

11 La consultation de médecine de montagne

Jean-Paul Richalet
Professeur de physiologie, Université Paris-XIII

Dominique Jean
Pédiatre infectiologue, CHU Grenoble Alpes

Le déroulement d'une consultation

L'approche médicale nécessite un long entretien, un examen clinique complété par des tests spécifiques. Seul un médecin pratiquant ce sport et bénéficiant d'une bonne connaissance du milieu montagnard sera en mesure de réaliser une consultation de médecine de montagne.

Cette visite n'est pas obligatoire, sauf à la demande de certaines assurances, en prévision d'un trekking ou d'une expédition. En tant que médecin, vous n'êtes pas tenu de fournir un certificat d'absence de contre-indication à l'organisateur d'un trekking ou d'une expédition (commerciale ou non) ; en revanche, cet organisateur n'est pas obligé d'accepter l'inscription d'une personne qui n'aura pas fourni ce certificat.

Les alpinistes et les trekkeurs ne seront pas les seuls à venir à la consultation de médecine de montagne. En effet, une population âgée de plus en plus nombreuse s'inscrit à des voyages touristiques ou culturels organisés dans les Andes (Machu Picchu) ou dans l'Himalaya (Lhassa, Leh). Elle pose des problèmes spécifiques de pathologie préexistante ou de thérapeutique au long cours. Enfin, le recrutement de certains professionnels entre dans le cadre de la médecine du travail : personnes travaillant en haute altitude pour des sociétés privées (mines, forages, chantiers de travaux publics, téléphériques) ou pour des organismes publics de recherche (CNRS, Éducation nationale, Insu, Inserm, Orstom...). Pour ces derniers, une réglementation rend obligatoire cette consultation spécialisée.

L'interrogatoire recherchera les antécédents suivants :

- maladies cardio-vasculaires et respiratoires ;
- migraines ou céphalées fréquentes ;
- allergies aux médicaments, en particulier à l'aspirine et aux sulfamides (acétazolamide) ;
- varices, antécédents de phlébite, prise d'œstro-progestatifs ;

- épilepsie, pathologie psychiatrique, prise de psychotropes ;
- lithiases urinaires, infections urinaires à répétition ;
- antécédents de MAM ou de ses complications ;
- habitus : activité sportive, sédentarité, tabagisme, anxiété.

L'examen clinique insistera sur l'examen cardio-vasculaire et respiratoire. Une numération de la formule sanguine pourra être demandée en cas de suspicion d'une anémie, particulièrement chez la femme. À la suite de ce premier bilan, on vérifiera que le candidat n'est sujet à aucune contre-indication concernant la pratique d'un sport de montagne ou un séjour en altitude (voir plus loin).

Des tests d'aptitude ont un intérêt limité. Chez un sujet sportif, les tests respiratoires (spirométrie, capacité de diffusion) n'ont aucun intérêt en première intention. L'électrocardiogramme d'effort ne sera demandé que dans le cadre d'une démarche diagnostique précise, pour dépister une maladie coronarienne chez des sujets à risque. La mesure de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2\text{max}$) permettra d'apprécier la capacité d'un sujet à soutenir un effort intense et prolongé. La valeur de la $\dot{V}O_2\text{max}$ sera utile pour échauffer un plan d'entraînement aérobie éventuel, mais elle ne sera d'aucune utilité pour prédire la susceptibilité du sujet à la pathologie d'altitude.

Le test d'effort en hypoxie est le seul test permettant d'évaluer la tolérance potentielle d'un sujet à la haute altitude (voir plus loin). Il sera réalisé, à la demande du candidat, pour un séjour à une altitude supérieure à 4 000 m (2 500 m pour les textes réglementaires des missions scientifiques en altitude). Il sera particulièrement utile si le sujet n'a jamais été confronté à la haute altitude.

L'altitude et les pathologies pré-existantes

Avec le développement du trekking et du tourisme dans des régions de haute altitude, de nombreuses personnes présentant des pathologies pré-existantes consultent pour connaître le risque éventuel qu'elles encourent lors d'un séjour en altitude. Malheureusement, il n'existe pas dans la littérature scientifique d'études contrôlées permettant de répondre de façon certaine à cette interrogation pour toutes les pathologies. Nous pouvons cependant donner quelques éléments de réflexion, tout au moins pour les pathologies les plus courantes [1-5].

Les pathologies cardio-vasculaires

Avec les progrès de la cardiologie interventionnelle et de la chirurgie cardiaque, nous voyons de plus en plus de patients « cardiaques » ayant repris une activité quasi normale, désireux de se rendre en montagne, voire en trekking ou en expédition.

Sur un plan théorique, il est possible d'énoncer un certain nombre de principes :

- toute pathologie aggravée par une activation du système adrénergique sera plus à risque en altitude ;
- toute pathologie aggravée par une hypertension artérielle pulmonaire sera plus à risque en altitude ;
- toute pathologie déjà associée à une hypoxémie au niveau de la mer sera aggravée en altitude ;
- à niveau absolu d'exercice égal, la fréquence cardiaque, donc la demande énergétique du myocarde, augmente en altitude.

L'hypertension artérielle systémique

Les résistances artérielles périphériques sont soumises à deux effets inverses en hypoxie d'altitude : d'une part l'hyperactivité adrénergique, via les récepteurs alpha-adrénergiques, entraîne une vasoconstriction, d'autre part l'hypoxie entraîne une vasodilatation par une action relaxante locale sur le muscle lisse vasculaire (voir chapitre 4). Au total, l'effet sur la pression artérielle est variable mais il n'y a pas d'hypertension pathologique induite par l'exposition à l'altitude : à fréquence cardiaque égale, la pression systémique est diminuée en altitude [6]. Cependant, des poussées hypertensives peuvent se présenter au début d'un séjour en altitude chez certaines personnes particulièrement réactives. Dans la littérature, les observations sont contrastées. Parmi 935 patients hypertendus séjournant entre 1 500 et 3 000 m, aucun cas d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque n'a été noté [7]. Chez 33 sujets se rendant à 2 500 m, une élévation de la pression systolique (+ 15 mmHg) et diastolique (+ 5 mmHg) a été notée lors des 2 premiers jours [8]. En revanche, les patients modérément hypertendus séjournant jusqu'à 3 000 m voient leur pression systolique et diastolique baisser progressivement. Cette amélioration se poursuit 3 à 8 mois après le retour en plaine [7, 9]. Le séjour prolongé en altitude semble d'ailleurs faire diminuer la prévalence des maladies cardio-vasculaires en général [10]. Par contre, l'hypertension apparaît comme un facteur de risque pour la survenue de mort subite en montagne [11]. Au total, une hypertension bien contrôlée n'est pas une contre-indication au séjour en haute altitude [12]. Il est possible d'évaluer la réponse individuelle de la pression artérielle à l'hypoxie lors d'un test d'effort en hypoxie afin de détecter des patients particulièrement réactifs (voir plus loin).

On peut s'interroger sur l'interférence entre l'hypoxémie et l'efficacité de certains médicaments et donc de discuter de l'intérêt ou non d'ajuster le traitement chez des patients hypertendus désireux de se rendre en haute altitude [13]. Le problème de l'utilisation des β -bloquants en altitude est particulièrement important. En effet, considérons l'équation du transport de l'oxygène dans le sang :

$$\dot{V}O_2 = Fc \cdot VES \cdot (CaO_2 - C\bar{V}O_2)$$

Lors d'un exercice musculaire au niveau de la mer, l'organisme dispose de trois « degrés de liberté » pour augmenter $\dot{V}O_2$:

- augmenter Fc ;
- augmenter VES par la contractilité ;
- diminuer $C\bar{V}O_2$ par une plus grande extraction d'oxygène en périphérie.

Chez des patients traités par β -bloquants au niveau de la mer, les capacités physiques aérobies sont peu altérées par le traitement, car seul un degré de liberté est limité, Fc : le sujet peut compenser par un meilleur remplissage et une plus grande différence artérioveineuse. Chez des patients traités par β -bloquants en altitude, deux des trois degrés de liberté sont limités : Fc et la différence artérioveineuse, CaO_2 étant déjà diminué et $C\bar{V}O_2$ ne pouvant baisser davantage. Le sujet sera donc rapidement limité dans ses capacités physiques. Si la pathologie du patient le permet, il sera bénéfique de proposer une thérapeutique alternative, bloqueurs calciques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Les premiers auront l'avantage de protéger éventuellement contre la survenue d'un OPHA [14]. Chez des sujets s'acclimatant bien à la haute altitude, les IEC se justifient moins, car l'altitude elle-même induit une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (voir chapitre 3).

La maladie coronarienne

Un nombre croissant d'observations anecdotiques relate l'histoire de patients opérés d'un pontage, ou ayant bénéficié d'une angioplastie, qui ont pratiqué sans aucun problème le trekking, à des altitudes allant jusqu'au Kilimandjaro (5 895 m) [15,16]. Dans un groupe de 1 273 patients porteurs de pathologies cardiaques diverses et séjournant entre 1 500 et 3 000 m (dont 434 patients coronariens, parmi lesquels 141 avaient déjà fait un infarctus), un seul a souffert d'un nouvel infarctus [7]. Dans une étude rétrospective, menée au Népal sur 148 000 trekkers en 3 ans et demi, il y eut seulement 8 cas de décès, dont aucun d'origine cardiaque établie [17]. Sur 111 évacuations hélicoptérées, 6 l'ont été pour des raisons cardiaques [17]. Au total, malgré le stress lié au froid, à l'altitude et à l'activité physique intense, l'incidence de signes électriques d'ischémie n'était pas plus importante que chez des hommes asymptotiques du même âge, au niveau de la mer. Chez 11 patients coronariens connus ont subi des tests d'effort sous-maximaux à 1 600 m (altitude de résidence), à 2 400 m et à 3 200 m, l'altitude n'a aggravé ni les signes cliniques ni les signes électriques [18]. Chez 23 patients coronariens traités, avec une fonction VG altérée (fraction d'éjection < 45 %) mais sans signes d'ischémie à l'ECG d'effort, un test d'effort maximal réalisé à 1 000 m

et à 2 500 m n'a révélé aucun signe pathologique, tant clinique qu'électrique [19]. Vingt-deux patients, 12 mois après un infarctus, revascularisés par angioplastie (n = 15) ou pontage (n = 7), ont été testés à 3 454 m (Jungfraujoch). Leur $\dot{V}O_2\text{max}$ a diminué de 19 % sans modification pathologique de l'ECG [20].

Le surcoût de travail cardiaque, induit par une exposition aiguë à la haute altitude, peut-il exacerber une symptomatologie angineuse ? Une étude sur 9 hommes coronariens, à 1 600 et 3 100 m d'altitude, montre que les signes d'ischémie cliniques ou électriques à l'effort surviennent pour un même double produit *fréquence cardiaque* \times *pression artérielle systolique*. En altitude, ils se produisent pour une charge de travail moindre. L'effet de l'altitude se fait donc par l'intermédiaire de l'augmentation du travail cardiaque et non par la baisse de l'apport d'oxygène au myocarde : le seuil ischémique diminue de 70 à 80 % [21]. Chez 97 sujets âgés (70 ans) se rendant à 2 500 m pour une réunion, on n'a pas observé plus de signes anormaux à l'ECG que dans une population du même âge au niveau de la mer [22]. D'autres études incitent toutefois à une certaine prudence. La réserve coronarienne diminue de 18 % à 2 500 m [23]. Le risque de troubles du rythme augmente chez les coronariens en altitude [24] et le risque de mort subite augmente en altitude en présence d'une insuffisance coronarienne [11]. Après un infarctus, il est déconseillé de monter en altitude pendant 6 mois et la décision sera prise après une épreuve d'effort négative [20].

Au total, il ne semble pas y avoir de problème jusqu'à 2 500 m [19,25]. Les divers accidents survenus sur des patients cardiaques de tout type sont généralement causés par des facteurs autres que l'altitude : température ambiante, stress physique ou psychique inhabituel, médicaments.

L'insuffisance cardiaque

Chez 45 patients insuffisants cardiaques (FEVG = 35,4 %) comparés à 24 sujets sains, testés à 500 m, 2 000 m et 2 970 m d'altitude réelle, la distance de marche 6 min a diminué de 5 % à 2 000 m et de 11 % à 2 970 m. La $\dot{V}O_2\text{max}$ lors du test de marche a baissé de 6,6 % à 2 000 m et de 13,9 % à 2 970 m. Les auteurs concluent que l'altitude de 2 000 m ne pose pas de problème particulier pour ces patients insuffisants cardiaques [26]. Cependant, il faut surveiller une éventuelle rétention hydrique qui peut entraîner une décompensation [27].

Les autres affections cardio-vasculaires

- *Mort subite*. Le risque de mort subite est multiplié par 4,2 chez les randonneurs et 2,2 chez les skieurs par rapport à la population générale, mais aucun argument ne permet de dire que ces deux activités sont plus à risque que d'autres activités sportives comme le jogging, le ski de fond ou le squash [28].

- *Troubles du rythme.* Peu d'études contrôlées sont disponibles. La survenue d'arythmies chez des coronariens serait susceptible d'expliquer l'augmentation du risque de mort subite chez ces patients en altitude, mais aucune étude ne montre d'exacerbation de troubles du rythme chez des sujets sains [28].
- *Cardiopathies congénitales.* Tétralogie de Fallot, CIV, CIA, persistance du canal artériel, absence d'artère pulmonaire, foramen ovale perméable sont potentiellement plus à risque en altitude, soit du fait d'un shunt droit-gauche induisant une hypoxémie déjà au niveau de la mer, soit par une HTAP associée [2,29].
- *Syndrome de Raynaud.* Peu d'études sont disponibles. Il est conseillé d'utiliser des chaufferettes et envisager des bloqueurs calciques.

L'altitude et la réhabilitation des coronariens ou des insuffisants cardiaques

Plusieurs équipes ont utilisé l'exposition progressive à l'altitude (3 700 m), associée à un exercice également progressif, pour la réhabilitation de patients après infarctus. Six patients (> 53 ans) avec maladie coronaire sévère mais stable ont été soumis à 14 sessions d'exposition à une hypoxie intermittente (4 200 m). Au test d'effort avec imagerie de perfusion au technétium 99 m, le score moyen d'hypoperfusion a diminué après traitement [30].

Lors d'une étude clinique américaine, 12 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (FEVG < 35 %) ont été exposés 3-4 heures/jour, 3 jours/sem pendant 3 semaines à une altitude équivalente de 1 500 m à 2 700 m. La $\dot{V}O_2$ max a augmenté de 13,5 à 14,2 ml/min/kg et est restée augmentée après 4 semaines, le test de marche de 6 minutes, la force musculaire et le score de qualité de vie se sont améliorés, avec une tendance à l'augmentation de la FEVG. Aucun effet délétère n'a été signalé [31]. Le développement de l'hypoxie intermittente dans la prévention secondaire ou la réhabilitation de maladies cardio-vasculaires est en plein essor. L'hypothèse principale est l'activation de gènes, via HIF-1 α et VEGF, qui favoriseraient la revascularisation du tissu cardiaque lésé.

Conduite pratique à tenir devant un patient cardiaque qui souhaite se rendre en haute altitude

Compte tenu des études récentes, on peut rassurer les patients porteurs d'une maladie cardio-vasculaire bien contrôlée, qui désirent se rendre en haute altitude. La conduite à tenir doit, dans tous les cas, considérer les éléments propres au terrain :

- l'altitude envisagée, le dénivelé journalier ;
- le niveau d'engagement physique (marche, alpinisme, ski) ;
- la nature du terrain (plat, raide, sentier, neige, etc.) ;
- le degré d'isolement (proximité d'une structure de soins, facilités d'appel au secours, présence d'un médecin dans le groupe).

Si le sujet est *asymptomatique* et ne présente *aucun facteur de risque* cardio-vasculaire, quel que soit son âge, il n'existe pas d'argument pour prolonger les investigations, hormis un test à l'hypoxie, non pas pour évaluer un risque cardio-vasculaire mais un risque lié au MAM.

Si le sujet est *asymptomatique* mais présente des *risques cardio-vasculaires* (antécédents, obésité, hypertension, hypercholestérolémie, sédentarité, etc.), une épreuve d'effort pourra être proposée, si l'altitude envisagée dépasse 3 500 m.

Si le sujet est un *coronarien connu*, stabilisé, traité, les indications peuvent varier, selon le degré d'entraînement physique du sujet et son objectif. S'il est *symptomatique*, il faudra le prévenir que des symptômes apparaîtront pour des exercices de plus en plus faibles, au fur et à mesure qu'il montera en altitude : il devra limiter son effort d'autant. Une altitude plafond de 2 500 m semble raisonnable. S'il est *asymptomatique*, et si l'épreuve d'effort de moins de 6 mois est négative, des conseils de prudence seront donnés : une limitation de la Fc monitorée par cardiofréquence-mètre peut être proposée, mais il n'existe aucun argument pour imposer une altitude plafond. La limite sera fixée en fonction du degré d'entraînement, de motivation et de compétence technique du sujet. Un patient ayant bénéficié avec succès d'une angioplastie et présentant 6 mois après une épreuve d'effort négative et pratiquant une activité physique régulière ne doit pas être empêché de profiter d'une randonnée, s'il ressent une passion certaine pour la montagne ou l'aventure.

Sur le terrain, le patient ne devra pas dépasser ses limites et se mettre en danger, mais également de ne pas mettre en danger les personnes du groupe qui seraient amenées à le prendre en charge. Il faudra qu'il prévienne, avec le praticien, les médicaments dont il aura besoin ainsi qu'une modification éventuelle de son traitement habituel (voir plus haut). Il devra avoir conscience qu'en montagne, les conditions météorologiques peuvent changer très vite, transformant une petite randonnée facile et ensoleillée en raid épuisant, sous la neige et le vent, à court de provisions.

Les pathologies respiratoires

La BPCO

Chez ces patients, les nombreuses altérations de la fonction pulmonaire (échanges gazeux, force musculaire, travail ventilatoire) entraînent une aggravation de l'hypoxémie [3,32]. La résidence à long terme en altitude entraîne une augmentation de la mortalité et une diminution de l'espérance de vie des patients BPCO. L'altitude est contre-indiquée si le patient est dyspnéique au repos ou aux efforts modérés, sinon il est recommandé de réaliser une évaluation individuelle si la VEMS est inférieure à 1,5 litre. Pour évaluer la tolérance d'un individu à l'altitude cabine dans un avion (maximum autorisé 2 400 m), on peut réaliser un test à l'hypoxie (2 400 m) au

repos et se conformer aux préconisations de la British Thoracic Society [33]. La phase en hypoxie dure 8 minutes. Des gaz du sang sont réalisés en normoxie et à la fin de la phase en hypoxie. Si la PaO_2 en hypoxie est inférieure à 50 mmHg et/ou la SaO_2 est inférieure à 85 %, l'oxygène est recommandé pendant le vol. Des recommandations similaires peuvent être appliquées aux patients présentant une fibrose kystique [3].

L'asthme

Certains facteurs diminuent le risque de déclencher une crise d'asthme : densité de l'air faible, allergènes faibles, cortisol élevé, catécholamines élevées. D'autres facteurs peuvent augmenter ce risque : froid, exercice, hyperventilation. Les sujets qui utilisent des bronchodilatateurs inhalés plus de 3 fois/sem sont plus à risque [32,34]. Les asthmatiques doivent emporter avec eux leur bronchodilatateur inhalé en quantité suffisante, ainsi que des corticoïdes par voie orale. Ils doivent se protéger le nez et la bouche par un tissu permettant de réchauffer et humidifier l'air inhalé.

Les apnées obstructives

Les patients présentant des apnées obstructives au niveau de la mer aggravent leur hypoxémie et leurs troubles respiratoires nocturnes s'ils n'utilisent pas leur CPAP, particulièrement les personnes âgées [5]. L'usage de l'acétazolamide (250 mg le matin et 500 mg le soir) est possible quand la CPAP n'est pas disponible [35].

L'hypertension artérielle pulmonaire

Du fait du rôle primordial de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la physiopathologie de l'OPHA, un séjour au-delà de 2 500 m est formellement contre-indiqué à tout patient porteur d'une HTAP, quelle qu'en soit l'origine [3].

Le pneumothorax

Attendre 2 à 3 semaines après résolution avant de monter en altitude, du fait de l'expansion d'une poche gazeuse sans communication avec l'extérieur [36].

L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) affecte la régulation de l'eau, des électrolytes et du pH et peut donc interférer avec les processus d'acclimatation à l'hypoxie, bien que l'acidose métabolique de l'IRC soit plutôt favorable pour compenser l'alcalose respiratoire [4]. Si la production d'érythropoïétine est altérée, l'acclimatation peut être limitée. On peut également discuter, chez ces patients, de l'ajustement des doses de médicaments, en particulier l'acétazolamide, qui sera contre-indiqué si le débit de filtration glomérulaire est < 10 ml/min. Éviter également les AINS.

Attention, le système rénine angiotensine aldostérone est déjà inhibé (voir chapitre 3).

Le diabète

Il ne semble pas y avoir de danger majeur en haute altitude pour des patients diabétiques de type 1 ne présentant pas de complications et avec un bon contrôle glycémique [37]. L'expérience de diabétiques au cours d'expéditions a été rapportée dans plusieurs études, dont une expédition au Cho Oyu (8 201 m) avec 6 diabétiques et 10 non-diabétiques [38]. Aucune différence notable n'a été notée entre les deux groupes si ce n'est un contrôle glycémique plus difficile avec une augmentation de l'Hb A1c. Plusieurs éléments amènent cependant à être prudents avant d'envisager un séjour en haute altitude pour un patient diabétique de type I : difficulté du diagnostic, du contrôle glycémique (glucose-mètres O₂-dépendants non fiables), de l'approvisionnement en nourriture, de la conservation de l'insuline [37]. Les corticoïdes et l'acétazolamide peuvent interférer avec l'action de l'insuline et seront évités. Il faudra prévoir de l'insuline et du glucagon dans plusieurs sacs séparés. L'adaptation des doses à l'alimentation et à l'intensité de l'exercice peut être délicate.

Les pathologies neurologiques et psychiatriques

Du fait de la diversité des observations anecdotiques sur les risques encourus par des patients présentant des pathologies neurologiques préexistantes, une revue bibliographique a été proposée par Baumgartner et coll. [39]. Il est également utile de se référer aux paragraphes sur ce sujet dans les chapitres 5 et 7. Les risques de développer un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire sont clairement augmentés chez les personnes ayant déjà présenté ces troubles au niveau de la mer. Les convulsions épileptiques sont plus fréquentes, mais surtout chez les patients non traités ou suivant mal leur traitement [40]. La présence d'une tumeur intracérébrale peut se révéler à l'occasion d'un séjour en altitude, du fait du développement d'un œdème péri-tumoral [41]. La décompensation d'une anxiété, chez un patient peu compliant dans son traitement, est possible [42,43]. La prise de psychotropes sera sérieusement déconseillée, car leurs effets combinés à ceux de l'hypoxie sur le système nerveux central sont imprévisibles. Cependant, il faudra évaluer le risque de l'interruption d'un traitement en fonction de chaque cas.

Les pathologies hématologiques

L'anémie ferriprive

Une anémie sévère limite fortement les capacités physiques en altitude. Une concentration d'hémoglobine entre 14 et 18 g/dl et une ferritinémie

supérieure à 50 ug/L semblent optimales pour un séjour prolongé en haute altitude [44].

La drépanocytose

Une atteinte homozygote est une contre-indication pour un séjour en haute altitude [45]. Dans une atteinte hétérozygote, les avis sont partagés. Le risque de crise occlusive est augmenté si se surajoutent un exercice intense, une déshydratation et une exposition à la chaleur [46,47].

Les autres pathologies

Les pathologies gastro-intestinales

Certains auteurs ont noté une augmentation des saignements dans les selles [48]. Ainsi, l'ulcère peptique en cours semble une contre-indication à un séjour en altitude. Il est conseillé pour les patients qui prennent régulièrement de l'omeprazole de doubler la dose en altitude. En tous cas, il faut éviter l'alcool, les AINS, le tabac et la caféine.

Les pathologies ophtalmologiques (voir chapitre 9)

Il existe une détérioration visuelle (vision de près ou de loin) chez les patients ayant bénéficié d'une kératotomie radiale [49]. Les patients ayant subi un LASIX doivent attendre 6 mois après l'intervention avant de remonter en altitude. Des lunettes de corrections seront emportées pour corriger les troubles de vision [50].

La chirurgie ou la radiothérapie du cou

Les patients ayant subi une résection bilatérale des corpuscules carotidiens doivent éviter tout séjour en haute altitude, car leur réponse ventilatoire à l'hypoxie est abolie. Les patients ayant bénéficié d'une endartériectomie carotide ou d'une radiothérapie de la région du cou devraient passer un test d'effort en hypoxie avant d'envisager un voyage en altitude [51,52].

La trisomie 21

Du fait de l'association fréquente chez ces patients d'une obésité, de malformations cardiaques accompagnées éventuellement d'une HTAP, d'apnées obstructives du sommeil, il est important d'informer du risque augmenté d'un OPHA [53].

Dans le cas particulier de *l'escalade rocheuse*, qui expose le pratiquant à des risques spécifiques (dévissage, chute), l'interrogatoire et l'examen seront orientés vers des pathologies susceptibles de mettre subitement le grimpeur en danger. Outre l'intégrité ostéo-articulaire et musculaire, l'examen recherchera des contre-indications formelles : tachycardies paroxystiques

(fibrillation auriculaire, flutter, maladie de Bouveret), antécédents de pneumothorax spontanés, antécédents d'épilepsies, vertiges et troubles de l'équilibre, diabète insulino-dépendant.

Au total, pour un séjour prévu en altitude (au-dessus de 2 500 m), une liste de contre-indications peut être proposée, se basant sur les études épidémiologiques citées ci-dessus, mais également sur du « bon sens physiopathologique » et sur le principe de précaution (tableau 11.1).

Tableau 11.1. Contre-indications à un séjour en haute altitude.

Contre-indications absolues à un séjour au-delà de 2 500 m
Maladie coronarienne non équilibrée Hypertension artérielle sévère, non contrôlée Insuffisance cardiaque, troubles du rythme graves Hypertension artérielle pulmonaire, quelle que soit l'origine Absence congénitale ou acquise d'une artère pulmonaire Cardiopathies cyanogènes ou s'accompagnant d'une surcharge ventriculaire droite Antécédents ischémiques cérébraux Antécédents psychiatriques majeurs Insuffisance respiratoire chronique sévère Artériopathie des membres inférieurs Drépanocytose homozygote, anémies sévères Insuffisance rénale Troubles de la coagulation sévères Antécédents psychiatriques majeurs
Contre-indications relatives : cas individuels à considérer en fonction de l'état physique et psychologique du patient, de l'activité et de l'altitude envisagées
Maladie coronarienne contrôlée Antécédents d'infarctus, d'angioplastie ou de pontage avec ECG d'effort négatif de moins de 6 mois Hypertension artérielle ou artériosclérose contrôlée, modérée Scolioses graves Asthme d'effort ou au froid Antécédents de troubles respiratoires nocturnes Emphysème, bronchite chronique modérée Diabète, obésité majeure, insuffisance hépatique Drépanocytose hétérozygote, thalassémie, anémies modérées Grossesse (surtout le troisième trimestre) Nourrisson (moins de 12 mois) Antécédent isolé de phlébite, prise d'œstroprogestatifs fortement dosés Antécédent d'OPHA ou d'OCHA Antécédents psychiatriques mineurs, prise de psychotropes Épilepsie, migraine vraie (surtout avec aura)

Le test à l'hypoxie et son interprétation

L'objectif

L'objectif du test à l'hypoxie est d'évaluer la sensibilité des chémorécepteurs à l'hypoxie, sachant qu'une faible chémosensibilité est corrélée à une susceptibilité plus grande aux manifestations sévères du MAM et de ses complications (OPHA, OCHA) (voir chapitre 3). Détecter des sujets à risque permettra d'adapter la progression et de prescrire un traitement préventif [54].

La validation

Le test d'effort en hypoxie, élaboré dès 1988, a été validé au cours de nombreuses années sur une cohorte de plus de 5 000 personnes ayant passé ce test à la consultation de médecine de montagne de l'hôpital Avicenne à Bobigny. À partir des observations recueillies sur le terrain, des facteurs de risques ont été établis à l'aide d'une analyse multivariée [55-57].

Préalable

Le test à l'hypoxie est pratiqué après avoir éliminé une contre-indication médicale absolue à un séjour en haute altitude (voir plus haut). En particulier, chez un patient à haut risque cardio-vasculaire, un ECG d'effort négatif sera indispensable avant de poser l'indication de ce test.

Le bilan préliminaire

Une épreuve d'effort maximal n'est pas indispensable en préalable à un test à l'hypoxie et ne sera pratiquée que si le sujet est un sportif entraîné, désireux de préciser son niveau de performance aérobie. Après une épreuve d'effort maximale, un repos minimum d'une heure est nécessaire avant de réaliser un test à l'hypoxie.

Le principe

Il s'agit d'un test réalisé en condition d'hypoxie normobare poikilocapnique, c'est-à-dire avec capnie libre de baisser avec l'hyperventilation. L'hypoxie est réalisée par inhalation d'un mélange gazeux à 11,5 % d'O₂ dans de l'azote (altitude équivalente = 4 800 m). L'exercice est choisi à environ 30 % de la $\dot{V}O_{2max}$ estimée de normoxie. Dans le cas où la valeur exacte de la $\dot{V}O_{2max}$ n'est pas connue avant l'épreuve, la puissance à l'exercice – réalisé sur bicyclette ergométrique pour des raisons de sécurité – sera ajustée, au cours de la phase d'exercice, pour atteindre une fréquence

cardiaque cible ($F_{c_{cible}}$) située dans une fourchette entre 40 % et 50 % de la F_c de réserve. Les deux bornes seront donc :

$$F_{c_{repos}} + (F_{c_{max}} - F_{c_{repos}}) \times 0,4 < F_{c_{cible}} < F_{c_{repos}} + (F_{c_{max}} - F_{c_{repos}}) \times 0,5$$

$F_{c_{repos}}, F_{c_{max}}$: fréquence de repos et fréquence maximale (= 220 – âge).

Ces deux valeurs sont indicatives, car la puissance développée devra être suffisante pour simuler un effort de randonnée, même si la $F_{c_{cible}}$ dépasse la borne supérieure. Inversement, il ne faut pas imposer une puissance trop élevée, même si l'on n'atteint pas la borne inférieure, car cela empêchera d'atteindre un état stable satisfaisant. En pratique, $F_{c_{cible}}$ se situera entre 120 et 140 b/min. Une étude méthodologique a bien montré que les valeurs des réponses ventilatoire et cardiaque à l'hypoxie, sont indépendantes de l'altitude utilisée (entre 3 000 et 4 800 m) et de l'exercice pratiqué (entre 20 % et 40 % de la puissance maximale aérobie en normoxie [58]).

Le déroulement

Le test comprend 5 phases, chacune de 3 à 4 minutes, temps nécessaire pour la stabilisation des paramètres cardiaques et ventilatoires : repos normoxie, repos hypoxie, exercice hypoxie, exercice normoxie et exercice normoxie + (figure 11.1). La dernière phase est obtenue en normoxie au augmentant la puissance pour atteindre la même F_c que lors de la phase exercice hypoxie : cela permet d'évaluer d'éventuelles modifications de l'ECG pour la même F_c [59] et d'évaluer la perte de puissance en watts entre le niveau de la mer et 4800 m pour la même F_c .

Les paramètres mesurés

Trois paramètres de base sont indispensables pour l'interprétation du test : la fréquence cardiaque (F_c), la ventilation pulmonaire ($\dot{V}E$), la saturation artérielle en oxygène (SaO_2), mesurée par oxymétrie transcutanée. La mesure de la SaO_2 se fera impérativement à l'oreille (pour éviter une vasoconstriction à l'effort, sur un doigt de la main crispée sur le guidon de l'ergocycle) préalablement vasodilatée par un révulsif type capsalaïcine.

Les paramètres calculés de réponse à l'hypoxie

Deux paramètres calculés seront utilisés : la réponse cardiaque (RCH_E) et la réponse ventilatoire (RVH_E) à l'hypoxie, à l'exercice.

$$RCH_E = - \frac{F_{c_{EH}} - F_{c_{EN}}}{Sa_{EH} - Sa_{EN}} \quad RVH_E = - \frac{\dot{V}E_{EH} - \dot{V}E_{EN}}{Sa_{EH} - Sa_{EN}} / \text{poids(kg)} \times 100$$

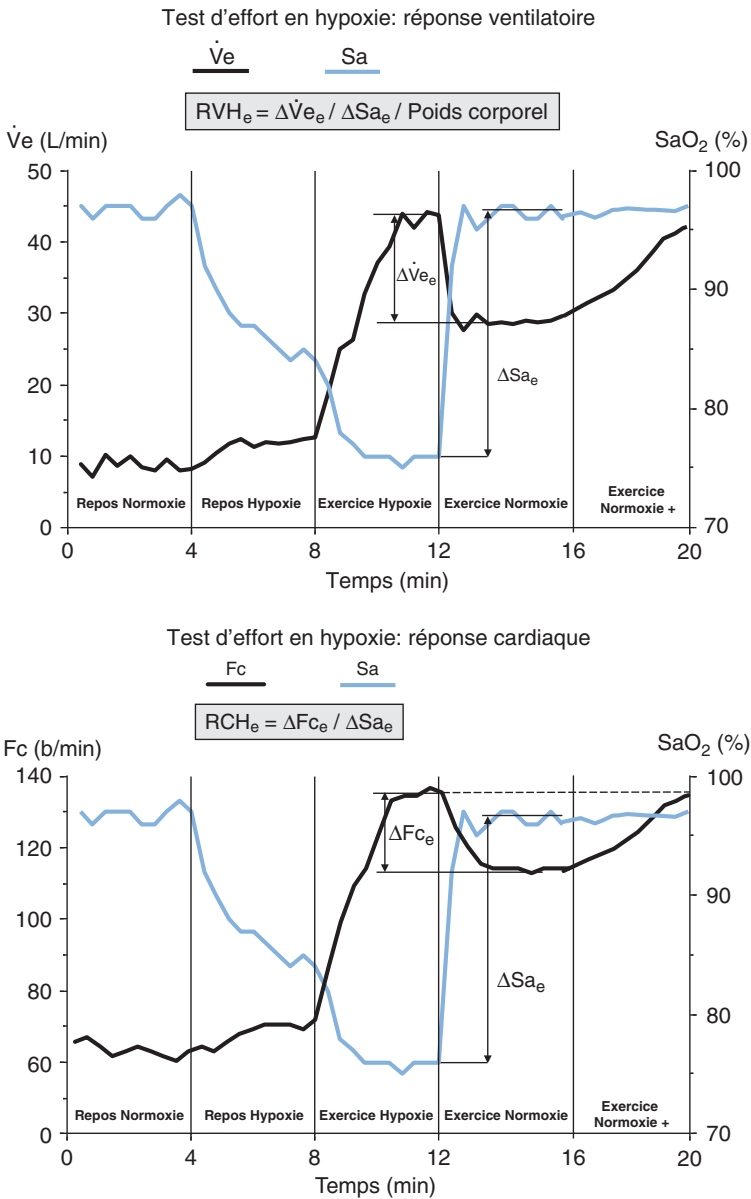


Figure 11.1. Test d'effort en hypoxie.

Variations de la ventilation pulmonaire (\dot{V}_E , en haut), de la fréquence cardiaque (F_c , en bas) et de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2), au cours de l'épreuve.

Tableau 11.2. Calcul du score clinico-physiologique de prédiction de la susceptibilité à la pathologie d'altitude.

Score de prédiction de la susceptibilité à la pathologie sévère d'altitude	Avec séjours documentés précédents en haute altitude	Sans séjours documentés précédents en haute altitude
Antécédents de MAM sévère	2,5	
Montée rapide (> 400 m/ nuit)	2	2
Antécédents de migraine vraie	1,5	
Localisation géographique (Ladakh, Aconcagua, Mont-Blanc)	1	0,5
Entraînement régulier en endurance	0,5	1
Âge < 46 ans	0,5	
Sexe féminin		0,5
RVHE < 0,68 L/min/kg	3	3
0,68 ≤ RVHE < 0,95 L/min/kg	1	1
RCHE < 0,72 b/min/ %	1	
RCHE < 0,95 b/min/ %		1
SaE ≥ 24 %		2
24 > SaE ≥ 19 %		1
Seuil du score	5	5,5

D'après [54,57].

Le score de prédiction

Pour caractériser les facteurs de risque d'un sujet se rendant en altitude, plusieurs paramètres physiologiques seront pris en compte : RCH_E et RVH_E et la désaturation à l'exercice ($\Delta Sa_E = Sa_{EN} - Sa_{EH}$) en hypoxie. La méthodologie de calcul du score clinico-physiologique de prédiction de la pathologie sévère de haute altitude est indiquée dans le tableau 11.2.

D'autres facteurs de risque pourront également être pris en compte, comme l'obésité (indice corporel = poids/taille² > 30), car le risque d'hypoventilation est majoré. Un séjour préalable en altitude, au contraire, peut diminuer le risque en constituant une « pré-acclimatation ».

Déroutement d'une consultation de médecine d'altitude

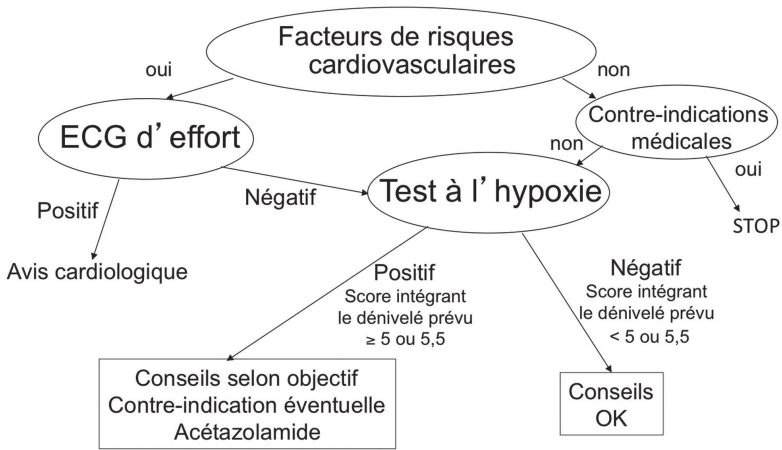


Figure 11.2. Arbre décisionnel et déroulement d'une consultation de médecine de montagne.
D'après [54].

Un arbre décisionnel est proposé (figure 11.2). Il devra bien sûr être confronté au contexte clinique et psychologique du patient.

Il est rare d'avoir à poser une contre-indication formelle à un séjour en haute altitude. Il faudra le faire lorsque les conditions minimales suivantes sont réunies :

- antécédents de MAM sévère, OPHA, OCHA, malgré une progression en altitude raisonnable ;
- forte désaturation à l'exercice, avec faibles réponses RC_E et RV_E .

Dans les cas intermédiaires, il s'agira de discuter le profil de progression, de le modifier, si possible, pour allonger la période d'acclimatation. Au total il faudra se fier à la valeur du score calculé en tenant compte du dénivelé prévu lors du séjour en altitude ($>$ ou $<$ à 400 m entre 2 nuits consécutives).

La prescription d'acétazolamide sera décidée dans le cas où le score dépasse le seuil de gravité, surtout si l'objectif visé ne permet pas une bonne acclimatation : Kilimandjaro, Aconcagua, arrivée en avion à plus de 3 500 m (Lhassa, La Paz, Leh, etc). La prise d'acétazolamide réduit de 44 % le risque d'une pathologie sévère de haute altitude [54, 57].

Au total, la consultation constitue une opportunité pour expliquer les bases des modifications physiologiques en altitude, le principe de l'acclimatation et les risques encourus. À cette occasion, une brochure d'information, comme celle de l'ARPE (*Santé en altitude*) sera fournie au « candidat » à l'altitude (voir référence [1] dans Annexes).

Les spécificités chez la femme en montagne

L'acclimatation

Selon les études, l'incidence du MAM est identique pour les deux sexes [60] ou supérieure chez les femmes [61]. Le principal biais est probablement une majoration ou une minoration des symptômes déclarés selon le sexe. Ce dernier facteur tend à disparaître dans la reconnaissance des formes graves, qui sont moins fréquentes chez les femmes que chez les hommes [60,62]. Finalement, l'incidence du MAM bénin est probablement peu différente selon le sexe. L'OCHA semble survenir de façon à peu près équivalente chez les deux sexes. En revanche, l'OPHA est beaucoup moins fréquent chez la femme [63]. Les OLHA sont par contre 2 fois [64] ou 8 fois [65] plus fréquents chez la femme.

Sur le plan physiologique, plusieurs facteurs peuvent intervenir :

- la progestérone stimule la ventilation : en phase lutéale, la réponse ventilatoire à l'hypoxie est augmentée [66]. En altitude simulée (4 300 m), SaO_2 augmente de 3 % en phase lutéale par rapport à la phase folliculaire, mais cela n'améliore pas la capacité à l'exercice [67]. Cet effet bénéfique potentiel peut être contrebalancé par le fait qu'en phase lutéale, le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé, s'opposant à l'inhibition liée à l'hypoxie et pouvant favoriser la rétention hydro-sodée. La résultante de ces interactions est variable d'une femme à l'autre [68] ;
- une plus faible vasoconstriction pulmonaire hypoxique, démontrée chez l'animal femelle, pourrait expliquer la moindre fréquence de l'OPHA chez les femmes [69] ;
- une carence martiale latente peut empêcher une érythropoïèse suffisante. Il n'y a pas de corrélation entre l'hémoglobine et le score de MAM ou la performance, mais il semble cependant nécessaire d'atteindre une valeur supérieure à 140 g/l pour une bonne acclimatation en très haute altitude [44]. Un dosage de ferritine sérique peut donc être justifié, un à deux mois avant une expédition à très haute altitude, en vue d'une éventuelle supplémentation.

Le cycle menstruel, la contraception

Les femmes se rendant en haute altitude pour un trek ou une expédition rapportent souvent des modifications de durée du cycle (plus court ou plus long) ou de durée et/ou d'intensité des règles. Le rôle spécifique de l'altitude est difficile à préciser et d'autres facteurs sont probablement plus importants : un effort physique intense et bref peut entraîner une décharge de LH et l'ovulation. Au contraire, un stress prolongé sur plusieurs jours ou plusieurs semaines, de même qu'une perte importante de masse grasse telle qu'on peut l'observer en expédition, peut la bloquer et entraîner une

aménorrhée. Le froid et surtout les décalages horaires peuvent également jouer un rôle [70].

Contraception. Les œstro-progestatifs ne modifient pas l'acclimatation à l'altitude [71], mais leur risque thrombogène peut être majoré par la polyglobulie, la déshydratation et le froid qui augmentent la viscosité sanguine, ce qui incite à les déconseiller lors des séjours prolongés en haute altitude. Si l'on se réfère aux études réalisées à basse altitude, les œstro-progestatifs de 2^e génération sont considérés comme les moins dangereux [72]. Pour des raisons de confort, il est possible d'utiliser les œstro-progestatifs ou la progestérone seule (sans risque thrombogène) en continu sur plusieurs semaines ou mois afin de supprimer les menstruations, avec néanmoins un risque de spotting pendant les 3 premiers mois. L'efficacité contraceptive peut être diminuée par des horaires irréguliers de prise en expédition, ou par l'association à certains antibiotiques (pénicillines à large spectre ou tétracyclines) [73]. L'efficacité d'un stérilet peut être diminuée par la prise fréquente d'aspirine ou d'anti-inflammatoires. Des données plus détaillées sur les avantages et inconvénients des divers modes de contraception sont disponibles sur le site de la commission médicale de l'UIAA [74].

La grossesse

Les données sur la grossesse en altitude concernent essentiellement les populations résidentes des Andes et du Tibet, chez lesquelles des adaptations ont pu se produire au fil des générations. Certaines populations établies plus récemment en altitude, comme les populations d'origine européenne au Colorado ou d'origine Han au Tibet, permettent de mieux appréhender les risques des grossesses et naissances à haute altitude. Néanmoins, ces populations vivant en permanence à haute altitude diffèrent, du fait de leur acclimatation, des femmes originaires de basse altitude qui se rendent en haute altitude pendant leur grossesse. En l'absence d'études spécifiques et avec très peu d'études concernant l'exercice physique dans ce contexte, la plupart des recommandations sont des extrapolations à partir des populations résidentes [75,76].

Le déroulement de la grossesse en altitude

L'augmentation du risque d'avortement spontané en altitude est suspectée mais non prouvée. Néanmoins, il est prudent de déconseiller un séjour en altitude aux femmes enceintes ayant un risque augmenté de fausse couche du fait de leurs antécédents.

Les pathologies de la grossesse sont plus fréquentes en altitude, en particulier chez les femmes non acclimatées. Le principal risque est la *pré-éclampsie*, pouvant aboutir à une éclampsie, un hématome rétro-placentaire, une mort fœtale. Ceci justifie une surveillance attentive des grossesses se déroulant en altitude (pression artérielle et recherche de protéinurie) et un suivi

rapproché par échographie-doppler après 20 semaines d'aménorrhée, les modifications vasculaires précédant l'apparition de l'hypertension artérielle [77]. Une hypertension artérielle préexistante, des antécédents ou facteurs de risque de pré-éclampsie sont des contre-indications au séjour en altitude.

La baisse du poids de naissance (PN) avec l'altitude, connue depuis longtemps, est liée à un retard de croissance intra-utérin (RCIU) du 3^e trimestre, attribué à une majoration de l'hypoxie fœtale en altitude. Elle est en moyenne de 100 g par 1 000 m d'altitude et peut s'observer dès 1 500 m. Elle varie selon l'ancienneté d'établissement des populations en altitude, évoquant une adaptation au fil des générations : plus marquée au Colorado et chez les Han au Tibet, intermédiaire dans les Andes, absente chez les Tibétains [78].

Des mécanismes compensateurs existent chez la mère et le fœtus, permettant de réduire cette hypoxie fœtale :

- l'hyperventilation maternelle d'origine hormonale, majorée en altitude, permet d'améliorer SaO₂ et de préserver le contenu artériel en oxygène (CaO₂) chez les femmes résidentes qui ont une Hb augmentée [78]. Ce deuxième avantage n'existe pas chez les femmes non acclimatées ;
- la redistribution du flux sanguin pelvien vers les artères utérines augmente pendant la grossesse, mais ne reste élevée jusqu'au terme que chez les populations anciennement établies en altitude [79] ;
- les modifications placentaires : l'index placentaire (rapport du poids placentaire au PN) est augmenté en altitude mais les modifications anatomiques villositaires permettant d'améliorer l'apport d'O₂ au fœtus, observées chez les femmes andines, n'existent pas chez les femmes récemment établies en altitude [80] ;
- enfin on observe au sang du cordon une augmentation de la concentration d'Hb, signe d'une érythroïèse fœtale accrue, ainsi que du pourcentage d'HbF, d'affinité augmentée pour l'O₂.

Un RCIU connu ou la découverte d'anomalies placentaires ou vasculaires en échographie-doppler sont des contre-indications à l'altitude.

L'exercice et la grossesse en altitude

À altitude modérée (1 800 à 2 200 m), des épreuves d'effort ont été réalisées, au 3^e trimestre, sur un petit effectif de femmes présentant des grossesses normales : des exercices modérés brefs semblent être sans effet nocif sur le fœtus [81,82]. Rarement sont apparues des contractions utérines cédant au repos, ou des anomalies transitoires du rythme cardiaque fœtal, mais essentiellement chez des femmes fumeuses. Il n'y a pas d'études à altitude plus élevée ni pour des efforts prolongés. Le risque d'un exercice intense ou prolongé est la redistribution circulatoire musculaire aux dépens du flux utéro-placentaire, aggravant l'hypoxie fœtale ; cela pourrait augmenter également le risque d'accouchement prématuré en fin de grossesse.

Pour Huch, en cas de séjour bref en altitude d'une femme enceinte non acclimatée, il semble prudent de ne pas dépasser 2 500 m, surtout durant la 2^e moitié de grossesse, et de respecter quelques jours d'acclimatation avant d'effectuer des exercices physiques [82]. L'attitude sera plus restrictive en cas de tabagisme ou d'anémie maternelle.

Pour les femmes souhaitant partir en trekking en début de grossesse (ou ignorant leur grossesse avant de partir), le risque hypoxique est sans doute faible et il faut plutôt prendre en considération les risques liés au voyage : isolement loin de toute structure médicale (s'assurer à l'échographie avant de partir que la grossesse n'est pas ectopique), risques infectieux (diarrhée, paludisme, dengue, hépatite E, etc.) qui peuvent être plus sévères pendant la grossesse, d'autant que certains médicaments utilisés en prophylaxie ou traitement sont contre-indiqués.

Le MAM est probablement un peu moins fréquent pendant la grossesse du fait de l'hyperventilation, il est néanmoins important de respecter les règles habituelles d'acclimatation et d'insister sur la nécessité d'une bonne hydratation [83].

L'acétazolamide est théoriquement contre-indiqué pendant la grossesse, surtout au 1^{er} trimestre, en raison d'un risque tératogène chez l'animal. Néanmoins les données de pharmacovigilance permettent d'être rassurant en cas de prise avant la connaissance de la grossesse.

L'enfant en altitude

Le nouveau-né et le nourrisson

La *mortalité néonatale* est augmentée en altitude, surtout chez les enfants hypotrophes et/ou prématurés. Cependant, il est possible de diminuer voire supprimer cette surmortalité par une prise en charge adaptée : apport d'O₂ systématique pendant les premières heures ou premiers jours de vie, afin de favoriser la transition circulatoire [84]. En effet, le risque essentiel de la période néonatale immédiate est l'absence de fermeture fonctionnelle, puis anatomique, des shunts fœtaux (foramen ovale et canal artériel), du fait de l'hypoxie et de la persistance d'une pression artérielle pulmonaire élevée. On observe une prévalence augmentée de la persistance du canal artériel et du foramen ovale en altitude : ce ne sont pas des malformations congénitales mais des conséquences de l'hypoxie néonatale [85].

La SaO₂ peut rester basse pendant les premières semaines ou premiers mois de vie, et la désaturation peut être marquée pendant le sommeil, en rapport avec une respiration périodique prédominante.

L'augmentation du risque de mort subite du nourrisson (MSN) avec l'altitude est probable mais reste controversée. Une étude réalisée dans les Alpes françaises, bien que comportant des limitations d'ordre méthodologique,

semble montrer que le risque augmente nettement à partir de 1 600 m [86]. L'étude la mieux conduite, réalisée au Tyrol autrichien entre 500 et 1 900 m d'altitude, montre une augmentation significative du risque de MSN dès 800 m et surtout au-delà de 1 000 m, mais uniquement chez les enfants dormant sur le ventre [87]. Les autopsies d'enfants victimes de MSN montrent souvent des marqueurs d'hypoxémie chronique et l'hypoxie d'altitude surajoutée, même modérée, pourrait augmenter le risque chez des enfants prédisposés. Toutes les études ont porté sur des enfants résidant en altitude. Concernant les nourrissons originaires de basse altitude se rendant en station de montagne, des cas de MSN sont occasionnellement rapportés, mais l'incidence est inconnue. Dans l'attente d'autres études, il semble prudent de déconseiller une altitude supérieure à 1 600 m pour un séjour bref dans la première année de vie, et de contre-indiquer tout séjour en altitude chez les nourrissons à risque : prématurité ou hypotrophie à la naissance, anémie. Il est de toute façon impératif de coucher les nourrissons sur le dos, position qui a fait chuter en quelques années, de façon spectaculaire, l'incidence des MSN, et de ne pas surchauffer la chambre, ce qui est souvent le cas en station de ski (maximum 20 °C).

Les enfants nés et vivant en haute altitude ont une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) modérée qui diminue avec l'âge et qui correspond anatomiquement à la persistance de la vascularisation pulmonaire de type foetal (muscularisation des artéioles) [85]. Chez certains nourrissons et jeunes enfants, on peut observer une véritable HTAP pathologique, l'ensemble des tableaux possibles a été regroupé sous le terme d'hypertension pulmonaire symptomatique de haute altitude [88]. La descente en basse altitude permet la guérison. La forme la plus sévère a été décrite au Tibet, sous le nom de *mal des montagnes subaigu infantile*, chez les nourrissons d'origine Han nés à basse altitude et transplantés à Lhasa (3 600 m) dans la première année de vie. Deux mois après l'arrivée en moyenne, ces enfants meurent d'insuffisance cardiaque avec HTAP sévère. L'autopsie trouve une muscularisation des artéioles pulmonaires et une hypertrophie ventriculaire droite majeure [85].

En résumé, en dehors du contexte des séjours brefs en altitude, tous les risques décrits concernant la grossesse, l'accouchement et la première année de vie, sont à prendre en compte en cas de projet d'expatriation, même si certains sont faibles ou mal évalués.

L'enfant

Dans les Andes et au Colorado, l'*œdème pulmonaire de réentrée* est beaucoup plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte [85]. Ce fait est à rapprocher des particularités anatomiques de la vascularisation pulmonaire, plus réactive à l'hypoxie, chez ces enfants vivant depuis la naissance en haute altitude.

Pour les enfants originaires de basse altitude, les études épidémiologiques publiées à ce jour montrent que la susceptibilité au MAM est comparable à celle des adultes. L'étude la plus importante, réalisée au Tibet à 4 550 m sur des chinois originaires de basse altitude et incluant près de 500 enfants n'a pas montré de différence d'incidence du MAM ni de l'OPHA entre les enfants et les adultes [89]. Dans les Andes, à 5 100 m, chez des adolescents de 13 à 15 ans, score de MAM et SaO₂ étaient équivalents à ceux des adultes [90]. Une étude en Suisse incluant des enfants, des adolescents et leurs parents respectifs, a montré une moindre prévalence du MAM chez les enfants, et une concordance intrafamiliale dans la susceptibilité au MAM, à 3 500 m [91].

Dans les stations alpines comme dans ces quelques études, les complications du MAM ne semblent pas plus fréquentes chez l'enfant. Comme chez l'adulte, la survenue d'un OPHA peut révéler l'absence congénitale d'une artère pulmonaire [92] ou être favorisée par une infection respiratoire préexistante.

En l'absence d'étude sur le traitement du MAM chez l'enfant, on peut utiliser les mêmes thérapeutiques que chez l'adulte en adaptant les doses au poids, le mieux étant évidemment d'éviter d'en avoir besoin par une bonne prévention ou une redescente précoce [88].

Le diagnostic de MAM peut être difficile chez les jeunes enfants : un score pédiatrique préverbal, dérivé du score de Lake Louise, a été proposé pour les enfants de moins de 3 ans [93] ; validé chez des enfants de 3 mois à 3 ans, il comporte un score d'irritabilité (censé refléter les céphalées) et 3 autres items, évalués par les parents sur les dernières 24 h :

- irritabilité :
 - fréquence (absente, intermittente ou permanente) cotée de 0 à 6,
 - intensité (absente, modérée ou sévère) cotée de 0 à 6.

Le score d'irritabilité est la somme des 2.

Les 3 autres items sont cotés chacun de 0 à 3 :

- appétit :
 - normal (0),
 - un peu moins que d'habitude (1),
 - beaucoup moins que d'habitude (2),
 - aucun appétit ou vomissements (3) ;
- activités de jeu :
 - normales (0),
 - un peu moins que d'habitude (1),
 - beaucoup moins que d'habitude (2),
 - absentes (3) ;
- sommeil :
 - normal (0),
 - un peu moins ou plus que d'habitude (1),
 - beaucoup moins ou plus que d'habitude (2),

– insomnie totale (3).

Le diagnostic de MAM est retenu si le score global est ≥ 7 , avec un score d'irritabilité ≥ 4 et la somme des 3 autres ≥ 3 .

Il est difficile de fixer des limites d'altitude en fonction de l'âge, mais avant d'emmener un enfant bien portant en haute altitude, il faut prendre en compte divers facteurs :

- l'altitude de résidence habituelle, l'âge du début des activités en montagne, la connaissance des risques par les parents ou l'encadrement qui doivent être conscients qu'ils peuvent être eux-mêmes atteints par le MAM et avoir une capacité de jugement ou de décision altérée ;
- le plaisir de l'enfant par rapport à une éventuelle motivation personnelle des parents ;
- le risque difficile à évaluer d'altération des fonctions cognitives, transitoire ou permanente selon la durée d'exposition à la haute altitude, chez des enfants et adolescents [94]. Il faut rappeler que le développement cérébral est très actif durant les deux premières années de vie et que sa maturation est ensuite une phase essentielle qui se poursuit jusqu'à l'adolescence pour s'achever vers l'âge de 20 ans.

Il faut également prendre en compte d'autres risques potentiels [95] :

- *les risques ORL* sont fréquents, notamment chez les nourrissons : otalgies liées aux variations rapides d'altitude et donc de pression lors des trajets en voiture, à prévenir par paliers et tétées. En cas de rhino-pharyngite, la mauvaise perméabilité de la trompe d'Eustache favorise les otalgies et la survenue d'otites. Il faut donc surseoir au déplacement ou au moins pratiquer une bonne désinfection rhino-pharyngée avant le trajet. Les laryngites nocturnes et les épistaxis sont fréquentes en station, favorisées par un air sec et surchauffé.
- les enfants ont une *moindre résistance au froid* : faible épaisseur de graisse sous-cutanée, faibles réserves énergétiques, rapport surface corporelle/poids plus élevé, volume céphalique proportionnellement plus important pouvant représenter une source importante de perte de chaleur en l'absence de protection, équipement vestimentaire souvent de moins bonne qualité. Les porte-bébés sont à proscrire par temps froid : ils exposent l'enfant immobile au risque d'hypothermie et ont parfois été à l'origine de compressions artérielles prolongées aux conséquences gravissimes (gelures et amputations).
- les risques immédiats et cumulatifs de *l'exposition solaire* sont à prévenir par une protection cutanée, labiale et oculaire efficaces.

Références

- [1] Mieske K, Flaherty G, O'Brien T. Journeys to high altitude--risks and recommendations for travelers with preexisting medical conditions. *J Travel Med.* 2010;17:48-62.
- [2] Hackett PH, Roach RC. High-altitude medicine. In: Auerbach PS, editor. *Wilderness medicine.* 5th Ed Philadelphia : Mosby, Paris: Elsevier; 2007. p. 2-36.

- [3] Luks AM, Swenson ER. Travel to high altitude with preexisting lung disease [review]. *Eur Respir J*. 2007;29:770-92.
- [4] Luks AM, Johnson RJ, Swenson ER. Chronic kidney disease at high altitude. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2262-71.
- [5] Bloch KE, Latshang TD, Ulrich S. Patients with Obstructive Sleep Apnea at Altitude. *High Alt Med Biol*. 2015;16:110-6.
- [6] Winkler L, Lhuissier FJ, Richalet JP. Systemic blood pressure at exercise in hypoxia in hypertensive and normotensive subjects. *J Hypertension*. 2017 (in press)
- [7] Halhuber MJ, Humpeler E, Inama K, Jungmann H. Does altitude cause exhaustion of the heart and circulatory system? *Medicine Sport Sci Basel: Karger*. 1985;19:192-202.
- [8] Roach R, Houston C, Honigman B, et al. How well do older persons tolerate moderate altitude? *West J Med*. 1995;162:32-6.
- [9] Scholing W. High altitude climate: adaptation of healthy persons and hypertensives. *Med. Klin*. 1985;76:518-23.
- [10] Mortimer E Jr, Monson R, Macmahon B. Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude. *New Engl J Med*. 1977;296:581-5.
- [11] Burtcher M, Pachinger O, Schocke MF, Ulmer H. Risk factor profile for sudden cardiac death during mountain hiking. *Int J Sports Med*. 2007;28:621-4.
- [12] Rodway GW, Hoffman LA, Sanders MH. Highaltitude-related disorders-part II: prevention, special populations, and chronic medical conditions [review]. *Heart Lung*. 2004;33:3-12.
- [13] Luks AM. Should travellers with hypertension adjust their medications when travelling to high altitude? *High Alt Med Biol*. 2009;10:11-5.
- [14] Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noyi C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *New Engl J Med*. 1991;325:1284-9.
- [15] Hultgren HN. Coronary heart disease and trekking. *J Wilderness Med*. 1990;1:154-61.
- [16] Rennie D. Will mountains trekkers have heart attacks? *JAMA*. 1989;261:1045-6.
- [17] Shlim D, Houston C. Helicopter rescues and deaths among trekkers in Nepal. *JAMA*. 1989;261:1017-9.
- [18] Okin JT. Response of patients with coronary heart disease to exercise at varying altitudes. Hypoxia, high altitude and the heart. *Adv Cardiol*. 1970;5:92-6.
- [19] Erdmann J, Sun KT, Masar P, Niederhauser H. Effects of exposure to altitude on men with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1998;81:266-70.
- [20] Schmid JP, Noveanu M, Gaillet R, et al. Safety and exercise tolerance of acute high altitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease. *Heart*. 2006;92:921-5.
- [21] Morgan BJ, Alexander JK, Nicoli SA, Brammell HL. The patient with coronary heart disease at altitude: observations during acute exposure to 3100 meters. *JWilderness Med*. 1990;1:154-61.
- [22] Yaron M, Hultgren HN, Alexander JK. Low risk of myocardial ischemia in the elderly visiting moderate altitude. *Wild Environ Med*. 1995;6:20-8.
- [23] Wyss CA, Koepfli P, Fretz G, et al. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation*. 2003;108:1202-7.
- [24] Woods DR, Allen S, Betts TR, et al. High altitude arrhythmias. *Cardiology*. 2008;111:239-46.

- [25] Ponchia A, Biasin R, Tempesta T, *et al.* Cardiovascular risk during physical activity in the mountains. *J Cardiovasc Med.* 2006;7:129-35.
- [26] Vona M, Mazzuero G, Lupi A, Vettorato C, Bosso P, Cohen-Solal A. Effects of altitude on effort tolerance in non-acclimatized patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:617-24.
- [27] Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, *et al.* Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2000;109:450-5.
- [28] Burtscher M, Ponchia A. The risk of cardiovascular events during leisure time activities at altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52:507-11.
- [29] Röggl G, Mandelburger D, Moser B, Binder T. A case of an alpinist with a patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema at moderate altitude. *Wilderness Environ Med.* 2007;18:321.
- [30] del Pilar Valle M, Garcia-Godos F, Woolcott OO, Marticorena JM, Rodriguez V, Gutiérrez I, Fernandez-Davila L, Contreras A, Valdivia L, Robles J, Marticorena EA. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *J Nucl Cardiol.* 2006;13:69-74.
- [31] Saeed O, Bhatia V, Formica P, Browne A, Aldrich TK, Shin JJ, Maybaum S. Improved exercise performance and skeletal muscle strength after simulated altitude exposure: a novel approach for patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2012;18:387-91.
- [32] Cogo A, Fischer R, Schoene R. Respiratory diseases and high altitude [review]. *High Alt Med Biol.* 2004;5:435-44.
- [33] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2002;57:289-304.
- [34] Golan Y, Onn A, Villa Y, *et al.* Asthma in adventure travelers: a prospective study evaluating the occurrence and risk factors for acute exacerbations. *Arch Int Med.* 2002;162:2421-6.
- [35] Latshang TD, Nussbaumer-Ochsner Y, Henn RM, Ulrich S, Lo Cascio CM, Ledergerber B, Kohler M, Bloch KE. Effect of acetazolamide and autoCPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:2390-8.
- [36] Aerospace Medical Association Medical Guidelines Task Force. Medical guidelines for airline travel. 5th Ed. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74:A1-A18.
- [37] Leal, Conxita. Going high with type 1 diabetes. *High Alt. Med Biol.* 2005;6:14-21.
- [38] Pavan P, Sarto P, Merlo L, *et al.* Metabolic and cardiovascular parameters in type 1 diabetes at extreme altitude. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1283-9.
- [39] Baumgartner RW, Siegel AM, Hackett PH. Going high with preexisting neurological conditions [review]. *High Alt Med Biol.* 2007;8:108-16.
- [40] Basnyat B. Seizures at high altitude in a patient on antiseizure medications [letter]. *Wilderness Environ Med.* 2001;12:153-4.
- [41] Shlim DR, Nepal K. Suddenly symptomatic brain tumors at altitude. *Ann Emerg Med.* 1991;20:315-6.
- [42] Roth WT, Gomolla A, Meuret AE, *et al.* High altitudes, anxiety, and panic attacks: is there a relationship? [review]. *Depress Anxiety.* 2002;16:51-8.

- [43] Fagenholz PJ, Murray AF, Gutman JA, *et al.* New-onset anxiety disorders at high altitude. *Wilderness Environ Med.* 2007;18:312-6.
- [44] Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, Déchaux M, Le Trong JL, Bienvenu A, Daniel F, Blanchot C, Zittoun J. Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6 542 m. *Am J Physiol.* 1994;266:R756-764.
- [45] Franklin QJ, Compeggie M. Splenic syndrome in sickle cell trait: four case presentations and a review of the literature. *Mil Med.* 1999;164:230-3.
- [46] Sheikha A. Splenic syndrome in patients at high altitude with unrecognized sickle cell trait: splenectomy is often unnecessary. *Can J Surg.* 2005;48:377-81.
- [47] Le Gallais D, Bile A, Mercier J, *et al.* Exercise-induced death in sickle cell trait: role of aging, training, and deconditioning. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:541-4.
- [48] Wu TY, Ding SQ, Liu JL, *et al.* High-altitude gastrointestinal bleeding: an observation in Qinghai-Tibetan railroad construction workers on Mountain Tanggula. *World J Gastroenterol.* 2007;13:774-80.
- [49] Mader TH, Tabin G. Going to high altitude with preexisting ocular conditions [review]. *High Alt Med Biol.* 2003;4:419-31.
- [50] Boes DA, Omura AK, Hennessy MJ. Effect of high altitude exposure on myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1937-41.
- [51] Rathat C, Richalet JP, Larmignat P, Herry JP. Neck irradiation by cobalt therapy and susceptibility to acute mountain sickness. *J Wild Med.* 1993;4:231-2.
- [52] Roeggla G, Roeggla M, Wagner A, Laggner AN. Poor ventilatory response to mild hypoxia may inhibit acclimatization at moderate altitude in elderly patients after carotid surgery. *Br J Sports Med.* 1995;29:110-2.
- [53] Richalet JP, Chenivresse C, Larmignat P, Meille L. High altitude pulmonary edema, down syndrome, and obstructive sleep apneas. *High Alt Med Biol.* 2008;9:179-81.
- [54] Richalet JP, Lhuissier FJ, Larmignat P, Canouï-Poitrine F. Évaluation de la tolérance à l'hypoxie et susceptibilité aux pathologies de haute altitude. *Science et Sports.* 2015;30:355-63.
- [55] Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitrine F. Physiological risk factors of severe high altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012;185:192-8.
- [56] Richalet JP, Canouï-Poitrine F, Larmignat P. Acute High Altitude Illnesses (letter). *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1664-5.
- [57] Canouï-Poitrine F, Veerabudun K, Larmignat P, Letournel M, Bastuji-Garin S, Richalet JP. Risk Prediction Score for Severe High Altitude Illness: a cohort study. *PLoS One.* 2014 Jul 28;9(7):e100642. doi: 10.1371/journal.pone.0100642.
- [58] Lhuissier F, Brumm M, Ramier D, Richalet JP. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J Appl Physiol.* 2012;112:566-70.
- [59] Coustet B, Lhuissier FJ, Vincent R, Richalet JP. Electrocardiographic changes during exercise in acute hypoxia and susceptibility to severe high altitude illnesses. *Circulation.* 2015;131:786-94.
- [60] Maggiorini M, Bühler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the swiss Alps. *BMJ.* 1990;301. 853-835.
- [61] McDevitt M, McIntosh SE, Rodway G, Peelay J, Adams DL, Kayser B. Risk determinants of acute mountain sickness in trekkers in the Nepali Himalaya: a 24-year follow-up. *Wilderness Environ Med.* 2014;25:152-9.

- [62] Beidleman BA, Tighiouart H, Schmid CH, Fulco CS, Muza SR. Predictive models of acute mountain sickness after rapid ascent to various altitudes. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45:792-800.
- [63] Hultgren HN, Honigman B, Theis K, Nicholas D. High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *West J Med.* 1996;164:222-7.
- [64] Hackett PH, Rennie D. Rales, peripheral edema, retinal hemorrhage and acute mountain sickness. *Am J Med.* 1979;67:214-8.
- [65] Richalet JP, Cloux E, Rathat C, Larmignat P, Maire D, Vincent A. Influence of gender on susceptibility to AMS. *Acta Andina.* 1996;5:71.
- [66] Takano N. Reflex hypoxic drive to respiration during the menstrual cycle. *Respir Physiol.* 1984;56:229-35.
- [67] Beidleman BA, Rock PB, Muza SR, Fulco CS, Lyons T, Devine JA, Cymerman A. Menstrual cycle phase does not affect work performance at sea level and 4 300 m. In: *Hypoxia and the brain*, Sutton JR, Houston CS, Coates G. Burlington: Queen City Printers, p. 314 ; 1995.
- [68] Zamudio S, Reeves JT, Butterfield G, Rock PB, Dominick S, Asmus I, Dahms TE, Moore LG. Women at altitude: ovarian steroid hormones, volume regulatory hormones and plasma volume during acclimatization to 4 300 m. In: *Houston CS, Coates G, editors. Hypoxia. Women at altitude.* Burlington: Queen City Printers; 1997. p. 35-41.
- [69] Wetzel RC, Sylvester JT. Gender differences in hypoxic vascular response of isolated sheep lungs. *J Appl Physiol. Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55:100-4.
- [70] Warren MP, Perloth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol.* 2001;170:3-11.
- [71] Sandoval D, Maes D, Lium D, Hinghofer-Szalkay H, Loeppky JA, Icenogle MV, Roach RC. Women, exercise, and acute mountain sickness. In: *Houston CS, Coates G, editors. Hypoxia. Women at altitude.* Burlington: Queen City Printers; 1997. p. 42-52.
- [72] Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1527-35.
- [73] Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol.* 2001;98:853-60.
- [74] http://theuiaa.org/documents/mountainmedicine/UIAA_MedCom_Rec_No_14_Contraception_at_Altitude_2009_V1-1.pdf.
- [75] Jean D, Leal C, Kriemler S, Meijer H, Moore LG. Medical recommendations for women going to altitude. *High Alt Med Biol.* 2005;6:22-31.
- [76] Jean D, Moore LG. Travel to high altitude during pregnancy: frequently asked questions and recommendations for clinicians. *High Alt Med Biol.* 2012;13:73-81.
- [77] Zamudio S, Palmer SK, Dahms TE, Berman JC, Young DA, Moore LG. Alterations in uteroplacental blood flow precede hypertension in preeclampsia at high altitude. *J Appl Physiol.* 1995;79:15-22.
- [78] Moore LG, Charles SM, Julian CG. Humans at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178:181-90.
- [79] Wilson MJ, Lopez M, Vargas M, Julian C, Tellez W, Rodriguez A, Bigham A, Armaza JF, Niermeyer S, Shriver M, Vargas E, Moore LG. Greater uterine artery blood flow during pregnancy in multigenerational (Andean) than shorter-term

- (European) high-altitude residents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293:R1313-1324.
- [80] Jackson MR, Mayhew TM, Haas JD. Morphometric studies on villi in human term placentae and the effects of altitude, ethnic grouping and sex of newborn. *Placenta.* 1987;8:487-95.
- [81] Artal R, Fortunato V, Welton A, Constantino N, Khodiguian N, Villalobos L, Wiswell R. A comparison of cardiopulmonary adaptations to exercise in pregnancy at sea level and altitude. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1170-80.
- [82] Huch R. Physical activity at altitude in pregnancy. *Seminars in Perinatology.* 1996;20:303-14.
- [83] Niermeyer S. The pregnant altitude visitor. *Adv Exp Med Biol.* 1999;474:65-77.
- [84] Niermeyer S, Shaffer EM, Thilo E, Corbin C, Moore LG. Arterial oxygenation and pulmonary arterial pressure in healthy neonates and infants at high altitude. *J Pediatr.* 1993;123:767-72.
- [85] Penalzoza D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. *High Alt Med Biol.* 2008;9:199-207.
- [86] Molinatti E. Influence de l'altitude dans la survenue de la mort subite du nourrisson. Thèse de Médecine, Grenoble ; 1998.
- [87] Kohlendorfer U, Kiechl S, Sperl W. Living at high altitude and risk of sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child.* 1998;79:506-9.
- [88] Pollard AJ, Niermeyer S, Barry P, Bärtsch P, Berghold F, Bishop RA, Clarke C, Dhillon S, Dietz TE, Durmowicz A, Durrer B, Eldridge M, Hackett P, Jean D, Kriemler S, Litch JA, Murdoch D, Nickol A, Richalet JP, Roach R, Shlim DR, Wiget U, Yaron M, Zubieta-Castillo G Sr, Zubieta-Calleja GR Jr. Children at high altitude: an international consensus statement by an ad hoc committee of the International Society for Mountain Medicine, March 12, 2001. *High Alt Med Biol.* 2001;2:389-403.
- [89] Wu T. Children on the tibetan plateau. The newsletter of the International Society for Mountain Medicine 1994;4:5-7.
- [90] Jean D. Acute mountain sickness in children at 5100 m, in Health and Height, Proceedings of the 5th world congress on mountain medicine and high altitude physiology. Barcelona. 2003;287-90.
- [91] Kriemler S, Bürgi F, Wick C, Wick B, Keller M, Wiget U, Schindler C, Kaufmann BA, Kohler M, Bloch K, Brunner-La Rocca HP. Prevalence of acute mountain sickness at 3 500 m within and between families: a prospective cohort study. *High Alt Med Biol.* 2014;15:28-38.
- [92] Sebbane M, Wuyam B, Pin I, Pendlebury S, Plasse M, Durand C, Lévy P. Unilateral agenesis of the pulmonary artery and high altitude pulmonary edema at moderate altitude. *Pediatric pulmonology.* 1997;24:111-4.
- [93] Yaron M, Niermeyer S. Travel to high altitude with young children: an approach for clinicians. *High Alt Med Biol.* 2008;9:265-9.
- [94] Rimoldi SF, Rexhaj E, Duplain H, Urben S, Billieux J, Allemann Y, Romero C, Ayaviri A, Salinas C, Villena M, Scherrer U, Sartori C. Acute and Chronic Altitude-Induced Cognitive Dysfunction in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2016;169:238-43.
- [95] Jean D. L'enfant en montagne : dangers de l'altitude, du froid et du soleil. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 2008;21:349-52.