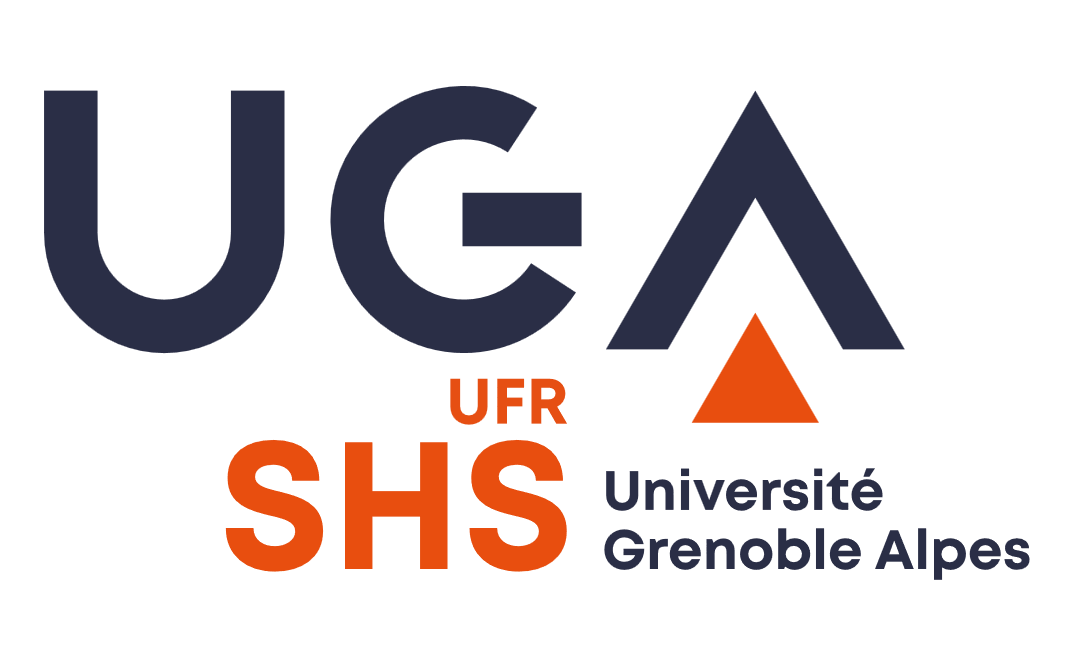
[](https://shs.univ-grenoble-alpes.fr/fr/)

**Université Grenoble Alpes**

**Master 2 de Recherche en Neuropsychologie et Neurosciences Cliniques**

**Impact de l'hypoxie chronique sur le développement neurocognitif des enfants vivant en haute altitude**

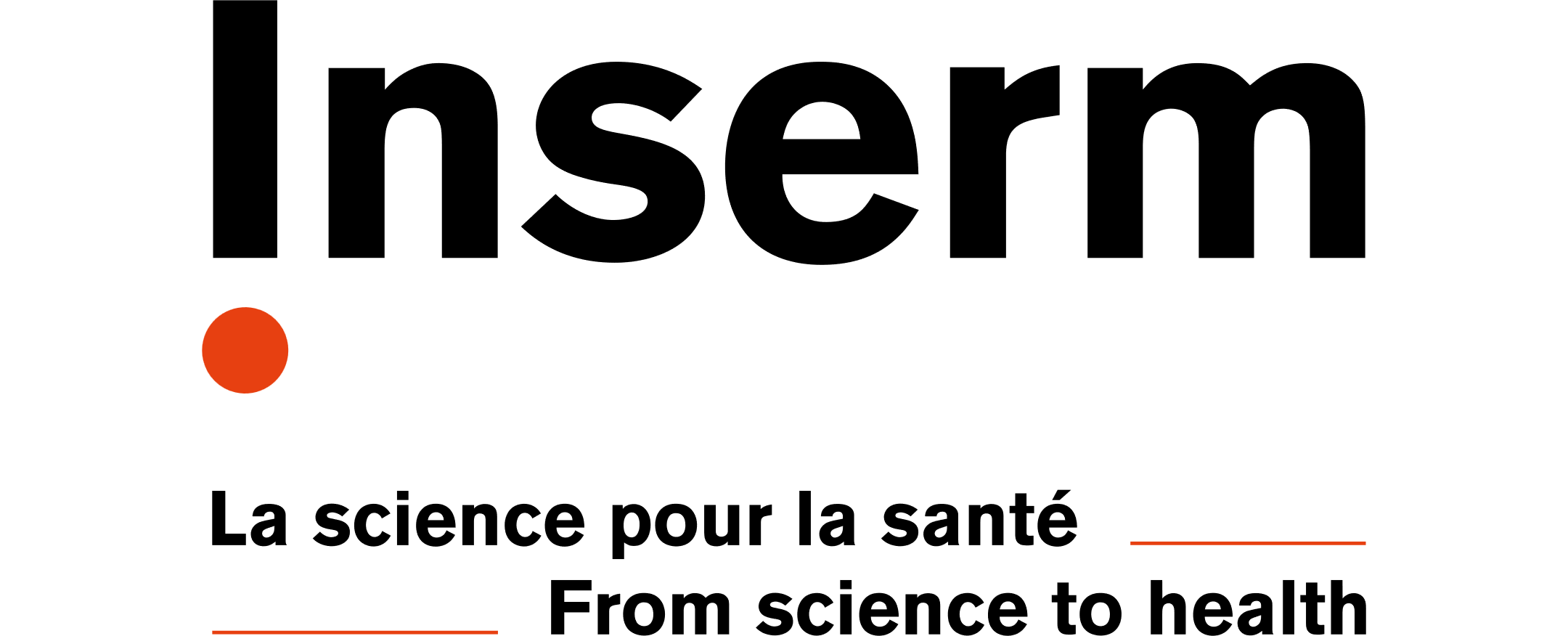
**Jaume GRACIA GRACIA**

**2024 – 2025**

Sous la direction de :

PhD. BENKESSAS-VERDON Thana (Neuropsychologue, CHUGA)

Dr. CHAMPIGNEULE Benoît (Médecin physiologiste, CHUGA)

[](https://www.inserm.fr/)[](https://www.chu-grenoble.fr/) [Une image contenant Police, Graphique, graphisme, logo

Le contenu généré par l’IA peut être incorrect.](https://hp2.univ-grenoble-alpes.fr/fr)

**Sommaire**

[Introduction 4](#_Toc196900853)

[Physiologie de l'Hypoxie 5](#_Toc196900854)

[Adaptation Humaine à l'Hypoxie Chronique 5](#_Toc196900855)

[Effets de l’Hypoxie Chronique sur le Développement 7](#_Toc196900856)

[Effets Neurologiques et Cognitifs de l’Hypoxie Chronique 7](#_Toc196900857)

[Parallèles Neurocognitifs entre Hypoxie et Vieillissement 12](#_Toc196900858)

[Propos de l’étude 12](#_Toc196900859)

[Contexte collaboratif 13](#_Toc196900860)

[Méthodologie 14](#_Toc196900861)

[Participants 14](#_Toc196900862)

[Aspects éthiques 15](#_Toc196900863)

[Villes d’échantillonnage 15](#_Toc196900864)

[Lima (80 m) 15](#_Toc196900865)

[Cusco (3 399 m) 15](#_Toc196900866)

[Juliaca (3 825 m) 16](#_Toc196900867)

[La Rinconada (5 100 m) 16](#_Toc196900868)

[Matériels 16](#_Toc196900869)

[Instruments d'Évaluation 16](#_Toc196900870)

[Procédure 17](#_Toc196900871)

[Analyses statistiques 17](#_Toc196900872)

[Annexes 19](#_Toc196900873)

# Introduction

La vie en haute altitude (HA) représente un défi physiologique pour de nombreuses personnes à travers le monde. Selon les estimations récentes, environ 400 millions de personnes résideraient de façon permanente à des altitudes supérieures à 1 500 mètres, dont 81,6 millions au-delà de 2 500 mètres, et près de 14,4 millions au-delà de 3 500 mètres d'altitude (Tremblay & Ainslie, 2021). Cette population substantielle se concentre dans trois régions géographiques principales : la cordillère des Andes en Amérique du Sud, le plateau tibétain en Asie, et les hauts plateaux éthiopiens en Afrique. Dans certaines régions comme le Pérou, la Bolivie, ou le Tibet, des communautés entières vivent à des altitudes dépassant 4 000 mètres, représentant ainsi un modèle naturel d'adaptation humaine à des conditions environnementales extrêmes (Beall, 2014).

Bärtsch et Saltin (2008) proposent une classification fonctionnelle des altitudes basée sur les réponses physiologiques où l'altitude modérée (1 500 - 2 500 m) correspond au début des ajustements physiologiques perceptibles ; l'altitude élevée (2 500 - 3 500 m) déclenche des réponses compensatoires plus marquées ; l'altitude très élevée (3 500 - 5 500 m) exige des adaptations plus durables ; et l'altitude extrême (> 5 500 m) marque les limites de l'adaptation humaine.

Par exemple, à 3 500 mètres, la pression partielle inspirée en oxygène (PiO2) qui représente la pression spécifique exercée par l'oxygène dans l'air que nous respirons, est diminuée de 35% par rapport à valeur normale au niveau de la mer (Tremblay & Ainslie, 2021). Cette réduction s’accentue de manière exponentielle avec l'élévation, créant un gradient de contrainte hypoxique qui nécessite des adaptations physiologiques.

Le cas de la ville minière de La Rinconada, située à 5 100 mètres d'altitude au cœur des Andes au Pérou, illustre ces contraintes physiologiques extrêmes. Cette agglomération, considérée comme la plus haute installation permanente au monde avec plus de 50 000 habitants, expose ses résidents à des conditions d'hypoxie sévère. La PiO2 y atteint environ 53% de la valeur au niveau de la mer et la saturation en oxygène sanguin (SpO2) de ses habitants chute jusqu’à 80% de la normale (Champigneulle et al., 2024).

L'*hypoxie*, terme dont l'évolution conceptuelle a été retracée par Richalet (2021), désigne une insuffisance d'apport en oxygène au niveau tissulaire. Ce terme, qui a progressivement remplacé celui d'*anoxie* au cours du XXe siècle, est fondamental pour comprendre les défis physiologiques de la vie en altitude. Il s'agit d'un phénomène complexe déclenchant une cascade d'adaptations physiologiques dans le but de maintenir l’homéostasie respiratoire.

## Physiologie de l'Hypoxie

Les réponses physiologiques systémiques à l'hypoxie hypobare[[1]](#footnote-2) rencontrées en altitude suivent une chronologie distincte (West, 2017). L'acclimatation représente la réponse immédiate et aiguë des individus non préalablement exposés à une haute altitude de manière répétée. Le mécanisme le plus rapide est l'hyperventilation, induite par la stimulation des chémorécepteurs périphériques sensibles à la diminution de la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂). Cette augmentation ventilatoire entraîne une diminution de la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂), provoquant une élévation du pH sanguin (alcalose respiratoire). Par la suite, une compensation rénale par le biais d'une excrétion accrue de bicarbonate est mise en œuvre pour tenter de normaliser le pH sanguin. Cependant, cette compensation peut ne pas être complète, surtout lors d'expositions prolongées à des environnements hypoxiques (Porcelli et al., 2017 ; Tymko et al., 2022).

Au niveau cellulaire, la réponse à l'hypoxie est orchestrée par une voie de signalisation moléculaire fondamentale. La découverte des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) par Wang et Semenza (1995) a été déterminante. En condition d’oxygénation normale (normoxie), les sous-unités alpha des HIF (principalement HIF-1α et HIF-2α) sont constamment marquées pour la dégradation par des enzymes sensibles à l'oxygène (comme PHD2 codée par EGLN1). En hypoxie, cette dégradation est inhibée, permettant aux sous-unités alpha de s'accumuler, de migrer vers le noyau et de former un dimère avec la sous-unité stable HIF-1β. Ce complexe HIF actif se lie à des séquences spécifiques d'ADN et active la transcription de plus de 300 gènes cibles impliqués dans l'érythropoïèse[[2]](#footnote-3), l'angiogenèse[[3]](#footnote-4), le métabolisme du glucose, des acides gras et des réserves énergétiques musculaires (Horscroft et al., 2017 ; Semenza, 2012).

## Adaptation Humaine à l'Hypoxie Chronique

La cinétique et l'ampleur des réponses systémiques, ainsi que la régulation fine de la voie HIF, varient significativement entre les populations natives établies en HA depuis des millénaires et les individus simplement acclimatés, reflétant des adaptations génétiques façonnées par l'évolution (Beall, 2014).

Les populations andines, établies en altitude depuis environ 11 000 ans, présentent une réponse hématologique caractérisée par une augmentation notable de la concentration en hémoglobine et de l'hématocrite[[4]](#footnote-5) comparativement à celles vivant à basse altitude (BA). Le profil andin se rapproche le plus de la réponse typique observée lors de l'acclimatation chez les individus de BA (Beall, 2014). Bien que cette augmentation compense initialement la faible disponibilité en oxygène, elle peut devenir délétère sur le long terme. Chez certains Andins, l'exposition chronique à l'hypoxie peut provoquer une érythrocytose excessive et un remodelage vasculaire pulmonaire (Beall, 2014). Ces changements sont des facteurs clés du Mal Chronique des Montagnes (CMS), une maladie associée à l'hyperviscosité sanguine et à l'hypertension pulmonaire (Richalet et al., 2024). Leur équilibre acido-basique tend à être intermédiaire par rapport aux autres groupes adaptés et aux individus acclimatés (Tymko et al., 2022).

Les habitants des hauts plateaux éthiopiens, présents dans la région depuis environ 5 000 ans, maintiennent des concentrations d'hémoglobine plus modérées que celles observées chez les Andins. Cette modération suggère des adaptations spécifiques qui préviennent l'érythrocytose excessive, potentiellement via des mécanismes liés à l'hémodynamique pulmonaire ou au métabolisme du fer, bien que les bases génétiques précises de ces processus nécessitent des investigations supplémentaires (Beall, 2014).

Les populations du plateau Tibétain, établies là depuis plus de 30 000 ans, ont développé l'adaptation hématologique la plus distincte. Ils maintiennent des niveaux d'hémoglobine relativement bas, similaires à ceux des populations de basse altitude, et ce, malgré une faible saturation artérielle en oxygène (SaO₂). Cette caractéristique, qui limite les risques d'hyperviscosité et de CMS, est attribuée à des adaptations génétiques spécifiques. Notamment, des variants sélectionnés des gènes EPAS1 (codant pour HIF-2α) et EGLN1 (codant pour PHD2) atténuent la réponse érythropoïétique à l'hypoxie chronique (Beall, 2014 ; Semenza, 2012). Les Sherpas, un groupe ethnique issu des Tibétains, montrent également un pH sanguin plus acide en HA que les individus acclimatés (Tymko et al., 2022), suggérant d'autres adaptations métaboliques ou ventilatoires.

Cette diversité de phénotypes adaptatifs, résultant de pressions sélectives sur des voies physiologiques communes comme celle des HIF, témoigne de la capacité humaine à développer des solutions génétiques convergentes et divergentes face à un stress environnemental majeur (Bigham et Lee, 2014).

### Effets de l’Hypoxie Chronique sur le Développement

Les limites de l'adaptation humaine à l'altitude sont particulièrement évidentes dans le contexte de la grossesse et du développement fœtal, contrastant avec celles observées chez l’adulte. Même chez les populations génétiquement adaptées à l'altitude, la grossesse reste un défi physiologique majeur, avec une incidence accrue de complications telles que le retard de croissance intra-utérin et le faible poids de naissance, comparativement aux grossesses en BA (Niermeyer et al., 2009 ; Wehby et al., 2010).

Ces observations ont été corroborées par une étude chez des nourrissons âgés de 3 à 24 mois, mettant en lumière que vivre en HA (> 2 600 mètres) double la probabilité de présenter un risque élevé de problèmes de développement neurologique (notamment au niveau des fonctions expressives, réceptives et exécutives) par rapport à une BA. Cette étude révèle également une augmentation du risque de 42% chez les filles, particulièrement durant leur deuxième année de vie (Wehby, 2013).

Cette vulnérabilité se manifeste également dans le développement physique postnatal. Baye et Hirvonen (2020) ont démontré que la croissance staturale des enfants vivant en altitude présente un retard statistiquement mesurable par rapport aux enfants de basse altitude, même après ajustement pour les facteurs socio-économiques. Le mécanisme sous-jacent implique vraisemblablement une modulation des hormones de croissance, expliquant pourquoi ces enfants suivent une trajectoire développementale distincte.

### Effets Neurologiques et Cognitifs de l’Hypoxie Chronique

L'hypoxie chronique induit des modifications spécifiques au niveau cellulaire et tissulaire, particulièrement étudiées dans le système nerveux central. Des travaux ont mis en évidence des altérations de l'expression génique liées à la plasticité et la survie neuronale chez des modèles animaux exposés à l'hypoxie (Cho et al., 2015) ainsi que des modifications fonctionnelles associées à la signalisation hypoxique et le métabolisme énergétique cérébral chez des individus résidant en HA (Aboouf et al., 2023).

Cela pourrait s’expliquer par la vulnérabilité métabolique inhérente au cerveau humain (Aboouf et al., 2023). Bien que ne représentant que 2% de la masse corporelle totale, le tissu cérébral consomme approximativement 20% de l'oxygène systémique, combinant ainsi des besoins énergétiques particulièrement élevés avec des capacités de stockage énergétique limitées (Malle et al., 2012). De fait, l'effet délétère de l'hypoxie aiguë (exposition ≤ 6 jours) sur la cognition adulte comparé à des conditions normoxiques est bien établi. Une méta-analyse systématique clé (McMorris et al., 2017) a quantifié un impact négatif global modéré (*g* = -.49), mettant en évidence le caractère généralisé de cette atteinte cognitive. L'ampleur de l'altération ne différait pas significativement entre les tâches exécutives centrales et les tâches non-exécutives (perception/attention, mémoire à court terme). Cette détérioration initiale s'est avérée principalement déterminée par le niveau de PaO2 (< 60 mmHg), plutôt que par le type d'exposition à une équivalence d’altitude simulée (normobare vs hypobare).

En exposition chronique, l'étude de Hogan et al. (2010), réalisée auprès d'enfants boliviens résidant à différentes altitudes (500 m, 2 500 m, et 3 700 m), ont observé que certaines capacités, comme la mémoire de travail (MdT) et la dextérité motrice, se détériorent progressivement avec l'augmentation de l’altitude. L'étude complémentaire de Virués-Ortega et al. (2011) portant sur le même échantillon a constaté que les enfants à 3 700 m présentaient des altérations de la vitesse de traitement similaires à ceux vivant à 2 500 m. De plus, cette étude incluait un groupe à 4 100 m, qui présentait des déficits significatifs affectant les[[5]](#footnote-6)￼ (FE), le traitement visuo-perceptif, le raisonnement logique et la fluence verbale. Ces données suggèrent un seuil critique autour de 4 000 m pour ces fonctions spécifiques.

Hill et al. (2014) ont analysé plus en détail les fonctions cognitives chez les habitants boliviens de HA (3 700 m) et de BA (500 m). Ils ont démontré un effet différentiel selon l'âge et le domaine cognitif. Les performances en MdT verbale et spatiale ainsi que la vitesse de traitement étaient considérablement plus basses en HA qu’en BA. Cependant, l'attention soutenue et le raisonnement non-verbal présentaient des différences moins prononcées. Pour certaines fonctions cognitives, les différences de performance entre les groupes HA et BA diminuent progressivement avec l'âge. Cette tendance pourrait refléter l’établissement de mécanismes compensatoires convergents au cours du développement (Hill et al., 2014).

Parmi les différents domaines cognitifs, les FE semblent particulièrement vulnérables à l'hypoxie chronique chez les enfants et adolescents. Rimoldi et al. (2016) ont examiné les effets de l'exposition à la HA (3 450 m) sur les fonctions cognitives d'enfants et d'adolescents. Ils ont constaté que l'exposition aiguë et chronique à la HA entraînaient des déficits significatifs au niveau des FE et de certains aspects de la mémoire (verbale, à court terme et épisodique). Ces altérations étaient généralement aggravées chez les enfants vivant en permanence à HA, comparés à ceux exposés de manière aiguë, suggérant une adaptation limitée. En revanche, dans cette étude, la vitesse de traitement n’était pas significativement impactée chez les participants exposés de façon chronique à l’altitude. Les déficits observés lors de l'exposition de courte durée étaient réversibles après retour en basse altitude.

Ces déficits s'observent également au niveau psychomoteur. Dans une étude menée en Équateur par Davis et al. (2015) des participants ont été recrutés à différentes altitudes de résidence (LOW = 0-1 500 m ; MOD = 1 500 – 3 000 m ; HIGH = >3 000 m). Les participants ont été testés lors d'une exposition aiguë supplémentaire à une altitude encore plus élevée (4 860 m). Dans ce contexte de stress hypoxique accru, les deux groupes de résidents vivant habituellement au-dessus de 1 500 m (MOD et HIGH) ont montré une performance réduite par rapport à ceux vivant plus bas (LOW) lors d'une tâche de mouvements manuels répétitifs. De manière plus spécifique aux FE, seul le groupe HIGH a présenté une performance significativement inférieure à un test de go-no-go (évaluant l'attention soutenue et le contrôle inhibiteur), comparé aux deux autres groupes.

Une récente méta-analyse quantitative d'envergure, portant sur 49 études (n = 6191, principalement adultes), offre un éclairage significatif sur les effets de la vie en HA par rapport aux conditions de BA (Su et al., 2024). Bien que l'impact global négatif de l'exposition chronique (> 1 mois) à la HA sur la cognition soit jugé modéré (*g* = -.40), les résultats soulignent la spécificité de cet effet. Les sujets non natifs exposés de manière chronique à la HA montrent une altération cognitive significative (*g* = -.45), tandis qu’un tel effet n’est pas observé chez les résidents natifs (*g* = -.18). L’impact négatif sur la cognition ne devient statistiquement significatif que lorsque l'altitude de résidence dépasse 4 000 m, suggérant un seuil critique pour le groupe de non natifs. L'étude met surtout en lumière une adaptation sélective, interprétée comme une réallocation compensatoire des ressources cognitives face à l'hypoxie. La fonction psychomotrice et la mémoire à long terme sont particulièrement touchées, contrairement aux FE telles que le contrôle inhibiteur et la résolution de problèmes. Ces fonctions essentiellement dépendantes du cortex préfrontal (CPF) seraient remarquablement préservées afin de maintenir les fonctions essentielles à la survie dans un environnement hypoxique.

Cette hypothèse compensatoire trouve un écho au niveau neuronal dans l'étude par IRMf de Yan et al. (2011) portant sur une tâche impliquant la MdT spatiale. Les résidents de longue date en HA maintenaient une précision comparable aux résidants au niveau de la mer, malgré des temps de réaction plus lents. Cette préservation relative de la performance était associée à une activation moindre dans les aires visuo-spatiales (cortex occipital) mais une sollicitation accrue des régions liées à l'attention (gyrus temporal supérieur, cervelet), illustrant une possible base neuronale de l'adaptation fonctionnelle observée.

Les analyses de Zhang et al. (2022) confirment des altérations cérébrales chez les résidents en HA (4 300 m). L’étude a révélé une diminution significative de la densité de matière grise dans plusieurs régions (notamment temporales, insulaires, orbitofrontales) et une réduction de l'intégrité de la substance blanche (baisse de l'anisotropie fractionnelle) par rapport aux contrôles de basse altitude. Ces changements structurels étaient corrélés aux moins bonnes performances cognitives globales observées dans le groupe HA. De plus, l'analyse fonctionnelle au repos a mis en évidence une activité neuronale spontanée diminuée dans certaines zones (putamen, cervelet), mais paradoxalement augmentée dans d'autres régions (gyrus fusiforme, temporal inférieur, cortex orbitofrontal). Cette réorganisation de l'activité cérébrale au repos, avec des zones hypo et hyperactives, pourrait refléter à la fois la conséquence de l'hypoxie chronique et les processus compensatoires mis en place par le cerveau pour tenter de maintenir la fonction malgré les atteintes structurelles (Zhang et al., 2022). Les auteurs concluent que l'ensemble de ces altérations constituent la base cérébrale du déclin cognitif induit par l'hypoxie chronique.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Table 1** | | |
| *Effets de l'exposition chronique a la haute altitude (HA) sur les fonctions cognitives* | | |
| Fonction Cognitive | Effets observés | |
| Vitesse de Traitement / Psychomotrice | Domaine particulièrement affecté en HA chronique (vs BA) [1, 4, 9], particulièrement chez l'adulte [9]. Possiblement moins affectée sur tâches simples vs complexes [4, 6]. Résultats contradictoires selon les études [6, 10 vs 1, 4]. Performance réduite sous Stress Aigu Supplémentaire (SAS) >1 500m [5]. | |
| Mémoire Épisodique | Déficits significatifs (surtout verbale, probablement liés à l'encodage) en HA chronique [6]. Domaine particulièrement affecté (adultes) [9]. Impactée d’avantage en hypoxie aigüe [10]. | |
| Mémoire/Traitement Visuo-spatial | Résultats dépendants tâche/contexte : Atteinte possible (ex: Corsi chronique [6], visuo-perception >4 100m [2]). Préservation voire amélioration sur certaines tâches [1]. Altérations structurelles (↓ densité matière grise temporale/insulaire/frontale, ↓ intégrité substance blanche) corrélées à baisse cognitive globale [8]. | |
| Attention (Vitesse, Sélective, Soutenue) | Vitesse attentionnelle ralentie, précision moins affectée [4]. Impact global modéré [9]. Altérations neurales (EEG alpha/beta ERD réduits vs BA) [7]. Déficit attention soutenue/contrôle réponse sous SAS >3 000m [5]. | |
| Langage (Fluence Verbale) | Déficit surtout >4 100m [2]. Déclin modéré (adultes) [9]. Non affecté sous SAS [5]. | |
| *Note.* Le tableau synthétise les effets de l'exposition chronique (> 1 mois ou résidence permanente) à la haute altitude (HA) sur diverses fonctions cognitives (hors FE) des enfants et adolescents, comparée à la basse altitude (BA). SAS = Stress Aigu Supplémentaire (conditions de test de Davis et al., 2015 [5]) ; EEG = Électroencéphalogramme ; ERD = Event-Related Desynchronization (désynchronisation liée à l'événement). Les observations de Su et al. (2024) sont spécifiques aux adultes. [1] Hogan et al. (2010) ; [2] Virués-Ortega et al. (2011) ; [4] Hill et al. (2014) ; [5] Davis et al. (2015) ; [6] Rimoldi et al. (2016) ; [7] Hou et al. (2023) ; [8] Zhang et al. (2022) ; [9] Su et al. (2024) ; [10] McMorris et al. (2017). | | |
| **Table 2** | | | |
| *Effets de l'exposition chronique a la haute altitude (HA) sur les fonctions exécutives (FE)* | | | |
| Fonction exécutive | | Effets observés | |
| Inhibition | | Déficits observés en HA chronique [6] avec altérations neurales (EEG : alpha/beta ERD réduits vs BA) [7]. Relative préservation suggérée (vs autres domaines, adultes) [9]. Vulnérable sous Stress Aigu Supplémentaire (SAS) >3000m [5]. Seuil d'atteinte plus marqué >4 000m [2]. | |
| Flexibilité (Shifting) | | Déficit (temps allongé TMT B) en HA chronique [6], surtout >4 100m [2]. | |
| Mémoire de Travail (MdT) | | Performance inférieure (verbale & spatiale) [4, 6]. Déclin modéré (adultes) [9]. Chez l'adulte (MdT spatiale) : temps réaction allongé mais précision similaire, activation cérébrale modifiée (moins occipitale, plus attentionnelle/compensatoire via gyrus temporal sup./cervelet) [3]. | |
| Planification / Raisonnement | | Déficits surtout >4 100m [2]. Moins affecté vs vitesse/MdT selon [4]. Relative préservation suggérée (résolution problèmes, adultes) [9]. | |
| Inhibition | | Déficits observés en HA chronique [6] avec altérations neurales (EEG : alpha/beta ERD réduits vs BA) [7]. Relative préservation suggérée (vs autres domaines, adultes) [9]. Vulnérable sous Stress Aigu Supplémentaire (SAS) >3 000m [5]. Seuil d'atteinte plus marqué >4 000m [2]. | |
| *Note.* Le tableau synthétise les effets de l'exposition chronique (> 1 mois ou résidence permanente) à la haute altitude (HA) sur les fonctions exécutives (FE) des enfants et adolescents, comparée à la basse altitude (BA). SAS = Stress Aigu Supplémentaire (conditions de test de Davis et al., 2015 [5]) ; EEG = Électroencéphalogramme ; ERD = Event-Related Desynchronization (désynchronisation liée à l'événement) ; TMT = Trail Making Test ; Les observations de Su et al. (2024) sont spécifiques aux adultes. [1] Hogan et al. (2010) ; [2] Virués-Ortega et al. (2011) ; [4] Hill et al. (2014) ; [5] Davis et al. (2015) ; [6] Rimoldi et al. (2016) ; [7] Hou et al. (2023) ; [8] Zhang et al. (2022) ; [9] Su et al. (2024). | | | |

### Parallèles Neurocognitifs entre Hypoxie et Vieillissement

L'exposition chronique à la HA, caractérisée par une hypoxie hypobare, induit des altérations neurocognitives faisant écho à certains aspects du vieillissement cérébral sain. Des études, telles que celle de Zhang et al. (2022), ont démontré que les individus résidant en HA présentent une diminution de la densité de matière grise dans des régions cérébrales clés, notamment le cortex olfactif, le gyrus frontal supérieur et le lobe temporal. Cette perte de matière grise, potentiellement causée par la neurotoxicité induite par l'hypoxie et une altération de la neurogenèse, est corrélée à une baisse des performances dans divers domaines cognitifs chez le groupe HA (Zhang et al., 2022). De manière similaire, les travaux de Burtscher et al. (2021) soulignent que le cerveau vieillissant est caractérisé par une baisse d'efficacité mitochondriale, une utilisation réduite de l'oxygène et des modifications des voies de réponse au stress cellulaire. Ces observations convergent avec le modèle de l'échafaudage cognitif du vieillissement et de la cognition (Scaffolding Theory of Aging and Cognition [STAC] ; Park & Reuter-Lorenz, 2009). Le modèle STAC propose que le cerveau, confronté à des déficits structurels ou fonctionnels (tels que la perte de matière grise durant le vieillissement), active des mécanismes compensatoires, impliquant souvent un recrutement de circuits neuronaux supplémentaires ou alternatifs, afin de préserver la performance cognitive. Conformément à ce modèle, Zhang et al. (2022) ont observé des activations cérébrales plus étendues chez les résidents de HA comparativement aux contrôles, suggérant une réorganisation neuronale compensatoire. Tout comme le vieillissement se manifeste par des trajectoires hétérogènes et des stratégies compensatoires variées, il est plausible que les enfants exposés à la HA développent des adaptations biologiques distinctes en réponse aux contraintes métaboliques de cet environnement.

## Propos de l’étude

Bien que des recherches antérieures suggèrent effectivement des altérations cognitives chez les enfants vivant en haute altitude, les profils d'atteinte décrits apparaissent hétérogènes et les différentes méthodologies de mesure employées conduisent à une variabilité notable des résultats (Li & Wang, 2022).

Pour aborder ces questions, notre étude s'appuie sur les constats de travaux antérieurs (p.e., Hill et al., 2014 ; Hogan et al., 2010 ; Rimoldi et al., 2016 ; Virués-Ortega et al., 2011). Elle vise ainsi à la fois à confirmer certaines atteintes déjà documentées et à explorer plus en détail les profils neurocognitifs[[6]](#footnote-7) des enfants évoluant en haute altitude. Nous portons une attention particulière aux fonctions exécutives, ces processus cognitifs de haut niveau essentiels au contrôle comportemental et cognitif (voir Annexe 1 ; Diamond, 2013) qui dépendent largement de l'intégrité des réseaux préfrontaux (Ardila et al., 2018), ainsi qu'à la motricité fine.

Notre protocole expérimental combinera donc une évaluation écologique des fonctions exécutives, des épreuves ciblant des processus cognitifs spécifiques (tels que la MdT ou la vitesse de traitement), et un test standardisé évaluant la vitesse et la précision des habiletés manuelles fines. Cette approche multi-méthodes a pour objectif d'établir un profil précis des vulnérabilités cognitives et motrices associées à l'exposition chronique à l'hypoxie d'altitude. Cette méthodologie s'inscrit dans une perspective développementale, en considérant l'âge d'exposition et les trajectoires potentiellement distinctes des différentes fonctions cognitives et motrices (cf. Hill et al., 2014). Mieux comprendre les spécificités neurodéveloppementales des enfants vivant en altitude permettrait de mieux cerner leurs besoins et d’adapter les environnements d’apprentissage en conséquence. Une telle connaissance pourrait aussi ouvrir la voie à des actions ciblées pour limiter les effets de l’hypoxie chronique, en intervenant dès les périodes sensibles du développement (West, 2016).

### Contexte collaboratif

Cette recherche s'inscrit dans le cadre du projet *Expédition 5300*[[7]](#footnote-8), une initiative scientifique internationale et multidisciplinaire étudiant les mécanismes d’adaptation et de mauvaise adaptation à la vie permanente en haute altitude. Lancé en 2018 et mené à La Rinconada (Pérou, 5100 m), considérée comme la plus haute ville du monde (Champigneulle et al., 2024), ce projet englobe plusieurs volets. Notre étude constitue le volet neuropsychologique spécifiquement dédié à la santé des enfants, réalisé en collaboration avec des partenaires tels que le laboratoire HP2 (Hypoxie Physiopathologie, Université Grenoble Alpes). En nous concentrant sur l'évaluation des fonctions cognitives et exécutives des enfants résidant à cette altitude extrême, nous contribuons directement à l'effort collectif visant à caractériser l'adaptation humaine à l'hypoxie chronique sévère. L'approche multidisciplinaire de l'Expédition 5300 enrichit notre analyse et permet d'apporter de nouvelles perspectives sur les aspects neurocognitifs de cette adaptation.

# Méthodologie

## Participants

Recruté via trois missions (2023-2024), le projet Expedition 5300 a initialement inclus 698 participants âgés de 0-3 ans ou 7-12 ans, n’ayant pas participé à des missions antérieures. L'échantillon final retenu pour les analyses neuropsychologiques a été restreint aux individus âgés de 2-3 ans ou 8-12 ans. Les participants ont complété des instruments d'évaluation adaptés à leur tranche d'âge respective (par exemple, BRIEF-P pour les plus jeunes, BRIEF-2 et WISC pour les plus âgés [consultez la section Matériels]). Par conséquent, la taille de l'échantillon disponible pour les analyses comparatives varie en fonction de chaque variable (ou test) considérée.

Après application des critères d'inclusion/exclusion spécifiques, l'échantillon final analysé (n = 512), se répartit en deux groupes d'âge. Le premier concerne les enfants de 8-12 ans (n = 366 ; 190 garçons / 176 filles ; age = 10 ans et 1 mois), tandis que le second inclut les jeunes enfants de 2-3 ans (n = 152 ; 84 garçons / 68 filles ; age = 2 ans et 4 mois). La répartition géographique de cet échantillon final est la suivante : Lima (n = 104), Cusco (n = 122) , Juliaca (n = 149) et La Rinconada (n = 138).

Critères d’exclusion et justification taille échantillon selon CIEI avis éthique

Une analyse de sensibilité post hoc a été réalisée à l’aide du logiciel G\*Power (Faul et al., 2007) afin d’évaluer la taille d’effet minimale détectable (MDES, exprimée en Cohen's f) dans le cadre de notre approche ANCOVA (comparaison des 4 groupes d’altitude, ajustement pour 1 covariable ; *α* = .05, 1 – *β* = .90).

Les résultats indiquent, pour le groupe des 2-3 ans, une sensibilité permettant de détecter un effet de taille *f* = .32 (*n* = 152 ; *ddl* = 4, 147). Pour les 8-12 ans, le seuil de détection correspond à un effet de *f* = .21 (*n* = 366 ; *ddl* = 4, 361).

Ces sensibilités permettent d’identifier respectivement des effets de taille modérée à importante et petite à modérée (Cohen, 1998), ce qui est tout à fait approprié au regard des tailles d’effet rapportées dans des travaux antérieurs sur les effets de l’altitude, qu’elles soient modérées (*f* = .23 ; Hill et al., 2014) ou grandes (*d* ≈ 0.9 ; Virués-Ortega et al., 2011).

## Aspects éthiques

Cette étude a obtenu l'approbation du Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) du Pérou (numéro d'autorisation CIEI-519-41-23) et respecte tous les principes éthiques internationaux ainsi que les réglementations locales sur la protection des participants. Les spécificités culturelles et sociales de la population étudiée ont été prises en compte, garantissant le respect de leur dignité et de leurs droits. Le consentement éclairé des participants a été systématiquement obtenu, et les données personnelles ont été protégées conformément au RGPD (droit européen) et à la Ley de Protección de Datos Personales, Ley N° 29733 (droit péruvien). Les données ont été pseudonymisées, et une séparation des rôles a été mise en place lors de la collecte et de la saisie des informations pour assurer la confidentialité et réduire les risques d'identification.

## Villes d’échantillonnage[[8]](#footnote-9)

### Lima (80 m)

Lima est la capitale du Pérou, située sur la côte centrale du pays, regroupant une population d'environ 9.7 millions d'habitants. Cette ville au niveau de la mer a servi de site de référence (PiO2 ≈ 148 mmHg ; 100% de la valeur au niveau de la mer). La ville présente une couverture d'assainissement de 92% et un accès à l'eau potable de 95%, bien que des disparités existent entre quartiers. L'échantillonnage y a été réalisé au sein d'une clinique publique située dans un quartier défavorisé, ciblant spécifiquement les patients bénéficiant de la sécurité sociale.

### Cusco (3 399 m)

Cusco est située dans la région éponyme au sud-est du Pérou, avec une population d'environ 430 000 habitants. À cette altitude, la PiO2 est réduite à environ 95mmHg (représentant 67% de la valeur au niveau de la mer). La ville dispose d'un système de soins de santé modéré avec une couverture d'assainissement d'environ 85% et un accès à l'eau potable de 90%. Le recrutement pour l'étude a été effectué dans l'hôpital régional, permettant d'inclure une population diversifiée sur le plan socioéconomique.

### Juliaca (3 825 m)

Située dans la région de Puno au sud-est du Pérou, à 44 km de Puno, Juliaca compte environ 276 000 habitants (recensement 2017). La PiO2 à cette altitude est d'environ 90 mmHg (soit 64% de la valeur au niveau de la mer). La ville présente une infrastructure sanitaire limitée, avec un taux d'assainissement estimé à 65% et un accès à l'eau potable de 75%. L'échantillonnage s'est déroulé en deux temps : d'abord dans un hôpital public en 2023, puis dans une clinique privée située dans un quartier résidentiel en 2024.

### La Rinconada (5 100 m)

La Rinconada, localisée dans la région de Puno, est considérée comme la ville permanente la plus haute du monde. Sa population, principalement constituée de mineurs et de leurs familles, est estimée à environ 50 000 personnes. La PiO2 y est significativement réduite, atteignant environ 77 mmHg (correspondant à 55% de la valeur au niveau de la mer). Les conditions sanitaires y sont particulièrement précaires, avec un accès à l'assainissement quasi inexistant (inférieur à 20%) et une majorité d'habitants dépendant de l'eau non traitée issue du glacier avoisinant. Le recrutement des participants a été réalisé en deux lieux : au sein de l'école municipale en 2023, ciblant spécifiquement les enfants âgés de 8 à 12 ans, et à la mairie en 2024, ces deux établissements étant des structures publiques de la ville.

## Matériels

### Instruments d'Évaluation

Plusieurs outils standardisés ont été utilisés pour recueillir les données. Les fonctions exécutives observées en vie quotidienne ont été mesurées via le Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-2 / BRIEF-P, Gioia et al., 2000) dans leurs adaptations espagnoles (Bausela-Herreras et Luque-Cuenca, 2017; Maldonado Belmonte, 2016). Cet instrument (composé de 63 items dans sa version principale) demande aux parents d'évaluer la fréquence (« *nunca* » [jamais], « *a veces* » [parfois], « *a menudo* » [souvent]) de comportements spécifiques de l'enfant, observés au cours des six derniers mois. Les scores T standardisés issus de cet outil ont été retenus pour les analyses.

Pour évaluer certaines capacités cognitives spécifiques, des subtests issus des échelles d'intelligence de Wechsler dans leur version espagnole ont été administrés (WISC-V [Wechsler, 2014] ; WISC-III [Wechsler, 2004]).

Enfin, la dextérité motrice fine a été évaluée à l'aide du Purdue Pegboard Test (Podell, 2011). Ce test mesure la vitesse et la précision des mouvements manuels à travers différentes tâches d'insertion de chevilles dans les perforations d'un plateau.

|  |  |
| --- | --- |
| **Table 3** | |
| *Résumé des outils et les fonctions évaluées* | |
| Instrument | Capacités Principales / Fonctions Évaluées |
| BRIEF (BRIEF-2 / BRIEF-P) | Fonctions Exécutives (rapport parental) :  Régulation comportementale et émotionnelle, Flexibilité cognitive, Mémoire de travail, Planification et Organisation |
| Subtests Wechsler |  |
| Matrices (WISC-V) | Raisonnement fluide non verbal |
| Claves (Code) (WISC-V) | Vitesse de traitement (apprentissage associatif, coordination visuo-motrice) |
| Cancelación (Barrage) (WISC-V) | Vitesse de traitement (balayage visuel, attention sélective) |
| Laberinto (Labyrinthe) (WISC-III) | Planification et anticipation visuo-motrice |
| Purdue Pegboard Test | Dextérité Motrice Fine (vitesse et coordination manuelle uni- et bi-manuelle) |
| *Note*. Les fonctions associées sont extraites des manuels officiels d’interprétation de chaque test. | |

## Procédure

Chaque participant, accompagné d'un parent, a été reçu individuellement pour une évaluation médicale complète. Celle-ci pouvait s'étendre sur plusieurs heures et comprenait diverses mesures (telles que prélèvements sanguins, électrocardiogramme, spirométrie, bilan nutritionnel). L'évaluation neuropsychologique spécifique, d'une durée approximative de 30 minutes, était intégrée à ce protocole global. Durant les temps d'attente inhérents à cette évaluation médicale, le parent était invité à compléter la version du questionnaire BRIEF adaptée à l'âge de l'enfant. Les tests neuropsychologiques étaient administrés directement à l'enfant par une neuropsychologue.

### Analyses statistiques

Adoptant un plan transversal avec une unique collecte de données par participant, cette étude visait à évaluer l'effet de l'altitude chronique sur les performances neuropsychologiques***.*** La variable indépendante principale était le site de recrutement, servant de proxy pour l'exposition à l'altitude ***:*** Basse Altitude (BA : Lima), Haute Altitude 1 (HA1 : Cusco), Haute Altitude 2 (HA2 : Juliaca), et Très Haute Altitude (THA : La Rinconada). Nous avons réalisé des Analyses de Covariance (ANCOVA), afin de comparer les scores neuropsychologiques (variables dépendantes) entre les quatre groupes, tout en contrôlant l'influence de facteurs de confusion potentiels ainsi que les possibles interactions. Ces analyses ont été conduites séparément pour chaque groupe d'âge (2-3 ans et 8-12 ans) et pour chaque score neuropsychologique, étant donné que chaque épreuve ciblait une tranche d’âge différente. Chaque modèle ANCOVA incluait systématiquement le site de recrutement comme facteur inter-sujets et intégrait comme covariables l'âge précis du participant (en mois). Le niveau d'études de la mère et la catégorie socioprofessionnelle (CSP) des parents selon CIUO-08 (International Labour Organization, 2008) a été ajouté au modèle de régression afin de déterminer la contribution de chaque facteur à la variance.

Les analyses statistiques ont été conduites avec le logiciel R (R Core Team, 2021) (version 0.19.3.0). De plus, l’outil d’intelligence artificielle Gemini 2.5 Pro Preview (version 03-25) a été utilisé à titre exploratoire pour enrichir l'analyse. Il a notamment servi à la vérification d'interprétations statistiques, la réorganisation de contenus complexes et la formulation de questions exploratoires pour approfondir les investigations. Loin de se substituer à l'analyse humaine, son utilisation visait à en renforcer la rigueur et la lisibilité.

|  |  |
| --- | --- |
| Annexes **Annexe 1** | |
| *Fonctions cognitives et régions cérébrales impliquées* | |
| Fonctions exécutives | Régions cérébrales montrant une activation |
| **Inhibition**  Capacité à supprimer les réponses automatiques, résister aux distractions et contrôler l'interférence. | Insula (bilatéral), GP [5], VLPFC, incl. gyrus frontal orbitaire inférieur/médian) [1, 5] |
| **Mémoire de Travail (MdT)**  Système permettant de maintenir et manipuler temporairement l'information nécessaire aux tâches cognitives. | DLPFC, incl. gyrus frontal supérieur/médian), cortex pariétal postérieur, corps calleux, capsule Interne/corona radiata [5]. |
| **Flexibilité Cognitive**  Habileté à changer de perspective, s'adapter aux nouvelles règles et considérer plusieurs aspects d'une situation. | Cortex préfrontal médian (MPFC, incl. gyrus frontal supérieur médian) [3, 5], cortex cingulaire antérieur (ACC) [3]. |
| **Planification / Organisation**  Aptitude à identifier et ordonner les étapes nécessaires pour atteindre un objectif, établir des priorités et séquencer les actions. | (DLPFC), incl. gyrus frontal supérieur) [5], réseau fronto-pariétal [4]. |
| **Vitesse de Traitement**  Rapidité d'exécution des tâches cognitives simples et de traitement de l'information. | Gyrus postcentral, ganglions de la base (putamen, GP) [5], hypothalamus [1], ACC [3]. |
| **Raisonnement Non-Verbal / Visuo-Spatial**  Capacité à résoudre des problèmes visuels ou spatiaux sans utiliser le langage (ex : rotation mentale). | Cortex préfrontal (DLPFC/RLPFC, incl. gyrus frontal supérieur) [2, 5], cortex pariétal (inférieur/supérieur) [2, 4, 5], faisceau longitudinal supérieur/corona radiata [5]. |
| **Attention Sélective / Soutenue**  Aptitude à focaliser sur l'information pertinente tout en ignorant les distractions. | Réseaux attentionnels dorsal/ventral (impliquant cortex pariétal et frontal, incl. gyrus frontal supérieur/orbitaire) [3, 4, 5]. |
| **Traitement Visuo-Spatial (Intégration/Organisation)**  Habileté à percevoir, manipuler et organiser l'information visuelle dans l'espace. | Lobe temporal (incl. gyri inférieur/médian, parahippocampique, fusiforme) [5], cortex occipital [5], cortex pariétal (voie dorsale/ventrale) [4, 5]. |
| **Coordination Motrice / Apprentissage Procédural**  Précision et apprentissage des séquences motrices. | Cervelet [5], ganglions de la base (putamen) [5], tractus corticospinal [5]. |
| Notes. Ce tableau liste les régions cérébrales généralement considérées comme impliquées dans chaque fonction exécutive. Les régions spécifiques mentionnées est principalement basée sur les zones montrant des altérations structurelles ou fonctionnelles, selon les études de Zhang et al. [5], suggérant leur rôle dans les déficits cognitifs observés ; DLPFC = Cortex Préfrontal Dorso-Latéral ; GP = Globus Pallidus ; VLPFC = Cortex Préfrontal Ventrolatéral ; ACC = Cortex Cingulaire Antérieur [1] Jansma et al. (2007) ; [2] Martín-Salguero et al. (2023) ; [3] Posner (2016) ; [4] Corbetta et al. (1998) ; [5] Zhang et al. (2022). Les fonctions sont basées sur Wechsler (2014). | |

1. Se dit d'une pression ambiante plus faible que la pression atmosphérique, ou d'une solution de densité plus faible que celle du liquide cérébrospinal (Académie Nationale de Médecine, 2020) [↑](#footnote-ref-2)
2. Du grec *erythro* (rouge), *poiein* (faire) : processus de production des globules rouges. [↑](#footnote-ref-3)
3. Du grec *angeion* (vaisseau) et *genesis* (naissance) : formation de nouveaux vaisseaux sanguins [↑](#footnote-ref-4)
4. Du grec *haima* (sang) et *krinein* (séparer) : séparation des composants sanguins pour mesurer le volume des globules rouges. [↑](#footnote-ref-5)
5. Selon Diamond (2013), les fonctions exécutives incluent : le contrôle inhibiteur (résister aux impulsions), la MdT (manipuler l'information temporairement) et la flexibilité cognitive (s'adapter, penser "hors des schémas"), essentielles pour résoudre des problèmes et s'ajuster aux changements. Cf. Annexe 1 [↑](#footnote-ref-6)
6. Consultez l’Annexe 1 pour une description détaillée des fonctions évaluées [↑](#footnote-ref-7)
7. Consultez le site web pour obtenir plus d’informations sur le projet <https://expedition5300.com/> [↑](#footnote-ref-8)
8. Les données descriptives et censales ont été compilées à partir de diverses sources : Instituto Geográfico Nacional (IGN) et Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) du Pérou, de publications scientifiques pertinentes (Tremblay et Ainslie, 2021 ; West, 2017) et de l'outil en ligne Engineering Toolbox. [↑](#footnote-ref-9)