

Mémoire de Maîtrise en médecine No

OEdème pulmonaire de haute altitude et dysfonction endothéliale.

Etudiant

Nicolas Coquoz

Tuteur

Prof. Claudio Sartori
Dpt de médecine, CHUV

Expert

Prof. Urs Scherrer
Dpt de cardiologie et de recherche clinique, Inselspital

Lausanne, Janvier 2016

Remerciements

Ce travail de Master est le résultat d'une année et demie de travail. Je remercie toutes les personnes m'ayant soutenu pour mener à bien cette étude. Je remercie tout d'abord le Dr. Sartori du service de médecine interne du CHUV, qui m'a encadré tout au long de ce projet. Je remercie aussi le Professeur Marques-Vidal, du service de médecine interne du CHUV, qui nous a permis d'accéder aux informations de l'étude CoLaus. Je remercie Catherine Coquoz et la rédaction des « Alpes », revue du Club Alpin Suisse (CAS), pour avoir gracieusement publié notre annonce dans leurs colonnes. Finalement, j'adresse mes remerciements à mes amis et à ma famille, je pense en particulier à Malin Nientiedt, pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de la réalisation de ce travail.

Table des matières

1	Introduction.....	1
1.1	Pathologies d'altitude	1
1.2	Œdème pulmonaire de haute altitude.....	1
1.2.1	Epidémiologie.....	1
1.2.2	Clinique.....	2
1.2.3	Physiopathologie.....	2
1.2.4	Facteurs de risque	3
1.2.5	Facteurs prédictifs.....	3
1.2.6	Traitement et prévention.....	3
2	Projet actuel : « Œdème pulmonaire de haute altitude et maladies cardiovasculaires »	4
2.1	Introduction :.....	4
2.2	Méthodes :	4
2.3	Résultats :	6
2.4	Discussion	7
2.5	Conclusion :	9
3	Projets futurs.....	10
3.1	« Prévalence de l'hypertension pulmonaire et des maladies cardiovasculaires dans une population HAPE. ».....	10
3.2	« Fonction endothéliale des enfants de sujets prédisposé à l'œdème pulmonaire de haute altitude. »	10
4	Conclusion	11
5	Bibliographie.....	11
6	Annexes	15
6.1	Rapport de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain.	15
6.2	Questionnaire.....	18

1 Introduction

Pour les alpinistes et les touristes, les zones de montagnes sont une destination de choix pour la pratique du sport et comme but de voyage. Grâce au développement des moyens de transport, il est désormais possible de se rendre rapidement à très haute altitude. Nombre de touristes se retrouvent, par exemple, en quelques heures à l'aéroport de La Paz en Bolivie, à plus de 4000m. Il y a donc de plus en plus de personnes exposées de manière aiguë à la haute altitude pour des durées allant de quelques heures à quelques mois.

Les touristes et autres alpinistes de passage dans ces régions doivent s'adapter à l'altitude, notamment au manque absolu de l'oxygène. En effet, à mesure que l'on monte, la pression atmosphérique (P_{atm}) diminue. La pression inspiratoire en oxygène (P_{IO_2}) dépend de la P_{atm} , de la fraction d' O_2 inspirée (F_{IO_2}) et de la pression de la vapeur d'eau à 37°C (P_{H_2O}) selon la formule suivante : $P_{IO_2} = F_{IO_2} * (P_{atm} - P_{H_2O})$. La F_{IO_2} (21%) et la P_{H_2O} (47 mmHg) sont fixées. L'oxygénation dépend de la P_{IO_2} et donc principalement de la P_{atm} . La P_{atm} varie en fonction de nombreux facteurs mais les seuls cliniquement pertinents sont l'altitude et la latitude.

Notre corps peut s'adapter d'une manière spectaculaire au manque d'oxygène. À tel point que nous pouvons avoir une activité physique en haute altitude. Cette acclimatation met en œuvre différents mécanismes physiologiques expliqués dans la figure 1. Ces modifications permettent de garantir un apport suffisant en O_2 jusqu'au niveau intracellulaire. Mais elles peuvent, si elles sont insuffisantes ou exagérées, entraîner des maladies dites de haute altitude (1).

1.1 Pathologies d'altitude

On connaît aujourd'hui 3 pathologies spécifiquement liées à l'altitude : le mal aigu des montagnes (AMS / acute mountain sickness), l'œdème cérébral de haute altitude (HACE / high altitude cerebral edema) et l'œdème pulmonaire de haute altitude (HAPE / high altitude pulmonary edema).

L'AMS est caractérisé principalement par des céphalées qui sont souvent associées à des nausées, des vomissements, une asthénie, des troubles du sommeil, une inappétence et des vertiges. C'est de loin la maladie d'altitude la plus fréquente avec une incidence autour de 30% pour les personnes non acclimatées (2) à une altitude de 3600m. Il est important de noter, ici, que l'incidence varie significativement selon l'altitude prise en compte et la vitesse d'ascension. En d'autres termes tout le monde peut développer un AMS, pour peu qu'il monte suffisamment vite et à une altitude suffisante.

Le HACE est défini cliniquement par un AMS de plus de 24h (3) accompagné d'au moins un des deux symptômes suivants : ataxie ou confusion. Il est, quant à lui, beaucoup plus rare avec une incidence estimée aux alentours de 1% (4).

L'AMS et le HACE ont une physiopathologie commune qui est encore peu connue. L'hypothèse la plus acceptée sur l'étiologie de l'AMS est un œdème vasogénique causé par une augmentation de l'activité sympathique, une augmentation du flux cérébral, une augmentation du volume cérébral ainsi qu'une dysfonction capillaire. Ceci, associé à une compensation insuffisante par le liquide céphalorachidien, entraîne une fuite de liquide vers le compartiment extracellulaire. La progression de cette œdème vasogénique mènerait jusqu'à un œdème cérébral : le HACE (5).

1.2 Œdème pulmonaire de haute altitude

1.2.1 Epidémiologie

L'œdème pulmonaire de haute altitude est la pathologie d'altitude la plus étudiée. Cette maladie touche principalement des sujets jeunes, en bonne santé habituelle (6). La prévalence du HAPE dans

la population varie fortement dans la littérature et, selon les conditions d'ascension, jusqu'à 5% (7). L'incidence est cependant difficile à calculer car elle varie en fonction de la vitesse d'ascension et l'altitude atteinte (8,9).

1.2.2 Clinique

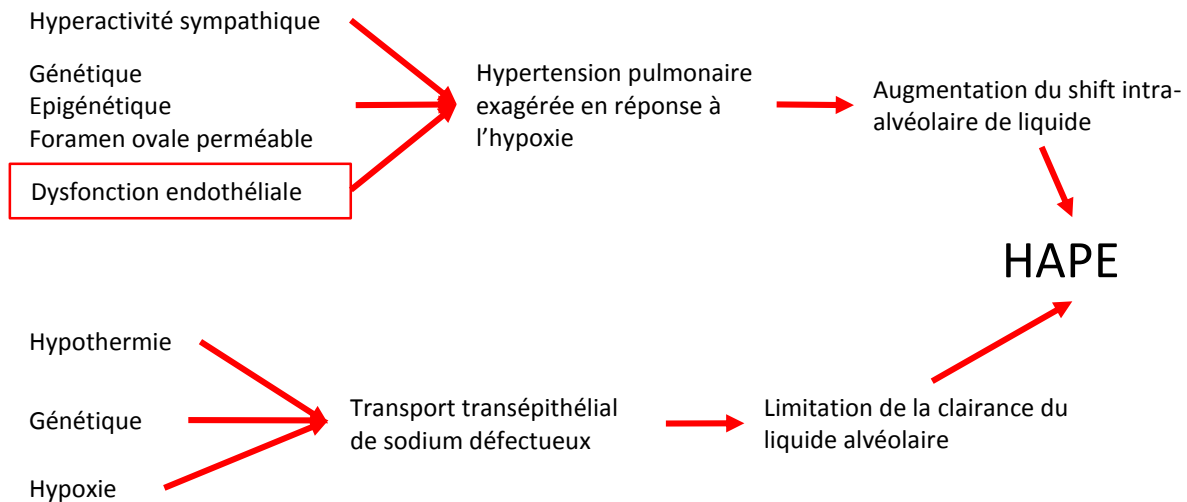
Le HAPE se développe principalement dès 24 à 36 heures d'exposition à la haute altitude (10). Cliniquement le HAPE se présente initialement sous la forme d'une cyanose et d'une dyspnée à l'effort puis au repos chez un patient en bonne santé habituelle. On note aussi l'apparition d'une toux sèche. Cela est fréquemment associé à des douleurs thoraciques, à une asthénie et aux symptômes habituels d'AMS. Dans une phase plus tardive, la toux devient productive. Elle produit des expectorations roses et spumeuses pouvant même être hémoptoïques (11). À l'examen clinique cardiopulmonaire on retrouve des râles crépitants fins répartis de manière hétérogène sur les plages pulmonaires, une tachypnée, une cyanose centrale et une tachycardie. Une fièvre entre 38° et 39° y est fréquemment associée (9). Il faut organiser rapidement une descente à des altitudes moindres et lancer le traitement rapidement. Cette pathologie peut, sinon, évoluer rapidement et fatalement. En effet, environ 11% des patients trouvent la mort, ce taux monte à 44% en l'absence de traitement (9).

1.2.3 Physiopathologie

Le HAPE est un œdème d'origine non-cardiogène expliqué par une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) induite par une vasoconstriction artérielle pulmonaire exagérée et inhomogène en réponse à l'altitude (8). L'HTAP s'explique, elle, par un changement de l'équilibre entre la vasoconstriction et la vasodilatation au niveau pulmonaire, en grande partie lié à une dysfonction endothéliale pulmonaire. Les mécanismes suivants sont impliqués dans la modification de cet équilibre : la diminution de la synthèse endothéliale de NO (12), l'augmentation de la synthèse de l'endothéline (13), l'augmentation de l'activité sympathique (14). Cependant l'HTAP seule n'est pas suffisante pour engendrer un HAPE (15). Les canaux sodiques sensibles à l'amiloride jouent un rôle capital pour l'évacuation du liquide intra-alvéolaire une fois l'œdème établi. Ce transport transépithélial de sodium est altéré chez les sujets ayant soufferts d'un HAPE (16). On explique donc le HAPE par une diminution de la clairance liquidienne associée à une hypertension pulmonaire exagérée causée par une dysfonction endothéliale pulmonaire en réaction à l'hypoxie (5). La physiopathologie du HAPE est reprise dans la figure 1.

Il existe des sujets prédisposés au HAPE, dit « HAPE prones ». On sait, en effet, que lors d'une nouvelle exposition à l'altitude, plus de 60% des sujets ayant déjà eu un HAPE vont récidiver (11). De récentes études, de type GWAS notamment, montrent que cette prédisposition est probablement d'origine génétique (17) et/ou épigénétique (18). Cependant, ceci n'est, à l'heure actuelle, pas établi par des études prospectives fiables. De même, il existe aussi des personnes résistantes au HAPE. Elles sont dites « HAPE résistant » lorsqu'elles n'ont jamais présenté de symptômes de HAPE malgré de multiples expositions à plus de 4000m (19). Cette résistance est aussi probablement due à des modifications génétiques et épigénétiques (20).

Figure 1: Résumé schématique de la physiopathologie des maladies de montagne (adapté du cours du Dr. Sartori du 09.03.2014)



1.2.4 Facteurs de risque

Il existe de multiples facteurs favorisant la survenue du HAPE. On reconnaît actuellement l'influence d'une ascension trop rapide (21), du froid, de l'exercice intense et de la déshydratation (11). Une activation sympathique exagérée est un facteur de risque reconnu augmentant le risque de HAPE (14). Les infections des voies aériennes supérieures semblent aussi favoriser la survenue du HAPE (22). À cela s'ajoutent certaines affections qui tendent à augmenter le flux dans les artères pulmonaires. On pense notamment aux malformations congénitales des artères pulmonaires qui sont des facteurs de risque de HAPE établis (8). On citera encore ici, le foramen ovale perméable (FOP) qui est, selon des études, 4 fois plus représenté chez les sujets HAPE prones que chez les contrôles HAPE résistant (23).

1.2.5 Facteurs prédictifs

Il y a peu de facteurs prédictifs clairs qui nous permettent de dire quelle personne va développer un HAPE dans la population générale (5). Le facteur prédictif le plus important est celui d'avoir déjà eu un HAPE par le passé. En effet, comme nous l'avons vu, plus de 60% des sujets ayant eu un HAPE vont récidiver lors d'une nouvelle exposition à l'altitude (11).

Des études nous montrent en outre qu'une absence d'augmentation de la pression pulmonaire au repos en condition d'hypoxie identifie les personnes protégées du HAPE (24). Ce test permet avec une bonne valeur prédictive négative de stratifier le risque pour les sujets n'ayant jamais connu d'exposition à la haute altitude (24). Elle est actuellement utilisée dans la consultation de médecine de montagne du CHUV.

1.2.6 Traitement et prévention

Le traitement de base consiste en une seule manœuvre : la descente. Le dénivelé à effectuer n'est pas démontré. Mais on s'accorde à dire que 1000m sont suffisants pour observer une nette amélioration des symptômes (9). Dans les cas où la descente s'avère impossible, on peut envisager l'utilisation d'un caisson hyperbare ou l'inhalation d'oxygène hautement concentré (21). L'administration de nifédipine ou de dexaméthasone ont fait leurs preuves, en particulier lorsque les délais avant le retour à basse altitude s'avèrent trop long (21).

Comme mesures de prévention primaire nous proposons les attitudes suivantes. La première est une ascension lente. On ne devrait pas monter plus de 300 à 400 mètres par jour en dessus de 2500 m

(5). Une bonne hydratation, une limitation des efforts intenses et une bonne protection contre le froid permettent aussi de prévenir le HAPE (9). Viennent ensuite les mesures préventives médicamenteuses. Pour le HAPE, il y a de bonnes évidences pour l'efficacité des médicaments suivants : La nifédipine, un anticalcique, et le tadalafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5, agissent comme vasodilatateur pulmonaire (8,25). Cela permet de diminuer l'hypertension pulmonaire qui est, comme nous l'avons vu, l'un des mécanismes de base du HAPE. Pour des raisons peu claires, la dexaméthasone est aussi efficace en cas de HAPE. Il semblerait qu'elle permette d'augmenter la réabsorption alvéolaire de sodium et d'eau (26). Elle pourrait aussi potentialiser la disponibilité du NO (25) et diminuer l'activation sympathique due à l'hypoxie. Le salmétérol peut aussi être utilisé en prévention car il permet d'augmenter le transport du sodium et ainsi d'augmenter la clairance du liquide alvéolaire (16). Pour les personnes ayant un antécédent de HAPE, au vu de la gravité de cette maladie, on propose habituellement d'éviter toute réexposition à la haute altitude. Si la personne souhaite tout de même se rendre en altitude, nous pouvons proposer une prophylaxie.

2 Projet actuel : « Œdème pulmonaire de haute altitude et maladies cardiovasculaires »

2.1 Introduction :

Une étude récente de Berger et collègues montre que chez les sujets HAPE prones, la dysfonction endothéliale n'est pas limitée à la circulation pulmonaire uniquement mais qu'elle est aussi présente dans la circulation systémique (27). La coexistence d'une dysfonction systémique et pulmonaire de l'endothélium a aussi été démontrée chez d'autres populations de sujets caractérisées par une vasoréactivité artérielle pulmonaire accrue à l'hypoxie. C'est notamment le cas pour les enfants nés d'une mère souffrant de pré-éclampsie (28), pour les sujets vivant à haute altitude souffrant d'un mal chronique d'altitude (29), ou encore pour les enfants issus de fécondation in vitro (30).

Or la dysfonction endothéliale systémique est un facteur de risque cardiovasculaire majeur (31). Il paraît donc plausible de supposer que si le HAPE est associé à une dysfonction endothéliale systémique, les sujets qui auraient souffert de cette maladie présentent un risque augmenté de maladies cardiovasculaires précoces. Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude qui se penche sur la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les sujets HAPE prones.

Afin d'examiner cette question, nous avons adressé à tous les participants à nos anciennes études sur le HAPE un questionnaire visant à étudier la prévalence des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires. Nous nous sommes principalement intéressés à la prévalence de l'hypertension car c'est l'une des premières manifestations à long-terme de la dysfonction endothéliale systémique (32).

2.2 Méthodes :

Participants

Nous avons contacté, entre août 2014 et juillet 2015, 81 anciens sujets de nos études par courrier et par téléphone en Suisse, en Allemagne, en Autriche, en Italie, aux Pays-Bas et en France. Ces études s'étaient toutes déroulées, il y a 10 à 15 ans. Nous avons aussi essayé de recruter de nouveaux sujets HAPE prones au moyen d'un article dans la revue du Club Alpin Suisse (CAS). Finalement nous avons reçu les réponses de 30 sujets HAPE prones à quoi s'ajoutent 3 nouveaux sujets provenant de l'article du CAS.

Nous avons choisi des sujets de plus de 50 ans, ayant souffert d'au moins un HAPE lors d'une précédente exposition à l'altitude (HAPE prones) (19). Ce HAPE avait été diagnostiqué radiologiquement chez les patients de nos anciennes études (19).

De façon similaire, nous avons contacté en Suisse, en Autriche, en Allemagne et en Italie, par courrier et par téléphone, durant la même période, 61 sujets contrôles, HAPE résistants, de nos anciennes études. Ces sujets sont définis comme des sujets de plus de 50 ans n'ayant jamais présenté de symptômes de HAPE malgré de nombreuses expositions à des altitudes supérieures à 4000 m (19).

Malheureusement, seuls 5 de ces sujets contrôles nous ont répondu. Pour cette raison, nous avons constitué un deuxième groupe contrôle composé de 91 participants à la cohorte CoLaus. Cette cohorte basée sur la population de Lausanne comprend 6733 participants entre 35 et 75 ans recrutés entre 2003 et 2006. Elle a eu pour but d'étudier la prévalence des maladies cardiovasculaires et les facteurs de risques cardiovasculaires dans la population lausannoise (33). Pour constituer notre groupe contrôle, à partir de chaque sujet HAPE prones nous avons recherché 3 à 5 sujets de la cohorte matchés pour l'âge, le sexe et le BMI ($\pm 1 \text{ kg/m}^2$).

À côté de nos propres observations, nous avons aussi repris les chiffres des études épidémiologiques MONICA (MONItroing of CARdiovascular disease, étude de l'OMS de 1992 qui concernait les populations vaudoise et fribourgeoise) (34) et de l'enquête suisse sur la santé (ESS) de 2007 à titre de comparaison.

Questionnaire

Nous avons créé un questionnaire destiné à rechercher les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque cardiovasculaire dans notre population. Ce questionnaire de santé comprend 4 parties (cf. annexe 2). La première partie nous renseigne sur les données cliniques de base du sujet (poids, taille, âge et sexe, nombre de HAPE). La deuxième partie a pour but de rechercher les maladies cardiovasculaires suivantes : infarctus du myocarde, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, AVC, hypertension artérielle pulmonaire et maladie artérielle périphérique. La troisième partie a pour but de rechercher les facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, HTA, hyperlipidémie, diabète, obésité, activité sportive). Et finalement, une quatrième partie nous permet de rechercher d'éventuelles autres pathologies. Nous avons adressé le même questionnaire à tous nos sujets.

Pour les contrôles provenant de l'étude CoLaus nous avons obtenu les variables suivantes auprès du Pr. Marques-Vidal du CHUV : âge, BMI, tabagisme, hypertension, hypertension traitée et diabète.

Analyses statistiques

Dans cette étude cas-contrôle, nous avons comparé principalement la prévalence de l'hypertension traitée dans les deux populations. Pour nos sujets HAPE l'hypertension était rapportée anamnestiquement. Pour les sujets de l'étude CoLaus, elle était définie par des valeurs supérieures à 140/90 mmHg. Nous avons ensuite analysé nos résultats au moyen d'un test exact de Fischer avec une p-value inférieur à 0,05 pour montrer une différence significative entre nos deux groupes.

2.3 Résultats :

Comme souhaité, les caractéristiques cliniques de base (âge, sexe, BMI) étaient similaires entre notre groupe de sujets HAPE prones et notre groupe contrôle comme le montre la table 1.

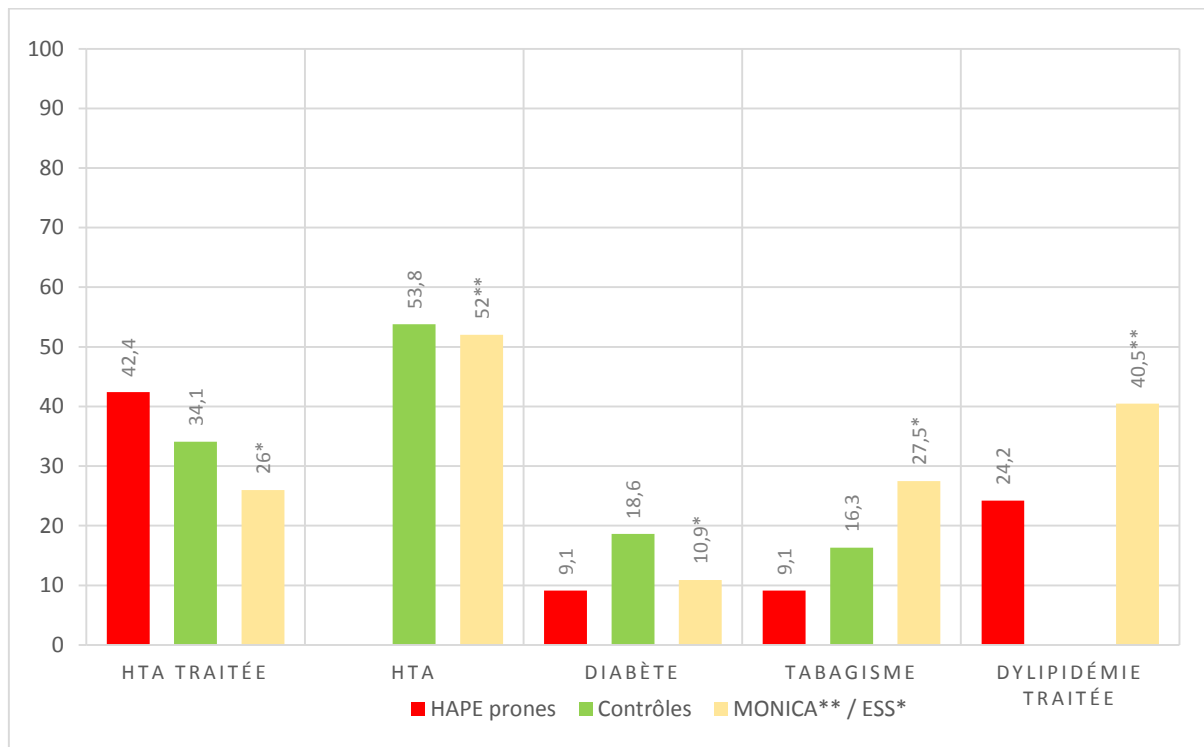
Table 1: Caractéristiques des 124 sujets étudiés

Variables	HAPE prones n = 33	%	Contrôles n = 91	%	p-value
Âge	64,6 ± 7,8		64,8 ± 8,1		0,973
Sexe					0,583
Homme	27	81,8	78	84,9	
Femme	6	18,2	13	15,1	
BMI	24,5 ± 3,4		24,9 ± 2,6		0,401
Nombre de HAPE	2,0 ± 1,1				
Facteurs de risque cardiovasculaires					
HTA traitée	14	42,4	31	34,1	0,406
Diabète	3	9,1	17	18,6	0,273
Tabagisme	3	9,1	14	16,3	0,556
Dyslipidémie	8	24,2	NT		

Moyenne ± 1 SD

NT pour non testée

Figure 2: Prévalence des différents facteurs de risques cardiovasculaires chez les sujets HAPE prones et dans les populations contrôles Colaus, MONICA ou ESS*.**



La prévalence du diabète (18.6 vs 9.1%) ainsi que celle du tabagisme (16.3 vs 9.1%) était environ deux fois supérieure chez les sujets contrôles par rapport à nos sujets HAPE-prones même si ces différences ne sont pas statistiquement significatives (figure 2).

Malgré ce risque cardiovasculaire plus faible, nos sujets HAPE prones semblent souffrir plus fréquemment d'une hypertension artérielle systémique. En effet, nous avons constaté que presque la moitié (14 sur 33) de nos sujets HAPE prones était traitée pour une hypertension artérielle, contre seulement un tiers (31 sur 91) des sujets contrôles.

De plus l'hypertension artérielle chez nos sujets HAPE prones paraît relativement sévère si l'on considère qu'une trithérapie était indiquée chez 4 d'entre eux, une bithérapie chez 7 autres et une monothérapie chez uniquement 3 de ces sujets.

Nous avons aussi relevé chez les sujets HAPE prones 7 événements cardiovasculaires majeurs à savoir : 1 cas d'AVC, 2 cas de cardiopathie ischémique, 2 cas d'hypertension artérielle pulmonaire, 2 cas de fibrillation auriculaire.

2.4 Discussion

Les sujets ayant souffert d'au moins un épisode d'œdème pulmonaire de haute altitude dans leur jeunesse, paraissent souffrir d'une dysfonction endothéliale non seulement au niveau de la circulation pulmonaire mais également au niveau de la circulation systémique (27). Cette dysfonction endothéliale systémique pourrait les prédisposer au développement de maladies cardiovasculaires plus tard dans la vie. Pour vérifier cette hypothèse nous avons comparé la prévalence des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires chez un groupe de sujets > 50 ans ayant souffert d'au moins un œdème pulmonaire au minimum 10 ans auparavant avec celle d'un groupe contrôle matché pour l'âge, le sexe et le BMI. Nos résultats suggèrent que malgré une prévalence de tabagisme et diabète deux fois inférieure, les sujets ayant souffert d'un HAPE au préalable souffrent plus fréquemment

d'une hypertension artérielle, l'une des premières manifestations à long terme d'une dysfonction endothéliale (32).

Nous savons que la dysfonction endothéliale systémique constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (35). La dysfonction endothéliale jouerait de fait un rôle prépondérant dans la physiopathologie de l'hypertension (36). Cliniquement, la dysfonction endothéliale précède de plusieurs années le développement d'une hypertension artérielle puis d'évènements cardiovasculaires majeurs tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (35,36).

Les sujets HAPE prones présentent une dysfonction endothéliale au niveau de la circulation pulmonaire (37). Berger et collègues ont récemment suggéré qu'à cette dysfonction vasculaire pulmonaire est associée une dysfonction endothéliale systémique (27). Elle est mesurée par la réponse endothélium-dépendante des artères de l'avant-bras à des injections intra-artérielles successives d'acétylcholine (38) et de nitroprusside (39), qui est un des tests de référence pour l'évaluation de la dysfonction endothéliale (40). Dans leur étude Berger et collègues estiment que cette dysfonction équivaut à un risque cardiovasculaire comparable à celui du tabagisme ou de l'hypertension (27). En accord avec ce concept, d'autres groupes de sujets présentant une vaso-réactivité artérielle pulmonaire exagérée et une dysfonction endothéliale tant pulmonaire que systémique souffrent d'une plus haute pression artérielle systémique par rapport à leurs contrôles respectifs. C'est le cas pour les enfants nés d'une mère ayant eu une pré-éclampsie (28), les sujets souffrant de mal chronique des montagnes (29) et les enfants nés d'une fécondation in-vitro (30).

Prises dans leur ensemble, ces notions nous permettent de spéculer que les sujets HAPE prones présentent un risque cardiovasculaire augmenté et, par conséquent, une prédisposition au développement d'une maladie cardiovasculaire précoce.

Le HAPE se développe en général chez des sujets jeunes, sains et en grande majorité sportifs qui s'exposent à la haute altitude. Le meilleur groupe contrôle pour tester notre hypothèse de travail aurait été constitué par les sujets HAPE résistants ayant participé à nos tests en même temps que nos sujets HAPE prones. Malheureusement, le nombre de ses sujets contrôles HAPE résistants disposés à participer à notre étude actuelle a été très inférieur à nos attentes. Nous avons donc dû constituer un autre groupe de référence. Ceci ne s'est pas avéré très facile. En effet, si le matching pour l'âge et le sexe n'a pas posé de problèmes, la constitution d'un groupe ayant un BMI comparable à celui de nos sujets s'est révélé plus ardu car la grande majorité de sujets contrôles de la cohorte CoLaus présentait un BMI supérieur à celui de nos sujets. Une explication possible de cette observation est que nos sujets HAPE prones restent plus sportifs par rapport à la population générale. En accord avec cette hypothèse, la majorité de nos sujets HAPE prones déclarent pratiquer actuellement encore plus de 3 heures de sport par semaine.

Dans le même ordre d'idée, nous avons observé que nos sujets HAPE prones présentent une prévalence de tabagisme et de diabète environ deux fois inférieure à celle des sujets contrôles. Cette différence ne nous semble pas être due à un biais de sélection des contrôles puisque comparé à d'autres cohortes de population la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire de nos sujets contrôles était similaire voire même inférieure.

Comme nous l'avons vu, l'hypertension est en général la première manifestation à long-terme d'une dysfonction endothéliale (32). Elle précède l'apparition d'un infarctus myocardique, d'un AVC ou d'une mort subite d'origine cardiovasculaire (35). Nos résultats actuels ne nous amènent pas de certitudes mais nous montrent une tendance selon laquelle les sujets HAPE prones présentent un risque cardiovasculaire accru. L'observation de plusieurs évènements cardiovasculaires chez nous, encore relativement jeunes et sportifs sujets HAPE prones, est compatible avec cette spéculation.

Bien qu'intéressante, notre étude présente plusieurs limitations. La plus importante est que toutes les différences entre le groupe de sujets contrôles et celui de sujets HAPE prones que nous avons observées ne sont pas significatives du point de vue statistique. Nous pensons que ceci peut être, au moins en partie, expliqué par deux facteurs. D'une part, le groupe contrôle que nous avons pu constituer n'est pas le plus indiqué du fait de sa prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire plus importante qu'un groupe idéal composé de sujets sportifs, non-fumeurs et non diabétiques. D'autre part, le nombre de sujets inclus dans notre étude est certainement insuffisant. Nous avons en effet calculé qu'il faudrait une population d'environ 180 sujets HAPE prones pour obtenir une différence statistiquement significative avec des proportions identiques.

De plus, nous n'avons pas évalué la fonction endothéliale de nos sujets. L'étude de Berger et collègues est la seule, à notre connaissance, à montrer une telle association entre dysfonction endothéliale pulmonaire et systémique lors de l'exposition à l'altitude chez des sujets HAPE prones. Il est nécessaire de confirmer cette étude en vérifiant chez nos participants la présence de cette dysfonction endothéliale systémique. Cela nous permettrait de nous assurer du rationnel de notre étude.

Finalement nos données se basent sur un questionnaire de santé sans que l'on puisse vérifier ni la véracité des réponses, ni la vraie prévalence des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires signalées par les sujets. Cela limite la validité de nos résultats. Ce dernier point peut être particulièrement relevant pour l'hypertension artérielle systémique. On estime que chez des sujets masculins hypertendus dans la tranche d'âge entre 55 et 75 ans, seulement 51% à 60% des sujets sont traités (41). Nos sujets contrôles ne font pas exception à cette règle car uniquement 31 des 49 patients hypertendus (>140/90 mmHg) étaient traités. Ainsi, si l'on prédit un pourcentage similaire de patients hypertendus mais non traités chez nos patients HAPE prones, la prévalence réelle de l'hypertension chez ce groupe de patients toucherait le 3/4 des sujets avec entre 70% et 83% prévalence, une valeur extrêmement haute pour une catégorie autrement à bas risque cardiovasculaire.

A cause de ces limitations, nos résultats doivent être interprétés avec beaucoup de précaution. Ils doivent être vérifiés par des études cliniques, par un suivi à plus long-terme et à l'aide d'une population sensiblement plus large de sujets HAPE prones. Premièrement pour vérifier la présence d'une dysfonction endothéliale systémique et deuxièmement pour vérifier cliniquement les données récoltées au moyen de notre questionnaire.

Pour terminer, nous pensons que la poursuite de l'étude de possibles manifestations cardiovasculaires à long-terme chez des sujets ayant souffert d'un HAPE pourrait également offrir l'opportunité de mieux comprendre les relations entre dysfonction endothéliale systémique et pulmonaire, un domaine très peu exploré à ce jour.

2.5 Conclusion :

Finalement, nous pouvons dire que cette étude nous permet avant tout d'ouvrir la porte à une recherche plus poussée sur l'influence à long terme des modifications endothéliales dues à l'hypoxie que connaissent les patients HAPE prones. Il est, comme nous l'avons vu, indispensable de poursuivre par une autre étude nous permettant d'obtenir des résultats fiables et définitifs. La découverte d'un risque cardiovasculaire majoré pour les patients HAPE serait une avancée majeure pour la prise en charge des patients HAPE et pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la dysfonction endothéliale systémique et pulmonaire. Le HAPE serait alors considéré comme une manifestation très précoce d'une dysfonction endothéliale aux conséquences cliniques habituellement tardives que l'on ne peut normalement investiguer qu'avec des moyens invasifs.

3 Projets futurs

3.1 « Prévalence de l'hypertension pulmonaire et des maladies cardiovasculaires dans une population HAPE. »

La dysfonction endothéliale pulmonaire observée à haute altitude chez les sujets HAPE prones est responsable de l'hypertension pulmonaire exagérée à la base de la physiopathologie du HAPE (37). On sait que les sujets HAPE prones ont une pression artérielle pulmonaire normale à basse altitude (8). Mais il est possible que cette dysfonction ait des effets à long terme et puisse provoquer une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à long terme. C'est pourquoi, nous souhaitons faire un follow-up de la pression artérielle pulmonaire 10 à 15 ans après chez les sujets HAPE prones.

Nous profiterions de ce follow-up pour rechercher une dysfonction endothéliale systémique et des maladies cardiovasculaires chez ces sujets afin de vérifier les résultats de nos questionnaires.

Méthodes

Nous avons prévu de pratiquer ces tests au CHUV. Nous utiliserons les techniques suivantes. La FMD (Flow-Mediated vasoDilatation) (42), la PWV (Pulse Wave Velocity) (43) et l'IMT (Intima-Media Thickness) (44) pour évaluer la fonction endothéliale. Une échocardiographie en normoxie puis en hypoxie pour recherche des indices d'une hypertension pulmonaire (45). Nous ferons aussi une oxymétrie pour suivre de près la saturation en oxygène tout au long de l'échographie. Finalement nous ferons aussi une mesure de la tension au repos pour évaluer la nécessité d'investiguer plus une hypertension artérielle par une mesure ambulatoire de la pression artérielle.

3.2 « Fonction endothéliale des enfants de sujets prédisposé à l'œdème pulmonaire de haute altitude. »

Une des caractéristiques principales de la prédisposition au HAPE, comme nous l'avons vu, est la présence d'une vasoréactivité artérielle pulmonaire exagérée lors d'un stress hypoxique. Notre groupe de recherche a largement contribué par le passé à démontrer que cette atteinte vasculaire est en grande partie due à une dysfonction endothéliale (46). Cette dysfonction endothéliale n'est pas seulement présente dans les vaisseaux pulmonaires mais aussi dans la circulation systémique (27).

L'origine de cette atteinte vasculaire généralisée n'est pas claire, des facteurs épigénétiques en partie liées à une atteinte dans la période fœtale ou périnatale pourraient jouer un rôle physiopathologique important. Il y a de plus en plus d'évidence que les altérations d'origine épigénétique peuvent être transmises à la génération suivante. En accord avec ce concept, nous avons récemment démontré dans deux modèles différents chez la souris (conception in vitro, diète hypocalorique durant la grossesse), que la dysfonction endothéliale pulmonaire et systémique induite chez le bébé par une atteinte durant la gestation, peut prédisposer à une atteinte cardiovasculaire précoce non seulement chez la souris adulte mais aussi chez sa descendance (30,47).

D'autre part, différents polymorphismes du gène de la synthèse endothéliale du NO (eNOS) ont été mis en évidence chez des patients ayant souffert d'un HAPE (48). La transmissibilité génétique de ces polymorphismes et/ou la fonction vasculaire des enfants de patients ayant souffert d'un HAPE n'ont jamais été étudiées. Le but de ce projet est d'examiner la fonction endothéliale systémique et pulmonaire chez les enfants de sujets ayant souffert d'un HAPE.

Méthodes

Nous avons d'ores et déjà retrouvé 12 enfants en contactant nos 85 anciens sujets HAPES prones suisses. Huit d'entre eux seraient prêts à participer à une phase clinique. L'idéal serait de réunir 20

enfants dès l'âge de 16 ans. Nous proposerons à chacun de prendre un ami afin de créer un groupe de sujets contrôles.

Nous avons mis en place le protocole suivant. Le but serait d'emmener les 40 sujets durant 3 jours dans le laboratoire de haute altitude du Jungfrauoch (3450 m). Nous pourrions ainsi faire tous les examens en condition réelle. Nous testerons la fonction vasculaire systémique au moyen d'une FMD (42), d'une PWV (49) et d'une IMT (44). La fonction vasculaire pulmonaire sera évaluée par une estimation de la pression pulmonaire, par une échocardiographie trans-thoracique durant un effort modéré (45) et par une quantification de l'accumulation liquidienne interstitielle au moyen d'un US pulmonaire (50). Nous évaluerons la fonction endothéliale avec une mesure du taux sanguin d'endothéline-1 et de NO (35). Nous apprécierons le stress oxydatif en observant le taux sanguin des radicaux d'ascorbates. Ces techniques sont les mêmes que celles utilisées par notre groupe de recherche dans bon nombre de publications.

Nous avons présenté ce projet d'étude à la commission d'éthique locale qui a d'ores et déjà reconnu la faisabilité d'une telle étude (cf. annexe 1). Actuellement, nous sommes encore en phase de recrutement de sujets. Nous avons notamment des contacts avec des chercheurs de la vallée d'Aoste qui pourraient nous permettre de remplir les 12 places restantes.

4 Conclusion

La dysfonction endothéliale est à la base de la physiopathologie du HAPE. En l'état, nous pouvons dire que les sujets HAPE prones ont une dysfonction endothéliale pulmonaire lors de l'exposition à l'altitude. Nous pouvons aussi ajouter qu'il y a de bonnes évidences pour que cette dysfonction soit, de fait, aussi présente au niveau systémique lors de condition hypoxique. Avec les données que nous avons recueillies, nous ne dégageons pas de certitudes mais une tendance qui parle pour un risque cardiovasculaire plus élevé dans la population de sujet HAPE prones. Il faut continuer les recherches dans ce sens pour voir quelle est la signification à long terme de cette dysfonction endothéliale. Nous devons aussi continuer les recherches pour trouver le rôle de l'hérédité de la dysfonction endothéliale chez les enfants de sujets HAPE prones.

Finalement ce travail nous ouvre l'opportunité d'en découvrir plus sur le lien complexe entre la dysfonction endothéliale systémique et pulmonaire. C'est un domaine qui reste encore peu étudié. La haute altitude est un laboratoire à ciel ouvert qui nous permet d'observer le fonctionnement du corps dans des conditions extrêmes. Cela a permis par le passé de mettre en évidence des mécanismes physiopathologiques inédits et très utiles pour la compréhension des maladies de basse altitude. Il nous paraît important de continuer dans ce sens particulier pour la compréhension des dysfonctions endothéliales.

5 Bibliographie

1. Taylor A. High-altitude illnesses: Physiology, risk factors, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2011;2(1):1–18. Available from: [http://www.rmmj.org.il/\(S\(dsmc1aej0pdnpl45o3woyf45\)\)/Pages/Article.aspx?manuld=44](http://www.rmmj.org.il/(S(dsmc1aej0pdnpl45o3woyf45))/Pages/Article.aspx?manuld=44)
2. Wang S-H, Chen Y-C, Kao W-F, Lin Y-J, Chen J-C, Chiu T-F, et al. Epidemiology of acute mountain sickness on Jade Mountain, Taiwan: an annual prospective observational study. *High Alt Med Biol*. 2010;11(1):43–9.
3. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(2):175–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209700146>
4. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute

- mountain sickness. *Lancet*. 1976;(November).
5. Lovis A, Duplain H, Nicod L, Scherrer U, Sartori C. Maladies liées à l' altitude et consultation de médecine de montagne. *Swiss Med Forum*. 2012;12(41):789–93.
 6. Houston CS. Acute pulmonary edema of high altitude. *N Engl J Med*. 1960;263:478–80.
 7. Berghold F. Epidemiologie und Prävention der akuten Höhenkrankheit – die Höhentaktik. *Intensivmed und Notfallmedizin*. 2002;298(39):292–8.
 8. Maggiorini M. High altitude-induced pulmonary oedema. *Cardiovasc Res*. 2006;72(1):41–50.
 9. Richalet J-P, Herry J-P. *Médecine de l'alpinisme*. Masson. Paris; 2006. 122-123 p.
 10. Singh, C.C, Kapila I. High Altitude Pulmonary Edema. *Lancet*. 1965;l:229–34.
 11. Bhagi S, Srivastava S, Singh SB. High-altitude Pulmonary Edema : Review. *J Occup Health*. 2014;56:235–43.
 12. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays a, Savcic M, Eichenberger U, Kleger GR, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 1996;334(10):624–9.
 13. Sartori C, Vollenweider L, Löffler BM, Delabays a, Nicod P, Bärtsch P, et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation*. 1999;99(20):2665–8.
 14. Duplain H, Vollenweider L, Delabays a, Nicod P, Bärtsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation*. 1999;99(13):1713–8.
 15. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, Lepori M, Maggiorini M, Nicod P, et al. Exaggerated pulmonary hypertension is not sufficient to trigger high-altitude pulmonary oedema in humans. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130(11):385–9.
 16. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al. Salmeterol and High-altitude pulmonary edema : Salmeterol for the Prevention of High-Altitude Pulmonary Edema. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1631–6.
 17. MacInnis MJ, Koehle MS, Rupert JL. Evidence for a genetic basis for altitude illness: 2010 update. *High Alt Med Biol*. 2010;11(4):349–68.
 18. Thinlas T, Mohammad G, Pasha MAQ, Mishra A, Kohli S, Dua S, et al. Genetic differences and aberrant methylation in the apelin system predict the risk of high-altitude pulmonary edema. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 2015;112(25):E3311–E3311. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1509391112>
 19. Sartori C, Duplain H, Lepori M, Egli M, Maggiorini M, Nicod P, et al. High altitude impairs nasal transepithelial sodium transport in HAPE-prone subjects. *Eur Respir J [Internet]*. 2004;23(6):916–20. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.04.00115304> \n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219007>
 20. Kobayashi N, Hanaoka M, Droma Y, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K, et al. Polymorphisms of the tissue inhibitor of metalloproteinase 3 gene are associated with resistance to high-altitude pulmonary edema (HAPE) in a Japanese population: a case control study using polymorphic microsatellite markers. *PLoS One [Internet]*. 2013;8(8):e71993. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3750038&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. 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 Environ Med [Internet]*. Elsevier Inc.; 2010;21(2):146–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wem.2010.03.002>
 22. Jacquet G, Cushing T. Influenza B Infection Complicated by Patent Foramen Ovale and High Altitude Pulmonary Edema. *Wilderness Environ Med [Internet]*. Elsevier Inc.; 2012;24(1):8–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wem.2012.04.007>
 23. Allemann Y, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Page P. Patent Foramen Ovale and High-Altitude Pulmonary Edema. *JAMA*. 2015;296(24).
 24. Dehnert C, Grünig E, Mereles D, von Lennep N, Bärtsch P. Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude. *Eur Respir J [Internet]*.

- 2005;25(3):545–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738301>
25. Edema HP, Maggiorini M, Rocca HB, Peth S, Fischler M, Bo T. Both Tadalafil and Dexamethasone May Reduce the Incidence of. *Ann Intern Med.* 2006;147:497–506.
 26. Matthay MA, Clerici C, Saumon G. Active fluid clearance from the distal air spaces of the lung. *J Appl Physiol.* 2000;(25):2483–9.
 27. Berger MM, Hesse C, Dehnert C, Siedler H, Kleinbongard P, Bardenheuer HJ, et al. Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(6):763–7.
 28. Jayet P, Rimoldi SF, Stuber T, Salmo CS, Schwab M, Turini P, et al. Pulmonary and Systemic Vascular Dysfunction in Young Offspring of Mothers With Preeclampsia. *Circulation.* 2010;122:488–95.
 29. Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Bailey DM, Hutter D, Fajta F, et al. Systemic Vascular Dysfunction in Patients With Chronic Mountain Sickness. *Chest [Internet].* 2012;141(1):139–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700688>
 30. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation.* 2012;125(15):1890–6.
 31. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, et al. Impaired Microvascular Dilatation and Capillary Rarefaction in Young Adults with a Predisposition to High Blood Pressure. *J Clin Invest.* 1997;99:1873–9.
 32. Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2007;(22):316–20.
 33. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, Bochud M, Pécoud A, Hayoz D, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:6.
 34. Dundee HT, Helsinki KK, Helsinki HT. MONICA Monograph and Multimedia Source Book. WHO Publ. 2002;
 35. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulat.* 2001;(104):2673–8.
 36. Yannoutsos A, Levy BI, Safar ME, Slama G, Blacher J. Pathophysiology of hypertension: interaction between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2014;32(2):216–24.
 37. Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 2005;98(3):1101–10.
 38. Hopkins SR, Garg J, Bolar DS, Balouch J, Levin DL. Pulmonary Blood Flow Heterogeneity during Hypoxia and High-Altitude Pulmonary Edema. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 2005;171(1):83–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200406-707OC>
 39. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, et al. High-Altitude Pulmonary Edema Is Initially Caused by an Increase in Capillary Pressure. *Circulation [Internet].* 2001;103(16):2078–83. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/103/16/2078> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319198> <https://circ.ahajournals.org/content/103/16/2078.full>
 40. Joannid R. Les méthodes cliniques d’exploration de la fonction endothéliale. *Sang Thromb Vaiss.* 2003;15(7):387–96.
 41. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Pécoud A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(1):66–72.
 42. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJP. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the


- FMD response. *Eur Heart J* [Internet]. 2005;26(4):363–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618057>
43. Wang X, Jr JCK, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of Arterial Stiffness , A Translational Medicine Biomarker System for Evaluation of Vascular Risk. *Cardivascular Ther*. 2008;26:214–23.
 44. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, et al. Antioxidant Vitamins C and E Improve Endothelial Function in Children With Hyperlipidemia. *Endothelial Assesment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. In Vivo (Brooklyn)*. 2003;
 45. Stuber T, Sartori C, Salmòn CS, Hutter D, Thalmann S, Turini P, et al. Respiratory Nitric Oxide and Pulmonary Artery Pressure in Children of Aymara and European Ancestry at High Altitude. *CHEST J* [Internet]. 2008;134(5):996. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.08-0854>
 46. Scherrer U, Rexhaj E, Jayet P-Y, Allemann Y, Sartori C. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;52(6):485–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2010.02.004>
 47. Rexhaj E, Paoloni-Giacobino A, Rimoldi SF, Fuster DG, Anderegg M, Somm E, et al. Mice generated by in vitro fertilization exhibit vascular dysfunction and shortened life span. *J Clin Invest*. 2013;123(12):5052–60.
 48. Luo Y, Zou Y, Gao Y. Gene polymorphisms and high-altitude pulmonary edema susceptibility: A 2011 update. *Respiration*. 2012;84(2):155–62.
 49. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, Mcveigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci*. 2007;113(4):157–70.
 50. Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, Noble VE, Thomas SH, Harris SN. Chest Ultrasonography for the Diagnosis and Monitoring of High-Altitude Pulmonary Edema. *CHEST J* [Internet]. 2007;131(4):1013. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.06-1864>

6 Annexes

6.1 Rapport de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain.

L'étude, « Fonction endothéliale chez les enfants de sujets prédisposés à l'œdème pulmonaire de haute altitude (HAPE) », est considérée comme faisable par la commission d'éthique locale

AGEK / CT CER
Arbeitsgemeinschaft der Schweizerischen Forschungs-Ethikkommissionen für klinische Versuche
Communauté de travail des Commissions d'éthique de la recherche en Suisse



**Commission cantonale d'éthique
de la recherche sur l'être humain**
Av. de Chailly 23, 1012 Lausanne

Prof. P. Francioli, Président
Prof. R. Darioli, Past-President

Secrétariat central
Tél. 021 316 18 30/31/32/33
Fax 021 316 18 37
E-mail: secretariat.cer@vd.ch

Dr Claudio Sartori
Médecin Adjoint
Médecine Interne
CHUV - BH10.640
1011 Lausanne

Lausanne, le 12 juin 2014
RD/ns

Avis de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain

Monsieur,

Après réception des réponses à nos questions du 19 mai 2014, ainsi que des documents révisés et désignés ci-après, la CE vous fait part de son avis :

Protocole 137/14 : Fonction endothéliale chez les enfants de sujets prédisposés à l'œdème pulmonaire de haute altitude (HAPE)

Investigateur(trice) principal:

Dr Claudio Sartori
Médecin Adjoint
Médecine Interne
CHUV - BH10.640
1011 Lausanne

Documents reçus le 11 juin 2014 :

10. Votre lettre du 02.06.2014
11. Liste des modifications
12. Formulaire de base
13. Protocole, version du 02.06.2014 avec modifications et version finale
14. Lettre aux parents, version du 02.06.2014 avec modifications et version finale
15. Annonce de recrutement
16. Feuille d'information et de consentement pour groupe contrôle, version du 02.06.2014
17. Feuille d'information et de consentement pour sujets, version du 02.06.2014 avec modifications et version finale
18. Attestations GCP

Copie : M. Nicolas Coquoz, Etudiant en Master, nicolas.coquoz@unil.ch

Catégorie de l'étude : A**Type de procédure:**

- procédure ordinaire ré-évaluation procédure ordinaire CED
 procédure simplifiée Avis présidentiel Avis présidentiel CEL

La Commission arrête l'avis suivant:

- positif¹**
 avis conditionnel² (conditions à remplir avant approbation)
 Les documents révisés seront réévalués en procédure ordinaire (nombre de copies: 13)
 Révision des documents et information écrite à la Commission d'éthique (nombre de copies: 1)
 Entretien avec la Commission
 négatif³ (motivé)
 avis justifié de ne pas entrer en matière⁴

.....
signifie

¹ L'étude peut être soumise aux autorités fédérales compétentes (Swissmedic / OFSP / OFEFP) pour notification. L'étude peut être entreprise (s'il s'agit d'une étude non régie par la Loi sur les produits thérapeutiques, la Loi sur la transplantation, la Loi relative à la recherche sur les cellules souches ou l'Ordonnance sur la radioprotection).

² Les documents concernés doivent être révisés avant soumission à la Commission d'éthique. L'étude ne peut ni débiter ni être notifiée avant d'avoir obtenu l'avis positif de la Commission d'éthique.

³ Dans sa forme actuelle, l'étude ne peut pas être mise en route.

⁴ La CE n'est légalement pas compétente pour évaluer cette étude. Soit une autre CE est habilitée à l'évaluer, soit l'étude ne nécessite pas d'approbation par une CER.

Remarques :

- La CER atteste qu'elle accomplit son travail conformément aux recommandations ICH-GCP.
- Veillez SVP retourner à la CER le rapport final au plus tard un an après la fin de l'étude (cf page 4)
- Droit de recours dans le cadre de la Commission d'éthique.
- L'avis s'applique également aux autres investigateurs(trices) mentionné(e)s dans la demande d'évaluation qui travaillent dans des sites de recherche relevant du champ de compétence de la CER (doivent figurer sur une liste séparée).


 Prof. Roger Darioli
 Président de la séance



**Commission cantonale d'éthique
de la recherche sur l'être humain**
Av. de Chailly 23, 1012 Lausanne

FORMULAIRE DE RAPPORT FINAL

Protocole 137/14 : Fonction endothéliale chez les enfants de sujets prédisposés à l'œdème pulmonaire de haute altitude (HAPE)

Date d'acceptation par la Commission cantonale (VD) d'éthique : 12 juin 2014

Investigateur principal :

Dr Claudio Sartori
Médecin Adjoint
Médecine Interne
CHUV - BH10.640
1011 Lausanne

Date de la fin de l'étude sur votre site (date de la dernière visite du dernier patient/sujet) :

L'étude a-t-elle été annulée avant inclusion de sujets/patients ou arrêtée en cours de route ? oui
 non

Si OUI, pourquoi?:
.....

Sur votre site :

- a) quel est le nombre de patients/sujets inclus :
- b) quel est le nombre d'échecs à l'inclusion :
- c) quel est le nombre de drop-out en cours d'étude :
- d) quel est le nombre de patients/sujets ayant complété l'étude :
- e) Y a-t-il eu des incidents/effets indésirables graves pendant l'étude? oui non

Si OUI, lesquels?
.....
.....
.....

Conclusions qui peuvent être tirées de l'étude à votre niveau :
.....
.....
.....

En cas de publication, prière d'adresser un tiré-à-part

En cas d'étude multicentrique, celle-ci est-elle encore en cours ? oui non

Date présumée de la fin de l'étude:

Date: **Signature de l'investigateur:**

A retourner au: Président de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain,
Secrétariat central, Av. de Chailly 23, 1012 Lausanne

6.2 Questionnaire

Voici, un exemplaire du questionnaire utilisé pour contacter les sujets HAPE prones et les sujets contrôles. Ce questionnaire était aussi traduit en anglais et en allemand.

Questionnaire

Nom : _____ Prénom : _____

Sexe : Homme Femme

Date de naissance : ____/____/____ (JJ/MM/AAAA)

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____

Nombres d'œdème pulmonaire de haute altitude : _____ Aucun :

Questionnaire partie 1 : Risque cardiovasculaire et œdème pulmonaire de haute altitude

Avez-vous eu une ou plusieurs des maladies cardiovasculaires suivantes ?

	Oui	Non
Infarctus du myocarde (du cœur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance coronarienne (angine de poitrine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AVC (attaque cérébrale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artériopathie obstructive du membre inférieur (claudication intermittente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertension pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autres : _____

Est-ce que l'un des membres de votre famille a (ou a eu) une des maladies citées ci-dessus ?

Oui	Non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, indiquez les liens de parenté (grand-père, parents,...) :

Souffrez-vous d'une ou plusieurs des maladies suivantes ?

	Oui	Non
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, depuis combien de temps : _____		
Hypertension (supérieur à 140/90)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, depuis combien de temps : _____		
Dyslipidémie (haut taux de cholestérol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, depuis combien de temps : _____		
Obésité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Est-ce que vous avez l'une ou plusieurs des habitudes suivantes ?

	Oui	Non
Consommation de tabac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, depuis quel âge : _____		
Si oui, combien de cigarette par jour en moyenne : _____ (un paquet = 20 cigarettes)		
Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, combien d'heure par semaine en moyenne : _____		

Autres Maladies : (indiquez ici toute autre maladie diagnostiquée)

Listes des médicaments : (indiquez ici les médicaments que vous prenez régulièrement)

Suite de l'étude :

Seriez-vous d'accord de prendre part à la suite notre étude qui comprendra une visite au CHUV (ou Inselspital) pour pouvoir effectuer une échocardiographie et une évaluation de la fonction vasculaire pulmonaire et systémique ?

Oui	Non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questionnaire partie 2 : Enfants et œdème pulmonaire de haute altitude.

- A) Je n'ai pas d'enfants et je ne pourrais donc pas vous aider pour le recrutement des sujets pour votre étude citée ci-dessous.

Nom : _____ Prénom : _____

- B) J'ai été informé par mes parents de l'étude citée ci-dessus.
Je suis d'accord de vous transmettre mes coordonnées afin de recevoir de plus amples information par téléphone de la part des médecins responsables.

Oui

Non

Nom : _____ Prénom : _____

Sexe : Homme

Femme

Date de naissance : ____/____/____ (JJ/MM/AAAA)

Adresse : _____

Téléphone(s) :

E-mail :

