapport aux deux traitements administrés séparément.

1.4.3) Œdème pulmonaire de haute altitude

Les traitements vus dans les parties 1.4.1) et 1.4.2) peuvent aussi être utilisés pour cette pathologie.

1.4.3.1) Nifédipine (8)(18)(19)

Molécule : NIFEDIPINE

Classe thérapeutique : Inhibiteur calcique

Spécialités : ADALATE®, ADALATE LP®, CHRONADALATE LP®

Indications :

- Prévention de l'OPHA
- Traitement de l'OPHA

Posologie :

- Traitement (adulte) : 10 mg sublingual, à répéter 15 minutes après si pas d'amélioration + 20 mg LP toutes les 6 heures
Remarque : si le patient est comateux, le casser et lui mettre dans la bouche
- Prévention (adulte) : 10 mg PO toutes les 4 heures à commencer le jour du départ, jusqu'à 2 jours après avoir atteint l'altitude maximale.

Contre-indications :

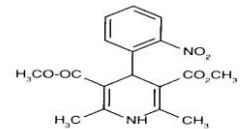
- Angor instable ou IDM datant de moins de 1 an
- Grossesse et allaitement
- Hypersensibilité à la Nifédipine

Effets indésirables :

- Hypotension
- Tachycardie réflexe

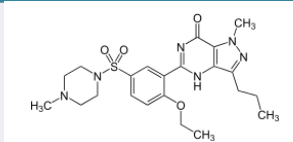
Mécanisme d'action :

La Nifédipine crée une vasodilatation pulmonaire qui entraîne une diminution de l'hypertension artérielle pulmonaire. On observe alors une amélioration de la SaO₂ donc une amélioration des symptômes de l'OPHA.

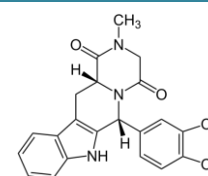


1.4.3.2) Inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) : Sildénafil, Tadalafil (19)

Molécule : **SILDÉNAFIL**



TADALAFIL



Classe thérapeutique : Inhibiteur de la phosphodiesterase 5

Spécialités : REVATIO®, VIAGRA®, ADCIRCA®, CIALIS®

Indications :

- Prévention de l'OPHA
 - Traitement de l'OPHA
 - Traitement de l'HTAP
- } Pour les personnes ne tolérant pas la Nifédipine

Posologie (25) :

- Traitement (adulte) : 20 mg toutes les 6 à 8 heures (Sildenafil)
10 mg toutes les 12 heures (Tadalafil)
- Prévention (adulte) : 10 mg toutes les 12 heures (Tadalafil)

Contre-indications :

- Antécédents d'accident récent AVC, IDM, troubles du rythme
- Hypotension (TA < 90/50 mm Hg)
- Insuffisance hépatique sévère (pour Sildenafil)
- Hypersensibilité au produit

Effets indésirables :

- Hypotension
- Céphalées

Interactions médicamenteuses :

- Dérivés nitrés sous toutes les formes
- α -1 bloquant
- Inhibiteurs du cytochrome CYP 3A4

Mécanisme d'action (23)(27) :

Ces molécules vont diminuer l'HTAP en augmentant l'oxygénation cérébrale et en créant une vasodilatation qui favoriserait les échanges gazeux. L'HTAP étant certainement responsable de l'OPHA, les symptômes vont diminuer lors de l'administration de Sildénafil ou Tadalafil. L'avantage de ces molécules réside dans le fait qu'elles n'ont pas d'effet sur la pression artérielle systémique.

1.4.3.3) Salmétérol (19)(18)(27)

Ce traitement est beaucoup moins courant que ceux précédemment cités.

Molécule : SALMETEROL

Classe thérapeutique : β -2 stimulant d'action prolongée

Spécialités : SEREVENT DISKUS®, SEREVENT®

Indications :

- Prévention de l'OPHA
- Traitement de l'OPHA (non démontré)

Posologie :

- Prévention (adulte) : 25 μ g inhalés 2 fois par jour à commencer 2 jours avant le départ, jusqu'à 2 jours après avoir atteint l'altitude maximale.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des composants

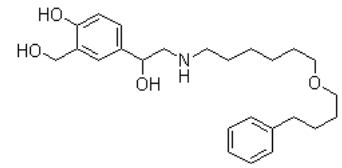
Effets indésirables (faibles) :

- Insomnie
- Anxiété, tremblements

Mécanisme d'action :

Il reposerait sur 2 hypothèses :

- 1) L'activation du transport transépithéliale alvéolaire de sodium, augmentant la clairance de fluide alvéolaire ou donc diminuant la PAP.
- 2) Le blocage des récepteurs β de l'arbre bronchique donc entraînant une relaxation des muscles lisses et une dilatation des voies respiratoires.



Remarques : Les IPD5, ainsi que les β -agonistes (salmétérol) ont un niveau de recommandation beaucoup plus faible que la dexaméthasone. Ils sont de grade 2C, soit de faible recommandation, de faible niveau de preuve et la balance bénéfice/risques est faible(28).

1.4.4) Autres traitements

D'autres traitements ont pu être évoqués à travers différents écrits, mais n'ont pas acquis un niveau de preuve suffisant pour être inscrits dans les recommandations :

- **Bosentan (TRACLEER®)**(8) : Cet antagoniste de l'endothéline pourrait avoir une certaine efficacité dans le traitement de l'OPHA. L'inhibition de l'endothéline entraînerait la baisse des résistances vasculaires pulmonaires en hypoxie et permettrait l'amélioration des performances physiques. L'efficacité de ce médicament n'a pas été à ce jour encore évaluée.
- **Gingko Biloba** : plante antioxydante qui pourrait modifier la réponse ventilatoire hypoxique à une posologie de 120 mg PO en prévention. Les effets indésirables seraient de possibles céphalées et des saignements rares.
- **Erythroxylum Coca** : traitement homéopathique. Aucun niveau de preuve.
- **Théophylline**(25)(23) : Des doses de 375 mg PO 2 fois par jour pourraient avoir un rôle bénéfique dans la prévention du MAM. Le mécanisme d'action résiderait dans une diminution de la respiration périodique et une diminution de la perméabilité cérébrale, pulmonaire et de la Pression Artérielle Pulmonaire.

1.5) Stratégies de prise en charge

1.5.1) Mal aigu des montagnes

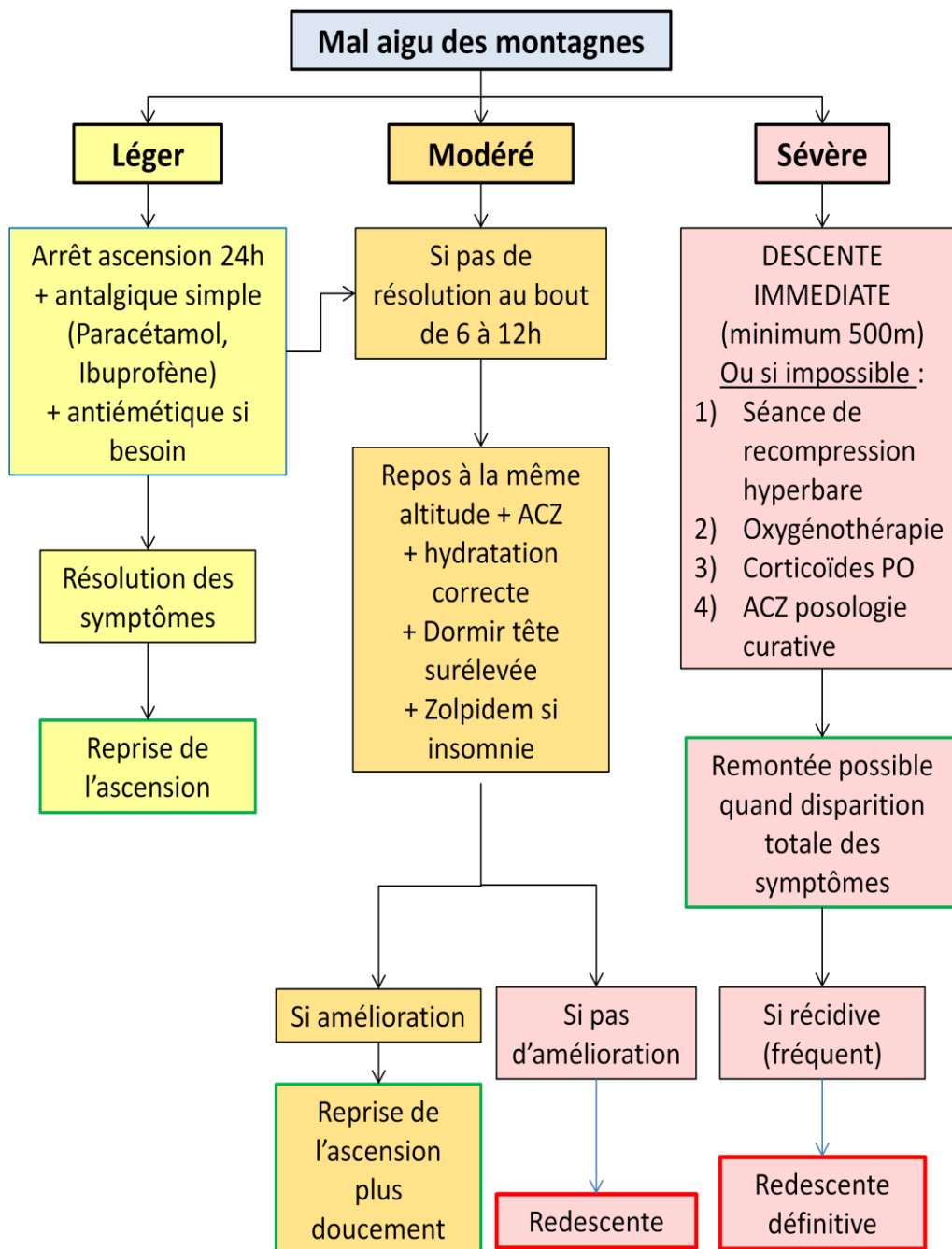


Figure N°4 : Schéma décisionnel pour la prise en charge du mal aigu des montagnes, réalisé d'après (1)(17).

1.5.2) L'œdème cérébral de haute altitude

L'œdème cérébral de haute altitude doit impérativement être pris en charge immédiatement, et la **redescente doit être la priorité**. Aucune autre thérapie ne doit être envisagée en premier si la redescente est possible.

Dans le cas où celle-ci est impossible, il existe différentes thérapies qui ont été décrites dans les parties ci-dessus.

On peut donc avoir recours à(1):

- ✓ L'utilisation du caisson de recompression hyperbare,
- ✓ L'oxygénothérapie,
- ✓ L'utilisation de corticoïdes le plus tôt possible. La voie injectable est préférée à cause d'éventuels vomissements.
- ✓ L'acétazolamide peut être considéré à dose curative en complément des corticoïdes.

Après la guérison, aucune ascension ne doit être envisagée avant plusieurs semaines.

1.5.3) L'œdème pulmonaire de haute altitude

Tout comme pour l'OCHA, l'OPHA nécessite une **descente immédiate**. Une nette amélioration sera observée après une descente de 500 à 1000 mètres.

Si celle-ci est impossible immédiatement, plusieurs stratégies peuvent se mettre en place(1) :

- ✓ Oxygénothérapie,
- ✓ Caisson de recompression hyperbare,
- ✓ Corticoïdes,
- ✓ Administration de Nifédipine ou de Sildenafil/Tadalafil.

Il est important de garder le patient calme et au chaud car le froid et le stress augmentent la pression artérielle pulmonaire(18).

2) La prévention

2.1) L'acclimatation

2.1.1) Les règles de montée

Afin de permettre une bonne acclimatation lors d'une ascension en haute altitude, il existe **4 règles** importantes à suivre(1) :

1) Ne pas monter trop vite, trop haut :

- À des altitudes supérieures à 3000 mètres, la vitesse d'ascension entre deux nuits consécutives ne doit pas dépasser 300 à 500 mètres.
- Rester une journée à altitude constante tous les 3 ou 4 jours.

2) Monter haut mais dormir bas,

3) Ne pas faire d'effort trop intense en début de séjour,

4) Ne pas rester trop haut trop longtemps.

2.1.2) La pré-acclimatation

Une période de pré-acclimatation (naturelle ou artificielle) peut être bénéfique, à condition qu'il ne se passe que 2 à 3 jours entre la pré-acclimatation et l'ascension en altitude.

La **pré-acclimatation naturelle** consiste à faire quelques ascensions préalables d'une journée à 3000 mètres, à répéter plusieurs fois quelques semaines avant l'expédition.

La **pré-acclimatation artificielle** consiste à s'exposer à une hypoxie simulée au niveau de la mer. Elle peut donner un faux sentiment de sécurité, et les sujets pourraient avoir tendance à faire une ascension plus rapide que s'il n'y avait pas eu d'acclimatation. Ils s'exposent donc plus fortement au MAM et à ses complications.

Pour les individus arrivant à une haute altitude (vers 3500 mètres) en avion ou téléphérique, il est conseillé de rester à l'altitude d'arrivée 2 à 3 jours avant de débiter l'effort physique(1).

2.2) Consultation de médecine de montagne

La consultation de médecine de montagne va avoir pour but d'aiguiller les personnes souhaitant partir en haute altitude. Elle va avoir plusieurs buts :

- Répondre aux questions que se posent les patients sur l'ascension, les précautions à prendre ;
- Rechercher des contre-indications absolues ou relatives pour un séjour en haute altitude ;
- Déterminer si le patient risque de développer une pathologie d'altitude ou non par la recherche de facteurs favorisants, du test à l'hypoxie...;
- Donner des informations sur les règles d'acclimatation et le cas échéant, la prescription d'un traitement pour la prévention du MAM, OCHA et OPHA.

2.2.1) Contre-indications au séjour de haute altitude

Les **contre-indications absolues** à un séjour en haute altitude (>2500 mètres) sont(2) :

- Les cardiopathies non stabilisées ou décompensées (troubles du rythme graves, les cardiopathies cyanogènes, l'hypertension artérielle sévère non contrôlée, les maladies coronariennes non stabilisées)
- L'hypertension artérielle pulmonaire
- L'insuffisance respiratoire chronique
- Les affections psychiatriques graves
- Troubles de la coagulation : drépanocytose, anémie sévère
- Antécédents ischémiques cérébraux
- Artériopathie des membres inférieurs
- Atteintes antérieures et répétées d'OCHA ou d'OPHA

Les **contre-indications relatives** à un séjour en haute altitude (>2500 mètres) sont :

- Grossesse (surtout 3^{ème} trimestre)
- Nouveau-né (< 18 mois)

- Maladies cardiaques stabilisées : maladie coronarienne contrôlée, antécédents d'infarctus, d'angioplastie ou de pontage avec ECG d'effort négatif de moins de 6 mois
- Hypertension artérielle modérée
- Bronchite chronique
- Asthme déclenché par l'effort et le froid
- Antécédents de troubles respiratoires nocturnes
- Épilepsie
- Migraine avec aura
- Antécédents psychiatriques mineurs et prise de psychotropes
- Diabète (surveillance du traitement)
- Insuffisance rénale
- Antécédents isolés d'OCHA ou d'OPHA.

2.2.2) Recherche de facteurs favorisants

Pour pouvoir estimer si un individu va ou non être sujet au MAM et ses complications, il faut rechercher des facteurs de risques :

- Antécédents de MAM, OCHA ou OPHA(13)
- D'autres facteurs de risque vont être recherchés comme(13):
 - l'obésité
 - la présence de migraine
 - les sujets ayant subi une agression telle de la chirurgie ou la radiothérapie et dont la sensibilité aux chémorécepteurs sera diminuée.
 - La trisomie 21.
- Un test de réponse à l'hypoxie peut être effectué pour pouvoir évaluer la réponse ventilatoire à l'hypoxie : une mauvaise réponse ventilatoire à l'hypoxie est un facteur de risque pour développer un MAM. Ce test va être en particulier réalisé dans les conditions suivantes : lors d'antécédents de MAM, OCHA ou OPHA, lorsqu'il s'agit d'un 1^{er} séjour en haute altitude ou pour les personnes ayant un risque plus élevé(8).

2.2.3) Prescription et conseils

Lorsque le médecin responsable de la consultation l'estime, il peut prescrire un traitement préventif pour éviter les pathologies de haute altitude (voir partie I.3 ci-après).

Cette consultation va avoir aussi pour but de faire prendre conscience aux patients désirant se rendre en haute altitude l'importance extrême de **l'acclimatation naturelle et que la prévention médicamenteuse ne remplacera jamais l'acclimatation naturelle.**

2.3) Prévention médicamenteuse

2.3.1) Mal aigu des montagnes et œdème cérébral de haute altitude

2.3.1.1) Acétazolamide

Il peut être prescrit en prévention dans les cas suivants(1) :

- ✓ lorsque le sujet est un mauvais répondeur au test à l'hyposie,
- ✓ lors d'antécédents de MAM,
- ✓ lorsque l'acclimatation est difficilement réalisable (arrivée en avion ou en téléphérique).

La posologie préventive est de 125 mg/24 h le matin et le midi (éviter la prise du soir car l'Acétazolamide est un diurétique), à débiter 2 jours avant le début de l'ascension et jusqu'à l'altitude la plus haute du séjour. Au-delà de 5500 mètres environ, la prophylaxie par l'Acétazolamide n'est plus efficace(11).

Une bonne hydratation va être nécessaire tout le long du traitement.

2.3.1.2) Dexaméthasone

La Dexaméthasone peut être prescrite soit lorsque l'Acétazolamide est contre-indiquée, soit en association avec celle-ci.

La posologie est de 4 mg toutes les 8 heures, et le traitement ne doit pas dépasser une dizaine de jours.

2.3.2) Œdème pulmonaire de haute altitude

2.3.2.1) Dexaméthasone

La Dexaméthasone peut être prescrite à la posologie de 4 mg toutes les 6 heures, pour la prévention de l'OPHA mais aussi pour l'amélioration des capacités physiques(1)(7)(28).

2.3.2.2) Nifédipine

La Nifédipine est utilisée dans la prévention de l'OPHA (niveau 1A des recommandations) pour les individus susceptibles à l'OPHA. La posologie est de 2 fois 30 mg ou 3 fois 20 mg par jour sous forme retard, à commencer la veille du départ et jusqu'à 5 jours après avoir atteint l'altitude maximale(7)(28).

Attention, la prescription de Nifédipine dans la prévention de l'OPHA ne doit pas devenir systématique.

2.3.2.3) Salmétérol

Le Salmétérol pourrait être utile dans la prévention de l'OPHA (grade peu élevé de recommandation). La posologie serait de 2 fois 125 µg par jour(7)(28).

2.3.2.4) Sildenafil / Tadalafil

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 sont en cours d'évaluation pour la prévention de l'OPHA (grade peu élevé de recommandation). Les posologies nécessaires seraient de 3 fois 50 mg/jour pour le Sildénafil et de 2 fois 10 mg/jour pour le Tadalafil(7)(28).

2.4) Règles hygiéno-diététiques

Quelques règles hygiéno-diététiques vont favoriser l'acclimatation(7) :

- Une hydratation suffisante (les urines doivent rester claires),
- Une alimentation riche en hydrate de carbone (elle va être moins consommatrice d'oxygène que les aliments riches en lipides),
- Une éviction de l'alcool (car il favorise la dépression respiratoire) et de la cigarette (augmentation de la désaturation de l'hémoglobine).
- Une bonne condition physique : elle ne protégera pas contre le mal aigu des montagnes ou ses complications. Cependant, elle réduit l'impact de l'effort sur les symptômes du MAM et diminue le coût énergétique relatif à l'effort(7).

**PARTIE III : Analyse des associations
médicamenteuses : Étude réalisée au refuge
du Goûter et au refuge des Cosmiques –
Mont-Blanc, juillet-septembre 2013.**

1) Présentation de l'étude

1.1) Objectif

Une étude observationnelle a été mise en place afin de déterminer les pratiques médicamenteuses chez les individus désirant gravir le Mont-Blanc. Cette étude consistait à recueillir l'urine dans les urinoirs du refuge des Cosmiques et celui du Goûter (Mont-Blanc) entre juillet et septembre 2013.

1.2) Lieu et date

1.2.1) Date

Les recueils d'échantillons de cette étude ont eu lieu de juillet à septembre 2013, les analyses biologiques ont commencé à partir d'octobre 2013.

1.2.2) Lieu

Les recueils d'échantillons urinaires se sont déroulés d'une part dans le refuge des Cosmiques (3615m), 74400 Chamonix Mont-Blanc, France, propriété de la Compagnie des Guides de Chamonix, et d'autre part dans le refuge du Goûter (3845m), 74170 Saint-Gervais-les-Bains, France, propriété de la Fédération Française des Clubs Alpains et de Montagne. Ces deux refuges sont situés sur les deux voies d'accès privilégié pour gravir le Mont-Blanc.

1.2.3) Accès aux refuges (cf. ANNEXE 4)

1.2.3.1) Refuge du Goûter

L'accès au refuge du Goûter s'effectue le premier jour en empruntant le tramway du Mont-blanc : départ de Saint-Gervais (580 mètres) jusqu'à la Gare du Nid d'Aigle (2372 mètres). Ensuite, une ascension pédestre jusqu'au refuge de la Tête Rousse (3167 mètres) ou le refuge du Goûter (3835 mètres) est nécessaire. L'ascension du Mont-Blanc (4810 mètres) proprement dite démarre le deuxième jour.

L'ascension vers le Mont-Blanc par le refuge de la Tête Rousse expose généralement à risque de MAM modéré, alors que celle par le refuge du Goûter entraîne un risque de MAM sévère.

1.2.3.2) Refuge des Cosmiques

L'accès au refuge des Cosmiques s'effectue le premier jour par la télécabine du Mont-Blanc (départ de Chamonix 1038 mètres, arrivée à l'Aiguille du Midi 3842 mètres). Puis une descente par l'arête de l'Aiguille du Midi au glacier du Tacul permet l'arrivée au refuge des Cosmiques (3613 mètres). L'ascension du Mont-Blanc (4810 mètres) débute le deuxième jour.

L'ascension du Mont-Blanc par le refuge des Cosmiques expose à un risque de MAM sévère. Ce risque est d'autant plus élevé pour les individus ayant des antécédents de MAM.

1.3) Population étudiée

La population ciblée est exclusivement masculine car les recueils provenaient des urinoirs des refuges. Il s'agit d'alpinistes ayant pour objectif de gravir le Mont-Blanc. Cette étude étant réalisée à l'aveugle, il n'existait aucune procédure d'inclusion.

Un affichage dans les refuges indiquait le déroulement d'une étude basée sur des prélèvements urinaires, mais sans indiquer quel urinoir était concerné.

L'étude a été validée par le Comité d'Éthique des Centres d'Investigation Clinique de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne en janvier 2013 (IRB : 5891 2012-18).

1.4) Système de recueil

Un montage a été réalisé avec un urinoir type bol associé à un système de recueil automatisé.

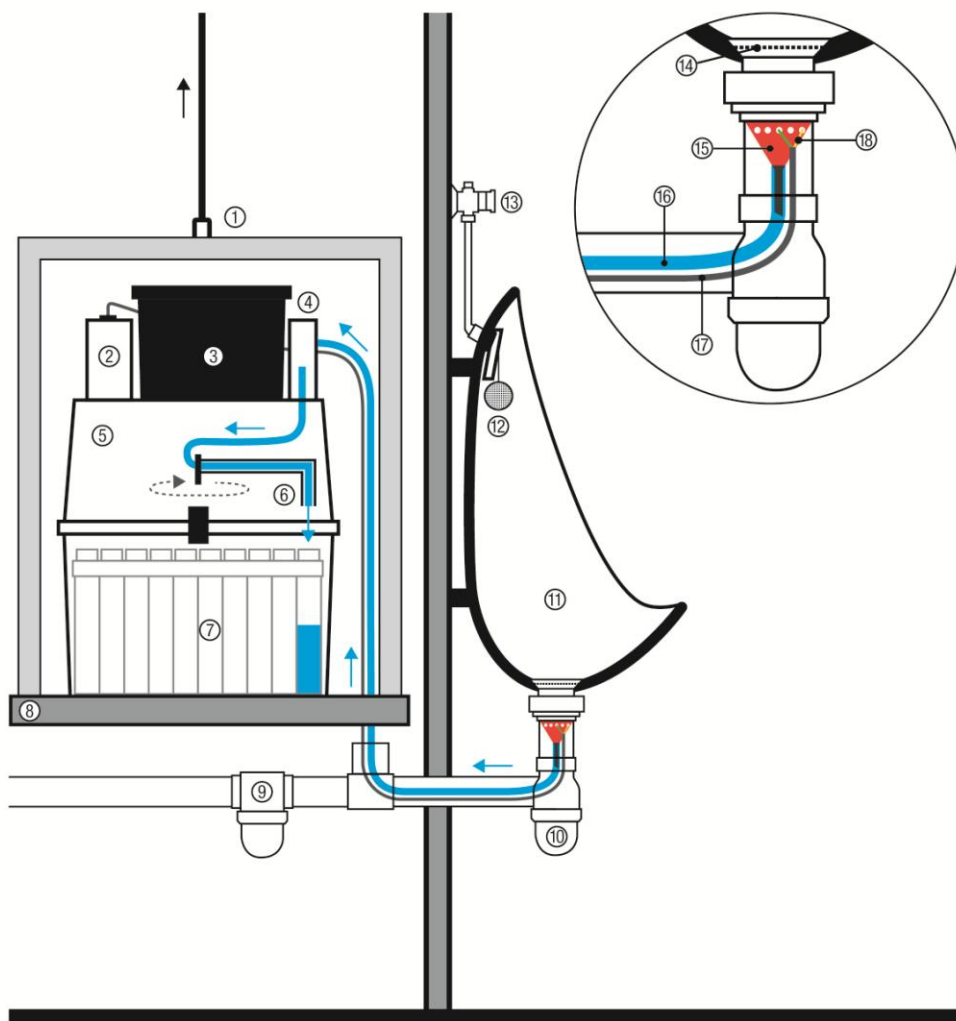


Figure N°5 : Schéma du système automatique de recueil d'urine.

Légende : ① Caisson amovible insonorisé avec système de palan ; ② Batterie ; ③ Moteur, régulateur et logiciel ; ④ Pompe ; ⑤ Capot de l'échantillonneur ; ⑥ Bras rotatif de l'échantillonneur ; ⑦ Système multi-collecteur (24x100 ml) ; ⑧ Support fixe insonorisé ; ⑨ Siphon de passage ; ⑩ Siphon modifié ; ⑪ Urinoir ; ⑫ Panier contenant les pastilles de sels ; ⑬ Chasse d'eau manuelle ; ⑭ Filtre ; ⑮ Entonnoir (avec trous) ; ⑯ Tuyau d'échantillonnage ; ⑰ Fils étanches ; ⑱ Détecteurs de liquides, composé de 2 fils isolés qui entrent dans l'entonnoir par les trous. Les extrémités dénudées des fils (1 cm) sont positionnées horizontalement à l'intérieur de l'entonnoir sans se toucher.

(Source : à paraître dans l'article « Drug use prevalence assessed by automated urine collection: a study on the Mont Blanc climbers », P. ROBACH et al., 2015)

Le système de recueil était composé de :

1) Un échantillonneur portable (② à ⑦) PONSEL ISCO 3700 compact® (PONSEL Mesure, CAUDAN France), installé à proximité de l'urinoir (⑪), contenant :

- 1 cassette interchangeable de 24 flacons plastiques de 500 ml (⑦),
- Un capteur de surverse (⑱) (PONSEL Mesure, CAUDAN, France) permettant la détection de liquide par conductivité électrique (seuil de détection 25 +/- 10 µS/cm)

2) Un tuyau (⑯) raccordant l'échantillonneur à l'entonnoir (⑮) dans le siphon d'évacuation de l'urinoir. La partie haute de l'entonnoir était percée pour l'évacuation du surplus d'urine (par les voies normales d'évacuation).

L'eau de chasse était alimentée par un circuit d'eau potable pour éviter les contaminations : cela était déjà le cas pour le refuge des Cosmiques, mais des modifications ont été mises en place au refuge du Goûter (eau potable dérivée de l'eau de fonte glaciaire). L'eau de fonte n'étant pas détectée par le système car sa conductivité électrique est inférieure au seuil de détection, des pastilles de sels (⑫) seront utilisées afin de permettre la détection.

Un isolant phonique (①, ⑧) Soni Composite® 52 mm (Soniflex, Freiburg Allemagne) a dû être ajouté afin de masquer le bruit de l'échantillonneur bruyant.

L'installation était invisible pour les utilisateurs des urinoirs. Au refuge des Cosmiques, le système était installé dans un cabinet de toilette adjacent à l'urinoir équipé. Il était accessible à toute heure. Au refuge du Goûter, le système était installé dans une gaine adjacente à l'urinoir équipé (accessible uniquement par les gardiens du refuge). L'accès à ces toilettes se situait entre 2 h et 3 h 30 du matin, puis de 7 h à 22 h.

1.5) Méthode de recueil

La veille des prélèvements, l'échantillonneur était préparé avec ses 24 flacons vides et propres (numérotation du 1^{er} flacon pour repère). L'échantillonneur était programmé afin de démarrer à 00 h 30 pour le refuge des Comiques et 2 h 00 pour le refuge du Goûter.

Le déclenchement d'un prélèvement se faisait par la détection de liquide dans l'entonnoir par le capteur de surverse. Ensuite, 4 phases suivaient :

- 1) Détection du liquide (contact entre 2 fils, 2 à 3 secondes),
- 2) Pré-purge (4 secondes),
- 3) Aspiration d'un volume de 200 ml (au-delà, évacuation par le circuit normal de chasse),
- 4) Post-purge.

Ensuite, le système passait au flacon suivant. Une phase sèche de 4 secondes était nécessaire pour la détection de l'échantillon suivant. Le programme s'arrêtait après le recueil du 24^{ème} échantillon.

1.6) Analyse des recueils

Les échantillons étaient ensuite stockés dans un congélateur avant d'être hélicoptérés dans les locaux de l'École Nationale de Ski et d'Alpinisme de Chamonix et remis au congélateur (sans passer par une phase de décongélation).

À la fin de tous les recueils, les échantillons ont été décongelés et classés comme suit :

- Inférieur à 15 ml : échantillon non analysé
- De 15 à 40 ml : 1 tube a été envoyé à l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD, Paris)
- Plus de 40 ml : l'échantillon a été divisé en 2 tubes. Le premier est envoyé à l'AFLD, l'autre à la Fédération Médico-Sportive Italienne (FMSI, Rome, Italie).

L'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD, Paris, France) a recherché des molécules considérées comme des substances interdites dans la liste des interactions 2014 selon l'Agence Mondiale Antidopage (sauf l'éthanol, les facteurs peptidiques, les hormones de croissance et apparentés).

La recherche par chromatographie liquide couplée par une spectrométrie de masse en détection MRM (Multiple Reaction Monitoring), sur analyseur Acquity® et Xevo® (WATERS Corp. Milford, Massachusetts, États-Unis) a permis de rechercher les substances suivantes : les anabolisants, les diurétiques, le fentanyl, les corticoïdes, les bêtabloquants, la caféine, la benzoylecgonine, l'éphédrine et ses dérivés.

La recherche par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse en détection MRM, sur analyseurs GC-7890a® et MS-TQ7000b® (AGILENT TECHNOLOGIES, Santa Clara, Californie, États-Unis) a permis la mise en évidence des substances suivantes : le tramadol, la codéine, les morphiniques, les cannabinoïdes et le salbutamol.

La Fédération Médico-Sportive Italienne (FMSI, Rome, Italie) a recherché des molécules contenant des benzodiazépines, des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (Zolpidem, Zopiclone), les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (tadalafil, sildénafil, vardénafil). La méthode utilisée était la chromatographie liquide en phase inverse couplée à une spectrométrie de masse en triple quadripôle, sur analyseur Supelco Ascentis® C18 Columns (SIGMA-ALDRICH, Saint-Louis, Missouri, États-Unis).

Concernant les contaminations, lorsqu'une substance est retrouvée dans deux échantillons directement consécutifs avec un rapport de contamination R supérieur à

$$1 \text{ avec } R = \frac{\text{Concentration du toxique dans l'urine contaminée}}{\text{Concentration du toxique dans l'urine contaminante}}, \text{ alors}$$

l'échantillon suivant est considéré comme contaminé. Seul le 1^{er} échantillon sera considéré comme positif à la substance. Les suivants seront exclus.

1.7) Financement

Cette étude reçut le soutien financier de l'AFLD, la FMSI, la Fondation Petzl et le Club Alpin Français.



2) Les associations médicamenteuses

2.1) Présentation des résultats

Rappelons que cette étude a été réalisée en juillet-août 2013, dans les refuges du Goûter et des Cosmiques, où dorment la majorité des personnes souhaitant gravir le Mont-Blanc.

Les résultats de cette étude ont été une première fois analysés dans le cadre de la thèse de médecine de Gilles TREBES. Les analyses réalisées dans cette thèse ne concernaient que les résultats du refuge du Goûter, et ont montré que « la plupart [des échantillons] contenaient des molécules pour la prévention ou le traitement du mal aigu des montagnes ou des traitements de pathologies chroniques ou communes ». D'autre part, « parmi les échantillons positifs 8,4 % étaient considérés comme révélateurs de conduite dopante (Nicéthamide, Cocaïne), 29,9 % comme douteux et 61,7 % révélateurs d'un traitement adapté »(29).

Mon travail fait suite à ces analyses, en se concentrant plus précisément sur l'analyse des interactions médicamenteuses retrouvées lors de cette étude. En effet, il a été rapporté un certain nombre d'échantillons présentant plusieurs molécules, et la question de l'effet de ces associations médicamenteuses sur l'organisme en altitude a été soulevée.

L'étude observationnelle menée aux refuges a montré que de nombreux alpinistes se médicamentent en altitude.

En effet, au refuge du Goûter, sur les 274 échantillons, **30,7 %** se sont révélés **positifs** à au moins une substance, et au refuge des Cosmiques, **26,3 %** des échantillons étaient **positifs** sur les 156 échantillons.

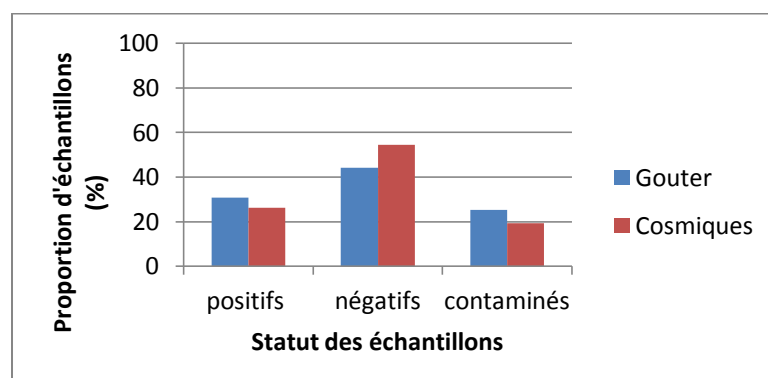


Figure N°6 : Statuts des échantillons aux refuges du Goûter et des Cosmiques

Parmi ces substances révélées positives, de nombreuses **classes médicamenteuses** ont été retrouvées.

Les diurétiques sont les plus fréquents, le DIAMOX® en tête. Nous pouvons aussi observer que les hypnotiques occupent une place très importante dans la médication en haute altitude (12,7 % au Goûter et 13,3 % aux Cosmiques). De nombreuses autres classes thérapeutiques ou chimiques sont également présentes comme les anxiolytiques, les stimulants, les corticoïdes, les cannabinoïdes, les antalgiques, les agents anabolisants, les bêtabloquants, les modulateurs hormonaux, et les psychotropes. Il est surprenant de constater qu'aucun échantillon ne contient de salmétérol ou un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (alors que ce sont des molécules qui apparaissent dans les recommandations concernant le traitement et la prévention du MAM(28)).

Voici la répartition des classes médicamenteuses :

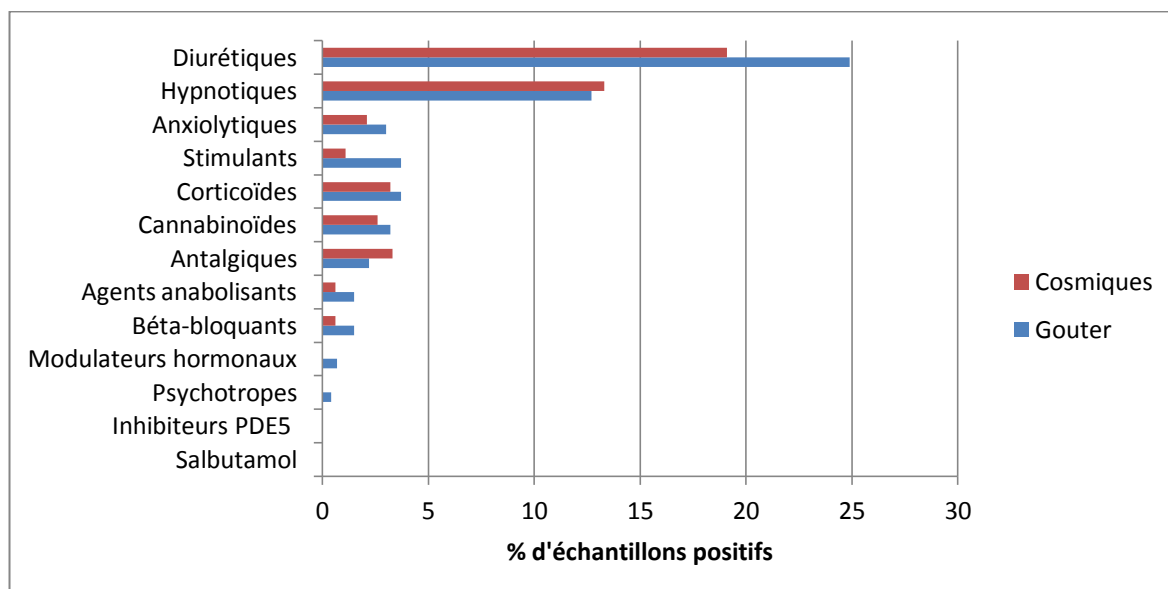


Figure N°7 : Classes médicamenteuses retrouvées aux refuges du Goûter et des Cosmiques en pourcentage d'échantillons positifs.

Les **associations médicamenteuses** ont été analysées en partie III. 35 cas d'associations (22 au refuge du Goûter et 13 au refuge des Cosmiques) ont pu être mis en évidence avec 20 types d'associations médicamenteuses différentes impliquant 22 principes actifs différents. Parmi ces 20 associations différentes, 11 contenaient des interactions médicamenteuses associées à différents niveaux de précaution (4 « précautions d'emploi » et 11 « contre-indications »).

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

							GOUTER	COSMIQUE	TOT
1	ACZ	hydrochlorothiazide					2	2	4
2	ACZ	zolpidem					5	3	8
3	ACZ	zolpidem	bisoprolol				0	1	1
4	ACZ	béthamétasone					3	0	3
5	ACZ	prednisone					3	1	4
6	ACZ	méthylprednisone					0	1	1
7	ACZ	métoprolol					1	0	1
8	ACZ	T/E					1	0	1
9	ACZ	zopiclone					0	1	1
10	ACZ	BZE	Pseudo éphédrine				1	0	1
11	ACZ	codéine	hydrocodone				1	0	1
12	zolpidem	caféine					1	0	1
13	zolpidem	prednisone					1	0	1
14	zolpidem	THC					0	1	1
15	zolpidem	zaleplon					0	1	1
16	zolpidem	codéine					0	1	1
17	zolpidem	dihydrobupropion					1	0	1
18	hydrochlorothiazide	prednisone	BZE				1	0	1
19	prednisone	THC					0	1	1
20	tamoxifène	anastrozole	caféine	lorazepam	méthadone	T/E	1	0	1

Total		22	13	35
%		8	8,3	8,15

Tableau N°5 : Tableau regroupant les associations médicamenteuses identifiées.
 (ACZ : acétazolamide, T/E : testostérone/épitestostérone, BZE : benzoylécgonine,
 THC : tetrahydrocannabinol)

- Concernant les résultats au refuge du **Goûter**, nous avons pu observer 22 cas d'associations médicamenteuses sur les 274 recueils effectués : cela représente **8 % des cas**.
- Concernant le refuge des **Cosmiques**, nous avons pu observer 13 cas d'associations médicamenteuses sur les 156 recueils effectués : cela représente **8,3 % des cas**.

Sur les deux refuges, nous pouvons donc observer **8,15 %** de cas d'associations : ce pourcentage démontre une part non négligeable de personnes associant plusieurs traitements en haute altitude.

Remarque : Pour le refuge des Cosmiques, il existait deux autres associations médicamenteuses qui n'ont pas été prises en compte, car les recueils ont été effectués en journée (au-delà de 4 h 30 du matin). En effet, ces recueils correspondent à des alpinistes n'effectuant pas l'ascension du Mont-Blanc car cette course nécessite un réveil autour de 1h pour un départ entre 2 h et 3 h 30 du matin.

2.2) Origine des associations médicamenteuses

Ces associations pourraient être dues :

- à la prise en charge de pathologies chroniques des alpinistes (indépendant du MAM),
- à ces traitements chroniques associés à un traitement préventif pour le MAM,
- aux associations médicamenteuses dans le cas de la prévention ou du traitement du MAM.

Même en analysant chaque principe actif, il est difficile de déterminer si les traitements associés sont liés à la prévention ou au traitement du MAM, ou bien à une conduite dopante.

En effet, l'acétazolamide (74 % des cas d'associations médicamenteuses), zolpidem/zaleplon/zopiclone (40 % des cas) et les corticoïdes (31 % des cas) ont notamment pour indication la **prévention ou le traitement du MAM**.

Remarque : Concernant le **zolpidem**, il est assez difficile d'estimer si la prise est liée au traitement chronique ou à la prévention des troubles du sommeil liés à l'altitude. Une étude(30) de cohorte a montré que la consommation française masculine de benzodiazépine s'élevait à 5,2 %. Or nous avons retrouvé dans l'étude que 10,2 % des alpinistes se médicamentant prenaient du zolpidem. Même si une certaine partie de la prise de zolpidem est liée à un traitement chronique, nous pouvons quand même estimer qu'une partie de cette prise médicamenteuse est effectivement liée à la prévention des troubles du sommeil liés à l'altitude.

Les **produits induisant une conduite dopante**⁵ (testostérone, benzoylecgonine, THC, codéine et ses dérivés, pseudoéphédrine, tamoxifène/anastrozole/morphine et caféine) sont retrouvés dans 29 % des cas d'associations médicamenteuses. L'acétazolamide et les corticoïdes peuvent être aussi considéré comme tels car leurs principes actifs peuvent améliorer les capacités physiques en altitude.

Seuls le bisoprolol, le métoprolol (5 % des cas), le bupropion (3 % des cas) et l'hydrochlorothiazide (14 % des cas) pourraient être liées à des **traitements chroniques**.

Cette analyse reste estimative car le déroulement de l'étude (en aveugle, aucune donnée sur les sujets : ni antécédent médical, ni historique des traitements chroniques) ne permet pas de déterminer précisément si une molécule est utilisée à des fins de conduite dopante, en prévention ou dans le cadre d'un traitement chronique, après ou non une prescription médicale. De plus, si des molécules sont effectivement utilisées à des fins de conduite dopante, aucune donnée ne permet de dire si cette utilisation est liée à l'ascension du Mont-Blanc ou à une consommation régulière (par exemple, l'échantillon contenant testostérone, tamoxifène, anastrozole, méthadone, lorazépam, et caféine fait plutôt penser à une consommation régulière car il s'agit d'un traitement dopant permettant la prise de masse musculaire).

⁵ Voir paragraphe 2.3)

2.3) Un point sur les conduites dopantes dans le cadre de l'alpinisme

Il est important de faire la différence entre le **dopage**, qui fait référence aux sports compétitifs réglementés et la **conduite dopante** dont on parle pour les sports non-compétitif et non soumis aux lois anti-dopages, comme l'alpinisme.

L'Agence Mondiale Anti-dopage (AMA) définit une liste des produits interdits pour les **sports compétitifs** à partir du code mondial anti-dopage. Ce code définit une substance dopante si celle-ci possède deux des trois critères suivants : potentiel d'amélioration ou amélioration de la performance sportive, potentiel induction ou induction d'un risque pour la santé du sportif et contradiction de l'« esprit sportif » (*Code Mondial anti-dopage, article 4.3.1*).

Concernant les **sports amateurs** comme l'alpinisme, on parle plutôt de conduite dopante. En effet, la *Commission interministérielle de Lutte contre les drogues et les conduites additives* définit une conduite dopante « lorsqu'une personne consomme une substance chimique ou un médicament pour affronter un obstacle, réel ou ressenti, ou/et pour améliorer ses performances, qu'elles soient physiques, intellectuelles, artistiques »(31).

2.4) L'Acétazolamide

Dans l'étude réalisée, l'acétazolamide est impliqué dans 74 % des cas d'associations médicamenteuses. En effet, il s'agit du traitement de référence dans la prévention du mal aigu des montagnes. Nous proposons ci-après un point sur les caractéristiques pharmacocinétiques de cette molécule, sur ses contre-indications physiologiques et médicamenteuses, et sur son utilisation lors de l'étude réalisée.

2.4.1) Pharmacocinétique de l'acétazolamide (19)(32)(33)

2.4.1.1) Absorption

L'absorption de l'acétazolamide a lieu au niveau digestif. Elle est rapide (les effets se manifestent environ 1 heure après l'absorption orale et 15 minutes après une administration IV) et presque complète(19)(33).

2.4.1.2) Distribution

L'acétazolamide se lie aux protéines plasmatiques (93 %) mais diffuse rapidement dans les tissus (principalement dans les érythrocytes et les reins). Il ne s'accumule pas dans les tissus(32).

2.4.1.3) Métabolisation

✓ Sous la forme « comprimé », le pic sérique est de 26 µg/ml au bout de 2 heures, la concentration sérique minimale est de 13 µg/ml au bout de 6 heures. Après administration répétée, en 7 jours les concentrations sériques max. se maintiennent au-dessus de 10 µg/ml pendant plus de 12 heures(32).

La demi-vie moyenne sous forme comprimé est de 6,3 heures(19)(32).

✓ Sous forme « intraveineuse » : l'administration de doses comprises entre 5 et 20 mg/kg montre une demi-vie d'élimination plasmatique de 95 minutes(32).

2.4.1.4) Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 5 heures. L'excrétion se produit majoritairement au niveau urinaire et elle est totale au bout de 24 heures sous forme non métabolisée (90 % de la dose absorbée sont excrétés par les urines)(32)(33).

2.4.2) Contre-indications et interactions médicamenteuses de l'acétazolamide

2.4.2.1) Contre-indications physiopathologiques

L'acétazolamide ne doit pas être utilisé dans les cas suivants (19)(32) :

- **Hyponatrémie et hypokaliémie** : le risque de déshydratation et d'hypokaliémie est fortement augmenté, créant fatigue, douleurs musculaires, crampes et complications cardiaques graves.
- **Affection rénale** : l'acétazolamide agissant sur le rein, son utilisation aggraverait l'insuffisance rénale.
- **Affection hépatique grave** : il existe un risque de développement d'encéphalopathie hépatique (facteurs favorisants : déshydratations, déséquilibres hydro-électrolytiques).
- **Insuffisance cortico-surrénalienne** : le développement de celle-ci est favorisé par les déshydratations.
- **Acidose hyperchlorémique** : l'acétazolamide va entraîner une acidose métabolique hyperchlorémique par perte de bicarbonate donc il y a augmentation du risque de soif et de déshydratation, déformations osseuses, paralysie, insuffisance rénale et hypokaliémie.
- **Hypersensibilité connue aux sulfamides ou ses dérivés** : l'acétazolamide est un dérivé sulfonamide. Il y a un risque d'hypersensibilité croisée entre l'acétazolamide, les sulfonamides et les autres dérivés sulfonamides.

2.4.2.2) Interactions médicamenteuses

L'acétazolamide peut interagir avec de nombreuses molécules (19)(32)(34)(35) :

✓ Les **sulfonylurées** (sulfamides hypoglycémiantes), les **anticoagulants oraux**, les **barbituriques** et la toxicité du **méthotrexate** vont voir leur activité augmentée lorsqu'ils sont associés avec l'acétazolamide.

✓ L'association avec l'**acide acétylsalicylique** peut entraîner une acidose métabolique et augmenter la toxicité au niveau du SNC.

✓ L'association avec les **diurétiques** va augmenter le risque d'anomalies électrolytiques et de déshydratation et celle avec les **diurétiques hypokaliémiantes** peut entraîner une augmentation du segment QT.

✓ La **digoxine** associée à l'acétazolamide peut augmenter le risque de bradycardie fonctionnelle.

✓ L'association avec les médicaments **antiépileptiques** peut révéler une ostéomalacie.

✓ L'utilisation **d'antiacides** en même temps que l'acétazolamide peut augmenter le risque de formation de calculs rénaux.

✓ L'acétazolamide diminue les excrétions urinaires des **amphétamines** et de la **quinidine**, le temps d'action et l'ampleur des traitements utilisant ces molécules peuvent donc être augmentés.

✓ La **phénytoïne** (par modification de son métabolisme) et la **carbamazépine** voient leur taux sérique augmenter avec l'utilisation d'acétazolamide, alors que la **primidone** (par diminution de son absorption intestinale) va voir son taux sérique diminuer.

✓ L'effet du traitement au **lithium** peut être diminué lorsqu'il est pris avec l'acétazolamide (par altération de la réabsorption du lithium dans le tubule proximal).

✓ Les doses de **ciclosporine** doivent être augmentées si elles sont prises en même temps que l'acétazolamide.

2.4.3) L'utilisation de l'acétazolamide lors de l'étude réalisée dans les refuges du Goûter et des Cosmiques (Mont-Blanc).

2.4.3.1) Données qualitatives

L'acétazolamide est le traitement de référence en ce qui concerne le mal aigu des montagnes (traitement et prévention).

Lors de l'étude réalisée en juillet et août 2013 aux refuges du Goûter et des Cosmiques (Mont-Blanc), il s'agit de la molécule la plus retrouvée dans les échantillons urinaires prélevés.

En effet, au refuge du Goûter, 53 recueils sur 237 contenaient de l'acétazolamide, soit **22,4 %** et au refuge des Cosmiques, 25 recueils sur 142 en contenaient, soit **17,6 %**.

Au total, 20,6 % des échantillons analysés contenaient de l'acétazolamide. D'autres études(36)(37) ont montré un taux d'utilisation de l'acétazolamide de 25 et

33 % chez les trekkers gravissant respectivement l'Everest et le Kilimandjaro, soit un taux légèrement supérieur à celui retrouvé dans cette étude.

L'acétazolamide (DIAMOX®) est impliqué dans 26 cas d'associations médicamenteuses sur les 35 cas, soit dans 74 % des cas. Cependant, aucune association avec l'acétazolamide n'est considérée comme une contre-indication grave nécessitant l'arrêt du traitement. Les associations sont toutes des précautions d'emploi.

2.4.3.2) Données quantitatives

Lors de l'étude réalisée, les échantillons prélevés ont pu être dosés et des études statistiques ont pu être réalisées pour chaque molécule.

L'AFLD (cf. partie 1.6)) et le FMSI (cf. partie 1.6)) ont analysé les échantillons par une méthode de screening en premier, puis par une méthode de confirmation en second.

Pour des raisons pratiques (recueils trop petits), tous les échantillons analysés par l'AFLD n'ont pas pu être confirmés par la seconde méthode (pour l'acétazolamide, 68 % des échantillons ont été confirmés).

Voici les résultats concernant l'acétazolamide :

	Screening				Confirmation				
	Moyenne (ng/ml)	Écart-type (ng/ml)	Min (ng/ml)	Max (ng/ml)	Taux (%)	Moyenne (ng/ml)	Écart-type (ng/ml)	Min (ng/ml)	Max (ng/ml)
Goûter (n= 237)	5768	8930	11	31250	64	38497	86048	20	491100
Cosmique (n= 142)	12269	32009	14	152820	76	55605	115450	43	362035
Total (n= 379)	7852	19558	11	152820	68	44630	96857	20	491100

Tableau N°6 : Tableau regroupant les moyennes, écart-type, minimum et maximum de l'acétazolamide

Concernant ces résultats, le taux résiduel urinaire d'acétazolamide est difficile à analyser car deux variables nous sont inconnues : la quantité prise et le temps écoulé entre la prise et le recueil. Les résultats statistiques ne nous renseignent pas sur la quantité absorbée.

Nous pouvons tout de même remarquer que l'écart-type est très élevé. Cela illustre le fait que les valeurs sont très dispersées.

Une des données que nous pouvons tout de même analyser est la valeur maximale retrouvée dans les recueils. Nous pouvons estimer que celle-ci reflète une quantité prise bien au-delà de la posologie habituelle.

En effet, certaines études réalisées précédemment ont permis de déterminer l'évolution du taux urinaire d'acétazolamide après l'administration d'une dose unique de 250 mg(38)(39).

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Temps après la prise (h)	Concentration urinaire (ng/ml)	Source
8	78 000 +/- 1000	(39)
16	15 100 +/- 200	(38)
24	41 200 +/- 800	(39)
32	6 900 +/- 200	(38)
44	4 300 +/- 200	(38)
48	5 600 +/- 200	(39)

D'après nos données, la quantité maximale moyenne est de 491100 ng/ml, ce qui représente 6 fois la valeur attendue après 8 heures pour une prise unique de 250mg d'acétazolamide (la posologie maximale est de 1 gramme par jour soit 4 comprimés).

La première hypothèse est que, même si le recueil a été effectué dans un laps de temps inférieur à 8 heures après la prise de la dose et que l'individu a pris des doses répétées, la quantité retrouvée dans les urines paraît très élevée et l'individu a certainement ingéré une dose d'acétazolamide bien supérieure à celle recommandée.

La deuxième hypothèse est que l'individu en question avait une fonction rénale très altérée, peut-être même aggravée par l'altitude, et que la dose ingérée n'était pas si importante.

La troisième hypothèse est que l'individu avait une fonction rénale moyennement altérée et qu'il a pris une dose d'acétazolamide normale.

2.5) Analyse des associations médicamenteuses

L'analyse des interactions médicamenteuses (cf. ANNEXE 5) de cette étude a permis de mettre en évidence 11 interactions médicamenteuses de différents niveaux sur les 20 associations recensées :

- 4 sont des « précautions d'emploi »
- 7 sont des « contre-indications »

Les différentes interactions peuvent être classées par effets produits sur l'organisme. Ainsi, quatre types d'effets indésirables ont été retenus : les troubles hydro-électrolytiques, les troubles cardio-vasculaires, les troubles respiratoires et les troubles de la vigilance.

2.5.1) Les troubles hydro-électrolytiques

Les troubles hydro-électrolytiques concernent les associations avec les diurétiques (acétazolamide et hydrochlorothiazide). En effet, l'acétazolamide étant un diurétique, il favorise l'élimination urinaire du potassium. Son association avec une autre molécule hypokaliémiant entraîne une fuite importante de potassium. L'hypokaliémie peut être asymptomatique mais peut aussi se traduire par une faiblesse musculaire, des crampes, des nausées, des vomissements, une hypotension orthostatique, une difficulté de concentration et une torsade de pointe(40).

Ces effets de l'hypokaliémie vont être particulièrement difficiles à repérer en haute altitude car les symptômes comme les crampes et faiblesses musculaires peuvent être confondues avec les crampes et courbatures consécutives à l'effort fourni, les nausées et vomissements avec un début de MAM.

Les difficultés de concentration peuvent quant à elles poser problème, car l'ascension du Mont-Blanc nécessite toute l'attention possible.

2.5.1.1) Association de deux diurétiques

Association N°1 : Précaution d'emploi

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Hydrochlorothiazide	Diurétique : diurétique thiazidique	Inhibition de la réabsorption du NaCl par compétition avec le site Cl du co-transporteur

L'association de ces deux diurétiques entraîne une perte d'eau importante, créant une **déshydratation**. Celle-ci s'ajoute à la déshydratation déjà présente lors du séjour en haute altitude (causée par l'hyperventilation, la transpiration, l'air sec)(1).

L'utilisation de l'**hydrochlorothiazide** dans cette interaction pose question. En effet, l'hydrochlorothiazide peut être soit utilisé en traitement chronique d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque, soit à des fins abusives afin de diluer les urines et permettre de masquer une substance que l'on ne souhaite pas décelable(41). La deuxième hypothèse reste cependant beaucoup plus improbable que la première.

La conduite à tenir face à ce type d'interaction est de maintenir un taux d'hydratation nécessaire : les urines doivent toujours rester claires.

2.5.1.2) Association d'un diurétique et d'un corticoïde de synthèse

Association N°5 : Précaution d'emploi

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive

Association N°6 : Précaution d'emploi

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Méthylprednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive

Les associations N°5 et N°6 associent l'**acétazolamide** avec un corticoïde de synthèse.

Les **corticoïdes de synthèse** sont utilisés dans la prévention et le traitement du MAM et de l'OCHA pour leur effet anti-inflammatoire et anti-œdémateux. Ils peuvent aussi être utilisés afin d'améliorer la performance sportive par l'effet anti-inflammatoire et analgésique (inhibant les douleurs musculaires pendant l'effort) et de diminuer la sensation de fatigue(42).

Cependant, ils ont de nombreux effets indésirables tels que l'hypokaliémie (19). Les effets hypokaliémiant (dus aux effets minéralo-corticoïdes) des corticoïdes de synthèse s'ajoutent à ceux de l'acétazolamide.

La conduite à tenir est la même que pour l'association entre deux diurétiques : maintenir un taux d'hydratation suffisant.

Association N°4

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Bétaméthasone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive

L'association N°4 associe elle aussi l'acétazolamide à un corticoïde de synthèse, la bétaméthasone. Cependant, la bétaméthasone ne présente pas l'effet minéralo-corticoïde (cf. Annexe 6). Les effets hypokaliémiantes des corticoïdes de synthèse étant dus aux propriétés minéralo-corticoïdes, la bétaméthasone n'aurait pas d'effets indésirables hypokaliémiantes.

Remarque : la dexaméthasone est la molécule habituellement utilisée en prévention des pathologies de haute altitude (28), certainement pour son activité minéralo-corticoïde nulle. D'après l'annexe 6, la bétaméthasone a une activité identique à celle de la dexaméthasone.

Association N°18 : Précaution d'emploi

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Hydrochlorothiazide	Diurétique : diurétique thiazidique	Inhibition de la réabsorption du NaCl par compétition avec le site Cl du co-transporteur
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive
Benzoylécgonine	Métabolite de la cocaïne : anesthésique local	Inhibition de la recapture de la dopamine, noradrénaline et sérotonine : action prolongée de la dopamine et augmentation de la sensation de plaisir

L'association entre l'**hydrochlorothiazide** et la **prednisone** entraîne elle-aussi une hypokaliémie par addition des effets hypokaliémies des deux molécules. La conduite à tenir reste la même : maintenir un taux d'hydratation suffisant.

2.5.2) Les troubles cardio-vasculaires

Association N°10 : Contre-indication

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Benzoylécgonine	Anesthésique local (Métabolite de la cocaïne)	Inhibition de la recapture de la dopamine, noradrénaline et sérotonine : action prolongée de la dopamine et augmentation de la sensation de plaisir
Pseudoéphédrine	Vasoconstricteur : sympathomimétique	Action sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergique : effet vasoconstricteur et stimulant (facilite la mise en action et diminue le temps de réaction)

La **benzoylécgonine** est un métabolite de la **cocaïne**, substance stimulante au niveau cérébral. Son activité est due à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, et a pour effet une meilleure acuité mentale, une augmentation de la vigilance et de la mémorisation, un effet défatiguant et une sensation d'invulnérabilité. Elle est utilisée comme substance dopante afin d'améliorer la capacité de concentration et augmenter le sentiment de plaisir(43).

Cette molécule a pour effets secondaires une vasoconstriction brutale et augmentation du risque d'infarctus(24). Ce risque est augmenté par la déshydratation, le froid et l'altitude, soit tous les paramètres réunis lors de l'ascension du Mont-Blanc.

La **pseudoéphédrine** est un vasoconstricteur et un stimulant : elle peut être utilisée comme substance dopante car elle facilite la mise en action et diminue le temps de réaction(44).

Les deux effets vasoconstricteurs de la cocaïne et de la pseudoéphédrine vont s'additionner et entraîner une **augmentation de la pression artérielle**.

Il est difficile de proposer une conduite à tenir car un individu qui prend de la cocaïne et de la pseudoéphédrine s'inscrit déjà dans une démarche de tentative d'amélioration des capacités physiques. Un rôle de prévention anti-dopage concernant la haute altitude peut être mis en place afin de lutter contre ces pratiques.

Association N°20 : Contre-indication

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Tamoxifène	Anticancéreux : antiestrogène	Inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs : inhibition des effets des œstrogènes. Usage détourné : diminution des effets indésirables des anabolisants
Anastrozole	Antioestrogène anticancéreux : inhibiteur de l'aromatase	Inhibition de la transformation des androgènes en œstrogène. Usage détourné : diminution des effets indésirables des anabolisants
Caféine	Stimulant : imidazopyrimidines	Antagoniste des récepteurs à l'adénosine : augmentation de l'activité nerveuse (stimulant SNC, vasoconstriction...)
Lorazepam	Anxiolytique : benzodiazépine	Facilite la transmission gabaergique : action anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédative et hypnotique. Risque de dépendance
Méthadone	Traitement substitutif de la dépendance aux opiacés	Agoniste des récepteurs opiacés μ , ayant les effets des opiacés mais des effets euphorisants faibles. Utilisation sport dopage : effets analgésique diminue les douleurs du sportif.
Testostérone/ Épitestostérone	Stéroïde : androgène	Activation des récepteurs androgènes, conversion de l'œstradiol et activation de certains récepteurs aux œstrogènes : développement des organes génitaux et action anabolisante.

La **testostérone** est une substance anabolisante qui favorise la synthèse de myofibrille et qui va donc augmenter la force et la masse musculaire, ainsi que sa capacité à récupérer après un effort(45). Les effets indésirables de cette substance sont l'agressivité, les déchirures musculaires, l'apparition de cancer.

Remarque : le rapport testostérone/épitestostérone est utilisé afin de contrôler la présence de testostérone. En effet, l'épitestostérone n'est pas une substance anabolisante par elle-même mais le rapport (normal autour de 1,25) augmente si l'individu prend de la testostérone (seuil de positivité : 4)(46).

Le **tamoxifène** et l'**anastrozole** sont deux molécules anti-estrogènes anticancéreuses utilisées habituellement dans le traitement du cancer du sein. Leurs usages sont détournés dans le but de limiter les effets indésirables des anabolisants comme la testostérone (comme la gynécomastie par exemple)(47).

La **méthadone** est un stupéfiant analgésique qui va être utilisé à des fins de dopage car elle diminue les douleurs dues au sport.

La **méthadone** (à haute dose) et le **tamoxifène** sont deux médicaments torsadogènes et entraînent un risque d'arythmie ventriculaire. Les symptômes d'une torsade de pointe sont des étourdissements, des palpitations, des difficultés respiratoires(19).

La conduite à tenir consiste à ne pas prendre ces deux molécules simultanément.

Dans le cas de cette association, nous sommes clairement face à une conduite dopante. L'utilisation de testostérone, ainsi que les anti-œstrogènes pour diminuer les effets indésirables de la testostérone, la méthadone pour diminuer les douleurs face à l'effort et la caféine comme stimulant démontre que tous ces traitements sont pris dans le but d'améliorer la performance. Cependant, comme il a été supposé dans la partie 2.2), ce type d'associations ne reflète pas vraiment une conduite dopante spécifique aux alpinistes, mais refléterait plutôt la conduite dopante d'une personne ayant pour habitude de prendre ces traitements, et qui a décidé de gravir le Mont-Blanc.

2.5.3) Les troubles respiratoires

L'adaptation en altitude entraîne plusieurs modifications (cf. partie II), en particulier des apnées du sommeil qui peuvent aboutir à une dépression respiratoire, et donc à une hypoxémie accrue.

Certaines associations médicamenteuses créent, elles aussi, des dépressions respiratoires, qui s'ajoutent à l'effet naturel de l'adaptation en altitude.

Le niveau de ce type d'interaction en plaine serait considéré comme « à déconseiller », mais dans les conditions de la haute altitude (dépression respiratoire due à l'altitude), ces interactions sont classées « contre-indiquées ».

Association N°20 : Contre-indication

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Tamoxifène	Anticancéreux : antioestrogène	Inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs : inhibition des effets des œstrogènes. Usage détourné : diminution des effets indésirables des anabolisants
Anastrozole	Antioestrogène anticancéreux : inhibiteur de l'aromatase	Inhibition de la transformation des androgènes en œstrogène. Usage détourné : diminution des effets indésirables des anabolisants
Caféine	Stimulant : imidazopyrimidines	Antagoniste des récepteurs à l'adénosine : augmentation de l'activité nerveuse (stimulant SNC, vasoconstriction...)
Lorazepam	Anxiolytique : benzodiazépine	Facilite la transmission gabaergique : action anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédative et hypnotique. Risque de dépendance
Méthadone	Traitement substitutif de la dépendance aux opiacés	Agoniste des récepteurs opiacés μ , ayant les effets des opiacés mais des effets euphorisants faibles. Utilisation sport dopage : effets analgésique diminue les douleurs du sportif.
Testostérone	Stéroïde : androgène	Activation des récepteurs androgènes, conversion de l'œstradiol et activation de certains récepteurs aux œstrogènes : développement des organes génitaux et action anabolisante.

Il s'agit de la même association médicamenteuse que celle vue précédemment (partie 2.3.4), mais une autre interaction est mise en évidence.

Lorazepam est une benzodiazépine ayant des effets anxiolytique, myorelaxant, anticonvulsivant, sédatif et hypnotique. En cas de surdosage, elle peut entraîner une dépression respiratoire(19).

La **méthadone** est un dérivé opioïde ayant aussi un effet dépresseur respiratoire indésirable(19). L'utilisation simultanée de ces deux molécules peut entraîner une dépression respiratoire par addition des effets.

Association N°11 : Contre-indication

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Codéine	Antitussif + Analgésique : alcaloïde morphinique	Agoniste opioïde du SNC, agoniste des récepteurs morphiniques μ : action analgésique, antitussive, narcotique
Hydrocodone	Alcaloïde morphinique : opiacée	Agoniste opioïde du SNC, agoniste des récepteurs morphiniques μ : action analgésique, antitussive, narcotique

La **codéine** est un opiacée antitussif ayant un effet analgésique 5 à 10 fois inférieur à celui de la morphine. Il est peu toxicomanogène mais peut être détourné à très haute dose pour avoir des effets similaires à l'héroïne (médicament en vente libre)(19).

L'**hydrocodone** (VICODIN®, USA) est un dérivé opioïde utilisé initialement dans le traitement de la douleur. Il crée de fortes dépendances(48).

La **codéine** ainsi que l'**hydrocodone** (dérivé de la codéine) sont des médicaments opioïdes, ayant pour effet une dépression respiratoire. L'utilisation concomitante des deux médicaments peut diminuer l'effet d'hyperventilation de l'adaptation en altitude et entraîner une dépression respiratoire.

La conduite à tenir face à ces deux associations est de supprimer tout traitement dépresseur respiratoire.

2.5.4) Modification de la vigilance

Un séjour en haute altitude, et plus particulièrement l'ascension du Mont-Blanc nécessite toute l'attention possible. Cependant, certaines associations médicamenteuses associent plusieurs traitements qui altèrent la vigilance.

Tout comme pour les troubles respiratoires, ces interactions en plaine seraient des « précautions d'emploi » (conduite, situations à risque), mais dans les conditions de haute altitude, ces interactions sont « contre-indiquées » en raison de la vigilance requise pour l'ascension du Mont-Blanc.

Association N°14 : Contre-indication

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Zolpidem	Hypnotique : imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide
Tetrahydro-cannabinol	Psychotrope : hallucinogène	Inhibition des endorphines du centre émétique, inhibition de la synthèse des prostaglandines, agonistes récepteurs de l'amandamide (action sur l'humeur, la mémoire, l'appétit, la douleur, la cognition et les émotions)

Le **THC** est un composé psycho-actif extrait de la résine de *Cannabis sativa*. La consommation de cannabis entraîne une altération des réflexes et de la vigilance(43).

Remarque : le dosage urinaire du cannabis peut déceler des prises datant de trois semaines(49). La drogue peut donc être dosée alors que les effets ne sont plus présents. Une étude réalisée sur l'excrétion de THC dans les urines de volontaires(50) montre qu'une concentration supérieure à 100 ng/ml semble indiquer une prise de moins de 24 heures. C'est le cas pour 2 des échantillons (un au refuge du Goûter et un au refuge des Cosmiques). Pour le reste des échantillons, il est impossible de statuer quant au moment de leurs prises.

Le **zolpidem** est une molécule hypnotique que l'on peut utiliser dans les troubles du sommeil en altitude car plusieurs études ont prouvé que le zolpidem démontre une amélioration du sommeil sans dépression respiratoire et sans effets résiduels sur la performance ou la cognition le jour suivant la prise(21)(20).

Sa demi-vie est courte (2,4 h), cependant le réveil pour réaliser l'ascension du Mont-Blanc étant programmé au milieu de la nuit (2 h pour le Goûter et 1 h pour les Cosmiques), l'effet du zolpidem sera toujours actif au réveil. Le zolpidem pris à 10 mg la veille au soir n'aura plus d'effet résiduel 8 heures après la prise, mais les effets seront toujours décelables 5 heures après la prise (ce qui est à peu près le délai entre la prise et le réveil pour les personnes dormant aux refuges des Cosmiques et du Goûter partant pour l'ascension du Mont-Blanc)(51).

La conduite à tenir face à ce type d'interaction est soit de prendre très tôt le zolpidem, soit d'éviter prise la veille de l'ascension (si réveil très tôt), et de proscrire la consommation de cannabis lors de séjours en haute altitude.

Association N°15 : Contre-indication

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide
Zaleplon	Hypnotique : pyrazolopyrimidines	Antagoniste des récepteurs GABA et diminution de l'activité cérébrale. Utilisé comme anxiolytique ou somnifère.

Le **zaleplon** est une molécule non commercialisée en France, et qui a une action similaire au zolpidem. C'est une molécule hypnotique non benzodiazépine.

Le **zolpidem** et le **zaleplon** sont tous deux des hypnotiques avec des effets sédatifs avérés ou résiduels : ils conduisent à une altération de la vigilance. C'est pourquoi ils ne doivent pas être pris en même temps, et surtout lors d'un séjour en altitude où l'attention est particulièrement requise.

L'utilisation des deux somnifères aux propriétés similaires ne s'explique pas vraiment. En effet, au cours de cette étude, nous avons pu voir que les somnifères type zolpidem ou zopiclone étaient largement utilisés pour lutter contre les problèmes de sommeil liés à l'altitude, mais l'association de ces deux molécules n'apporte pas vraiment de bénéfice par rapport à une prise unique de zolpidem.

Association N°16 : Contre-indication

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Zolpidem	Hypnotique : imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide
Codéine	Antitussif + Analgésique : alcaloïde morphinique	Agoniste opioïde du SNC, agoniste des récepteurs morphiniques μ : action analgésique, antitussive, narcotique

La **codéine**, en plus du risque de dépression respiratoire, a pour effet secondaire une potentielle sédation(19). Celle-ci s'ajoute aux effets sédatifs résiduels du **zolpidem** (cf. association N°14).

Association N°17

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Zolpidem	Hypnotique : imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide
Bupropion	Psychotrope antidépresseur + aide au sevrage tabagique	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : action sur le circuit de la récompense. Dérivé amphétaminique (amélioration de la vigilance et de la confiance en soi)

Bupropion est une molécule amphétaminique utilisée dans l'aide au sevrage tabagique et comme antidépresseur. Son action agit sur le circuit de la récompense (inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)

Deux hypothèses peuvent être émises sur le rôle du Bupropion dans cette association : il peut être utilisé dans son indication première, c'est-à-dire dans l'aide au sevrage tabagique, ou alors comme substance dopante afin d'améliorer la vigilance et la confiance en soi(52).

L'utilisation du **bupropion** inhibe l'effet sédatif du **zolpidem**. Cette association n'est donc pas délétère mais l'effet du Zolpidem pourrait être diminué lors de l'association des deux molécules.

2.6) Associations médicamenteuses « théoriquement bénéfiques » pour l'ascension du Mont-Blanc ?

Les associations médicamenteuses décrites d'après l'étude réalisée sont parfois délétères mais il est important de se poser la question : y a-t-il des associations médicamenteuses justifiées à un séjour en haute altitude ? Trois cas d'associations médicamenteuses sont étudiés ci-dessous afin de déterminer si leur association est bénéfique ou non.

2.6.1) Acétazolamide et Zolpidem

Association N°2

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Zolpidem	Hypnotique : imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide

Comme il a été décrit dans la partie 2.2), l'**acétazolamide** est la molécule de référence en prévention ou en traitement du MAM.

Le **zolpidem** est une des molécules utilisées lors de troubles du sommeil en haute altitude (cf. partie 2.3.5)a.).

Une étude(21) a analysé l'association de l'**acétazolamide** et du **zolpidem** sur l'apparition du trouble du sommeil en haute altitude : les résultats démontrent que l'association entre ces deux molécules n'est pas dangereuse mais en l'absence d'études randomisées sur l'utilisation concomitante d'acétazolamide et zolpidem, il est plus prudent de ne pas recommander l'utilisation d'un hypnotique en même temps que l'acétazolamide.

*Remarque : **Association N°9 → acétazolamide/zopiclone***

Elle n'est pas considérée comme bénéfique car des études portant sur le zopiclone versus zaleplon et placebo ont démontré que la prise de zopiclone réduit bien le temps de latence du sommeil mais affecte les performances cognitives 4 heures après la prise, et la conduite 10 heures après la prise (alors que zaleplon ne les altère pas)(53).

2.6.2) Acétazolamide et corticoïde de synthèse

Association N°4

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Bétaméthasone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive

Association N°5

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive

Association N°6

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse
Méthylprednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive

Les associations entre **l'acétazolamide** et un **corticoïde de synthèse** sont recommandées dans la prévention, ainsi que dans le traitement du MAM et de ses complications. Les recommandations ont un fort niveau de preuve(28).

En **prévention**, les deux traitements sont normalement utilisés indépendamment ; le seul cas où l'association de corticoïde et acétazolamide est bénéfique se produit lorsque l'individu a besoin de se rendre rapidement en altitude (> 3000 mètres) sans avoir prévu de période d'acclimatation. Cependant, cette association devrait être évitée sauf dans les cas d'urgence (sauvetage, militaires) qui nécessitent une ascension très rapide(54)(28).

Dans le cadre du **traitement** d'un MAM, la prise simultanée de ces deux molécules a démontré une réelle efficacité(28).

2.6.3) Zolpidem et Prednisone

Association N°13

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Zolpidem	Hypnotique : imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive

Les deux molécules ont été examinées précédemment et ont indépendamment un niveau de preuve suffisant dans la prévention et le traitement du MAM.

Cependant, aucune étude ne permet de démontrer le bénéfice d'une telle association, que cela soit en prévention ou en traitement de pathologies d'altitude.

**PARTIE IV : Mise en place de moyens de
prévention concernant les pratiques
médicamenteuses en haute altitude.**

1) Objectif et cibles de la prévention

1.1) Objectif

L'état des lieux décrit dans la partie 1) montre que de nombreux alpinistes absorbent des médicaments, soit dans un but de prévention de pathologies d'altitude, soit dans le cadre d'une conduite correspondant aux critères du dopage sportif (quelques stimulants, anabolisants sont ainsi retrouvés dans les échantillons analysés). Cette médication, possible automédication, n'est pas forcément réalisée en toute connaissance des risques.

L'objectif de la prévention est de provoquer une prise de conscience sur le risque associé à la prise de traitements en altitude, et susciter la réflexion sur la démarche à adopter face à ce type de situation.

1.2) Cibles

En premier lieu, les alpinistes constituent la cible privilégiée de la prévention. Il faut s'adresser directement à eux, en affichant de façon claire et lisible les messages dans les lieux auxquels ils ont accès. L'objectif est qu'ils comprennent que, même s'ils ne sont pas des spécialistes du médicament, ils peuvent cependant agir, se questionner sur leur traitement et consulter les personnes qui pourront répondre à leurs interrogations.

Dans un second temps, il serait utile d'orienter la prévention envers les professionnels de santé, et particulièrement les pharmaciens (ceux de Chamonix par exemple), car ce sont des professionnels spécialistes du médicament, accessibles rapidement, simplement et gratuitement. La prévention auprès des médecins peut se dérouler de la même manière, en se rappelant que ceux qui sont spécialisés dans la médecine de montagne sont à même de répondre aux interrogations des alpinistes.

2) Messages à faire passer

2.1) « *Oui, c'est une course. Mais pas contre la montre* »

Le premier message à communiquer, et le plus important, est que le meilleur moyen d'éviter un MAM est de s'acclimater. L'ascension d'un sommet doit être préparée en tenant compte des paliers d'acclimatation. Les quatre règles suivantes sont à respecter :

- 1) **Ne pas monter trop vite, trop haut** : à des altitudes supérieures à 3000 mètres, la vitesse d'ascension entre deux nuits consécutives ne devrait pas dépasser 300 à 500 mètres.
- 2) **Monter haut mais dormir bas.**
- 3) **Ne pas faire d'efforts trop intenses en début de séjour.**
- 4) **Ne pas rester trop haut trop longtemps.**

2.2) « *Diamox® : si connu, et pourtant si inconnu* »

Le DIAMOX® est le traitement de référence dans la prévention et le traitement du MAM. Cependant, il peut être contre-indiqué dans de nombreuses situations et interagir avec de nombreuses molécules (cf. partie III, 2.3)). Il est important de spécifier à l'alpiniste que s'il prend d'autres traitements, il doit s'assurer que ceux-ci sont compatibles avec le DIAMOX®, et s'informer des conduites à tenir face à ces interactions. Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) pourront répondre à ses questions.

Nous pouvons aussi rappeler la posologie du DIAMOX® en prévention : 250 mg matin et soir (supérieur à 60 kg) ou 125 mg matin et soir (inférieur à 60 kg).

2.3) « *Vous connaissez ce médicament ? Oui, mais pas ses effets en altitude...* »

Un médicament n'aura pas les mêmes effets sur l'organisme en plaine qu'en haute altitude. Une population habituée à la prise de médicaments en plaine ne verra pas le danger qu'ils peuvent représenter en montagne. C'est donc une prise de conscience radicale qu'il faut insuffler.

2.4) « La montagne nécessite toute votre attention... »

Un des messages importants à transmettre cible la consommation de somnifères en haute altitude. En effet, ceux-ci concernent environ 13 % des échantillons analysés lors de l'étude menée aux refuges du Goûter et des Cosmiques. Le zolpidem (STILNOX®) est retrouvé dans quelque 35 % des cas d'associations médicamenteuses dont certaines sont contre-indiquées en raison de l'altération qu'elles occasionnent sur la vigilance (cf. partie III, 2.3.5)).

La prise d'un somnifère peut donc poser des problèmes de vigilance. Le jour de l'ascension du Mont-Blanc, si le réveil s'effectue à 1 h du matin (refuge des Cosmiques) ou 2 h du matin (Refuge du Goûter), l'effet du somnifère absorbé la veille, même autour de 19 ou 20 h (mais il est souvent pris encore plus tard), est encore très présent. De plus, il convient de se rappeler que le niveau de vigilance requis en haut d'une arête est bien supérieur à celui en plaine.

2.5) « L'altitude vous coupe le souffle ? Attention, certains médicaments aussi... »

Dans l'étude menée aux refuges du Goûter et des Cosmiques, figuraient de nombreux dépresseurs respiratoires (environ 10 %⁶). Le problème majeur avec ces traitements est qu'ils cumulent leurs effets respiratoires et inhibent l'hyperventilation mise en place lors du processus d'adaptation.

Les dépresseurs respiratoires sont mal connus et c'est bien là le problème. Il faudrait donc pouvoir opérer une communication active, listant de façon exhaustive les molécules ou spécialités concernées, pour avertir du danger.

2.6) « Pensez à la consultation de médecine de montagne »

Cette partie de la prévention permet de faire prendre conscience qu'il existe des médecins spécialisés dans la consultation de médecine de montagne, accessibles à tous.

Les personnes ayant des pathologies chroniques vont naturellement aller les consulter pour permettre une adaptation de leurs traitements. Mais ceux qui s'auto-

⁶ Les médicaments dépresseurs respiratoires retrouvés lors de cette étude sont : codéine, hydrocodone, méthadone, morphine, tramadol, lorazépam, bromazépam, brotizolam, oxazépam.

médicamentent ou veulent mettre en place une prophylaxie pour le MAM ne vont pas y penser ou ne vont pas oser y aller (il est important de ne pas négliger la part de réticence à avouer que l'on prend des médicaments pour améliorer ses performances ou éviter le MAM).

Dans le message, il conviendra donc de rappeler les centres réalisant ces consultations, leurs adresses et numéros utiles à consulter en cas de besoin.

3) Mises en œuvre

3.1) Réalisation

Les supports de préventions seront réalisés à partir du printemps 2015.

3.2) Diffusion

Les messages de prévention seront diffusés :

- par l'intermédiaire d'affiches à placarder dans les refuges, les salles d'attente de consultation de médecine de montagne...
- par l'intermédiaire de plaquettes informatives distribuées aux professionnels de santé (pharmaciens, médecins).
- par l'intermédiaire de publications dans des revues destinées aux alpinistes et aux professionnels de santé.

THESE SOUTENUE PAR : Estelle GIMENEZ

**TITRE : PATHOLOGIES AIGUËS DE HAUTE ALTITUDE,
TRAITEMENTS ET PREVENTION.**

**ANALYSE DES PRATIQUES MÉDICAMENTEUSES EN HAUTE
ALTITUDE : ÉTUDE RÉALISÉE AUX REFUGES DU GOÛTER ET DES
COSMIQUES, JUILLET À SEPTEMBRE 2013**

CONCLUSION :

En haute altitude, la prévalence du mal aigu des montagnes est élevée.

La meilleure des préventions face à ce type de pathologie est l'acclimatation naturelle. Cette dernière est cependant parfois impossible si l'ascension est rapide. De plus, l'acclimatation naturelle peut être inconnue de certaines personnes, ou volontairement ignorée par ceux qui croient que la médication peut la remplacer.

Le taux de médication en haute altitude est non négligeable. L'étude réalisée aux refuges du Goûter et des Cosmiques a permis de mettre en évidence un taux d'échantillons positifs pour au moins une substance s'élevant respectivement à 30,7% et 26,3%.

Le taux d'associations médicamenteuses est d'environ 8% (soit 35 cas), aboutissant parfois à des interactions médicamenteuses délétères en haute altitude. Parmi ces associations, 7 sont des « contre-indications » et 4 des « précautions d'emploi » ayant pour principales conséquences l'apparition de troubles hydro-électrolytiques, des troubles cardio-vasculaires, des troubles respiratoires et des troubles de la vigilance.

L'origine de ces associations médicamenteuses ne peut pas être déterminée avec certitude, mais nous pouvons tout de même émettre certaines hypothèses comme celles d'un traitement chronique, d'une conduite dopante ou d'un traitement préventif ou curatif du MAM.

Confrontés à de nombreux risques lors d'une ascension en haute altitude, les alpinistes pourraient négliger ou minimiser le risque lié aux mauvaises pratiques médicamenteuses. Pourtant, ce risque fait partie de ceux qui peuvent être aisément maîtrisés, pour peu que soit diffusée une meilleure information concernant ces bonnes pratiques.

Pour cela, il est proposé de mettre en place une campagne de prévention à l'attention des alpinistes et des professionnels de santé confrontés à ces problématiques de médicaments en haute altitude. La mise en place de cette campagne commencera à partir de mars 2015, pour être effective autour de l'été 2015. Elle sera réalisée sous forme d'affiches, de brochures, ainsi que de publications à destination des alpinistes et des professionnels de santé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 26/11/2015

LE DOYEN



Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



Pr. Christophe RIBUOT

BIBLIOGRAPHIE

1. **Richalet J-P, Herry J-P, Blein J-P.** Médecine de l'alpinisme et des sports de montagne. Masson ; 2006.
2. **Richalet J-P.** Modifications physiologiques et pathologiques en haute altitude. Présentation. Mars 2008 ; CHU Bobigny.
3. **Cauchy E.** Petit manuel de médecine de montagne de l'ampoule à l'oedème pulmonaire et de la randonnée à l'expé himalayenne. Glénat ; 2007.
4. **Chawla S, Saxena S.** Physiology of high-altitude acclimatization. Resonance. Juin 2014. 1 ; 19(6) : 538–48.
5. **Monassier L.** Médicaments cardiovasculaires : peut-on prédire leur effet en altitude? Cardio & Sport. 2005 ; (4) : 14–9.
6. **Taylor A.** High-altitude illnesses: Physiology, risk factors, prevention, and treatment. Rambam Maimonides Medical Journal. Janvier 2011.
7. **Vanderstraeten J.** Aborder l'altitude en toute sécurité - prévention du MAM et des œdèmes d'altitude. Revue Médecine Générale. Juin 2011 ; (284).
8. **Richalet J-P, Larmignat P.** Poumon et altitude. Elsevier Masson. 2010 ; (6-063-10). Disponible sur internet : <http://www.em-consulte.com/article/10897/poumon-et-altitude>, [consulté le 27 septembre 2014].
9. **Richalet J-P.** Le cerveau à très haute altitude. Cerveau&Psycho. 2010 ; (40) : 52–7.
10. **Dicianno BE.** Acute mountain sickness in disability and adaptive sports: Preliminary data. Journal of Rehabilitation Research & Development. Décembre 2008. 1 ; 45(4) : 479–88.
11. **Peschanski N.** Mise au point : aspects neurologiques de la pathologie d'altitude. Revue de Neurologie (Paris). 2003 ; 159(2) : 235–41.
12. **Egli M, Sartori C, Scherrer U.** Les maladies aiguës liées à la haute altitude. Recommandations pour leur prise en charge et avancées expérimentales récentes : Médecine des voyages. Médecine & Hygiène. 2003 ; 61(2437) : 1007–13.
13. **Savary D, Delgado D, Bussienne F, Cauchy E.** Pathologies d'altitude (dont gelures). Médecine Urgence. 2010 ; 25-030-G-30.
14. **Richalet J-P.** Physiopathologie de l'hypoxie d'altitude. Médecine & Hygiène. 1996 ; (54) : 1062–6.
15. **Lovis A, Duplain H, Nicod L, Scherrer U, Sartori C.** Maladies liées à l'altitude et consultation de médecine de montagne. Forum Medical Suisse. 2012 ; 12(41) : 789–93.

16. **Coudret J.** Oedèmes pathologiques induits par l'hypoxie d'altitude. *Réanimation*. 2001 ; (10) : 103–11.
17. **Kedzierewicz R, Cabane D.** Mal aigu des montagnes et œdème cérébral de haute montagne. *La Revue du Praticien*. Janvier 2013 ; 63(1) : 18–26.
18. **Gallagher SA, Hackett PH.** High-altitude illness. *Emergency Medicine Clinics of North America*. Mai 2004 ; 22(2) : 329–55.
19. **Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C.** Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine ; 2013.
20. **Beaumont M, Batéjat D, Piérard C, Van Beers P, Philippe M, Léger D, et al.** Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude. *Sleep*. 2007 ; 30(11) : 1527.
21. **Luks AM.** Which Medications Are Safe and Effective for Improving Sleep at High Altitude ? *High Altitude Medicine & Biology*. Septembre 2008 ; 9(3) : 195–8.
22. **Leaf DE, Goldfarb DS.** Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *Journal of Applied Physiology*. Décembre 2006 ; 102(4) : 1313–22.
23. **Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R.** Acute Mountain Sickness : Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. Mai 2010 ; 52(6) : 467–84.
25. **Fiore DC, Hall S, Shoja P.** Altitude illness: risk factors, prevention, presentation, and treatment. *American Family Physician*. Novembre 2010 ; 82(9) : 1103–10.
27. **Sevvom V.** Acute Mountain Sickness, High Altitude Cerebral Edema and High Altitude Pulmonary Edema. *School of Physician Assistant Studies* ; Août 2008.
28. **Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al.** Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2010 ; 21(2) : 146–55.
29. **TREBES G.** Traitements et conduites dopantes des alpinistes sur la voie normale du Mont-Blanc. Thèse 2014.
30. **Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Begaud B, Verdoux H, et al.** Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004 Sep ; 60(7) : 523–9.
31. **Définition conduite dopante du site internet [gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr).** Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/autres-consommations/conduites-dopantes/index.html>, [consulté le 17 janvier 2015].
32. **Site internet [COMPENDIUM.CH](http://compendium.ch) :** Disponible sur : <http://compendium.ch/mpro/mnr/15556/html/fr?Platform=Desktop#7600>, [consulté le 5 décembre 2014].

33. **Rankin G.** Acétazolamide. Elsevier. Marchal university school of medicine ; 2007 ; 1–5.
34. **Site internet Drug Bank.** Disponible sur : <http://www.drugbank.ca/drugs>, [consulté le 5 décembre 2014].
35. **Pharmacy Retailing (NZ) Limited.** New Zealand Data Sheet Diamox. Février 2010. Disponible sur : <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/Diamoxtabinj.pdf>, [consulté le 24 novembre 2014].
36. **Kilner T, Mukerji S.** Acute mountain sickness prophylaxis : knowledge, attitudes & behaviours in the Everest region of Nepal. *Travel Medicine & Infectious Disease*. Novembre 2010 ; 8(6) : 395–400.
37. **Jackson SJ, Varley J, Sellers C, Josephs K, Codrington L, Duke G, et al.** Incidence and predictors of acute mountain sickness among trekkers on Mount Kilimanjaro. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010 ; 11(3) : 217–22.
38. **Herraez-Hernandez R, Campins-Falco P, Sevillano-Cabeza A.** Determination of acetazolamide in human urine samples by reversed-phase high-performance liquid chromatography in the presence of xanthines. *Journal of Chromatography*. 1992 ; (582) : 181–7.
39. **Campins-Falco P, Herraez-Hernandez R, Sevillano-Cabeza A.** Application of column-switching techniques to the determination of medium polarity drugs : determination of acetazolamide in urine. *Journal of Chromatography*. 1994 ; (654) : 85–90.
40. **Haddad V, Mas R, Legrand A.** Biochimie clinique conforme au programme du CNCI. Paris : Vernazobres-Gregory; 2011.
41. **Cadwallader AB, De La Torre X, Tieri A, Botrè F.** The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping : pharmacology, toxicology and analysis. *Diuretics in sport doping*. *British Journal of Pharmacology*. Septembre 2010 ; 161(1) : 1–16.
42. **Duclos M.** Evidence on ergogenic action of Glucocorticoids as a doping agent risk. *Physician & Sportsmedicine*. Octobre 2010 ; 38(3) : 121–7.
43. **Castelain V, Lavigne T, Jaeger A, Schneider F.** Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives : alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis. *Réanimation*. Mai 2005 ; 14(3) : 186–95.
44. **Bents RT, Tokish JM, Goldberg L.** Ephedrine, pseudoephedrine, and amphetamine prevalence in college hockey players : most report performance-enhancing use. *Physician & Sportsmedicine*. Septembre 2004 ; 32(9) : 30–4.
45. **Saudan C, Baume N, Robinson N, Avois L, Mangin P, Saugy M.** Testosterone and doping control. *British Journal of Sports Medicine*. Juillet 2006 ; 40(1) : 21–4.
46. **Van de Kerkhof DH, De Boer D, Thijssen JHH, Maes RAA.** Evaluation of testosterone/epitestosterone ratio influential factors as determined in doping analysis. *Journal of Analytical Toxicology*. 2000 ; 24(2) : 102–15.

47. **Handelsman DJ.** Indirect androgen doping by oestrogen blockade in sports. *British Journal of Pharmacology*. 2008 ; 154(3) : 598–605.
48. **Walsh SL, Nuzzo PA, Lofwall MR, Holtman JR.** The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioid abusers. *Drug and Alcohol Dependence*. Décembre 2008 ; 98(3) : 191–202.
49. **Goodwin RS, Darwin WD, Chiang CN, Shih M, Li S-H, Huestis MA.** Urinary Elimination Of 11-Nor-9-Carboxy-9-Tetrahydrocannabinol In Cannabis Users During Continuously Monitored Abstinence. *Journal of Analytical Toxicology*. Octobre 2008 ; 32(8) : 562-569.
50. **Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ.** Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana. *Journal of Analytical Toxicology*. Octobre 1996 ; 20(6) : 441–52.
51. **Vermeeren A.** Residual effects of hypnotics: Epidemiology and Clinical Implications. *CNS Drugs*. 2004 ; 18(4).
52. **Sullivan M, Evans E.** Abuse and misuse of antidepressants. *Journal of Substance Abuse and Rehabilitation*. Août 2014 ; 107.
53. **Ebbens M M, Verster J.** Clinical evaluation of zaleplon in the treatment of insomnia. *Journal of Nature and Science of Sleep*. Février 2010 ; 2010:2 : 115–26.
54. **Zafren K.** Prevention of high altitude illness. *Travel Medicine and Infectious Disease*. Janvier 2014 ; 12(1) : 29–39.
55. **Estimation fonctionnelle de Lake Louise: Questionnaire du Score.** Disponible sur : <http://theses.ulb.ac.be/ETD-db/collection/available/ULBetd-05072008-075047/unrestricted/annexe4.pdf>, [consulté le 20 octobre 2014]

ANNEXE 1 : Questionnaire du score de Lake Louise(55).

Questionnaire du Score de Lake Louise

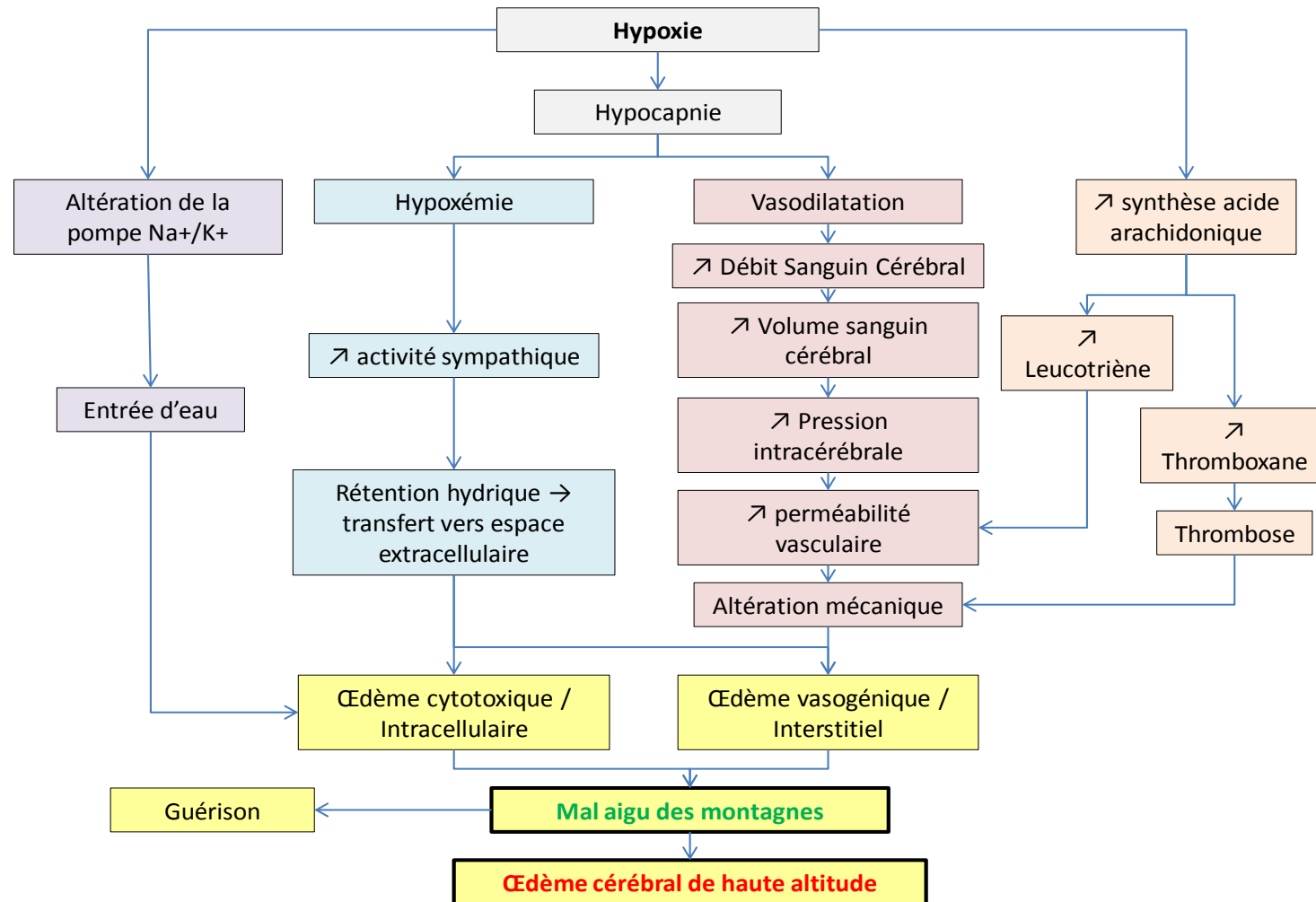
Test nr. : _____ Date : ___/___/___

N°: _____ Heure: _____

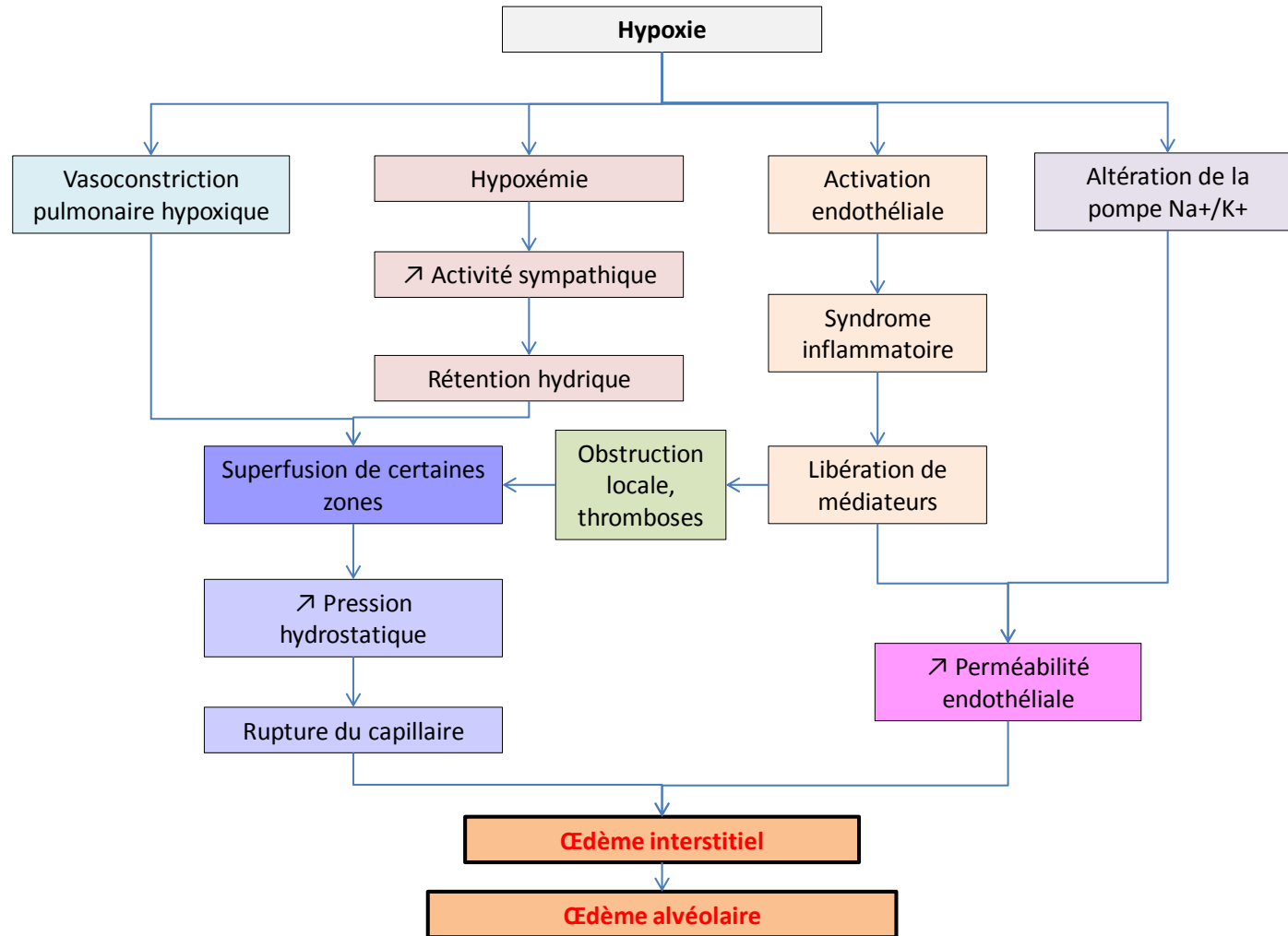
A. Evaluation personnelle du MAM	Mal de tête	pas du tout	0
		mal de tête léger	1
		modéré	2
		sévère et invalidant	3
	Symptômes gastro-intestinaux	bon appétit	0
		faible appétit et nausées	1
		nausées modérées et vomissements nausées et vomissements sévères	2 3
Fatigue et/ou faiblesse	pas fatigué, ni faible	0	
	fatigue et faiblesse légère	1	
	fatigue et faiblesse modérées	2	
	fatigue et faiblesse sévères	3	
Vertiges / étourdissements	aucun	0	
	léger	1	
	modéré	2	
	sévère et invalidant	3	
Problèmes de sommeil (la nuit précédente)	sommeil aussi bon que d'habitude	0	
	n'a pas dormi aussi bien que d'habitude	1	
	s'est réveillé de nombreuses fois, nuit pauvre en sommeil	2	
	n'a pu dormir du tout	3	
Dans l'ensemble, si un ou plusieurs de ces symptômes se sont manifestés, comment affectent-ils votre activité?	pas du tout	0	
	légère diminution	1	
	diminution modérée	2	
	réduction sévère (resté(e) au lit)	3	
Cotez les symptômes suivants selon que vous les ressentez :	malade _____		
0 Pas du tout	confus mentalement ou désorienté _____		
1 Légèrement	difficultés de respiration _____		
2 Moyennement	toux _____		
3 Fortement	absence de coordination _____		
B. Estimation clinique <i>(Réponses obtenues par l'investigateur)</i>	Changement de l'état mental	pas de changement	0
		léthargie, lassitude	1
		désorientation, confusion stupor, demi-conscience	2 3
	coma	4	
Ataxie (marche sur les talons-orteils)	aucune	0	
	balancements	1	
	marche pieds à côté de la ligne	2	
	chutes	3	
	incapacité de tenir debout	4	
Oedème périphérique	aucune	0	
	une localisation	1	
	deux localisations ou plus	2	
C. Estimation fonctionnelle <i>(Etablie par l'investigateur)</i>	pas de symptômes	0	
	symptômes, mais pas de changements dans l'activité	1	
	doit réduire ses activités	2	
	réduit à un repos au lit	3	
	risque de mort	4	

TOTAL

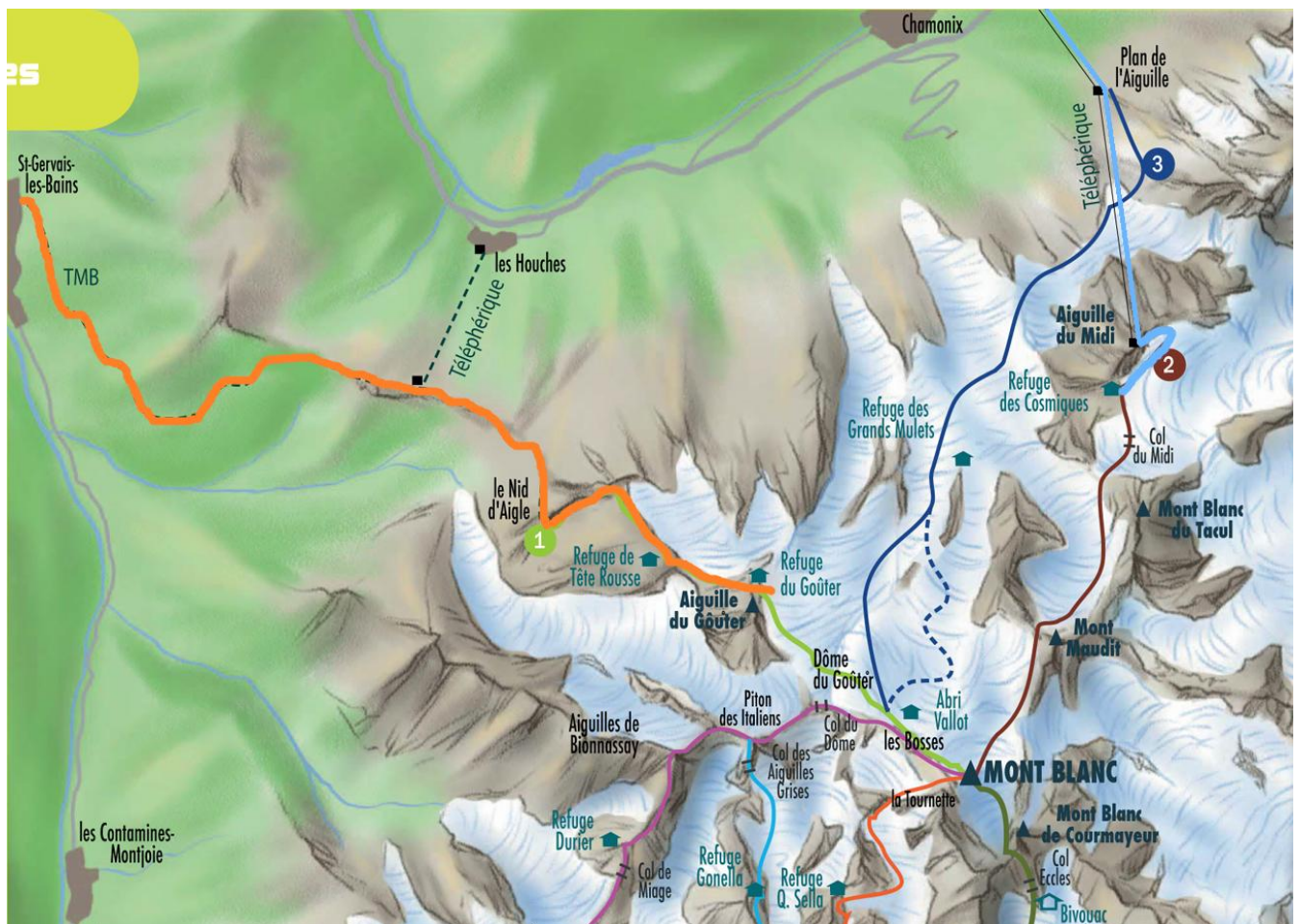
ANNEXE 2 : Schéma récapitulatif des hypothèses physiopathologiques du mal aigu des montagnes et de l'œdème cérébral de haute altitude, réalisé d'après (12)(15)(11)(1).



ANNEXE 3 : Schéma récapitulatif des hypothèses physiopathologiques de l'œdème pulmonaire de haute altitude, réalisé d'après (1)(8)(15)(12).



ANNEXE 4 : Accès au refuge du Goûter et au refuge des Cosmiques



- Refuge du Goûter
- Refuge des Cosmiques

(Source de la carte : <http://climbing-mont-blanc.com/preparations/>, consulté le 19/12/1014)

ANNEXE 5 : Tableau brut de l'analyse des associations médicamenteuses de l'étude

Association N°1

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse	PE	<i>trouble hydro-électrolytiques</i>	Augmentation du risque de déshydratation (majoré par l'altitude)	Deux principes actifs diurétiques : addition des effets.	Maintenir un taux d'hydratation suffisant (les urines doivent toujours rester claires)	Non
Hydrochlorothiazide	Diurétique : diurétique thiazidique	Inhibition de la réabsorption du NaCl par compétition avec le site Cl du co-transporteur						

Association N°2

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse		Non	Risque lié à l'utilisation du Zolpidem : prise du soir proche du réveil du matin => risque de baisse de vigilance. Risque de masquer un symptôme du MAM		prise du Zolpidem tôt la veille, ou pas de prise si réveil très tôt lendemain matin.	Non
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide						

Association N°3

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse		Non	Risque lié à l'utilisation du Zolpidem : prise du soir proche du réveil du matin => risque de baisse de vigilance. Risque de masquer un symptôme du MAM		prise du Zolpidem tôt la veille, ou pas de prise si réveil très tôt lendemain matin.	Non
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide						
Bisoprolol	Bétabloquant cardio-sélectif	Antagoniste compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergique du cœur			Risque lié à l'utilisation de bétabloquant en altitude : ralentissement cardiaque alors que l'adaptation à l'altitude va faire augmenter la fréquence cardiaque. Effets contraires (entrave à la bonne adaptation)	Prévoir un changement de thérapie avant séjour haute altitude		

Association N°4

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse		Non	Bétaméthasone : pas d'activité minéralo-corticoïde donc pas d'effet hypokaliémiant mais effet hypokaliémiant par l'acétazolamide		Maintenir une hydratation correcte	Oui, traitements préventifs du MAM
Bétaméthasone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive						

Association N°5

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse	PE	<i>troubles hydro-électrolytiques</i>	Risque d'hypokaliémie (symptômes : crampes, douleurs musculaires, soif, nausée). Les signes de l'hypokaliémie peuvent être masqués par l'activité en haute altitude.	Les deux médicaments sont hypokaliémiant	Maintenir une hydratation correcte	Oui, traitements préventifs du MAM
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive						

Association N°6

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse	PE	<i>Troubles hydro-électrolytiques</i>	Risque d'hypokaliémie (symptômes : crampes, douleurs musculaires, soif, nausée). Les signes de l'hypokaliémie peuvent être masqués par l'activité en haute altitude.	Les deux médicaments sont hypokaliémiant	Maintenir une hydratation correcte	Oui, traitements préventifs du MAM
Méthylprednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive						

Association N°7

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse		Non	Risque lié à l'utilisation de bétabloquant en altitude : ralentissement cardiaque alors que l'adaptation à l'altitude va faire augmenter la fréquence cardiaque. Effets contraires (entrave à la bonne adaptation)		Prévoir changement de thérapie avant séjour haute altitude	Non
Métoprolol	Bétabloquant cardio-sélectif	Antagoniste compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénérique du cœur						

Association N°8

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse		Non	Risque lié à l'utilisation de la testostérone : substance anabolisante qui va permettre une augmentation de la masse musculaire et va favoriser la récupération après l'effort. Risque : agressivité, déchirure musculaire, apparition troubles cardio-vasculaires (quantité dopantes)		Pas d'utilisation de la testostérone en haute altitude	Non
Testostérone	Stéroïde : Androgène	Activation des récepteurs androgènes, conversion de l'œstradiol et activation de certains récepteurs aux œstrogènes : développement des organes génitaux et action anabolisante.						

Association N°9

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse		Non	Risque lié à l'utilisation du Zopiclone : prise du soir proche du réveil du matin => risque de baisse de vigilance. Risque de masquer un symptôme du MAM		prise du Zopiclone tôt la veille, ou pas de prise si réveil très tôt lendemain matin.	Non
Zopiclone	Hypnotique : Cyclopyrrolone	Facilite la transmission gabaergique : action hypnotique rapide, anxiolytique, myorelaxante et anticonvulsivante						

Association N°10

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse	CI	<i>Troubles cardio-vasculaire</i>	Risque lié à l'utilisation de la cocaïne. Utilisé pour stimuler le SNC mais effets secondaires comme vasoconstriction brutale et augmentation du risque d'infarctus. Ce risque est augmenté par la déshydratation, le froid et l'altitude !	Cocaïne et pseudo-éphédrine sont des vasoconstricteurs (augmentation PA), les effets sont additionnés à la vasoconstriction liée à l'adaptation à l'altitude	Arrêter la cocaïne et la pseudo-éphédrine en haute altitude	Non
Benzoylécgonine	Anesthésique local (Métabolite de la Cocaïne)	Inhibition de la recapture de la dopamine, noradrénaline et sérotonine : action prolongée de la dopamine et augmentation de la sensation de plaisir (meilleure acuité mentale, augmentation de la vigilance et de la mémorisation, effet défatiguant et sensation d'invulnérabilité)						
Pseudoéphédrine	Vasoconstricteur : sympathomimétique	Action sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergique : effet vasoconstricteur et stimulant (facilite la mise en action et diminue le temps de réaction)			Vasoconstriction par la pseudo-éphédrine			

Association N°11

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Acétazolamide	Diurétique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Inhibition de l'anhydrase carbonique : augmentation de la diurèse	CI	<i>Troubles respiratoires</i>	La codéine et l'hydrocodone sont deux médicaments dépresseurs respiratoires. Majoration de la dépression respiratoire déjà installée par l'adaptation à la haute altitude	Addition des effets dépressifs respiratoires par la codéine, l'hydrocodone et l'altitude	Arrêter les traitements dépresseurs respiratoires	Non
Codéine	Antitussif + Analgésique : Alcaloïde morphinique	Agoniste opioïde du SNC, agoniste des récepteurs morphiniques μ : action analgésique, antitussive, narcotique						
Hydrocodone	Alcaloïde morphinique : opiacée	Agoniste opioïde du SNC, agoniste des récepteurs morphiniques μ : action analgésique, antitussive, narcotique						

Association N°12

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide		Non	Risque lié à l'utilisation du Zolpidem : prise du soir proche du réveil du matin => risque de baisse de vigilance. Risque de masquer un symptôme du MAM		prise du Zolpidem tôt la veille, ou pas de prise si réveil très tôt lendemain matin.	Non
Cafeine	Stimulant : Imidazopyrimidines	Antagoniste des récepteurs à l'adénosine : augmentation de l'activité nerveuse (stimulant SNC, vasoconstriction...)						

Association N°13

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide		Non	Risque lié à l'utilisation du Zolpidem : prise du soir proche du réveil du matin => risque de baisse de vigilance. Risque de masquer un symptôme du MAM		prise du Zolpidem tôt la veille, ou pas de prise si réveil très tôt lendemain matin.	Oui, prévention ou traitement du MAM
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive						

Association N°14

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide	CI	<i>Altération de la vigilance</i>	Zolpidem : diminue vigilance par effet hypnotique résiduel. THC : légère somnolence et diminution de la capacité de concentration. Problème en haute altitude car la course nécessite toute attention.	Association de deux substances altérant la vigilance.	Prise du Zolpidem tôt la veille, ou pas de prise si réveil très tôt lendemain matin. Ne pas consommer cannabis si nécessité de concentration.	Non
THC	Psychotrope : hallucinogène	Inhibition des endorphines du centre émétique, inhibition de la synthèse des prostaglandines, agoniste des récepteurs de l'amandamide (action sur l'humeur, la mémoire, l'appétit, la douleur, la cognition et les émotions)						

Association N°15

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide	CI	<i>Altération de la vigilance</i>	Baisse de la vigilance, addition des effets hypnotiques des deux molécules et effets résiduels au matin.	Association de deux substances altérant la vigilance.	Ne pas associer deux hypnotiques	Non
Zaleplon	Hypnotique : pyrazolopyrimidines	Antagoniste des récepteurs GABA et diminution de l'activité cérébrale. Utilisé comme anxiolytique ou somnifère.						

Association N°16

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide	CI	<i>Altération de la vigilance</i>	Baisse de la vigilance, effet hypnotique résiduel pour Zolpidem et risques de somnolence dus à la codéine. De plus, risque de dépression respiratoire dû à la codéine qui s'additionne avec la dépression respiratoire en altitude	Association de deux substances altérant la vigilance.	Prise du Zolpidem tôt la veille, ou pas de prise si réveil très tôt lendemain matin. Éviter prise de codéine en altitude (dépression respiratoire)	Non
Codéine	Antitussif + Analgésique : Alcaloïde morphinique	Agoniste opioïde du SNC, agoniste des récepteurs morphiniques μ : action analgésique, antitussive, narcotique						

Association N°17

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Zolpidem	Hypnotique : Imidazopyridine	Agoniste spécifique d'un des sous- types de récepteurs aux BZD : action hypnotique rapide		Non	Bupropion va inhiber l'effet sédatif du zolpidem	L'utilisation du Bupropion en même temps que Zolpidem peut antagoniser effets sédatifs du Zolpidem		Non
Bupropion	Psychotrope antidépresseur + aide au sevrage tabagique	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : action sur le circuit de la récompense. Dérivé amphétaminique (amélioration de la vigilance et de la confiance en soi)						

Association N°18

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Hydrochlorothiazide	Diurétique : diurétique thiazidique	Inhibition de la réabsorption du NaCl e NaCl par compétition avec le site Cl du co-transporteur	PE	<i>troubles hydro-électrolytiques</i>	Risque d'hypokaliémie (symptômes : crampes, douleurs musculaires, soif, nausée). Les signes de l'hypokaliémie peuvent être masqués par l'activité en haute altitude.	Les deux médicaments sont hypokaliémiants	Maintenir une hydratation correcte	Non
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergiques et immunosuppressive						
Benzoylécgonine	Métabolite de la Cocaïne : anesthésique local	Inhibition de la recapture de la dopamine, noradrénaline et sérotonine : action prolongée de la dopamine et augmentation de la sensation de plaisir (meilleure acuité mentale, augmentation de la vigilance et de la mémorisation, effet défatiguant et sensation d'invulnérabilité)						

Association N°19

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Prednisone	Corticoïde de synthèse	Agoniste des récepteurs glucocorticoïdes : activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive		Non	Risque lié à l'utilisation du THC : légère somnolence et diminution de la capacité de concentration. Problème en haute altitude car la course nécessite toute l'attention.		Ne pas consommer cannabis si nécessité de concentration.	Non
THC	Psychotrope : hallucinogène	Inhibition des endorphines du centre émétique, inhibition de la synthèse des prostaglandines, inhibition de l'activité médullaire, agoniste récepteurs de l'amandamide (action sur l'humeur, la mémoire, l'appétit, la douleur, la cognition et les émotions)						

Association N°20

Nom molécule	Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	IM?	Type d'IM	Risque haute altitude	Mécanisme d'action	Conduite à tenir	Association bénéfique?
Tamoxifène	Anticancéreux : anti-œstrogène	Inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs : inhibition des effets des œstrogènes. Usage détourné : diminution des effets indésirables des anabolisants		Méthadone/ Lorazepam : CI <i>Troubles respiratoires</i>	Lorazepam et Méthadone sont deux médicaments dépresseurs respiratoires. Addition des effets en plus de la dépression respiratoire due à l'adaptation en haute altitude	Addition des effets dépresseurs respiratoires par Méthadone, Lorazepam et l'altitude	Ne pas prendre de médicaments dépresseurs respiratoires en altitude (Lorazepam, Méthadone). Ne pas prendre Méthadone et Tamoxifène en même temps.	Non
Anastrozole	Anti-œstrogène anticancéreux : inhibiteur de l'aromatase	Inhibition de la transformation des androgènes en œstrogène. Usage détourné : diminution des effets indésirables des anabolisants						
Caféine	Stimulant : Imidazopyrimidines	Antagoniste des récepteurs à l'adénosine : augmentation de l'activité nerveuse (stimulant SNC, vasoconstriction...)						
Lorazepam	Anxiolytique : benzodiazépine	Facilite la transmission gabaergique : action anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédatrice et hypnotique. Risque de dépendance		Méthadone / Tamoxifène : CI <i>Troubles cardio-vasculaires</i>	Risque d'arythmie ventriculaire (torsade de pointe) par augmentation du segment QT. Symptômes : étourdissements, palpitation, arythmie, difficultés respiratoires. De plus, dépression respiratoire par la méthadone	Les deux médicaments sont torsadogènes		
Méthadone	Traitement substitutif de la dépendance aux opiacés	Agoniste des récepteurs opiacés μ , ayant les effets des opiacés mais des effets euphorisants faibles. Utilisation sport dopage : effets-analgésique diminue les douleurs du sportif.						
Testostérone	Stéroïde : Androgène	Activation des récepteurs androgènes, conversion de l'œstradiol et activation de certains récepteurs aux œstrogènes : développement des organes génitaux et action anabolisante.						
					Risques liés à l'utilisation de la testostérone : substance anabolisante qui va permettre une augmentation de la masse musculaire et va favoriser la récupération après l'effort. Risque : agressivité, déchirure musculaire, apparition troubles cardio-vasculaires (quantités dopantes)			

Abréviations : IM = interaction médicamenteuse ; PE = précaution d'emploi ; MAM = mal aigu des montagnes ; CI = contre-indication ; SNC = système nerveux central ; PA = principe actif ; THC = tetrahydrocannabinol.

ANNEXE 6 : Tableau d'équivalence entre les corticoïdes de synthèse

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	<i>Hydrocortisone</i>	1	1	8-12 heures
Prednisone	<i>Cortancyl</i>	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	<i>Solupred</i>	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	<i>Médrol</i>	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	<i>Kénacort Retard</i>	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	<i>Betnesol</i>	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	<i>Dectancyl</i>	25-30	0	36-54 heures



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

**PATHOLOGIES AIGÜES DE HAUTE ALTITUDE,
TRAITEMENTS ET PRÉVENTION.**

**ANALYSE DES PRATIQUES MÉDICAMENTEUSES EN HAUTE ALTITUDE
Étude réalisée aux refuges du Goûter et des Cosmiques, juillet à septembre 2013**

RÉSUMÉ :

Le mal aigu des montagnes (MAM) est un ensemble de symptômes apparaissant en haute altitude, dus à la diminution de la pression partielle en oxygène. Les symptômes principaux sont les céphalées, les insomnies, la perte d'appétit, les nausées et vomissements, ainsi que la dyspnée d'effort. Il existe d'autres pathologies liées à la haute altitude : l'œdème cérébral de haute altitude (OCHA) et l'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA), dont les issues peuvent être fatales. On estime à 70 % le taux de MAM lors de l'ascension du Mont-Blanc.

La première des préventions à mettre en œuvre est l'acclimatation naturelle. Aucun traitement médicamenteux ne peut l'égaliser ou la remplacer. Cependant, de nombreux traitements sont utilisés à des fins de prévention ou de traitement de ces pathologies de haute altitude.

Une étude consistant à recueillir des échantillons urinaires a été réalisée de juillet à septembre 2013 dans les refuges du Goûter et des Cosmiques (situés sur les deux voies d'accès privilégiées pour gravir le Mont-Blanc) afin d'analyser les pratiques médicamenteuses des alpinistes ayant pour objectif de réaliser l'ascension du Mont-Blanc.

Elle a permis de mettre en évidence de fréquentes associations médicamenteuses dangereuses voire délétères. L'analyse a abouti à la mise en place d'une campagne de prévention des risques liés aux pratiques médicamenteuses en haute altitude.

LES MOTS CLÉS : [Mal aigu des montagnes ; Œdème cérébral de haute altitude ; Œdème pulmonaire de haute altitude ; altitude ; associations médicamenteuses ; pratiques médicamenteuses]

ADRESSE : 9 rue des Charmilles, 38100 GRENOBLE, estellegimenez@gmail.com

FILIÈRE : OFFICINE