

Dépistage du remodelage cardiologique et des modifications hématologique des enfants vivants de façon permanente en haute altitude

Directeur de mémoire : Samuel Vergès / Dr Stéphane Doutreleau

Charlotte Rumin

Soutenu le 20/09/2023

Abstract : Les enfants nés et vivants à haute altitude grandissent dans un environnement hypoxique. Leur développement est influencé par des déterminants socioéconomique, nutritionnel, l'accès à l'offre de soins locale, l'exposition à des polluants, et des facteurs génétiques (ancêtres ayant eux-mêmes vécus ou non à haute altitude). Ils sont exposés à un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire, la persistance de connexions vasculaires fœtales pendant les premiers jours de vie, des infections respiratoires basses plus sévères dans le contexte d'hypoxie chronique. L'état de santé de ces populations reste peu décrite dans la littérature. Dans ce contexte, l'Expédition 5300, mission scientifique et humanitaire a pour objectif d'évaluer le remodelage cardiaque et les statuts ferriques des enfants résidants à 5300m d'altitude à la Rinconada. Ce mémoire fait un état des lieux des connaissances issues de la littérature sur ces deux sujets et propose les prochains protocoles de recherches pour l'Expédition 5300.

Keywords Hypoxia · Altitude · Children · Pulmonary hypertension · Anemia

1 Introduction

350 millions de personnes vivent à des altitudes de plus de 1000 mètres, majoritairement dans les régions montagneuses situées dans les Andes, Tibet, Hauts plateaux éthiopiens, Pamir (Tadjikistan), et Tian-Shan (Asie centrale). Parmi eux, les enfants sont exposés à un environnement hypo barique hypoxique, avec une pression partielle en oxygène basse de manière chronique.

Université Grenoble Alpes

Email : CRumin@chu-grenoble.fr

Une pression atmosphérique de 500 mmHg à 3700 m d'altitude entraîne une pression partielle en oxygène de 105 mmHg, représentant 66 % de celle au niveau de la mer, limitant ainsi l'apport en oxygène dans l'air respiré et dans le sang.

Ce mémoire fait un état des lieux des connaissances issues de la littérature sur l'état de santé cardiologique d'une part, et hématologique d'autre part des enfants vivant à haute altitude de manière permanente. Il exclut les enfants effectuant de courts séjours en altitude à l'occasion des périodes de congés ou de voyages ponctuels. Il rentre dans le cadre du projet de l'Expédition 5300, expédition scientifique ayant pour objectif l'amélioration de la prise en charge médicale et de la qualité de vie des populations vivant à très haute altitude, entre 5100 et 5300 m, dans la ville la plus haute du monde, la Rinconada (Fig 1 , Pérou), comptant environ 70 000 habitants (INEI - Pérou). Les objectifs des prochaines missions sont d'évaluer la prévalence de l'anémie chez les enfants de la Rinconada, et d'étudier la morphologie cardiaque et les éventuelles modifications due à l'altitude chez des enfants asymptomatiques par la réalisation d'échographies cardiaques systématiques.

L'anémie à haute altitude est de diagnostic difficile. L'OMS applique un facteur correctif corrélé à l'altitude au taux d'hémoglobine, indépendamment du sexe et de l'âge, en se basant sur l'hypothèse que l'hémoglobine augmente avec l'altitude. L'intérêt et la justesse de ce facteur correctif sera détaillé dans ce mémoire. Il existe des programmes de supplémentation en fer systématique chez les populations considérées à risque d'anémie par l'OMS. Cependant, la correction de l'hémoglobine par le facteur de l'OMS ne permettrait pas chez l'enfant de calculer la réelle prévalence de l'anémie et l'objectif est de déterminer s'il y a un vrai besoin des programmes de supplémentation en fer dans cette population.

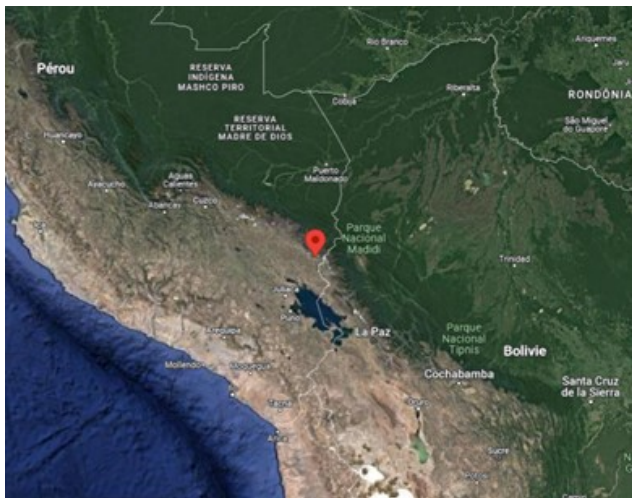


Fig. 1 Localisation géographique de La Rinconada (google maps)

2 Méthodes

Une revue de la littérature a été conduite sur pubmed en reprenant sur les 50 dernières années les articles sur les modifications cardiologiques et hématologiques des enfants à l'altitude. Les mots *altitude*, *children*, *anemia*, *healthy*, *heart*, *pulmonary*, *hypertension* ont été introduits dans le moteur de recherche. Les études retenues sont majoritairement des méta analyses ainsi que des études transversales afin d'en faire une synthèse.

La seconde partie du mémoire présente le protocole de recherche de la prochaine expédition scientifique à la Rinconada.

3 Résultats

3.1 Remodelage cardiaque de l'enfant sain vivant en altitude

Il existe à ce jour peu d'évaluations morphologiques cardiaques réalisées à titre systématique chez des enfants asymptomatiques exposés à la haute altitude de manière permanente. Les premières études sur le sujet sont menées dans les années 1960 par des investigateurs Péruviens. Ils décrivent un régime de pression artérielle pulmonaire (PAP) plus élevé chez les enfants vivants en haute altitude. D'après les données de cathétérisme cardiaque droit réalisé chez des enfants en bonne santé résidants à 4500 m d'altitude (Morococha, Pérou), la PAP moyenne est de 45 ± 16 mmHg chez les enfants de 1 à 5 ans, et 28 ± 10 mmHg entre 6 et 14 ans, contre 15 mmHg au niveau de la mer (Sime et al., 1963) (Fig 2).

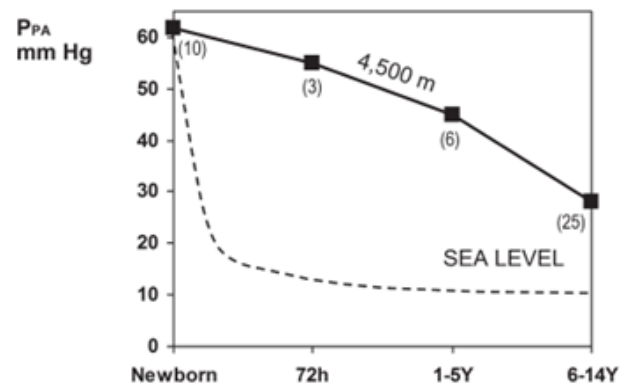


Fig. 2

En 2015, l'équipe de Qi et al a réalisé en Chine des échographies trans thoraciques systématiques chez des enfants en bonne santé résidants à haute altitude dans la province de Qinghai (plateau tibétain à 3700m), en les comparant à celles d'enfants résidants à l'altitude de la mer à Shanghai (16m). Ces enfants étaient inclus via les hôpitaux et les écoles primaires. Au total, parmi les 477 enfants âgés de 15 jours de vie à 14 ans, on retient des différences suivantes (10.1016/j.ijcha.2014.10.015) :

1. PAP (pression artérielle pulmonaire) moyenne significativement plus élevée :
2. entre 13 mois et 3 ans, à 3700m : $PAP_m = 27 \pm 13$ mmHg , vs à 16m $PAP_m = 18 \pm 7$ mmHg
3. SpO2 en air ambiant plus basse à haute altitude autour de 90
4. Dilatation du ventricule droit (VD)
5. Hypertrophie du VD du nouveau-né qui est plus lente à se résorber jusqu'à l'âge de 14 ans
6. Fonctions systolique et diastolique du cœur diminuées mais, paradoxalement débit cardiaque augmenté
7. Surface corporelle et poids diminués
8. Morphologie du cœur gauche inchangée

Une des hypothèses physiologiques permettant d'expliquer cette modification du débit cardiaque, est que les Tibétains ont davantage de monoxyde d'azote (NO) actif et de ses dérivés que leurs pairs résidants à basse altitude. Le NO contrôle le flux sanguin, agit sur les résistances vasculaires et la respiration cellulaire (en augmentant le nombre de mitochondries et le contenu cellulaire en ATP). En conséquence, la consommation cellulaire en oxygène plus basse, les résistances vasculaires systémiques plus basses et un plus grand débit artériel systémique, permettent de contre balancer le déficit partiel en oxygène (Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(45):17593–8.)

On définit l'hypertension pulmonaire chronique due à l'altitude (HAPH) par une PAPm (pression artérielle pulmonaire moyenne) supérieure à 30 mmHg, ou une PAPs (Pression artérielle pulmonaire systolique) supérieure à 50 mmHg mesurée à altitude de résidence. Elle peut être asymptomatique ou s'associer à une dilatation, une hypertrophie du ventricule droit et une moindre contractibilité du myocarde, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque, voire le décès. Les signes cliniques évocateurs sont : Ge et al

1. Dyspnée
2. Baisse des prises alimentaires
3. Toux chronique
4. Irritabilité, Insomnie
5. Léthargie
6. Cyanose, sueurs
7. Œdème périphérique
8. Hépatomégalie
9. Oligurie

La prévalence de l'hypertension pulmonaire chronique due à l'altitude (PAPm \geq 30 mmHg) serait supérieure chez les enfants à celle observée chez les adultes. Chez les enfants Tibétains (ethnie vivant à haute altitude depuis plusieurs générations), elle serait de 1,0 %, chez les adultes tibétains de 0,5 %. Chez les enfants Han (ethnie vivant à haute altitude issue d'une génération vivant à basse altitude, ayant migré pour des raisons professionnelles ou autres) elle serait de 3,7 %, chez les adultes Han 1,7 % (Ge 2009), suggérant un effet de l'ethnie sur la prévalence de cette pathologie, reporté en 1983 par Wu et al (Wu T.Y., Ge R.L., Die T.F., Ren X.M., Liu H., and Wang X.Z. (1983). A survey of high altitude heart disease [in Chinese with English abstract]. Nat. J. Med. China 63:90–92.) Cependant, l'étude plus récente de 2015 menée par Qi et al chez des enfants asymptomatiques, ne retrouve pas de différence significative entre Han et Tibétains.

L'équipe de Huicho et al, réalise en 2005 une étude similaire à celle de l'équipe de Qi et al, chez 321 enfants en bonne santé, âgés de 2 mois à 19 ans, résidants à Tintaya (3700m, Pérou). Ils concluent que les caractéristiques morphologiques cardiaques des enfants vivant à haute altitude, ayant un certain bagage génétique d'ancêtres vivants à haute altitude, ainsi qu'un bon statut socioéconomique et nutritionnel, est similaire à celui reporté au niveau de la mer. En particulier, le rapport AT (acceleration time of the pulmonary valve) / ET (éjection time across the pulmonary valve) calculé en Doppler échographique, est indicateur de valeurs

normales de pression pulmonaire (ratio AT/ET inférieur à 0,22).

Quand l'hypertension pulmonaire est sévère et qu'elle s'associe à une surcharge ventriculaire droite et d'une insuffisance cardiaque, on parle de Mal infantile sub-aigu des montagnes (SIMS), aussi appelé High Altitude Heart Disease (HAHD). Cette pathologie est surtout observée chez les nourrissons, avec une prévalence chez les enfants plus importante que chez les adultes et dépendante de l'ethnie. L'anatomopathologie se caractérise par une hypertrophie de la média des petites artères pulmonaires et d'une hypertrophie massive de la paroi ventriculaire droite s'accompagnant d'une dilatation du cœur droit. Quand elles sont réalisées, les imageries (ETT et IRM cardiaque) retrouvent :

1. Dysfonction ventriculaire droite : RVEF inférieur à 45 % (right ventricular ejection fraction), fonction du VG conservée
2. Dilatation du VD
3. Épaisseur de la paroi du VD supérieure à celle du VG
4. PAP augmentée, corrélée à l'épaisseur du VD
5. Elargissement du tronc de l'artère pulmonaire
6. Elargissement cardiaque

Le traitement est la redescende vers une altitude plus basse, oxygénothérapie, diurétique, et vasodilatateur.

Parmi les pathologies pouvant survenir chez l'enfant résidant de haute altitude, l'œdème pulmonaire de haute altitude (HAPE) de réentrée est une entité clinique décrite chez les enfants natifs de haute altitude retournant en haute altitude après un séjour en basse altitude. Il s'explique par des couches musculaires épaissies au niveau des artérioles pulmonaires distales, gênant la circulation sanguine pulmonaire. Cette pathologie s'accompagne d'une hypertension pulmonaire sévère et d'une surcharge ventriculaire droite sans défaillance cardiaque. (penazola)

Si l'on s'intéresse à l'influence de l'altitude sur la survenue de cardiopathies congénitales, on peut constater que la prévalence des cardiopathies reste faible dans cette population, et similaire à celle observée dans la population générale. Cependant, la distribution des différents types de cardiopathies congénitales est différente. Une étude récente de 2022 menée auprès 43 562 enfants en bonne santé résidant dans la région de Qinghai (plateau tibétain de 1990m à 4200 m) en Chine, âgés de 3 à 19 ans, estime la prévalence de cardiopathie

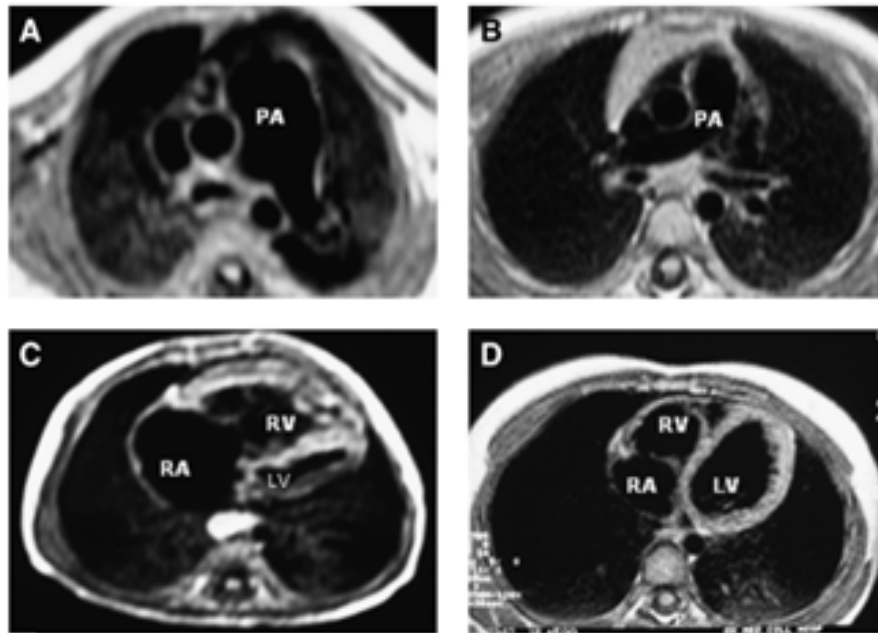


FIG. 1. Heart plane-axis images of magnetic resonance imaging (MRI) showed that the pulmonary artery was significantly enlarged in patients with high altitude pulmonary hypertension (A) when compared to control subject (B). There was a marked enlargement of the right atrium chamber and hypertrophy of the right ventricle in patients with high altitude pulmonary hypertension (C) when compared with control subjects (D). PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RV, right ventricle; LV, left ventricle.

Fig. 3 IRM cardiaque

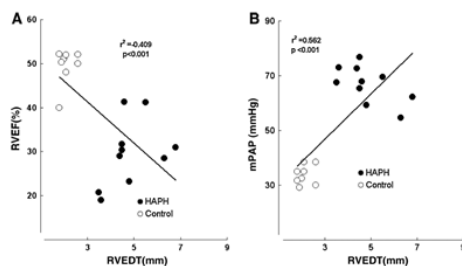


FIG. 2. Association of right ventricular end-diastolic wall thickness (RVEDT) to (A) right ventricular ejection fraction (RVEF) and (B) mean pulmonary arterial pressure (mPAP) in patients with high altitude pulmonary hypertension (●) and in normal control subjects (○).

Fig. 4 relation PAP VD

congénitale à 6,7 ‰, et étant plus élevée chez les enfants de sexe féminin (8 ‰), résidants en haute altitude (13 ‰ ; 4200m) et issu de la population Han (18 ‰). Les défauts du septum atrial comptaient pour 52 % des cardiopathies, le canal artériel persistant 31 % et les défauts du septum ventriculaire 10 %. Les enfants étaient dépistés par un examen clinique, suivi en cas de doute par une échographie trans thoracique. (he et al) Dans la population générale mondiale, 34 % des cardiopathies congénitales sont des défauts ventriculaires, 13 % défauts du septum atrial, 10 % de canal artériel persistant, 8 % sténose pulmonaire, 5 % Tétralogie de

Fallot, 5 % transposition des gros vaisseaux, 5 % coarctation aortique et 4 % sténose aortique. (denise van der linde)

La période post natale chez les nourrissons naissant à haute altitude est marquée par la persistance d'un pattern de circulation fœtale prolongé par rapport à ceux naissant au niveau de la mer. L'hypertension pulmonaire néonatale dans un environnement hypoxique est la cause principale du retard de fermeture du canal artériel jusqu'à J3 à J4 de vie, qui se ferme habituellement dans les 24 premières heures de vie chez les nouveau nés au niveau de la mer. (Penazola) Une étude épidémiologique menée auprès de 5000 enfants d'âge scolaire né et vivant entre 3500 et 4500 m dans les Andes péruviennes (marticorena 1964, penazola) estime la prévalence du canal artériel persistant à 1 % au-dessus de 4500 mètres d'altitude de résidence, soit 30 à 40 fois plus élevé qu'au niveau de la mer.

Dans la population générale au niveau de la mer, l'incidence du canal artériel persistant est de 1 pour 2000 naissances, comptant pour 5 à 10 % des défauts cardiologiques congénitaux (10.1161/JAHA.122.025784). Cependant, une étude de cohorte de 2002 de 104 enfants au niveau de la mer (à Ohio aux USA) évaluant

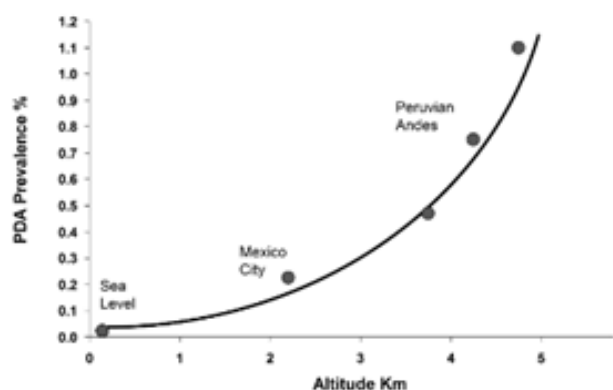


FIG. 3. Prevalence of patent ductus arteriosus (PDA) in children as related to the level of altitude. An epidemiological study in the Peruvian Andes demonstrated a direct relationship between the level of altitude and the prevalence of PDA in highland children following a parabolic curve, so that the prevalence of PDA above 4500 m is 30–40 times greater than at sea level (Data adapted from Marticorena et al., 1964. Figure reproduced with permission from Penaloza et al., 1964).

Fig. 5 cap

l'incidence de foramen ovale perméable (FOP) et de canal artériel persistant (CAP), de manière systématique chez les nourrissons né à terme, réévalués entre 2 et 6 mois, retrouve des chiffres d'incidence différents. A terme, 45 % et 62 % des nouveau nés de moins de 60 heures de vie, ont respectivement un CAP et/ou un FOP. L'incidence d'un canal artériel dit "silencieux" entre 2 et 6 mois de vie, c'est-à-dire asymptomatique serait de 4,5 % et d'un foramen ovale perméable de 54 %. Etaient exclus de l'étude les enfants qui ont eu besoin d'oxygène au-delà de 5 minutes, admis aux soins intensifs néonatal et ceux atteints de cardiopathie congénitales (excepté CAP, FOP, ou fuite mitrale, tricuspide ou pulmonaire physiologique).

On ne peut donc pas être formel sur l'imputabilité d'un effet de l'altitude sur la persistance du canal artériel, l'incidence du canal artériel étant finalement proche de celui au niveau de la mer. De plus, les enfants atteints de cardiopathies cyanogènes, donc ayant une hypoxie chronique, n'ont pas plus de canal artériel persistant associé. Les signes cliniques à rechercher en faveur d'un canal artériel persistant pathologique sont :

1. Une baisse de la tolérance à l'exercice
2. Cyanose
3. Souffle de Gibson : souffle comme un ronronnement de machine en diastole et systole localisé au niveau du 2ème espace intercostale à gauche du sternum (63 % des cas)
4. Souffle uniquement systolique

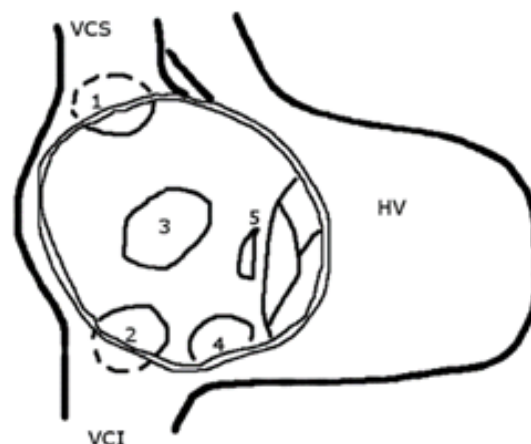


Fig. 6 CIA ostium secundum, wikipedia

5. ECG : déviation droite de l'axe ECG (55 %), hypertrophie ventriculaire droite
6. Radiographie du thorax : élargissement bi ventriculaire et prééminence de l'artère pulmonaire

Au sujet du dépistage des cardiopathies congénitales au Pérou, une analyse transversale de Huicho et al, menée auprès de 366 enfants vivant à Tintaya à 3600 m dans les Andes retrouve une prévalence de malformation cardiaque égale à 1,5 % avec moins de 1 % des cas pouvant être reliés à l'altitude. 5 enfants se présentent avec des anomalies à l'examen clinique, 3 pouvant être liées aux effets de l'altitude et de l'hypoxie : 1 canal artériel perméable et 2 foramens ovales perméables (ostium secundum), les 2 autres anomalies étant 1 defect isolé du septum ventriculaire et 1 ostium primum. Tous les 5 sont nés au-dessus de 4000 m, à terme, et ont vécu toute leur vie à Tintaya. La population à Tintaya est issue de mélange entre des ancêtres espagnols, et des ancêtres Quechua natifs de haute altitude. La faible prévalence de cardiopathie pourrait être expliquée par le fait que la région est sujette à des mouvements de migration entre basse et haute altitude. Bien que cela soit difficile à évaluer, les auteurs n'excluent pas la possibilité que les enfants ayant des problèmes de santé aient quitté avec leur parents cet environnement à haute altitude. Aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire symptomatique isolé n'a été dépisté dans cette étude.

Chez l'adulte, les facteurs de risque de développement d'une hypertension pulmonaire sont une hypoxie chronique alvéolaire entraînant une vasoconstriction pulmonaire,

l'érythrocytose, le déficit en fer, et une expression des facteurs HIF (hypoxia induces factors) modifiée. Les facteurs HIF jouent un rôle dans l'apport de l'oxygène aux tissus dans des conditions d'hypoxie. L'érythrocytose augmente les résistances vasculaires pulmonaire à cause de l'augmentation de la viscosité sanguine. Chez les patients atteints du mal chronique des montagnes, la PAP est significativement plus haute durant les activités de la vie quotidienne et les exercices physiques légers. La biodisponibilité du fer peut moduler la réponse de la circulation pulmonaire à l'hypoxie. Chez des patients avec un mal chronique des montagnes, les saignées sont associées à une élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique de 25

3.2 Dépistage de l'anémie chez l'enfant vivant en altitude

L'anémie est un problème de santé mondial affectant 39,8 % des enfants âgé entre 6 et 59 mois, soit 269 millions d'enfants (rapport de l'OMS 2021). Elle est définie par l'OMS par une valeur inférieure à 11g / dL chez les enfants entre 6 et 59 mois. Pendant la grossesse, 80 % du contenu en fer de l'organisme, est accumulé au cours du troisième trimestre, permettant au fœtus de stocker environ 250 mg de fer. L'allaitement permet d'apporter environ 0,15 mg par jour de fer absorbé pour des besoins en fer absorbé nécessaires de 0,55 mg/jour. Les facteurs de risque de carence néonatale sont : un petit poids de naissance, la prématurité, l'anémie maternelle, le RCIU, le diabète gestationnel, et la présence d'un allaitement maternel. L'anémie par déficit en fer est le dernier stade d'un état de carence prolongé et découle de plusieurs étapes :

1. Carence en fer, qui se définit par la diminution de la ferritinémie :
2. Ferritine basse inférieure à 10 à 12 mg / L
3. Absence d'anémie
1. Anémie latente
2. Fer sérique bas inférieur à 10 mmoles / L
3. Diminution du coefficient de saturation de la transferrine j 10
1. Erythropoïèse déficiente en fer se caractérisant au frottis sanguin par une microcytose et une hypochromie
1. Anémie par carence martiale, entraînant une insuffisance d'oxygénation tissulaire. Elle est donc le dernier signe d'une forte carence en fer, et se définit par une hémoglobine inférieure à 9,5 g / dL de 0 à 6 mois ; inférieure à 11 g / dL de 6 mois à 12 ans.

Les facteurs de risque de carence martiale chez l'enfant sont :

1. Age jeune (mais supérieur à 6-9 mois)
2. Petit poids de naissance / prématurité
3. Allaitement exclusif après 6 mois
4. Apports excessifs de lait de vache
5. Pauvreté, faible niveau d'éducation

Les estimations faites pour le rapport de l'OMS des années 2000 de la charge globale de morbidité (Global Burden of Disease) évaluaient à 50 % le taux d'anémie causée par un déficit en fer. La plupart des interventions prenant en charge cette pathologie se sont donc surtout orientées vers des programmes de suppléments ferriques des populations à risque, via des compléments alimentaires ou enrichissement alimentaire. La prévalence de l'anémie dans le monde a chuté entre les années 1990 et 2004 pour ensuite stagner sur les dernières années. Des revues systématiques récentes suggèrent que la proportion d'anémies attribuables à une carence en fer est plus basse que celle estimée initialement. Chez les enfants d'âge pré scolaire, seuls 30 % des cas d'anémie en Amérique latine seraient dus à une carence en fer. (10.1007/s00277-019-03823-7) La prévalence de l'anémie chez les enfants d'âge pré scolaire, entre 6 et 35 mois, résidant dans les régions montagneuses péruviennes est estimée selon l'ENDES, l'institut de l'Etat chargé de la santé du Pérou, de 67 % à Puno et 53 % à Apurimac, ce qui est plus élevé que la moyenne nationale. (INEI (2019). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES2019-1.)

L'OMS propose un facteur correctif de l'hémoglobine en fonction de l'altitude : $[Hb] \text{ adjustment (g/dL)} = -0,032 \times (\text{altitude in m} \times 0,0033) + 0,022 \times (\text{altitude in m} \times 0,0033) \times 2$.

Le facteur correctif ajoute à la valeur seuil de 0,2 g/dL pour 1000 m d'altitude de résidence, à 4,5 g/dL à plus de 4500 m. Le contenu corporel en fer (BIC body iron content) peut être calculé à partir du dosage de la ferritine et du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) dans le sang. $BIC = (\text{mg/kg}) = [\log(sTfR \times 1000 / \text{ferritin}) - 2,8229] / 0,1207$

Dans le département d'Apurimac, une étude a suivi des enfants âgés de 10 -35 mois résidant entre 2500 et 3700m ayant consommé 60 ou plus sachets de micronutriments en poudre (MMN) pendant une période de 6 mois. La composition de chaque sachet était : 12.5 mg fer; 300 ug vitamine A; 160 ug acide folique; 30 mg vitamine C; zinc 5 mg. La supplémentation en fer a permis de réduire la prévalence de l'anémie de 47 % (groupe contrôle) à 36 % (groupe interventionnel). 10.17843/rpmesp.2019.361.4042 A partir de cette étude, a été estimé à 25 % le pourcentage des causes

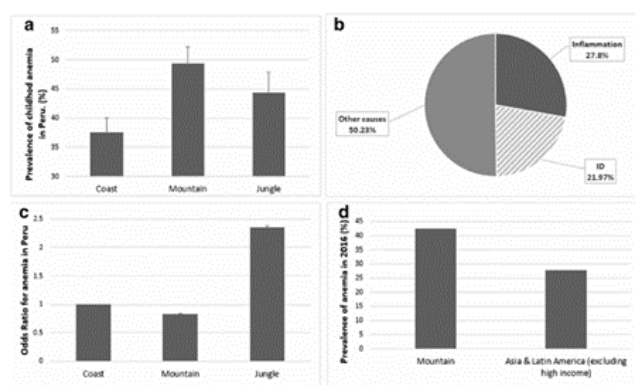


Fig. 7 types d'anémie

d'anémie imputable à la carence en fer et 75 % d'autres causes.

Dans une base de données de 334 enfants vivant à Puno, au-dessus de 3800 m, la prévalence de l'anémie était de 66 % ; dont 22 % causée par une carence en fer et 27 % par une inflammation. Les 50 % restant étaient de cause indéterminée ou bien surdiagnostiqué sur le facteur correctif de l'anémie utilisé sur l'altitude. 10.1007/s00277-019-03823-7

Dans leur étude, Gonzales et al ont calculé que la prévalence de l'anémie chez les enfants de 6 à 24 mois de Puno était de 11 %, mais augmentait à 94 % si le facteur correctif de l'Hb était appliqué ($p < 0.01$). Sans facteur correctif, 26 % avait un déficit en fer ((Ferritin 12 ng/mL) et 12 % une anémie associée à un déficit en fer (IDA iron deficiency anemia) (Ferritin 12 ng/mL and Hb 11 g/dL). D'autre part, après correction de l'Hb, dans le groupe nouvellement diagnostiqué en tant qu'anémie légère (10-10,9 g/dL) et modéré, le dosage de ferritine sérique était plus élevé dans suggérant que des enfants avec des dosages normaux de ferritine étaient considérés comme anémiés après correction. Traiter ces populations vivant à haute altitude suivant le facteur correctif de l'OMS expose au risque de surtraiter et d'entraîner une surcharge ferrique. 10.1002/ajh.24932

4 Discussion

4.1 Remodelage cardiaque de l'enfant sain vivant en altitude

Les enfants résidants en haute altitude doivent faire face à plusieurs défis durant leur croissance : l'hypoxie, le froid, l'exposition plus élevée aux UVs et souvent une condition socioéconomique plus défavorable. Dans ces conditions, le développement cardiovasculaire semble être différent de celui au niveau de la mer. Le premier constat est l'augmentation de la pression artérielle

pulmonaire, surtout chez les enfants de moins de 5 ans. Sur le plan physiopathologique, elle s'expliquerait par un remodelage tardif de la circulation pulmonaire distale artérielle, soumise à l'hypoxie chronique. Pour cette raison, un bilan de santé chez les enfants natifs de haute altitude devrait rechercher sur le plan cardiovasculaire et pulmonaire des signes pouvant orienter vers une hypertension artérielle pulmonaire chronique symptomatique. Au sujet du dépistage des cardiopathies congénitales, dans l'étude de Huicho et al, les enfants souffrant de cardiopathie étaient dépistés par un examen clinique suivi par une échographie si l'examen était pathologique. Aucun n'avait été identifié sur le seul questionnaire de santé. Il apparaît donc primordial que les enfants vivant à haute altitude puissent avoir accès à une consultation médicale annuelle de dépistage.

L'étude de Qi et al permet de donner des valeurs de référence en matière d'échographie cardiaque, pour les enfants en bonne santé vivants en Chine à 3700 m, de 0 à 14 ans. Elle met en évidence des pressions artérielles pulmonaires plus élevées ainsi qu'un remodelage du cœur droit. A contrario, l'étude de Huicho s'intéressant à une population d'enfants péruviens asymptomatiques résidants à 3700 m, ne retrouve pas de différence significative en matière de remodelage cardiaque. L'absence de retentissement de l'hypoxie chronique sur le plan cardiologique pourrait être due à des facteurs protecteurs tels que des séjours réguliers à basse altitude. En effet, les enfants résidants à Tintaya redescendaient à basse altitude à l'occasion des vacances scolaires (2 semaines en milieu d'année scolaire, et 3 mois l'été). Les autres facteurs protecteurs seraient un bon statut socioéconomique et nutritionnel, un faible niveau de pollution au domicile (chauffage électrique), ainsi que la composante génétique. Très peu de nourrissons étaient inclus dans l'étude et on manque de données vis-à-vis de cette population. Ces résultats peuvent être utilisés comme valeurs de référence afin d'interpréter les échographies réalisées chez des enfants vivants dans des conditions similaires. Il apparaît cependant nécessaire de réaliser des études complémentaires permettant d'évaluer le remodelage cardiaque chez des enfants vivants dans des conditions socioéconomiques plus précaires et à différentes altitudes de résidence. Les premiers résultats de 16 ETT réalisées chez des enfants vivant à la Rinconada en 2018 retrouvent des PAP moyennes supérieures à 30 mmHg. Une étude de plus grande échelle fait partie des objectifs à plus long terme de l'Expédition 5300. Des études comparatives longitudinales sont également nécessaires pour déterminer l'incidence des pathologies cardiopulmonaire de haute altitude, identifier les facteurs de risque

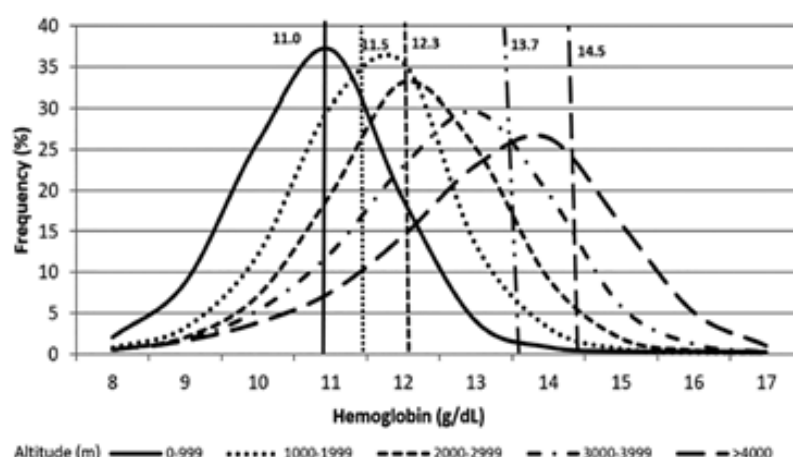


FIG. 1. Distribution of the hemoglobin concentration in Peruvian children aged 6 to 59 months at different altitude ranges. Vertical lines indicate the cutoff values for [Hb] suggested by the WHO for detection of anemia and the change of this threshold with altitude. WHO, World Health Organization.

Fig. 8 Ma légende ...

et surtout de suivre l'évolution du remodelage cardiaque au cours du temps.

4.2 Dépistage de l'anémie chez l'enfant vivant en altitude

Le protocole d'évaluation des réserves en fer chez les enfants résidants à 5300 m d'altitude doit permettre d'aboutir à une démarche diagnostique évitant le traitement par excès des fausses anémies. Les facteurs de risque de carence néonatale (petit poids de naissance, la prématurité, l'anémie maternelle, le RCIU, le diabète gestationnel, et la présence d'un allaitement maternel) ainsi que pédiatrique (âge jeune, allaitement exclusif pendant plus de 6 mois, pauvreté, faible niveau socioéconomique, apport excessif de lait de vache) devront être recherché afin de limiter les facteurs confondants avec l'altitude.

Les critères d'inclusion dans l'étude seraient d'être résidants à la Rinconada, recueillir le consentement écrit d'au moins 1 parent, l'absence de maladie chronique le jour de l'inclusion ainsi que l'absence de fièvre dans les 7(-15) jours précédant le prélèvement sanguin qui pourrait participer à une anémie inflammatoire. Par maladie chronique, on définit les suivantes : maladie cœliaque, maladies inflammatoires chroniques y compris de l'intestin, mucoviscidose, autre entéropathie, nutrition entérale de plus de 15 jours dans les 6 derniers mois, maladies hémolytiques chroniques, insuffisance rénale chronique, hémophilie, saignements chroniques notam-

ment ORL et digestifs, hémochromatose, affections malignes, transfusion, saturnisme.

Un interrogatoire nutritionnel permettra d'évaluer les apports en fer : date de la diversification (fer héménique), quantification des ingestats de lait de croissance et de lait de vache, traitement martial, recueil des apports (consommation de viande, abats, légumes riches en fer, agrumes etc...) en utilisant un calendrier de consommation sur les dernières 24 heures ainsi qu'un portionnaire pour les quantités.

L'analyse des recueils peut s'aider de la table de composition nutritionnelle 2013 des aliments courants (CIQUAL) permettant de calculer :

1. les apports nutritionnels en cumulé sur les dernières 24 heures de chaque enfant
2. les contributions des différentes catégories d'aliments aux apports nutritionnels de chaque enfant
3. la consommation de fer, sources, formes

Sur le plan biologique, les marqueurs d'intérêt retenus sont :

1. 2 tubes de 2 ml ?
2. NFS, plaquettes, Hb, VGM, CCMH, TCMH, réticulocytes
3. CRP, ferritinémie
4. +/- transferrine, fer sérique, récepteur soluble transferrine, protoporphyrine, hepcidine, teneur en Hb des réticulocytes...
5. En aveugle du remplissage du carnet
6. Interprété dans le laboratoire de l'INSERM de Grenoble

Les critères d'évaluation principaux sont : la présence d'une Carence martiale (ferritinémie inférieure à 112

ng/ml chez des enfants ayant une CRP inférieure à 5 mg/l), ou d'une anémie par carence martiale (taux d'Hb inférieur à 11,0 g/dL chez un patient avec une carence martiale). Le recueil des données permettra de proposer chez cette population pédiatrique de la Rinconada un ajustement de l'hémoglobinémie selon un Z score avec des valeurs de cut-off pour le diagnostic de l'anémie ajustée à l'altitude de la Rinconada. Il serait intéressant dans un second temps d'apprécier le retentissement d'une anémie par carence martiale sur le développement psychomoteur à 3 ans, sur la croissance staturo pondérale et sur le nombre d'infection (surtout ORL) pour évaluer le retentissement sur le plan immunitaire.

5 Conclusion et perspectives

Acknowledgements

References

Fig. 9 Ma légende ...