



Thèse

2016

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Le mal aigu des montagnes: de la physiopathologie à la recherche
appliquée

Waeber, Baptiste

How to cite

WAEBER, Baptiste. Le mal aigu des montagnes: de la physiopathologie à la recherche appliquée. 2016.
doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:81849

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:81849>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:81849](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:81849)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique
Département d'Anesthésiologie,
Pharmacologie et Soins Intensifs
Service d'Anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Martin R. Tramèr

Le mal aigu des montagnes : de la physiopathologie à la recherche appliquée

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Baptiste WAEBER

de

Genève (GE), Tavel et Schmitten (FR)

Thèse n° 10793

Genève
2016

Sur la base de l'article : Waeber B, Kayser B, Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, Elia N. Impact of study design on reported incidences of acute mountain sickness: A systematic review. *High Alt Med Biol* 2015;**16**:204–15.



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Baptiste WAEBER

originaire de Genève (GE), Tavel et Schmitten (FR)

Intitulée :

Le mal aigu des montagnes : de la physiopathologie à la recherche appliquée

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 février 2016

Thèse n° **10793**

Henri Bounameaux

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
REMARQUES PRELIMINAIRES	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
RESUME	9
1. INTRODUCTION	10
1.1 ELEMENTS HISTORIQUES CLES DANS L'ETUDE DES EFFETS DE L'ALTITUDE	10
1.1.1 PREMIERES DESCRIPTIONS DES EFFETS DE L'ALTITUDE	10
1.1.2 DECOUVERTE ET ETUDE DE LA PRESSION BAROMETRIQUE ET DE L'OXYGENE	10
1.1.3 MAL AIGU DES MONTAGNES	11
1.2 REPOSE PHYSIOLOGIQUE ET ADAPTATION A L'ALTITUDE	11
1.2.1 SYSTEME RESPIRATOIRE EN ALTITUDE	12
1.2.2 SYSTEME RENAL EN ALTITUDE	12
1.2.3 REPOSE CARDIOVASCULAIRE A L'ALTITUDE	12
1.2.4 ADAPTATIONS HEMATOLOGIQUES A L'ALTITUDE	13
1.2.5 REPOSE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL A L'ALTITUDE	13
1.2.6 MECANISMES MOLECULAIRES IMPLIQUES DANS L'ADAPTATION A L'ALTITUDE	13
2. PATHOLOGIES DE LA HAUTE ALTITUDE	13
2.1 MAL AIGU DES MONTAGNES (MAM)	13
2.1.1 DIAGNOSTIC	14
2.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE	16
2.1.3 FACTEURS DE RISQUE DU MAM	17
2.1.4 RECOMMANDATIONS DE PREVENTION ET PRISE EN CHARGE	21
2.2 ŒDEME CEREBRAL DE LA HAUTE ALTITUDE (OCHA)	22
2.3 ŒDEME PULMONAIRE DE LA HAUTE ALTITUDE (OPHA)	22
3. INCERTITUDES ACTUELLES SUR LE MAL AIGU DES MONTAGNES	22
3.1 LES FACTEURS PREDICTIFS DU MAM ET LEUR DEPENDANCE AU DESIGN DES ETUDES	22
3.2 ARTICLE ORIGINAL (EN ANGLAIS)	24
3.2.1 AIM OF THE STUDY	24
3.2.2 METHODS	24
3.2.3 RESULTS	26
3.2.4 DISCUSSION	28
3.2.5 FIGURES AND TABLES	32
4. SYNTHÈSE	36

4.1 LIMITATIONS DES ANALYSES	36
4.2 DESIGN D'ETUDE	37
4.2.1 ETUDES RANDOMISEES CONTROLEES	37
4.2.2 ETUDES DE COHORTE	38
4.2.3 ETUDES TRANSVERSALES	38
4.3 ENJEUX FUTURS DE LA RECHERCHE SUR LE MAM	38
5. BIBLIOGRAPHIE	41

Remerciements

Toute ma reconnaissance va aux co-auteurs de l'article à la base de cette thèse. Ils m'ont encouragé, soutenu et corrigé avec enthousiasme tout au long de ces étapes.

Je remercie chaleureusement le Dr Lionel Dumont qui m'encourage depuis mon mémoire de Master, la Dr Nadia Elia et son aide inestimable pour les analyses statistiques, le Prof Bengt Kayser et sa précieuse expertise dans le domaine de l'altitude, le Dr Christopher Lysakowski pour son regard objectif, et le Prof Martin Tramèr qui a également accepté de me soutenir dans mon travail pour la réalisation de cette présente thèse.

J'ai eu la chance de pouvoir apprendre autant à leur contact.

Remarques préliminaires

Lors de mon mémoire de master que j'ai effectué sous la direction du Dr Lionel Dumont, PD, j'ai constaté que dans la littérature scientifique les incidences rapportées du mal aigu des montagnes montraient une très grande variabilité. L'étiologie de cette variabilité reste largement obscure et à la base de l'intérêt de ce travail.

Cette thèse est constituée d'une première partie en français qui s'intéresse aux aspects épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques du mal aigu des montagnes. Dans le chapitre sur les incertitudes actuelles sur le mal aigu des montagnes (chapitre 3), je présente une approche méthodologique originale qui a comme but de mieux comprendre ce phénomène de variabilité d'incidences rapportées. Cette partie (les tableaux et figures inclus) est rédigée en anglais et est tirée d'un article publié dans un journal international avec « *peer review* »¹. Les principaux résultats de ces analyses ont également fait l'objet d'une présentation orale lors du *10th World Congress on High Altitude Medicine and Physiology & Mountain Emergency Medicine* en mai 2014 à Bolzano en Italie. La thèse est clôturée par une synthèse, de nouveau rédigée en français, et faisant office de discussion. La bibliographie se trouve à la fin.

¹ Waeber B, Kayser B, Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, Elia N. Impact of study design on reported incidences of acute mountain sickness: a systematic review. *High Alt Med Biol* 2015; 16: 204–15

Liste des abréviations

AMS	<i>Acute mountain sickness</i>
ESQ	<i>Environmental Symptom Questionnaire</i>
FiO ₂	Fraction inspirée d'oxygène
HACE	<i>High altitude cerebral oedema</i>
HAPE	<i>High altitude pulmonary oedema</i>
HIF	<i>Hypoxia induced factor</i>
LLS	Lake Louise Score
MAM	Mal aigu des montagnes
OCHA	Cedème cérébral de la haute altitude
OPHA	Cedème pulmonaire de la haute altitude
PaCO ₂	Pression artérielle de dioxyde de carbone
PAO ₂	Pression alvéolaire d'oxygène
PaO ₂	Pression artérielle d'oxygène
PIC	Pression intracrânienne
PiO ₂	Pression inspirée d'oxygène
PO ₂	Pression partielle d'oxygène
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
VO ₂ max	Consommation maximale d'oxygène

Résumé

Le mal aigu des montagnes est un syndrome comprenant des symptômes aspécifiques survenant après une montée en altitude. Bien que cette entité soit reconnue depuis de nombreuses années, il persiste plusieurs incertitudes concernant son diagnostic, sa physiopathologie, les facteurs de risque associés, sa prévention et sa prise en charge en cas de symptômes établis. Une constatation surprenante lors de la lecture des articles à ce sujet concerne l'importante variabilité des incidences rapportées, ainsi que des facteurs de risque mis en évidence. Nous avons donc étudié ce point et confirmé que l'incidence varie fortement selon les études et que le design d'étude était associé à ces différences. De plus, nos analyses suggèrent que les designs sont associés de manière différente aux facteurs de risque rapportés. Ainsi, la recherche dans ce domaine fait face à de nombreux défis afin de pouvoir répondre précisément et correctement à toutes les interrogations des cliniciens confrontés à cette pathologie.

1. Introduction

L'être humain est soumis dans son milieu à diverses contraintes environnementales ayant une influence sur sa physiologie et son état de santé. Parmi elles se trouve l'altitude. Le relief inégal de la surface terrestre expose des millions de personnes à ses effets[1,2]. Ceux-ci seront différents selon que l'exposition survienne de manière aiguë ou sur un mode chronique. Dans ce travail, ne seront abordés que les effets d'une exposition aiguë, et plus spécifiquement une de ces pathologies appelée « mal aigu des montagnes » (MAM) (en anglais : AMS [*acute mountain sickness*]).

1.1 Éléments historiques clés dans l'étude des effets de l'altitude

1.1.1 Premières descriptions des effets de l'altitude

La première trace écrite classiquement citée [3] en référence au MAM pourrait être retrouvées dans le « Ch'ien Han Shu », chroniques chinoises terminées en 111 après J.-C. par Ban Gu et couvrant la dynastie Han de - 206 avant J.-C. à 23 après J.-C. Une citation datée d'environ -30 avant J.-C. mentionne les dangers d'un voyage vers la « montagne du grand mal de tête » et de la « montagne du petit mal de tête ». Selon l'officiel chinois cité, le voyageur devient fiévreux et présente des céphalées et vomissements.

D'autres citations évoquant les effets de la haute altitude sont par la suite retrouvées, essentiellement dans des récits de conquêtes ou explorations de pays montagneux. Parmi elles, la description des effets de la haute altitude par Joseph de Acosta, un Jésuite parti au Pérou vers 1570, a été largement diffusée et a influencé plusieurs scientifiques de l'époque avec la parution de son livre « Historia Natural y Moral Delas Indias » en 1590 puis sa traduction en français en 1598 [4] et en anglais en 1604.

1.1.2 Découverte et étude de la pression barométrique et de l'oxygène

Après ces descriptions, la réflexion scientifique à ce propos commence avec l'invention du baromètre par Torricelli en 1644 et la démonstration par Blaise Pascal et son beau-frère Florin Périer en 1648 que la pression barométrique diminue avec l'altitude.[5] Par la suite, Robert Boyle fut le premier à étudier les effets de la baisse de pression atmosphérique sur les êtres vivants.[6] Ce n'est qu'au courant du 18^{ème} siècle que

l'oxygène fut découvert et son rôle dans la respiration décrit entre autre par le chimiste Antoine Laurent de Lavoisier.

Plusieurs expériences furent faites par la suite, notamment à l'aide de ballons à air chaud ou hydrogène. Les effets (parfois fatals) de l'exposition rapide à l'altitude furent correctement attribués à la diminution de la pression barométrique. Avec l'essor de l'alpinisme au 19^{ème} siècle, les descriptions des effets de l'altitude deviennent également abondamment décrits.

Paul Bert (1833-1886) fut le premier à attribuer les effets d'une pression basse à une pression partielle en oxygène basse. Son livre « La pression barométrique » est par ailleurs considéré comme un des piliers de la médecine d'altitude moderne.[7] La recherche en physiologie de l'altitude prend donc un réel essor dès la fin du 19^{ème} siècle. Des laboratoires d'altitudes sont mis en place, et des expéditions scientifiques sont menées.

1.1.3 Mal aigu des montagnes

En parallèle à l'étude des changements physiologiques liés à l'altitude, l'étude plus spécifique des causes possibles et de la prévention du MAM se détache progressivement. Selon certains auteurs, la première mention de « mal aigu des montagnes » aurait été faite par Malcolm Hepburn en 1895 avec une revue des théories sur sa physiopathologie.[8] Les études de la première partie du 20^{ème} siècle s'intéressent à un certain nombre de traitements ou moyens de prévention possibles (chlorure de potassium, chlorure d'ammonium, dérivés adrénergiques, cobalt, concentrés érythrocytaires, amphétamines, inhalations de CO₂, codéine, bleu de méthylène, acétazolamide). Le nombre de sujets exposés et étudiés est néanmoins limité.[9] Actuellement, la physiopathologie exacte du développement du MAM n'est toujours pas élucidée, alors que plusieurs molécules ont été démontrées comme étant plus ou moins efficaces dans la prévention et le traitement de cette affection.

1.2 Réponse physiologique et adaptation à l'altitude

Avec l'altitude, la pression barométrique diminue. L'air contenant environ 20.94% d'oxygène, et cela quelle que soit l'altitude, la pression partielle d'oxygène (PO₂) diminue proportionnellement à la baisse de la pression barométrique. Dès lors, plusieurs

mécanismes doivent être mis en place afin qu'une quantité suffisante d'oxygène soit acheminée jusqu'aux cellules.

1.2.1 Système respiratoire en altitude

La baisse de la P_{O_2} se répercute tout au long de la chaîne respiratoire (pression inspirée d'oxygène [P_{iO_2}], pression alvéolaire d'oxygène [PAO_2], pression artérielle d'oxygène [PaO_2]). La baisse de la PaO_2 stimule via les corpuscules carotidiens (chémorécepteurs périphériques) une augmentation de la ventilation. Cette réponse est la première à être mise en place lors de l'exposition à l'altitude et permet d'augmenter la PaO_2 . Il en résulte une diminution de la pression artérielle en dioxyde de carbone ($PaCO_2$) et donc une alcalose respiratoire. L'augmentation du pH sanguin va limiter l'augmentation de la ventilation en diminuant la sensibilité des chémorécepteurs.[3]

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est un mécanisme permettant de diminuer l'apport sanguin dans les régions pulmonaires ayant une PAO_2 basse et ainsi diminuer l'effet shunt (qui représente le débit sanguin pulmonaire n'étant pas oxygéné en raison d'une inadéquation entre régions ventilées et les régions perfusées). En altitude, ce mécanisme est également mis en place avec une grande variabilité interindividuelle et contribue au développement de l'œdème pulmonaire de la haute altitude (OPHA).[10]

1.2.2 Système rénal en altitude

L'alcalose respiratoire due à l'hyperventilation sera compensée, avec un délai de quelques heures à quelques jours, par une augmentation de l'excrétion rénale de HCO_3^- permettant de revenir à un pH normal (et donc permettre une nouvelle augmentation de la ventilation).

A noter qu'il existe une augmentation de la diurèse et natriurèse par le biais des chémorécepteurs périphériques. Le risque de déshydratation est encore majoré par un taux d'humidité généralement bas en altitude.[3]

1.2.3 Réponse cardiovasculaire à l'altitude

Afin d'acheminer suffisamment d'oxygène dans les tissus, le débit cardiaque augmente en altitude principalement en raison d'une augmentation de la fréquence cardiaque (alors que le volume d'éjection varie peu). Cette augmentation de la fréquence cardiaque est due à une augmentation du tonus sympathique induit par l'hypoxie.[3]

1.2.4 Adaptations hématologiques à l'altitude

L'hypoxie tissulaire au niveau rénal induit l'augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine.[11] Cette hormone va stimuler l'érythropoïèse, permettant d'augmenter le transport d'oxygène par les globules rouges. Ces mécanismes sont mis en place relativement tôt après une exposition aigue à l'altitude, mais ne seront efficaces qu'après quelques jours à quelques semaines.

1.2.5 Réponse du système nerveux central à l'altitude

En raison de la diminution de la PaO₂, et malgré une certaine limitation due à la diminution de la PCO₂, le débit sanguin cérébral est augmenté après une exposition aigue à l'altitude. Un œdème cérébral vasogénique est retrouvé chez toute personne se rendant en altitude indépendamment des symptômes de MAM ou OCHA.[12-15]

1.2.6 Mécanismes moléculaires impliqués dans l'adaptation à l'altitude

Au niveau cellulaire, l'hypoxie engendre l'augmentation de la concentration d'un facteur de transcription nommé « HIF-1 α » (pour *hypoxia induced factor*) qui se lie avec son cofacteur le « HIF-1 β » et entraîne la transcription de plusieurs gènes impliqués dans la régulation des voies de la glycolyse, l'angiogenèse, l'érythropoïèse, la fonction des corpuscules carotidiens, et la fonction endothéliale.[16,17]

2. Pathologies de la haute altitude

Parmi les pathologies aigues de la haute altitude figurent le MAM, l'œdème cérébral de la haute altitude (OCHA ou en anglais : HACE [*high altitude cerebral oedema*]), et l'œdème pulmonaire de la haute altitude (OPHA ou en anglais : HAPE [*high altitude pulmonary oedema*]). A mentionner encore, les hémorragies rétiniennes de haute altitude, fréquentes, mais causant rarement des symptômes, et résolutive après retour à des altitudes moins élevées.

2.1 Mal aigu des montagnes (MAM)

Cette entité est un syndrome incluant plusieurs symptômes aspécifiques survenant à la suite d'une ascension en altitude, généralement après 6 à 10 heures.[18] Cette pathologie est bénigne en soit, mais peut évoluer par la suite vers une pathologie plus sérieuse comme l'œdème cérébral de la haute altitude. De plus, ses effets peuvent

diminuer les capacités physiques ou de concentration et donc favoriser la survenue d'accident. Actuellement, plusieurs définitions de cette pathologie existent. La plus communément utilisée est celle découlant de la conférence de consensus ayant eu lieu en 1991 à Lake Louise au Canada lors d'un symposium sur l'hypoxie, mais d'autres existent.

2.1.1 Diagnostic

Lake Louise consensus

La définition actuelle du MAM date de 1993.[19] Le diagnostic peut être fait après une exposition aiguë à une altitude de plus de 2500 m si le sujet présente des céphalées (critère nécessaire) associées à au moins un autre symptôme parmi les suivants:

- symptômes gastro-intestinaux (inappétence, nausées, vomissements)
- fatigue ou faiblesse
- vertiges ou étourdissements
- troubles du sommeil.

Chaque symptôme est gradé de 0 (absence du symptôme) à 3 (intensité maximale), et les points sont additionnés. Le diagnostic de MAM est retenu si le score est ≥ 3 sur un score maximal de 15.

Le score peut également être complété par une partie clinique lors de laquelle un examinateur détermine le degré de changement du status mental (léthargie/lassitude, désorientation/confusion, stupeur/semi-conscience, coma), l'ataxie, et la présence éventuelle d'un œdème périphérique localisé ou diffus. Finalement, un score fonctionnel allant de 0 (aucune conséquence des symptômes sur les activités) à 3 (réduction importante de l'activité) peut être utilisé.

A noter que le score clinique et le score fonctionnel sont rarement reportés, et encore plus rarement utilisés à des fins diagnostiques.

Children Lake Louise Score

Le système de Lake Louise ne permet donc pas d'apprécier la présence ou l'absence du MAM chez les enfants d'âge préverbal. Afin de remédier à ce manque, un score spécifique pour cette population a été développé.[20,21] Le degré d'irritabilité non expliqué par une cause précise est noté sur une échelle de 0 à 12. Par la suite, la prise des repas (de 0 à 3), le jeu (de 0 à 3), ainsi que les troubles du sommeil (de 0 à 3) sont

évalués par les parents ou accompagnants. Le diagnostic de MAM est retenu pour un score total ≥ 7 avec un score d'irritabilité ≥ 4 et la somme des scores des autres critères ≥ 3 .

Définition de l'association chinoise de médecine de haute altitude

Cette définition date de 1996 et est encore parfois utilisée par certains auteurs, bien qu'actuellement la définition de Lake Louise soit la plus utilisée.[22] Pour cette définition, les céphalées sont notées sur une échelle de 0 à 7, de même que les vomissements, et un point supplémentaire est donné pour chacun des symptômes suivants : étourdissement, nausées, palpitations, souffle court, gêne thoracique, trouble visuel, insomnie, inappétence, distension abdominale, diarrhée, constipation, cyanose labiale, léthargie, engourdissement des extrémités). Le diagnostic est posé à partir d'un score de 5 points au minimum, devant comprendre au moins soit des céphalées, soit des vomissements. A noter que les céphalées, contrairement au score de Lake Louise, ne sont donc pas indispensables au diagnostic.

Environmental symptom questionnaire (ESQ)

Ce questionnaire comprenant un total de 67 questions a été développé pour caractériser les symptômes que présentaient les soldats dans un environnement extrême. Parmi ces questions, 11 sont utilisées pour définir la présence ou l'absence du MAM[23] :

- *I feel lightheaded* (je me sens étourdi)
- *I have a headache* (j'ai mal à la tête)
- *I feel dizzy* (je me sens étourdi)
- *I feel faint* (je sens que je vais m'évanouir)
- *My vision is dim* (ma vision est mauvaise)
- *My coordination is off* (je manque de coordination)
- *I feel weak* (je me sens faible)
- *I feel sick to my stomach* (je me sens nauséux)
- *I lost my appetite* (j'ai perdu l'appétit)
- *I feel sick* (j'ai mal au coeur)
- *I feel hung over* (j'ai l'impression d'avoir le gueule de bois)

Ces questions sont gradées de 0 à 5 et sont par la suite pondérées par un facteur propre à chaque question. Un score (AMS-C) est finalement obtenu et le diagnostic est retenu si celui-ci est ≥ 0.7 .

Questionnaire de Hackett

Il a été utilisé par plusieurs auteurs avant l'implémentation du score de Lake Louise. Les symptômes tels céphalée, nausée ou inappétence, insomnie, étourdissement reçoivent un point chacun. Deux points sont donnés en cas de vomissement ou de céphalées persistantes malgré la prise d'une combinaison d'acide acétylsalicylique et codéine. Trois points sont attribués pour un souffle court au repos, une lassitude importante et non expliquée, ou une ataxie. Le diagnostic de MAM est retenu pour un score ≥ 2 . [24]

2.1.2 Physiopathologie

La physiopathologie du mal aigu des montagnes est mal comprise comme celle de l'œdème cérébral de la haute altitude. L'hypoxie est un élément nécessaire mais n'explique pas entièrement cette entité car les symptômes apparaissent seulement plusieurs heures après une diminution de la PaO_2 .

Comme évoqué précédemment, toute personne exposée à l'altitude développera un œdème cérébral radiologique d'origine vasogénique. Une des hypothèses concernant la physiopathologie du MAM serait qu'un œdème d'origine cytotoxique se surajouterait à l'œdème vasogénique entraînant une augmentation plus marquée de la pression intracrânienne (PIC) et expliquant les symptômes. La capacité de certains individus à ne pas développer de MAM pourrait être corrélée à une résistance à la perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique survenant en altitude. [25] Une autre hypothèse est que la variabilité interindividuelle serait due à une variabilité de la proportion de liquide céphalo-rachidien par rapport au volume cérébral et au volume sanguin intracérébral. Les individus ayant cette proportion plus élevée auraient de meilleures possibilités d'adaptation afin de garder une PIC normale. [26] Néanmoins, une augmentation de la PIC n'est pas corrélée au MAM chez les patient avec des symptômes légers. [27]

Une forte augmentation du débit sanguin cérébral (et menant à un œdème cérébral plus important) pourrait être expliquée par une moins bonne réponse respiratoire de certains sujets. En effet, une PaO_2 diminuée et une PCO_2 augmentée majorent ce débit. Par ailleurs, une inadéquation plus importante entre les régions ventilées et les régions perfusées au niveau pulmonaire pourrait être retrouvée chez les sujets susceptibles au MAM. [28]

Finalement, on constate que les personnes développant un MAM ont tendance à présenter une rétention hydrique.[29,30] Néanmoins, les mécanismes précis entraînant ce déséquilibre hydrique et menant aux symptômes de MAM ne sont pas élucidés.

2.1.3 Facteurs de risque du MAM

Certains facteurs ont pu être corrélés à cette pathologie ou sont suspectés d'influencer son développement. Une certaine incertitude persiste quant à l'impact réel de certains d'entre eux sur l'incidence du MAM. Ils peuvent être classés en deux catégories selon qu'ils soient extrinsèques (altitude atteinte, vitesse d'ascension, activité) ou intrinsèques à l'individu (âge, sexe, condition physique, habitudes, pré-acclimatation). Certains facteurs sont modifiables, d'autres non.

2.1.3.1 Altitude

Comme son appellation le suggère, le MAM survient après une exposition à une altitude élevée. Néanmoins, en raison des symptômes peu spécifiques décrivant ce syndrome, une constellation similaire de symptômes peut également survenir au niveau de la mer.[31] Il est généralement admis qu'un MAM survient au delà d'une altitude de 2500m. Maggiorini et collègues ont démontré en 1990 une prévalence croissante du MAM avec l'altitude.[32] En effet, bien que les mécanismes précis de développement du MAM ne sont pas élucidés, il est communément admis qu'ils sont probablement dus à la baisse de PO_2 survenant avec l'altitude.

Ici, l'altitude géographique est considérée comme étant le facteur faisant diminuer la PO_2 , mais celle-ci varie pour une altitude donnée en fonction des variations climatiques de pression barométrique, et de la proximité de l'équateur. En effet, la masse d'air étant plus importante au niveau de l'équateur qu'aux niveaux des pôles, la pression barométrique (et donc la PO_2) y est donc plus importante.[33] Ainsi, pour une altitude donnée, une incidence plus élevée de MAM est retrouvée au Pôle Sud que dans les Alpes par exemple.[34]

A noter que l'hypoxie due à une baisse de la PO_2 (hypoxie hypobare) vue lors d'une montée en altitude n'est pas identique à l'hypoxie résultant d'une baisse de la quantité d'oxygène (baisse de la FiO_2 – fraction inspirée d'oxygène) à une pression barométrique identique (hypoxie normobare). L'incidence du MAM est plus élevée en condition d'hypoxie hypobare qu'en condition d'hypoxie normobare.[30,35] De même, en

condition d'hypoxie hypobare, on constate une augmentation plus importante de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de l'hypocapnie et de l'hypoxémie par rapport à une situation d'hypoxie normobare.[36]

Néanmoins, Dumont et collègues en 2000 font une observation surprenante. Dans leur méta-analyse d'essais randomisés contrôlés sur les traitements préventifs du MAM, ils ne retrouvent pas de relation entre l'altitude et l'incidence du MAM dans les groupes placebo (n'ayant par reçu de prophylaxie).[37]

2.1.3.2 Vitesse d'ascension

Il est communément admis qu'un MAM se développe lorsque la vitesse d'ascension dépasse la capacité d'acclimatation de l'individu.[2] Une des premières études ayant mis en évidence l'importance de la vitesse d'ascension est celle de Hackett et collègues en 1976. Ils montraient une incidence de MAM de 42% chez les sujets étant montés à pied depuis Katmandu (1350m) en direction du camp de base de l'Everest, et une incidence de 60% dans le groupe de marcheurs ayant atterri directement à Lukla (2800m) sur le même chemin.[24] Par la suite, une étude randomisée s'est intéressée à la différence entre deux profils d'ascension sur le Muztagh Ata (7546m) et a démontré que les sujets avec le profil d'ascension plus lent présentaient une incidence de MAM plus faible.[38] Dès lors, les recommandations actuelles suggèrent que la vitesse d'ascension ne devrait pas excéder 500m par jour au dessus de 3000m.[39] Néanmoins ce chiffre est arbitraire, et certains auteurs parlent plutôt de 300m par jour, jusqu'à 600m par jour à ne pas dépasser. A noter que ce facteur de risque est reporté de manière très différente selon les études. Par exemple, certaines études décrivent l'altitude de départ ainsi que celle d'arrivée, alors que d'autres mentionnent une différence d'altitude ainsi que le temps nécessaire aux sujets pour effectuer cette montée.[40,41] D'autres études sont beaucoup moins précises ou ne reportent tout simplement pas cette variable.[42-44]

2.1.3.3 Pré-acclimatation

Lors d'une exposition à l'altitude, le corps humain doit s'adapter à l'hypoxie. Divers changements physiologiques comme l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la ventilation, l'adaptation rénale, et l'érythropoïèse sont mis en place afin de permettre aux cellules du corps humain de recevoir l'oxygène dont elles ont besoin.[3] Certaines de ces adaptations persistent sur une durée plus ou moins importante et peuvent être bénéfiques lors d'un séjour ultérieur en altitude.[45] Il est ainsi essentiel que les études

reportant une incidence de MAM décrivent également les éventuels séjours antérieurs des sujets en haute altitude. Ceci n'est pas le cas pour beaucoup d'études.

2.1.3.4 Age

L'âge est une variable facilement analysable. Néanmoins, les données sont contradictoires concernant l'importance de l'âge dans le développement du MAM. Dans une population adulte, l'incidence de MAM semble diminuer avec l'âge.[24,46] Ces résultats peuvent paraître surprenants car les personnes âgées bénéficient d'une réserve fonctionnelle diminuée et présentent plus fréquemment des comorbidités. Certains auteurs attribuent cette diminution de l'incidence de MAM avec l'âge au fait que certains symptômes de MAM peuvent être faussement attribués aux comorbidités des patients et ne pas être retenus pour le diagnostic du MAM.[47]

Lorsque l'on compare l'incidence de MAM entre une population d'adultes et une population d'enfants, les données sont également contradictoires. Yaron et collègues ont montré une incidence similaire chez des enfants de 3 mois à 3 ans (21.7%) et chez leurs parents (20%).[20] Néanmoins, Moraga et collègues montrent au contraire une incidence à 3500m de 100% chez des enfants de 6 mois à 4 ans, 50% chez des adolescents (13 à 18 ans), et 27% chez des adultes (21 à 44 ans).[48] Ces exemples ne sont pas uniques et d'autres études montrent des résultats contradictoires.[41,49]

2.1.3.5 Sexe

Les effets de l'altitude sur les femmes ont été étudiés depuis un certain nombre d'années. Les premières études sur le sujet suggéraient une incidence moins marquée de MAM dans cette population.[9] Néanmoins, d'autres données disponibles sont contradictoires. Kayser en 1991 met en évidence une incidence plus élevée de MAM chez les femmes (69%) que chez les hommes (57%), d'autres études ne trouvent pas de différence d'incidence entre les sexes.[24,42] Il est surprenant de constater que les études sur le MAM ne reportent pas toutes l'incidence propre au sexe des sujets.

2.1.3.6 Condition physique

Milledge et collègues en 1991 furent les premiers à démontrer que la condition physique (en utilisant la consommation maximale en oxygène [VO₂ max]) n'influence pas la survenue du MAM.[50] Par la suite, plusieurs autres études confirment cette observation.[51,52]

2.1.3.7 Activité en haute altitude

Bien que la condition physique de base des individus ne soit pas corrélée au risque de MAM, leur activité en altitude pourrait avoir une influence sur le développement de cette pathologie. Une étude comparant entre autre l'incidence de MAM entre deux groupes d'environ 60 sujets a montré que le groupe de sujet travaillant à des tâches physiques présentaient une incidence plus élevée de MAM (72%) que le groupe ayant un temps de repos à l'arrivée en altitude (incidence de 53%).[53] Il n'est pas évident de mesurer précisément le travail fourni par les individus en condition de haute altitude, c'est pourquoi les données allant dans le sens d'une influence de l'activité physique sur le développement du MAM proviennent souvent d'études réalisées en chambre hypobare.[54]

2.1.3.8 Habitudes (tabac, alimentation, hydratation)

Le tabagisme pourrait être un facteur protecteur du MAM.[55] Néanmoins d'autres études ne retrouvent aucune association entre le MAM et le tabagisme.[56,57]

L'alimentation quant à elle semblerait n'avoir aucun effet sur son incidence.[58]

Enfin, une bonne hydratation est généralement recommandée lors des séjours en haute altitude. Cela est justifié par le fait que les pertes hydriques sont généralement plus importantes en raison d'un air plus sec et d'un exercice plus important. Néanmoins, une hyperhydratation n'aurait pas d'influence sur le développement du MAM et pourrait même être délétère.[59,60]

2.1.3.9 Susceptibilité individuelle

Ces dernières années, d'importants travaux de recherche ont été effectués dans le domaine de la génétique, dans le but de trouver des gènes susceptibles d'être associés au développement du MAM. Plusieurs gènes pourraient être corrélés à une susceptibilité accrue au MAM bien que des facteurs environnementaux soient nécessaire au développement de cette pathologie.[61]

2.1.3.10 Antécédents de mal aigu des montagnes

Certaines études ont mis en évidence un risque augmenté de récurrence de MAM chez les personnes ayant déjà présenté cette pathologie par le passé.[42,62] Néanmoins, une méta-analyse récente remet en doute ce concept.[63]

2.1.4 Recommandations de prévention et prise en charge

2.1.4.1 Prévention

La meilleure prise en charge du MAM consiste à éviter que celui-ci n'apparaisse. Pour cela, il existe plusieurs approches. La plus répandue consiste à agir sur les facteurs de risques connus. Ainsi, une vitesse d'ascension raisonnable associée à des périodes de repos permettront une acclimatation optimale et diminueront le risque de développer un MAM. L'approche pharmacologique pour la prévention du MAM comprend l'utilisation de l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, qui est la substance recommandée en prévention du MAM pour les adultes et les enfants. Il agit en augmentant l'excrétion rénale de bicarbonate entraînant une acidose métabolique, permettant d'obtenir une meilleure réponse ventilatoire. Il est également possible d'utiliser la dexaméthasone en prévention chez l'adulte, malgré des effets secondaires légèrement plus importants et un mode d'action encore peu clair. D'autres substances comme le Ginkgo Biloba ou les feuilles de coca n'ont pas démontré d'effet préventif dans le MAM, alors que l'ibuprofène, l'aspirine, la spironolactone, la théophiline, ou le sumatriptan ont des évidences contradictoires quand à leur utilisation.[3,28,39]

2.1.4.2 Traitement

Le meilleur traitement pour toutes les pathologies de la haute altitude, comme pour le MAM, consiste en une descente à une altitude moins élevée. Dans le cas d'un MAM peu sévère, la descente n'est pas indispensable et un simple repos à une altitude identique peut permettre une amélioration des symptômes avec le temps. Il est néanmoins recommandé de descendre dans les cas de OCHA, de HAPE, ou de MAM persistant. Il est fortement déconseillé de poursuivre la montée en cas de MAM en raison du risque de péjoration et d'évolution vers un OCHA ou de développement surajouté d'un OPHA. Les symptômes du MAM peuvent être améliorés par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou d'antiémétiques. En cas de persistance des symptômes malgré un traitement conservateur, il est possible d'ajouter de l'acétazolamide, ou de la dexaméthasone, à des doses plus élevées que pour le traitement préventif. Il existe peu d'évidence de leur efficacité. L'opinion actuelle tendrait à favoriser l'utilisation de la dexaméthasone dont l'action est plus efficace et plus rapide.[3,28,39]

2.2 Œdème cérébral de la haute altitude (OCHA)

Cette entité clinique est généralement définie comme un MAM sévère incluant une ataxie et une modification du status mental. Cette pathologie peut évoluer vers la mort en l'absence d'un traitement approprié. A noter qu'il existe un gonflement du cerveau durant les heures suivant l'arrivée en altitude, ceci indépendamment d'un MAM ou d'un OCHA.[12–15,64] Cette pathologie ne sera pas développée dans ce travail.

2.3 Œdème pulmonaire de la haute altitude (OPHA)

Cette pathologie, responsable de la plupart des morts dus à l'altitude, n'est pas considérée comme étant liée au MAM du point de vue physiopathologique, mais peut s'y retrouver associée, étant donné les stimuli similaires nécessaires à leurs développements. Les caractéristiques de cette pathologie ne seront pas développées dans ce travail.

3. Incertitudes actuelles sur le mal aigu des montagnes

Malgré plusieurs décennies de recherche dans le domaine du MAM, de nombreuses incertitudes persistent. La physiopathologie exacte n'est toujours pas connue. Le diagnostic même de cette entité reste relativement vague. Et finalement, les moyens de prévention et de traitement restent sujet à controverse et font l'objet de nombreuses études parfois contradictoires. Il peut paraître difficile pour le clinicien de faire une synthèse claire de l'état des connaissances actuelles sur le MAM. Pour illustrer ce point, la suite de ce travail s'intéressera à la variabilité des facteurs prédictifs du MAM rapportés selon les études et leurs différents designs.

3.1 Les facteurs prédictifs du MAM et leur dépendance au design des études

Une revue systématique de la littérature s'intéressant aux essais randomisés contrôlés pour la prévention pharmacologique du MAM a été publiée en 2000.[37] Un résultat surprenant de cette étude était que l'incidence du MAM chez les sujets contrôles (n'ayant pas reçu de substance pharmacologique active) n'était pas liée à l'altitude maximale d'exposition. Cette découverte va à l'encontre de résultats précédemment publiés dans des études observationnelles montrant une incidence de MAM augmentant avec l'altitude.[32] La question qui se pose donc est de savoir si l'architecture d'une étude qui s'intéresse à cette maladie pourrait avoir une influence sur les facteurs

prédictifs rapportés. Autrement dit, un facteur prédictif du MAM pourrait-il être identifié dans une étude observationnelle mais pas forcément dans une étude randomisée et *vice versa* ? Afin d'approfondir cette question, deux éléments principaux doivent être considérés.

Premièrement, il convient d'évaluer si le risque de base (*baseline risk*) diffère selon le design d'étude. Un des moyens à disposition pour répondre à cette question est de considérer le design d'étude comme potentiel facteur prédictif de l'incidence du MAM.

Deuxièmement, s'il est démontré que le risque de base diffère selon le design d'étude, il faudra comprendre quels sont les facteurs expliquant ces différences. Par exemple, il est important de considérer les possibles biais spécifiques aux designs d'études (validité interne) puis par la suite, de se questionner quant à l'applicabilité des résultats au monde réel (validité externe).

Comprendre ces différents enjeux permettra de mieux appréhender les facteurs prédictifs de la maladie et leur pertinence ainsi que d'améliorer les recommandations de prévention. Dans le prochain chapitre (rédigé en anglais) sera présenté l'extrait d'une analyse extensive de plus de 50'000 sujets dans plus de 110 études qui visent à clarifier ces interactions¹.

¹ Waeber B, Kayser B, Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, Elia N. Impact of study design on reported incidences of acute mountain sickness: a systematic review. *High Alt Med Biol* 2015; 16: 204–15

3.2 Article original (en anglais)

3.2.1 Aim of the study

The aim of this analysis was to identify factors that are associated with the occurrence of acute mountain sickness (AMS). We specifically tested the hypothesis that study design is an independent predictor of AMS incidence.

3.2.2 Methods

We searched Medline for full reports of studies published in English or French reporting on AMS incidence (last search, April 28th 2013). We used the following MeSH terms and free text words: “acute”, “altitude sickness”, “altitude”, “sickness”, “mountain”, “mountain sickness”, “epidemiology”, “prevalence”, and “incidence”. Terms were combined using the Boolean operators “AND” and “OR”. A second author searched bibliographies of retrieved studies and other relevant articles.

Titles and abstracts of retrieved studies were reviewed. If the abstract indicated potentially relevant information, the full article was obtained for further analysis. Any study reporting on AMS incidence in subjects who had not received any prophylaxis was included. Data from narrative reviews or letters were not considered.

When a study reported independent data of more than one group of subjects, each group was considered as an independent cohort, providing the subjects had not received any prophylaxis. We extracted information on study design (randomized controlled trial [RCT], cohort, case-control, or cross-sectional study), the reported incidence (from RCTs and cohort studies) or prevalence (from case-control and cross-sectional studies) of AMS, year of publication of the study, scoring system used to assess AMS, percentage of males, mean age (years), percentage of participants with a history of AMS, population (hikers, tourists, workers, volunteers, soldiers, pilgrims), mode of ascent (hiking, mechanical transportation), minimum altitude (altitude where subjects were included into the study), maximum altitude (altitude at the end of ascent), duration of exposure, and geographical location (Alps, Andes, Himalaya, Kilimanjaro, Rocky Mountains, other). Definition of AMS, and AMS incidence or prevalence, were taken as reported in the original studies. For the purpose of this analysis, prevalence was regarded as incidence.

From RCTs, AMS incidence in control subjects who had not received any prophylaxis was extracted (data from intervention groups were excluded from the analysis). Data

from parallel group interventional studies with unclear, or without, randomization were grouped with data from RCTs. When several AMS incidences were reported at different time points, or at different cut-offs of the AMS score, we extracted the highest reported incidence.

Potential predictive factors of AMS were described according to study design. Factors were expressed as means with standard deviation (SD), medians with range, or percentages, depending on the nature of the variable and its underlying distribution. Differences in the distribution of variables across study designs were tested using Chi square test, ANOVA or non-parametric equivalent. We arbitrarily defined that variables were only considered when they were reported by more than 80% of the included studies.

The distribution of AMS incidences of all studies was checked by visual inspection of a histogram and a Shapiro-Wilks normality test, which both allowed excluding wide departure from normality. We considered AMS incidence as a continuous linear variable.

We verified, using a bivariate linear regression model, whether each variable was associated with AMS incidence. This was done separately for each study design. When the P-value of the regression coefficient was <0.1 , the variable was included into a multivariate regression model.

All variables associated with the incidence of AMS in the bivariate analyses were included into a multivariate linear regression model. Variables were then excluded from the model one after another and a likelihood ratio test was used to assess the contribution of each variable to the fit of the model. When the likelihood ratio test was <0.1 , the variable was retained in the final multivariate model. Otherwise, it was dropped in order to obtain the simplest model. All variables retained in the final model were considered predictive factors of AMS for a specific study design.

Finally, a multivariate linear regression model was built including all studies, in order to verify whether study design was an independent predictor of AMS incidence. The same procedure, with a likelihood ratio test, was used to decide which variable was to be kept in the model.

For all analyses, each study was given an equal weight. Analyses were performed using STATA 11 (College Station, TX, USA).

3.2.3 Results

3.2.3.1 Retrieved and selected reports

We retrieved 336 reports (**Figure 1**). Of those, 225 were excluded. Four of the excluded reports were confirmed, or highly suspected, duplicate reports of previously published original articles.[65–68] We extracted data from the original articles only.[56,69–71] One report was not further analyzed since it was the only case-control study among all retrieved and potentially eligible reports.[72] We also excluded 7 studies that were performed in volunteers in hypobaric chambers.[60,73–78] One study was excluded since we considered the risk of selection bias as high.[79]

We eventually analyzed data from 111 studies (53,603 subjects); there were 34 RCTs,[40,43,80–111] 44 cohorts,[21,41,48,49,53,55,56,69,70,96,112–145] and 33 cross-sectional studies.[32,42,44,46,57,62,66,146–171] These 111 studies included 141 distinct study groups (37 RCT, 56 cohort, 48 cross-sectional).

3.2.3.2 Characteristics of included reports

Included reports were published between 1970 and 2013 (**Table 1**). The median number of subjects per study group was 22 in RCTs, 34 in cohort studies, and 116 in cross-sectional studies ($P < 0.001$) (**Table 1**).

In 73 of the 141 (52%) study groups, hikers were studied (**Table 1**). In 91 of the 141 (65%) study groups, the Lake Louise Score (LLS) was used to diagnose AMS. In 75 of the 141 (53%) study groups, the cut-off for AMS was $LLS \geq 3$; 14 reports used a higher cut-off. Further diagnostic tools were ESQ-III, Hackett score, Children's Lake Louise Score (CLLS), and Chinese score (**Table 1**).

Mode of ascent was mainly mechanical transportation in RCTs and cohort studies, and was mainly hiking in cross-sectional studies ($P < 0.001$) (**Table 1**). The median minimum altitude was 518 meters in RCTs, 1610 meters in cohort studies, and 3454 meters in cross-sectional studies ($P < 0.001$). The median maximum altitude was 4358 meters in RCTs, 4500 meters in cohort studies, and 3815 meters in cross-sectional studies ($P = 0.007$). Two thirds of all RCTs were performed in the Himalaya and the Rocky Mountains, one third of cohort studies in the Himalaya, and two thirds of cross-sectional studies in the Himalaya or the Alps (**Table 1**). Finally, 96 studies were performed in adults only, 11 in children only, and 18 in both adults and children.

Subjects' sex was reported in 78% (RCTs), 71% (cohorts) and 44% (cross-sectional) of the studies, history of AMS in 19%, 21% and 27%, speed of ascent in 65%, 38%, and 6%, and duration of exposure to altitude in 84%, 55%, and 33%, respectively. These data were therefore omitted from further analyses. Age was regularly reported in RCTs and was thus analyzed for this design, but was not reported often enough in cohort (73%) or cross-sectional (48%) studies to be analyzed for those designs.

3.2.3.3 Variability in reported incidences of AMS across study designs

The reported incidences of AMS ranged from 0 to 100%. There was a large variability for each study design. In RCTs, the median AMS incidence was 60% (range, 16 to 100%), in cohort studies it was 51% (0 to 100%), and in cross-sectional studies it was 32% (0 to 68%) ($p < 0.001$) (**Figure 2**).

3.2.3.4 Predictive factors of the reported incidence of AMS

Bivariate and multivariate analyses according to study design

In RCTs, age ($P = 0.043$), mode of ascent ($P = 0.001$), minimum altitude ($P < 0.001$), and population ($P < 0.001$) were significantly associated with AMS incidence in bivariate analyses. Multivariate analysis adjusted for these factors showed that only mode of ascent ($P = 0.027$) and population ($P = 0.004$) remained significantly associated with AMS incidence (Table 2).

In cohort studies, maximum altitude ($P = 0.007$) and geographical location ($P < 0.001$) were significantly associated with AMS incidence in bivariate analyses. Multivariate analysis adjusted for these factors showed that only geographical location ($P = 0.001$) remained significantly associated with AMS incidence (Table 2).

In cross-sectional studies, mode of ascent ($P = 0.033$) and maximum altitude ($P < 0.001$) were significantly associated with AMS incidence in bivariate analyses. In a multivariate analysis, both variables remained significantly associated with AMS incidence (respectively, $P = 0.017$ and $P = 0.001$) (Table 2).

Bivariate and multivariate analyses independent of study design

When all data were analyzed together, bivariate analyses showed that study design ($P < 0.001$), mode of ascent ($P = 0.001$), minimum altitude ($P < 0.001$), maximum altitude ($P < 0.001$), population ($P = 0.001$), and geographical location ($P < 0.001$) were all significantly associated with AMS incidence. In multivariate analyses, all these factors

($P=0.0012$, $P=0.003$, $P<0.001$, $P=0.002$, $P<0.001$, respectively), with the exception of minimum altitude, were confirmed as significant predictors of AMS.

3.2.4 Discussion

3.2.4.1 Main findings

This is the first study that systematically analyzes potential predictive factors of reported incidences of AMS in published reports. As expected, AMS incidence varied widely (**Figure 2**). Our analyses identified 5 independent predictive factors of AMS: mode of ascent, maximum altitude, study population, geographical location and, importantly, study design.

3.2.4.2 Predictive factors of AMS incidence

The most striking result of our analyses was the identification of study design as a strong predictor of AMS incidence. RCTs reported the highest incidence of AMS (median, 60%) and there may be several reasons for that. RCTs were generally smaller studies; the median of mean numbers of subjects per study group was 22 only. Quality and accuracy of data collection and reporting may be more stringent in smaller interventional RCTs compared with larger observational studies. Further, it is conceivable that in RCTs, subjects are often highly selected and for some trials there was evidence that study populations were at high risk.[2,172] In comparison, in observational studies, population sizes were larger, subjects seemed to be less selected, and the study conditions were more likely to represent “real life”. The limited external validity, or applicability, of RCTs questions their ability to identify the true baseline, or underlying, risk of AMS.

There is empirical evidence that AMS occurs mainly in susceptible non-acclimatized individuals who rapidly ascend to high altitude.[57] We were unable to extract enough data on speed of ascent from the original reports for analysis. However, mode of ascent, which was previously identified as a risk factor of AMS,[37,96] may be regarded as a surrogate of speed of ascent. Obviously, it takes longer to reach altitude by hiking than by cable car or helicopter. In RCTs, mode of ascent was mainly through mechanical transportation and this may thus have contributed to a higher baseline risk.

Further, the difference between minimum and maximum altitude was largest in RCTs, suggesting that subjects covered the most extreme differences in altitude during the

study period. Also, participants in RCTs were rarely acclimatized and thus susceptible for the development of AMS symptoms. Finally, it is unlikely that in RCTs, contrary to observational studies, subjects were self-administering pharmacological prophylaxis. It is well established that drugs such as acetazolamide or dexamethasone decrease the risk of AMS.[172–174]

Population type was associated with the incidence of AMS. It is likely that this is due to a combination of underlying factors, for instance, different reporting of AMS in different populations due to different conceptualization of illness or inappropriate translation of survey instruments, or different susceptibilities of some populations due to ethnic factors.[175]

Geographical location was identified as an independent risk factor of AMS and there may be a variety of reasons for this. For instance, the decrease in barometric pressure with increasing altitude is more pronounced at the poles as compared with the equator. The inspiratory oxygen pressure will therefore be lower at a given altitude above sea level at extreme North and South latitudes compared to regions closer to the equator, thus increasing the risk of AMS.[3,70] Another possible explanation for the importance of geographical location could be the specific trekking conditions. For instance, ascents on Mount Kilimanjaro are well known for their relatively fast rate of ascent although made mostly by hiking.

Minimum altitude as a predictive factor of AMS was retained in the bivariate but not the multivariate analysis. We defined minimal altitude as the altitude where subjects were included into a study. This variable might have had more weight if it were defined as the pre-acclimatization altitude, which is recognized as a predictive factor for AMS incidence.[57,176] Unfortunately, many studies did not report on the pre-acclimatization altitude.

Maximum altitude was identified as an independent risk factor of AMS when all studies were analyzed together. This is consistent with the widely accepted impact of maximal altitude on the risk of developing AMS symptoms.[172,177,178] As shown in previous studies, this factor was retained for cross-sectional studies only but not for RCTs. This is probably due to the narrower range of maximal altitudes in RCTs compared with cross-sectional studies.

3.2.4.3 Lack of evidence

Age has been described as influencing AMS risk in previous studies.[46,96] We were able to identify age as a predictive factor of AMS in RCTs only (age was inversely correlated to AMS incidence) and in bivariate, but not multivariate analyses.

Unfortunately, age was reported in a minority of studies only. Also, only 11 studies were performed in children; none of them was a RCT.

Only few studies reported on subjects' history of AMS. A positive history of AMS is a widely accepted risk factor of AMS,[57] although a recent study questioned this assumption.[63] We were unable to study this relationship due to a lack of systematic data reporting.

We were unable to evaluate the impact of different scoring systems on the incidence of AMS. There is no reliable and validated biomedical test to diagnose AMS.[179] Diagnosis of AMS is based on a subjective appreciation of what an individual perceives. To overcome partly the subjective character of diagnosis, presence and intensity of AMS-related symptoms are scored using a variety of scales and questionnaires. Usually the diagnosis AMS is made using an arbitrary cut-off based on expert opinion. More than 10 different scoring systems were used in these studies. More than half of the studies used the Lake Louis Score, which since its introduction in 1993 became the most widely used score, although several authors still preferred using other means of quantifying AMS.[19,169,180–182] This suggests that there is still no international consensus as to how AMS should be diagnosed. Also, there is no consensus as to which cut-off should be used for a given scoring system. For example, for the Lake Louise score alone, 4 different cut-offs were described.[141,162]

Finally, in two studies, sex was mentioned as a predictive factor of AMS.[62,69] In the studies included in the present analysis, sex was only inconsistently reported and was therefore not analyzed.

3.2.4.4 Strengths and weaknesses of the analyses

Our analyses are based on a comprehensive search of published reports of trials of any study design that reported AMS incidence or prevalence. This is perhaps the largest analysis of this kind performed to date. We purposely did not include study size into the multivariate analysis, mainly because there is no biological basis for study size to influence AMS incidence, but also because study size was highly correlated with study

design, which was our main outcome of interest. Also, there are potential problems that are inherent to this kind of analysis and that are related to biases in the original studies. For instance, in some studies, subjects who had not yet developed AMS symptoms were selected at altitude. These were presumably those with a lower than average AMS susceptibility.[43,81,83] Finally, several potentially predictive factors could not be further analyzed due to the paucity of reported data.

3.2.4.5 Research agenda – future directions

Each year millions of hikers, workers, soldiers and pilgrims are at risk of developing AMS, HACE and HAPE at altitude. Better evidence-based recommendations for behavioral prevention and pharmacological prophylaxis and treatment are needed. Our findings have implications for the interpretation of the results of studies that report on the incidence, or prevalence, of AMS. Our results may also guide researchers in designing studies, and improving the quality of data reporting.

Our analyses emphasize the importance of improved methodological rigor and quality of data reporting in AMS research. Also, the large variety of scores and cut-offs that were used to diagnose AMS, highlights the need for a better and universally accepted tool to define presence, and severity, of AMS. An international initiative has been launched (www.altitude.org/ams), but it is likely that a better understanding of the pathophysiology of AMS will be necessary before an international consensus can be achieved. Finally, many factors that are widely believed to have an impact on the baseline risk of AMS are still only inconsistently reported in the published literature. For instance, there is no certainty yet whether sex, age, or a history of AMS influence the underlying risk of AMS. It may be useful to invite an international expert panel to propose a minimal data set that should be reported in all future AMS studies.

3.2.4.6 Conclusions

Variability between reported AMS incidence is generally believed to be explained by differences in risk factors such as speed of ascent, AMS history, age or maximum altitude reached. We present evidence that incidences of AMS are to a large extent also dependent on study design.

3.2.5 Figures and tables

Figure 1

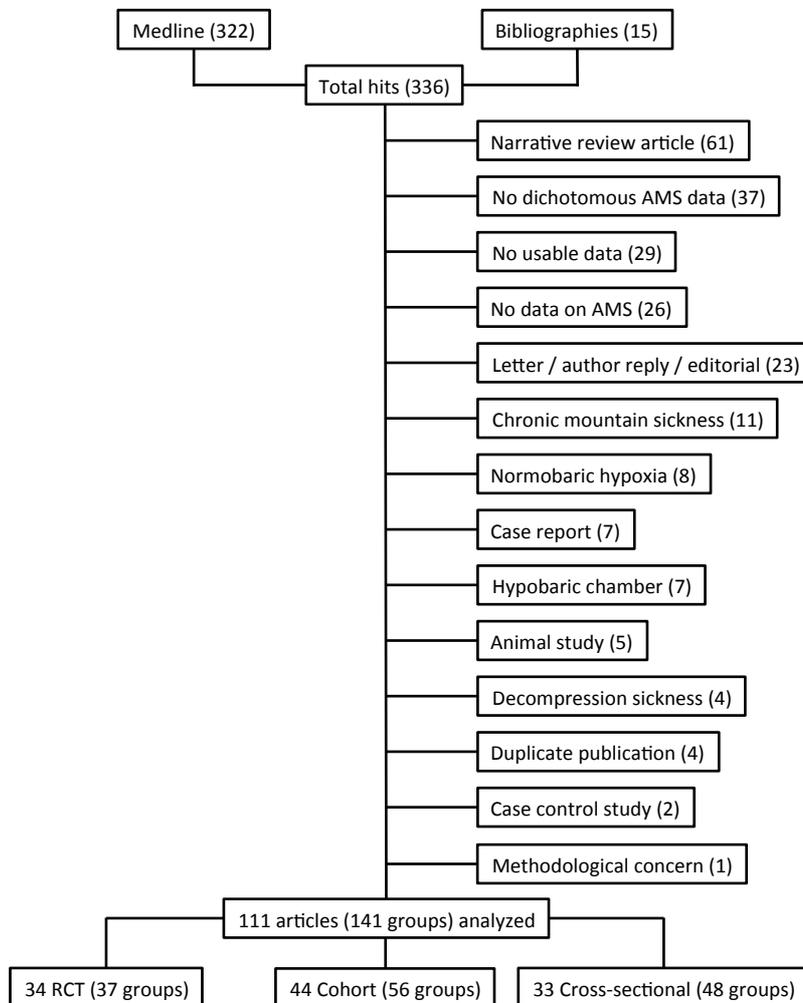


Figure 1. Flow chart of retrieved, excluded and eventually analyzed articles.
AMS=acute mountain sickness. RCT=randomized controlled trial.

Figure 2

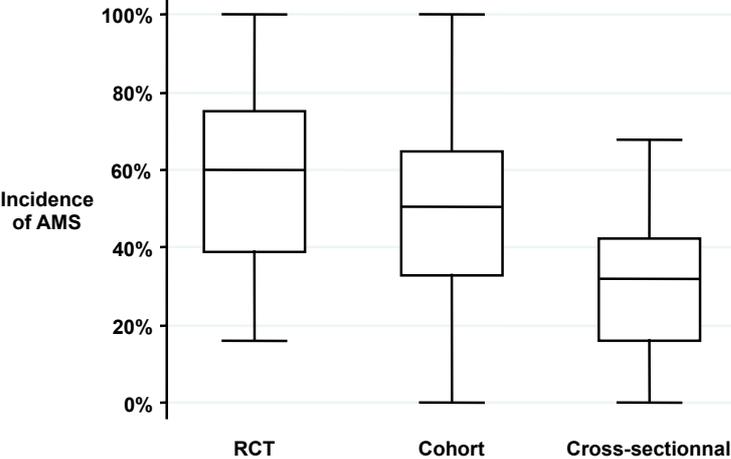


Figure 2. AMS incidence for each study design. Box plots represent first and third quartiles (bottom and top of the box), median (band inside the box)

Table 1. Summary of extracted data

	RCT	Cohort	Cross-sectional	P
Number of reports	34	44	33	
Number of study groups	37	56	48	
Year of publication, median (range)	2005 (1970 to 2013)	2007 (1972 to 2012)	2006 (1990 to 2012)	
Number of subjects, median (range)	22 (6 to 165)	33.5 (4 to 14050)	116 (20 to 3603)	<0.001
Population, number of study groups (%)				<0.001
Hikers	20 (54%)	23 (41%)	30 (64%)	
Tourists	2 (5%)	12 (21%)	7 (15%)	
Volunteers	15 (41%)	5 (9%)	0 (0%)	
Workers	0 (0%)	10 (18%)	1 (2%)	
Soldiers	0 (0%)	2 (4%)	5 (11%)	
Pilgrims	0 (0%)	2 (4%)	2 (4%)	
Climbers	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	
Any	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	
Missing	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	
Definition of AMS, number of study groups (%)				0.002
LLS ≥ 2	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
LLS ≥ 3	22 (59%)	26 (46%)	27 (56%)	
LLS ≥ 4	2 (5%)	6 (11%)	4 (8%)	
LLS ≥ 5	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
LLS ≥ 6	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
AMS-C	0 (0%)	6 (11%)	4 (8%)	
ESQ	4 (11%)	2 (4%)	1 (2%)	
Hackett ≥ 2	2 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	
Hackett ≥ 3	0 (0%)	0 (0%)	8 (17%)	
CLLS ≥ 7	0 (0%)	5 (9%)	0 (0%)	
Other	7 (19%)	6 (11%)	4 (8%)	
Mode of ascent, number of study groups (%)				<0.001
Hiking	10 (27%)	21 (39%)	33 (75%)	
Mechanical transportation	27 (73%)	33 (61%)	11 (25%)	
Min altitude (m), median (range)	518 (0 to 4300)	1610 (0 to 4500)	3454 (0 to 4559)	<0.001
Max altitude (m), median (range)	4358 (2050 to 5356)	4500 (2835 to 7546)	3815 (2000 to 6962)	0.007
Geographical location, number of study groups (%)				0.003
Himalaya	11 (30%)	17 (31%)	17 (35%)	
Rocky Mountains	12 (32%)	10 (19%)	4 (8%)	
Alps	4 (11%)	7 (13%)	15 (31%)	
Andes	7 (19%)	7 (13%)	4 (8%)	
Kilimanjaro	0 (0%)	7 (13%)	0 (0%)	
South Pole	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Alaska	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Other	2 (5%)	5 (9%)	8 (17%)	
Missing	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	

AMS = Acute mountain sickness; CLLS = Children Lake Louise score; ESQ = Environmental symptom questionnaire; LLS = Lake Louise score; RCT = Randomized controlled trial

Table 2. Summary of bivariate and multivariate analyses for each of 3 study designs

	Bivariate analyses			Multivariate analyses			
	RCT	Cohort	Cross-sectional	RCT	Cohort	Cross-sectional	All study designs
Study design							
RCT							baseline
Cohort							-0.13 (-0.22 to -0.03)
Cross-sectional							-0.10 (-0.23 to 0.02)
Mode of ascent							
Hiking	baseline	baseline	baseline	baseline	baseline	baseline	baseline
Transport	0.25 (0.10 to 0.39)	0.008 (-0.12 to 0.14)	0.14 (0.03 to 0.26)	0.22 (-0.01 to 0.46)		0.17 (0.00 to 0.35)	0.15 (0.04 to 0.56)
Altitude (1000 m)							
Minimum	-0.08 (-0.12 to -0.04)	-0.02 (-0.07 to 0.03)	0.02 (-0.08 to 0.04)	-0.02 (-0.09 to 0.05)			-0.03 (-0.07 to 0.01)
Maximum	-0.04 (-0.14 to 0.07)	0.08 (0.02 to 0.14)	0.08 (0.03 to 0.13)		0.06 (-0.01 to 0.13)	0.11 (0.07 to 0.17)	0.13 (0.08 to 0.98)
Population							
Hikers	baseline	baseline	baseline	baseline		baseline	baseline
Workers		0.04 (-0.15 to 0.22)	-0.19 (-0.52 to 0.14)			-0.24 (-0.5 to 0.02)	0.13 (-0.05 to 0.30)
Volunteers	0.27 (0.14 to 0.39)	-0.07 (-0.31 to 0.16)		0.18 (0.04 to 0.32)			0.11 (0.00 to 0.23)
Soldiers		-0.12 (-0.48 to 0.24)	0.16 (0.002 to 0.31)			-0.02 (-0.23 to 0.20)	-0.05 (-0.32 to 0.21)
Tourists	0.03 (-0.24 to 0.31)	-0.13 (-0.30 to 0.04)	0.05 (-0.08 to 0.19)	-0.06 (-0.34 to 0.22)		-0.05 (-0.24 to 0.14)	0.08 (-0.05 to 0.22)
Pilgrims		-0.04 (-0.40 to 0.31)	0.31 (0.07 to 0.54)			0.19 (-0.20 to 0.40)	0.33 (0.14 to 0.52)
Climbers		0.04 (-0.45 to 0.53)	-0.05 (-0.38 to 0.28)			-0.11 (-0.37 to 0.16)	-0.04 (-0.30 to 0.22)
Any		-0.47 (-0.97 to 0.02)	0.19 (-0.13 to 0.52)			0.05 (-0.37 to 0.01)	-0.26 (-0.22 to 0.10)
Geographical location							
Himalaya	baseline	baseline	baseline	baseline	baseline		baseline
Rocky Mountains	0.2 (0.03 to 0.37)	-0.19 (-0.35 to -0.03)	-0.01 (-0.19 to 0.18)	-0.06 (-0.27 to 0.15)	-0.10 (-0.29 to 0.08)		0.05 (-0.08 to 0.18)
Alps	0.3 (0.05 to 0.54)	-0.06 (-0.24 to 0.12)	-0.05 (-0.17 to 0.07)	0.08 (-0.02 to 0.31)	0.02 (-0.18 to 0.21)		0.16 (0.04 to 0.28)
Andes	0.21 (0.01 to 0.41)	0.23 (0.05 to 0.41)	0.16 (-0.03 to 0.34)	-0.12 (-0.35 to 0.11)	0.29 (0.10 to 0.48)		0.15 (0.01 to 0.29)
Kilimanjaro		0.27 (0.09 to 0.45)			0.25 (0.06 to 0.43)		0.38 (0.22 to 0.55)
South Pole		0.04 (-0.38 to 0.45)			0.18 (-0.26 to 0.62)		0.20 (-0.16 to 0.57)
Alaska	-0.09 (-0.53 to 0.34)			-0.28 (-0.67 to 0.11)			-0.16 (-0.51 to 0.18)
Other	0.25 (-0.07 to 0.57)	0.02 (-0.19 to 0.22)	0.09 (-0.05 to 0.24)	-0.01 (-0.31 to 0.28)	0.06 (-0.15 to 0.26)		0.18 (0.05 to 0.31)

Data are regression coefficients with 95% confidence intervals in brackets. Only available results are shown. RCT = randomized controlled trial. Minimum altitude = altitude at study inclusion; Maximum altitude = maximum altitude reached by subjects.

4. Synthèse

Les analyses présentées plus haut montrent plusieurs éléments importants.

Premièrement, le risque de base rapporté varie fortement selon les études, et le design d'étude est associé à cette différence. Deuxièmement, les facteurs de risque associés au MAM sont différents selon le design considéré. Ceci ne signifie pas qu'ils le sont dans l'absolu, mais que les designs d'études sont des marqueurs de différentes caractéristiques telles que : le lieu, l'altitude, et le type de sujets étudiés, mais également du type de facteurs rapportés.

Cette étude illustre une partie des difficultés que rencontre le clinicien à se faire une idée globale et claire de la situation de la recherche sur le MAM. La suite de cette synthèse approfondira la discussion de quelques limitations de l'étude, évoquera le rôle des différents designs d'étude dans cette variabilité, et proposera quelques pistes afin d'améliorer la recherche clinique sur cette pathologie.

4.1 Limitations des analyses

Les principales limitations de l'étude présentée ont été évoquées dans le chapitre correspondant (3.2.4. Discussion). Quelques-unes peuvent être encore développées ici.

Bien que cette publication analyse les données de plusieurs études, ce n'est pas une « méta-analyse » au sens classiquement entendu. Nous n'avons en effet pas tenté d'identifier le risque de base réel en mettant ensemble les résultats des études analysées, mais uniquement d'appréhender la variabilité des résultats. Ceci est un point essentiel car il justifie nos options d'analyse comme par exemple de donner le même poids à toutes les études. La publication originale est identifiée comme étant une revue systématique car nous avons effectivement cherché les données pertinentes systématiquement et sans biais de sélection. Néanmoins, ce terme de « revue systématique » est habituellement utilisé pour les publications synthétisant (qualitativement ou quantitativement) les données de toutes les études tentant de répondre à une même question, ce qui n'est pas le cas ici. Pour être tout à fait exact on pourrait parler d'analyse transversale d'études sur le même sujet.

Nous expliquons dans l'étude que la prévalence est analysée comme une incidence. Ces deux concepts sont effectivement différents, néanmoins dans le cadre de l'étude du MAM il est probable qu'ils se rapprochent. Il est en effet peu probable qu'une personne

souffrant déjà d'un MAM débute une ascension, ou qu'un MAM se résolve de lui même au cours de l'ascension. Par ailleurs, notre objectif n'étant pas de trouver le « vrai risque » mais de décrire la variabilité des résultats rapportés, le fait de mettre en évidence que toutes les études sur MAM ne sont pas similaires ne va pas à l'encontre de notre propos.

4.2 Design d'étude

4.2.1 Etudes randomisées contrôlées

Dans le cadre de la recherche sur le MAM, les études randomisées contrôlées sont utilisées essentiellement dans l'évaluation des interventions (principalement des substances pharmacologiques) sensées prévenir la survenue d'un MAM. Les études randomisées contrôlées sont considérées comme étant l'étalon-or pour étudier l'effet (bénéfique et risque) d'une intervention. La force de ce design d'étude réside dans une bonne validité interne. La randomisation a comme but de protéger l'analyse contre le biais de sélection et de l'effet que pourrait engendrer une répartition non équitable de facteurs de confusion, connus ou encore inconnus, et donc de s'assurer que les deux groupes étudiés sont similaires. Ceci est d'autant plus important dans la recherche sur le MAM au vu du nombre de variables/ facteurs de risque, pour certains mal compris, entrant en jeu dans son développement. La présence d'un groupe contrôle sans traitement (classiquement un group placebo) permet de définir le risque de base qui nous indique ce qui se serait passé sans traitement. On comparera donc le groupe « intervention » avec le groupe « contrôle » pour en déduire l'effet de l'intervention. Evidemment, le groupe « contrôle » peut être un groupe actif, surtout quand un standard établi et validé existe déjà. Le « double aveugle » signifie que ni le sujet ni l'observateur ne sont au courant de quel traitement est administré. Ceci a pour but de protéger l'analyse contre le biais d'observation d'autant plus susceptible de survenir en raison de l'importante subjectivité des symptômes du MAM. En effet, il est important que les deux groupes soient traités et évalués de manière similaire tout au long du processus de l'étude.[183]

La validité externe de certaines de ces études peut être remise en question. Ce concept reflète l'applicabilité des résultats à la vie réelle. A noter que celle-ci n'est que rarement décrite par les auteurs.[184] Afin de ne pas nuire aux sujets, au vu de la nature expérimentale de ce type d'étude, il est nécessaire de les sélectionner selon des critères d'inclusion et d'exclusion strictes. A cause de cette sélection de patients, il est probable que les sujets ne reflètent pas la population générale se rendant en altitude, celle-ci

étant très variée. Ainsi, certains sous-groupes de cette population pourraient ne pas être concernés par les recommandations basées sur ces études. Le double aveugle n'est parfois pas applicable selon l'intervention étudiée. Ceci peut être illustré par une des interventions classiquement recommandée, consistant en une descente à une altitude inférieure.

4.2.2 Etudes de cohorte

Les études de cohorte sont principalement utilisées dans le domaine du MAM afin de définir de potentiels facteurs prédictifs. Contrairement aux études randomisées, les études observationnelles de type cohorte dans le contexte du MAM permettent de mieux prendre en compte les conditions de vie réelle. Elles comprennent des sujets souvent moins sélectionnés présentant plus facilement certaines comorbidités, habitudes (tabac,...), âges, influençant potentiellement le risque de MAM. Ainsi, elles reflètent mieux la population générale se rendant en altitude et qui sera concernée par d'éventuelles recommandations découlant de ces études. L'absence de sélection de patients rend impossible l'élimination des facteurs confondants non mesurés.[183]

4.2.3 Etudes transversales

Dans le contexte de la recherche en médecine d'altitude, ce type de design représente les études où les investigateurs se trouvent par exemple dans un camp ou une cabane de montagne, et étudient à ce point précis la survenue d'un évènement tel qu'un MAM par exemple. Comme pour les études de cohorte, la sélection des sujets peut être minimale, incluant de nombreuses caractéristiques de la population réelle se rendant en montagne. D'un point de vue logistique, ce type d'étude est le plus aisément réalisable car l'observation des sujets est extrêmement limitée dans le temps. Dans ce contexte, la prévalence du MAM se rapproche probablement de l'incidence de cette pathologie dans la population se rendant en altitude. En effet, il est peu probable qu'un sujet souffrant d'un MAM commence une ascension ou qu'un MAM se résolve de lui-même. Dès lors, tous les cas mesurés sont des nouveaux cas. Il est néanmoins possible que ces sujets soient présélectionnés, c'est-à-dire que des sujets ayant présenté un MAM à une altitude inférieure ne se soient pas rendus jusqu'à l'altitude d'observation.

4.3 Enjeux futurs de la recherche sur le MAM

Le clinicien confronté à cette pathologie, que ce soit dans le cadre d'expéditions médicalisées ou de consultations des voyages, doit pouvoir se reposer sur des études

bien menées afin de prendre des décisions ou donner des conseils adéquats. La disparité des résultats, comme évoquée dans ce travail, peut laisser perplexe.

Ces disparités peuvent être expliquées par plusieurs éléments. Le manque de définition claire et spécifique y participe et est régulièrement critiqué. Ces critiques concernent le *cut-off* des scores ou les critères diagnostiques (comme la nécessité de présenter des céphalées ou les troubles du sommeil). Ces dissensions résident en partie dans le fait que ces scores sont dérivés d'observations subjectives en l'absence de test diagnostique fiable découlant de l'ignorance des mécanismes précis amenant à ces manifestations. L'absence de spécificité est par exemple illustrée de manière flagrante dans le cas du *Children Lake Louise Score* décrit plus haut. Malheureusement, il n'existe pas d'autre moyen de parler du MAM chez les enfants d'âge préverbal. Comme évoqué ci-dessus, une partie des disparités peuvent également être expliquées par les différentes caractéristiques des designs. Finalement, les résultats peuvent varier fortement selon les critères d'inclusions ou d'exclusions décidés, soit en raison de la nature expérimentale de l'étude, soit pour étudier spécifiquement un facteur de risque suspecté.

Il est ainsi essentiel que la communauté scientifique s'accorde sur une définition claire de cette pathologie, ce qui nécessite une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques menant au MAM. Idéalement, de futurs critères diagnostiques devraient être plus spécifiques que ceux existant actuellement. Un diagnostic précis permettra au médecin s'occupant d'un patient présentant un MAM de prendre les décisions adéquates pour sa prise en charge.

Beaucoup de facteurs de risque connus ou suspectés ne sont pas rapportés de manière exhaustive dans les études. Afin de limiter les possibles facteurs confondants, et de permettre au lecteur de se faire une idée précise de la population étudiée, il est essentiel qu'un effort soit fait sur ce point. Ceci permettra également de préciser si certains de ces facteurs suspectés sont effectivement associés au développement du MAM.

Les évidences concernant l'efficacité de l'acétazolamide et de la dexaméthasone dans la prévention ou le traitement du MAM deviennent actuellement relativement solides. Dans le futur, il est envisageable que l'efficacité d'autres substances pharmacologiques soit également démontrée. Pour ce point, il sera probablement nécessaire d'avoir de meilleures connaissances concernant la physiopathologie du MAM. Actuellement, une nette augmentation est observée dans la connaissance du MAM et dans l'automédication

(avec acétazolamide) par les trekkeurs se rendant en haute altitude. McDevitt et collègues ont montré que la proportion de trekkeurs prenant de l'acétazolamide est passée de 1% en 1986 à 44% en 2010.[185] Les conseils donnés aux personnes se rendant en haute altitudes devraient tout de même garder un certain pragmatisme. Si l'efficacité de ces substances n'est que peu remise en doute, il est probable que la grande majorité des personnes se rendant en altitude ne nécessitent pas de moyen de prévention du MAM. En effet, il est généralement possible d'adapter le profil d'ascension afin de bénéficier d'une bonne acclimatation et de prévenir par ce moyen la survenue d'un MAM. Il est d'autant plus important de ne pas oublier cette possibilité d'adaptation comportementale très efficace, compte tenu des possibles effets secondaire inhérent à toute substance pharmacologique. Une utilisation limitée à certaines situations bien précises devrait prévaloir pour ces substances, mais n'est que peu soulignée dans la littérature actuelle. Ce point devra être mieux souligné dans les futures recommandations sur la prise en charge du MAM.

En conclusion, il est essentiel de garder un regard critique sur les résultats des études et le contexte dans lequel celles-ci ont été effectuées. Le design et la manière dont sont exposés les résultats devraient permettre au lecteur de juger de l'applicabilité de ces résultats à ses patients en les confrontant à une grille de lecture.[191,192]

5. Bibliographie

- 1 Körner C, Ohsawa M. Mountain Systems. In: *Ecosystems and Human Well-being: Current State and Trends*. Washington, DC: : Rashid Hassan, Robert Scholes, Neville Ash. 2005. 681–716.
- 2 Netzer N, Strohl K, Faulhaber M, *et al.* Hypoxia-related altitude illnesses. *J Travel Med* 2013;**20**:247–55. doi:10.1111/jtm.12017
- 3 West JB, Schoene RB, Luks A, *et al.* *High altitude medicine and physiology*. 5th ed. Boca Raton ; London: : CRC Press 2013.
- 4 Acosta J de. *Histoire naturelle et morale des Indes tant occidentales qu'orientales : où il est traité des choses remarquables du ciel, des éléments, métaux, plantes & animaux qui sont propres de ces païs... ([Reprod.]) / composée en castillan par Joseph Acosta ; traduite en français par Robert Regnault Cauxois*. M. Orry (Paris) 1598. <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k54426r> (accessed 27 Feb2015).
- 5 Périer F. *Récit de la grande Expérience de l'Equilibre des Liqueurs. Projectée par le Sieur B. P. ... Et faite par le Sieur F. P. en vne des plus hautes Montagnes d'Auuergne (Avec des lettres de Pascal et Périer)*. Chez Charles Savreux 1648.
- 6 Boyle R. *New Experiments Physico-Mechanicall, Touching the Spring of the Air and its Effects*. Third ed. London: : printed by Miles Flesher 1682.
- 7 Paul Bert. *La pression barométrique: recherches de physiologie expérimentale*. Masson 1878. <http://archive.org/details/lapressionbarom00bertgoog> (accessed 27 Feb2015).
- 8 Hepburn ML. Mal Des Montagnes; Or, So-Called Mountain-Sickness. In: *Saint Bartholomew's Hospital reports*. London: : Smith, Elder, & Co. 1895. 191–219.
- 9 Harris CW, Shields JL, Hannon JP. Acute altitude sickness in females. *Aerosp Med* 1966;**37**:1163–7.
- 10 Scherrer U, Rexhaj E, Jayet P-Y, *et al.* New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;**52**:485–92. doi:10.1016/j.pcad.2010.02.004
- 11 Semenza GL. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. *Blood* 2009;**114**:2015–9. doi:10.1182/blood-2009-05-189985
- 12 Mórocz IA, Zientara GP, Gudbjartsson H, *et al.* Volumetric quantification of brain swelling after hypobaric hypoxia exposure. *Exp Neurol* 2001;**168**:96–104. doi:10.1006/exnr.2000.7596
- 13 Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, *et al.* Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2007;**27**:1064–71. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600404
- 14 Schoonman GG, Sándor PS, Nirkko AC, *et al.* Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2008;**28**:198–206. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600513
- 15 Dubowitz DJ, Dyer EAW, Theilmann RJ, *et al.* Early brain swelling in acute hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2009;**107**:244–52. doi:10.1152/jappphysiol.90349.2008

- 16 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012;**148**:399–408. doi:10.1016/j.cell.2012.01.021
- 17 West JB. High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:1229–37. doi:10.1164/rccm.201207-1323CI
- 18 Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001;**345**:107–14. doi:10.1056/NEJM200107123450206
- 19 Roach RC, Bärtsch P, Oelz O. Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee: the Lake Louise acute mountain sickness scoring system. In: *Hypoxia and Molecular Medicine: Proceedings of the 8th International Hypoxia Symposium Held at Lake Louise, Canada, February 9-13, 1993*. Burlington, VT: : Queen City Printers 1993. 272–4.
- 20 Yaron M, Waldman N, Niermeyer S, *et al*. The diagnosis of acute mountain sickness in preverbal children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;**152**:683–7.
- 21 Yaron M, Niermeyer S, Lindgren KN, *et al*. Evaluation of diagnostic criteria and incidence of acute mountain sickness in preverbal children. *Wilderness Environ Med* 2002;**13**:21–6.
- 22 West JB. English translation of ‘Nomenclature, classification, and diagnostic criteria of high altitude disease in China’. *High Alt Med Biol* 2010;**11**:169–72. doi:10.1089/ham.2010.1014
- 23 Sampson JB, Cymerman A, Burse RL, *et al*. Procedures for the measurement of acute mountain sickness. *Aviat Space Env Med* 1983;**54**:1063–73.
- 24 Hackett PH, Rennie ID, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976;**2**:1149–54.
- 25 Julian CG, Subudhi AW, Wilson MJ, *et al*. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability: new insights from a blood biomarker study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 2011;**111**:392–9. doi:10.1152/jappphysiol.00391.2011
- 26 Ross RT. The random nature of cerebral mountain sickness. *Lancet* 1985;**1**:990–1.
- 27 Wright AD, Imray CH, Morrissey MS, *et al*. Intracranial pressure at high altitude and acute mountain sickness. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1995;**89**:201–4.
- 28 Luks AM. Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol Bethesda Md* 2015;**118**:509–19. doi:10.1152/jappphysiol.00955.2014
- 29 Hackett PH, Rennie D, Hofmeister SE, *et al*. Fluid retention and relative hypoventilation in acute mountain sickness. *Respiration* 1982;**43**:321–9.
- 30 Loeppky JA, Roach RC, Maes D, *et al*. Role of hypobarica in fluid balance response to hypoxia. *High Alt Med Biol* 2005;**6**:60–71. doi:10.1089/ham.2005.6.60
- 31 Dallimore J, Foley J, Valentine P. Background rates of acute mountain sickness-like symptoms at low altitude in adolescents using Lake Louise score. *Wilderness Environ Med* 2012;**23**:11–4. doi:10.1016/j.wem.2011.10.001
- 32 Maggiorini M, Bühler B, Walter M, *et al*. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ* 1990;**301**:853–5.
- 33 West JB, Lahiri S, Maret KH, *et al*. Barometric pressures at extreme altitudes on Mt. Everest: Physiological significance. *J Appl Physiol* 1983;**54**:1188–94.
- 34 Anderson PJ, Miller AD, O’Malley KA, *et al*. Incidence and Symptoms of High

- Altitude Illness in South Pole Workers: Antarctic Study of Altitude Physiology (ASAP). *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2011;**5**:27–35. doi:10.4137/CCRPM.S6882
- 35 Roach RC, Loepky JA, Icenogle MV. Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1996;**81**:1908–10.
- 36 Richard NA, Koehle MS. Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: a review. *Aviat Space Environ Med* 2012;**83**:677–84.
- 37 Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review. *BMJ* 2000;**321**:267–72.
- 38 Bloch KE, Turk AJ, Maggiorini M, *et al.* Effect of ascent protocol on acute mountain sickness and success at Muztagh Ata, 7546 m. *High Alt Med Biol* 2009;**10**:25–32.
- 39 Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, *et al.* Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med* 2010;**21**:146–55. doi:10.1016/j.wem.2010.03.002
- 40 Burki NK, Khan SA, Hameed MA. The effects of acetazolamide on the ventilatory response to high altitude hypoxia. *Chest* 1992;**101**:736–41.
- 41 Bloch J, Duplain H, Rimoldi SF, *et al.* Prevalence and time course of acute mountain sickness in older children and adolescents after rapid ascent to 3450 meters. *Pediatrics* 2009;**123**:1–5. doi:10.1542/peds.2008-0200
- 42 Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, *et al.* Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993;**118**:587–92.
- 43 Basnyat B, Holck PS, Pun M, *et al.* Spironolactone does not prevent acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial by SPACE Trial Group (spironolactone and acetazolamide trial in the prevention of acute mountain sickness group). *Wilderness Environ Med* 2011;**22**:15–22. doi:10.1016/j.wem.2010.10.009
- 44 Mairer K, Wille M, Bucher T, *et al.* Prevalence of acute mountain sickness in the Eastern Alps. *High Alt Med Biol* 2009;**10**:239–45. doi:10.1089/ham.2008.1091
- 45 Wu TY, Ding SQ, Liu JL, *et al.* Reduced incidence and severity of acute mountain sickness in Qinghai-Tibet railroad construction workers after repeated 7-month exposures despite 5-month low altitude periods. *High Alt Med Biol* 2009;**10**:221–32. doi:10.1089/ham.2009.1012
- 46 Roach RC, Houston CS, Honigman B, *et al.* How well do older persons tolerate moderate altitude? *West J Med* 1995;**162**:32–6.
- 47 Graham J, Potyk D. Age and acute mountain sickness: examining the data. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:735. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53228_8.x
- 48 Moraga FA, Osorio JD, Vargas ME. Acute mountain sickness in tourists with children at Lake Chungará (4400 m) in northern Chile. *Wilderness Environ Med* 2002;**13**:31–5.
- 49 Theis MK, Honigman B, Yip R, *et al.* Acute mountain sickness in children at 2835 meters. *Am J Dis Child* 1960 1993;**147**:143–5.
- 50 Milledge JS, Beeley JM, Broome J, *et al.* Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response. *Eur Respir J* 1991;**4**:1000–3.

- 51 Bircher HP, Eichenberger U, Maggiorini M, *et al.* Relationship of mountain sickness to physical fitness and exercise intensity during ascent. *J Wilderness Med* 1994;**5**:302–11. doi:10.1580/0953-9859-5.3.302
- 52 Savourey G, Moirant C, Etteradossi J, *et al.* Acute mountain sickness relates to sea-level partial pressure of oxygen. *Eur J Appl Physiol* 1995;**70**:469–76.
- 53 Wu T, Ding S, Liu J, *et al.* Who are more at risk for acute mountain sickness: a prospective study in Qinghai-Tibet railroad construction workers on Mt. Tanggula. *Chin Med J (Engl)* 2012;**125**:1393–400.
- 54 Roach RC, Maes D, Sandoval D, *et al.* Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2000;**88**:581–5.
- 55 Wu T-Y, Ding S-Q, Liu J-L, *et al.* Smoking, acute mountain sickness and altitude acclimatisation: a cohort study. *Thorax* 2012;**67**:914–9. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200623
- 56 Gaillard S, Dellasanta P, Loutan L, *et al.* Awareness, prevalence, medication use, and risk factors of acute mountain sickness in tourists trekking around the Annapurnas in Nepal: a 12-year follow-up. *High Alt Med Biol* 2004;**5**:410–9. doi:10.1089/ham.2004.5.410
- 57 Schneider M, Bernasch D, Weymann J, *et al.* Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Med Sci Sports Exerc* 2002;**34**:1886–91. doi:10.1249/01.MSS.0000038894.84804.A9
- 58 Swenson ER, MacDonald A, Vatheuer M, *et al.* Acute mountain sickness is not altered by a high carbohydrate diet nor associated with elevated circulating cytokines. *Aviat Space Environ Med* 1997;**68**:499–503.
- 59 Richardson A, Watt P, Maxwell N. Hydration and the physiological responses to acute normobaric hypoxia. *Wilderness Environ Med* 2009;**20**:212–20. doi:10.1580/09-WEME-OR-272R1.1
- 60 Castellani JW, Muza SR, Chevront SN, *et al.* Effect of hypohydration and altitude exposure on aerobic exercise performance and acute mountain sickness. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2010;**109**:1792–800. doi:10.1152/jappphysiol.00517.2010
- 61 MacInnis MJ, Wang P, Koehle MS, *et al.* The genetics of altitude tolerance: the evidence for inherited susceptibility to acute mountain sickness. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med* 2011;**53**:159–68. doi:10.1097/JOM.0b013e318206b112
- 62 Wagner DR, D'Zatko K, Tatsugawa K, *et al.* Mt. Whitney: determinants of summit success and acute mountain sickness. *Med Sci Sports Exerc* 2008;**40**:1820–7. doi:10.1249/MSS.0b013e31817e91b8
- 63 Macinnis MJ, Lohse KR, Strong JK, *et al.* Is previous history a reliable predictor for acute mountain sickness susceptibility? A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Br J Sports Med* Published Online First: 2 December 2013. doi:10.1136/bjsports-2013-092921
- 64 Dumont L, Lysakowski C, Kayser B. [High altitude cerebral oedema]. *Ann Fr Anesthésie Rèanimation* 2003;**22**:320–4.
- 65 Dellasanta P, Gaillard S, Loutan L, *et al.* Comparing questionnaires for the assessment of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2007;**8**:184–91. doi:10.1089/ham.2007.8.305
- 66 Li X, Tao F, You H, *et al.* Factors Associated With Acute Mountain Sickness in

Young Chinese Men on Entering Highland Areas. *Asia-Pac J Public Health Asia-Pac Acad Consort Public Health* Published Online First: 23 December 2011.
doi:10.1177/1010539511427956

67 Lalande S, Anderson PJ, Miller AD, *et al.* Variability in pulmonary function following rapid altitude ascent to the Amundsen-Scott South Pole station. *Eur J Appl Physiol* 2011;**111**:2221–8. doi:10.1007/s00421-011-1864-9

68 Alizadeh R, Ziaee V, Aghsaeifard Z, *et al.* Characteristics of Headache at Altitude among Trekkers; A comparison between Acute Mountain Sickness and Non-Acute Mountain Sickness Headache. *Asian J Sports Med* 2012;**3**:126–30.

69 Ziaee V, Yunesian M, Ahmadinejad Z, *et al.* Acute mountain sickness in Iranian trekkers around Mount Damavand (5671 m) in Iran. *Wilderness Environ Med* 2003;**14**:214–9.

70 Anderson PJ, Miller AD, O'Malley KA, *et al.* Incidence and Symptoms of High Altitude Illness in South Pole Workers: Antarctic Study of Altitude Physiology (ASAP). *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2011;**5**:27–35. doi:10.4137/CCRPM.S6882

71 Li X, Tao F, Pei T, *et al.* Population level determinants of acute mountain sickness among young men: a retrospective study. *BMC Public Health* 2011;**11**:740.
doi:10.1186/1471-2458-11-740

72 Li F-X, Ji F-Y, Zheng S-Z, *et al.* MtDNA haplogroups M7 and B in southwestern Han Chinese at risk for acute mountain sickness. *Mitochondrion* 2011;**11**:553–8.
doi:10.1016/j.mito.2011.02.003

73 Cymerman A, Muza SR, Beidleman BA, *et al.* Postural instability and acute mountain sickness during exposure to 24 hours of simulated altitude (4300 m). *High Alt Med Biol* 2001;**2**:509–14. doi:10.1089/152702901753397072

74 Fischer R, Vollmar C, Thieme M, *et al.* No evidence of cerebral oedema in severe acute mountain sickness. *Cephalalgia* 2004;**24**:66–71. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00619.x

75 Kronenberg RS, Cain SM. Hastening respiratory acclimatization to altitude with benzolamide. In: Hegnauer AH, ed. *Biomedical Problems of High Terrestrial Elevations*. Springfield, VA: : Clearing House Fed Sci Tech Info 1967. 57–63.

76 Muza SR, Kaminsky D, Fulco CS, *et al.* Cysteinyl leukotriene blockade does not prevent acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 2004;**75**:413–9.

77 Rock PB, Johnson TS, Larsen RF, *et al.* Dexamethasone as prophylaxis for acute mountain sickness. Effect of dose level. *Chest* 1989;**95**:568–73.

78 Subudhi AW, Panerai RB, Roach RC. Effects of hypobaric hypoxia on cerebral autoregulation. *Stroke J Cereb Circ* 2010;**41**:641–6.
doi:10.1161/STROKEAHA.109.574749

79 Hillenbrand P, Pahari AK, Soon Y, *et al.* Prevention of acute mountain sickness by acetazolamide in Nepali porters: a double-blind controlled trial. *Wilderness Environ Med* 2006;**17**:87–93.

80 Baillie JK, Thompson AAR, Irving JB, *et al.* Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2009;**102**:341–8. doi:10.1093/qjmed/hcp026

81 Basnyat B, Hargrove J, Holck PS, *et al.* Acetazolamide fails to decrease pulmonary artery pressure at high altitude in partially acclimatized humans. *High Alt Med Biol*

2008;**9**:209–16. doi:10.1089/ham.2007.1073

82 Basnyat B, Gertsch JH, Holck PS, *et al.* Acetazolamide 125 mg BD is not significantly different from 375 mg BD in the prevention of acute mountain sickness: the prophylactic acetazolamide dosage comparison for efficacy (PACE) trial. *High Alt Med Biol* 2006;**7**:17–27. doi:10.1089/ham.2006.7.17

83 Basnyat B, Gertsch JH, Johnson EW, *et al.* Efficacy of low-dose acetazolamide (125 mg BID) for the prophylaxis of acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Alt Med Biol* 2003;**4**:45–52. doi:10.1089/152702903321488979

84 Bates MGD, Thompson AAR, Baillie JK, *et al.* Sildenafil citrate for the prevention of high altitude hypoxic pulmonary hypertension: double blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Alt Med Biol* 2011;**12**:207–14. doi:10.1089/ham.2011.0007

85 Bernhard WN, Schalick LM, Gittelsohn A. Dexamethasone for prophylaxis against acute mountain sickness during rapid ascent to 5334 m. *J Wilderness Med* 1994;**5**:331–8. doi:10.1580/0953-9859-5.3.331

86 Carlsten C, Swenson ER, Ruoss S. A dose-response study of acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis in vacationing tourists at 12,000 feet (3630 m). *High Alt Med Biol* 2004;**5**:33–9. doi:10.1089/152702904322963672

87 Chow T, Browne V, Heilesen HL, *et al.* Ginkgo biloba and acetazolamide prophylaxis for acute mountain sickness: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;**165**:296–301. doi:10.1001/archinte.165.3.296

88 Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, *et al.* Magnesium for the prevention and treatment of acute mountain sickness. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2004;**106**:269–77. doi:10.1042/CS20030187

89 Ellsworth AJ, Meyer EF, Larson EB. Acetazolamide or dexamethasone use versus placebo to prevent acute mountain sickness on Mount Rainier. *West J Med* 1991;**154**:289–93.

90 Ellsworth AJ, Larson EB, Strickland D. A randomized trial of dexamethasone and acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis. *Am J Med* 1987;**83**:1024–30.

91 Gertsch JH, Corbett B, Holck PS, *et al.* Altitude Sickness in Climbers and Efficacy of NSAIDs Trial (ASCENT): randomized, controlled trial of ibuprofen versus placebo for prevention of altitude illness. *Wilderness Environ Med* 2012;**23**:307–15. doi:10.1016/j.wem.2012.08.001

92 Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, *et al.* Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT). *Wilderness Environ Med* 2010;**21**:236–43. doi:10.1016/j.wem.2010.06.009

93 Gertsch JH, Basnyat B, Johnson EW, *et al.* Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). *BMJ* 2004;**328**:797. doi:10.1136/bmj.38043.501690.7C

94 Gertsch JH, Seto TB, Mor J, *et al.* Ginkgo biloba for the prevention of severe acute mountain sickness (AMS) starting one day before rapid ascent. *High Alt Med Biol* 2002;**3**:29–37. doi:10.1089/152702902753639522

95 Grissom CK, Richer LD, Elstad MR. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on

- acute mountain sickness and urinary leukotriene e4 after ascent to high altitude. *Chest* 2005;**127**:565–70. doi:10.1378/chest.127.2.565
- 96 Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976;**2**:1149–55.
- 97 Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, *et al.* Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Ann Neurol* 2007;**62**:273–7. doi:10.1002/ana.21162
- 98 Küpper TEAH, Strohl KP, Hoefler M, *et al.* Low-dose theophylline reduces symptoms of acute mountain sickness. *J Travel Med* 2008;**15**:307–14. doi:10.1111/j.1708-8305.2008.00228.x
- 99 Larson EB, Roach RC, Schoene RB, *et al.* Acute mountain sickness and acetazolamide. Clinical efficacy and effect on ventilation. *JAMA* 1982;**288**:328–32.
- 100 Leadbetter G, Keyes LE, Maakestad KM, *et al.* Ginkgo biloba does--and does not--prevent acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med* 2009;**20**:66–71. doi:10.1580/08-WEME-BR-247.1
- 101 Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, *et al.* Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories. *Ann Emerg Med* 2012;**59**:484–90. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.01.019
- 102 Maggiorini M, Brunner-La Rocca H-P, Peth S, *et al.* Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;**145**:497–506.
- 103 Montgomery AB, Luce JM, Michael P, *et al.* Effects of dexamethasone on the incidence of acute mountain sickness at two intermediate altitudes. *JAMA J Am Med Assoc* 1989;**261**:734–6.
- 104 Moraga FA, Flores A, Serra J, *et al.* Ginkgo biloba decreases acute mountain sickness in people ascending to high altitude at Ollagüe (3696 m) in northern Chile. *Wilderness Environ Med* 2007;**18**:251–7. doi:10.1580/06-WEME-OR-062R2.1
- 105 Roach RC, Larson EB, Hornbein TF, *et al.* Acute mountain sickness, antacids and ventilation during rapid, active ascent of Mount Rainier. *Aviat Space Env Med* 1983;**54**:397–401.
- 106 Rock PB, Johnson TS, Cymerman A, *et al.* Effect of dexamethasone on symptoms of acute mountain sickness at Pikes Peak, Colorado (4,300 m). *Aviat Space Env Med* 1987;**58**:668–72.
- 107 Talbot NP, Smith TG, Privat C, *et al.* Intravenous iron supplementation may protect against acute mountain sickness: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *High Alt Med Biol* 2011;**12**:265–9. doi:10.1089/ham.2011.1005
- 108 Utz G, Schlierf G, Barth P, *et al.* [Prevention of acute mountain sickness using acetazolamide]. *Münch Med Wochenschr* 1970;**112**:1122–4.
- 109 Van Patot MCT, Leadbetter G 3rd, Keyes LE, *et al.* Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2008;**9**:289–93. doi:10.1089/ham.2008.1029
- 110 Wang J, Ke T, Zhang X, *et al.* Effects of acetazolamide on cognitive performance during high-altitude exposure. *Neurotoxicol Teratol* 2013;**35**:28–33. doi:10.1016/j.ntt.2012.12.003
- 111 Zell SC, Goodman PH. Acetazolamide and dexamethasone in the prevention of

- acute mountain sickness. *West J Med* 1988;**148**:541–5.
- 112 Alizadeh R, Ziaee V, Frooghifard L-A, *et al.* The Effect of Path and Beginning Time of Ascending on Incidence of Acute Mountain Sickness around Mount Damavand in Iran (5671 m). *Neurol Res Int* 2012;**2012**:428296. doi:10.1155/2012/428296
- 113 Basnyat B, Litch JA. Medical problems of porters and trekkers in the Nepal Himalaya. *Wilderness Environ Med* 1997;**8**:78–81.
- 114 Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, *et al.* Validation of a shortened electronic version of the environmental symptoms questionnaire. *High Alt Med Biol* 2007;**8**:192–9. doi:10.1089/ham.2007.1016
- 115 Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, *et al.* High incidence of optic disc swelling at very high altitudes. *Arch Ophthalmol* 2008;**126**:644–50. doi:10.1001/archophth.126.5.644
- 116 Burse RL, Cymerman A, Young AJ. Respiratory response and muscle function during isometric handgrip exercise at high altitude. *Aviat Space Env Med* 1987;**58**:39–46.
- 117 Chen H-C, Lin W-L, Wu J-Y, *et al.* Change in oxygen saturation does not predict acute mountain sickness on Jade Mountain. *Wilderness Environ Med* 2012;**23**:122–7. doi:10.1016/j.wem.2012.03.014
- 118 Dallimore J, Rowbotham EC. Incidence of acute mountain sickness in adolescents. *Wilderness Environ Med* 2009;**20**:221–4. doi:10.1580/07-WEME-OR-119R3.1
- 119 Davies AJ, Kalson NS, Stokes S, *et al.* Determinants of summiting success and acute mountain sickness on Mt Kilimanjaro (5895 m). *Wilderness Environ Med* 2009;**20**:311–7. doi:10.1580/1080-6032-020.004.0311
- 120 Erba P, Anastasi S, Senn O, *et al.* Acute mountain sickness is related to nocturnal hypoxemia but not to hypoventilation. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol* 2004;**24**:303–8.
- 121 Hooper TJ, Levett DZH, Mellor AJ, *et al.* Resting and exercising cardiorespiratory variables and acute mountain sickness. *J R Nav Med Serv* 2010;**96**:6–12.
- 122 Imray CHE, Kennedy CH, Pattinson K, *et al.* Self-assessment of acute mountain sickness in adolescents: a pilot study. *Wilderness Environ Med* 2004;**15**:202–6.
- 123 Jackson SJ, Varley J, Sellers C, *et al.* Incidence and predictors of acute mountain sickness among trekkers on Mount Kilimanjaro. *High Alt Med Biol* 2010;**11**:217–22. doi:10.1089/ham.2010.1003
- 124 Johnson PL, Popa DA, Prisk GK, *et al.* Non-invasive positive pressure ventilation during sleep at 3800 m: Relationship to acute mountain sickness and sleeping oxyhaemoglobin saturation. *Respirol Carlton Vic* 2010;**15**:277–82. doi:10.1111/j.1440-1843.2009.01678.x
- 125 Kamat SR, Banerji BC. Study of cardiopulmonary function on exposure to high altitude. I. Acute acclimatization to an altitude of 3,5000 to 4,000 meters in relation to altitude sickness and cardiopulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1972;**106**:404–13.
- 126 Karinen H, Peltonen J, Tikkanen H. Prevalence of acute mountain sickness among Finnish trekkers on Mount Kilimanjaro, Tanzania: an observational study. *High Alt Med Biol* 2008;**9**:301–6. doi:10.1089/ham.2008.1008
- 127 Kayser B, Hulsebosch R, Bosch F. Low-dose acetylsalicylic acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2008;**9**:15–23. doi:10.1089/ham.2007.1037

- 128 Lyons TP, Muza SR, Rock PB, *et al.* The effect of altitude pre-acclimatization on acute mountain sickness during reexposure. *Aviat Space Environ Med* 1995;**66**:957–62.
- 129 Meyer J. Twice-daily assessment of trekkers on Kilimanjaro's Machame route to evaluate the incidence and time-course of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2012;**13**:281–4. doi:10.1089/ham.2012.1024
- 130 Mistry G, Chandrashekar Y, Sen U, *et al.* Study of acute mountain sickness during 'rapid ascent' trekking to extreme altitude. *J Assoc Physicians India* 1993;**41**:500–2.
- 131 Moraga FA, Pedreros CP, Rodríguez CE. Acute mountain sickness in children and their parents after rapid ascent to 3500 m (Putre, Chile). *Wilderness Environ Med* 2008;**19**:287–92. doi:10.1580/06-WEME-BR-084.1
- 132 Myers SD, Biccard BM, Chan C, *et al.* Delayed acclimatization of the ventilatory threshold in healthy trekkers. *Wilderness Environ Med* 2008;**19**:124–8. doi:10.1580/07-WEME-BR-1271.1
- 133 Regard M, Landis T, Casey J, *et al.* Cognitive changes at high altitude in healthy climbers and in climbers developing acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1991;**62**:291–5.
- 134 Rexhaj E, Garcin S, Rimoldi SF, *et al.* Reproducibility of acute mountain sickness in children and adults: a prospective study. *Pediatrics* 2011;**127**:e1445–8. doi:10.1542/peds.2010-3756
- 135 Richalet J-P, Donoso MV, Jiménez D, *et al.* Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol* 2002;**3**:159–66. doi:10.1089/15270290260131894
- 136 Shah MB, Braude D, Crandall CS, *et al.* Changes in metabolic and hematologic laboratory values with ascent to altitude and the development of acute mountain sickness in Nepalese pilgrims. *Wilderness Environ Med* 2006;**17**:171–7.
- 137 Silber E, Sonnenberg P, Collier DJ, *et al.* Clinical features of headache at altitude: a prospective study. *Neurology* 2003;**60**:1167–71.
- 138 Stokes S, Kalson NS, Earl M, *et al.* Age is no barrier to success at very high altitudes. *Age Ageing* 2010;**39**:262–5. doi:10.1093/ageing/afp246
- 139 Talbot TS, Townes DA, Wedmore IS. To air is human: altitude illness during an expedition length adventure race. *Wilderness Environ Med* 2004;**15**:90–4.
- 140 Tissot van Patot MC, Leadbetter G, Keyes LE, *et al.* Greater free plasma VEGF and lower soluble VEGF receptor-1 in acute mountain sickness. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2005;**98**:1626–9. doi:10.1152/jappphysiol.00589.2004
- 141 Tsianos G, Woolrich-Burt L, Aitchison T, *et al.* Factors affecting a climber's ability to ascend Mont Blanc. *Eur J Appl Physiol* 2006;**96**:32–6. doi:10.1007/s00421-005-0066-8
- 142 Willmann G, Fischer MD, Schatz A, *et al.* Quantification of optic disc edema during exposure to high altitude shows no correlation to acute mountain sickness. *PLoS One* 2011;**6**:e27022. doi:10.1371/journal.pone.0027022
- 143 Wu TY, Ding SQ, Liu JL, *et al.* Reduced incidence and severity of acute mountain sickness in Qinghai-Tibet railroad construction workers after repeated 7-month exposures despite 5-month low altitude periods. *High Alt Med Biol* 2009;**10**:221–32. doi:10.1089/ham.2009.1012
- 144 Wu T-Y, Ding SQ, Liu JL, *et al.* Who should not go high: chronic disease and work

- at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad. *High Alt Med Biol* 2007;**8**:88–107. doi:10.1089/ham.2007.1015
- 145 Yaron M, Waldman N, Niermeyer S, *et al.* The diagnosis of acute mountain sickness in preverbal children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;**152**:683–7.
- 146 Basnyat B, Subedi D, Sleggs J, *et al.* Disoriented and ataxic pilgrims: an epidemiological study of acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema at a sacred lake at 4300 m in the Nepal Himalayas. *Wilderness Environ Med* 2000;**11**:89–93.
- 147 Basnyat B, Lemaster J, Litch JA. Everest or bust: a cross sectional, epidemiological study of acute mountain sickness at 4243 meters in the Himalayas. *Aviat Space Environ Med* 1999;**70**:867–73.
- 148 Brito J, Siqués P, León-Velarde F, *et al.* Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects. *High Alt Med Biol* 2007;**8**:236–44. doi:10.1089/ham.2007.8310
- 149 Dehnert C, Weymann J, Montgomery HE, *et al.* No association between high-altitude tolerance and the ACE I/D gene polymorphism. *Med Sci Sports Exerc* 2002;**34**:1928–33. doi:10.1249/01.MSS.0000039066.39065.76
- 150 Dicianno BE, Aguila ED, Cooper RA, *et al.* Acute mountain sickness in disability and adaptive sports: preliminary data. *J Rehabil Res Dev* 2008;**45**:479–87.
- 151 Douglas DJ, Schoene RB. End-tidal partial pressure of carbon dioxide and acute mountain sickness in the first 24 hours upon ascent to Cusco Peru (3326 meters). *Wilderness Environ Med* 2010;**21**:109–13. doi:10.1016/j.wem.2010.01.003
- 152 Dubowitz G, Peacock AJ. Pulmonary artery pressure in healthy subjects at 4250 m measured by Doppler echocardiography. *Wilderness Environ Med* 2007;**18**:305–11. doi:10.1580/07-WEME-OR-094R1.1
- 153 Honigman B, Read M, Lezotte D, *et al.* Sea-level physical activity and acute mountain sickness at moderate altitude. *West J Med* 1995;**163**:117–21.
- 154 Jafarian S, Gorouhi F, Taghva A, *et al.* High-altitude sleep disturbance: results of the Groningen Sleep Quality Questionnaire survey. *Sleep Med* 2008;**9**:446–9. doi:10.1016/j.sleep.2007.06.017
- 155 Jafarian S, Gorouhi F, Lotfi J. Reverse association between high-altitude headache and nasal congestion. *Cephalalgia Int J Headache* 2007;**27**:899–903. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01351.x
- 156 Kao W-F, Kuo C-C, Hsu T-F, *et al.* Acute mountain sickness in Jade Mountain climbers of Taiwan. *Aviat Space Environ Med* 2002;**73**:359–62.
- 157 Maggiorini M, Müller A, Hofstetter D, *et al.* Assessment of acute mountain sickness by different score protocols in the Swiss Alps. *Aviat Space Environ Med* 1998;**69**:1186–92.
- 158 Mairer K, Wille M, Burtscher M. The prevalence of and risk factors for acute mountain sickness in the Eastern and Western Alps. *High Alt Med Biol* 2010;**11**:343–8. doi:10.1089/ham.2010.1039
- 159 Murdoch DR, Curry C. Acute mountain sickness in the Southern Alps of New Zealand. *N Z Med J* 1998;**111**:168–9.
- 160 Murdoch DR. Symptoms of infection and altitude illness among hikers in the Mount Everest region of Nepal. *Aviat Space Environ Med* 1995;**66**:148–51.

- 161 Newcomb L, Sherpa C, Nickol A, *et al.* A comparison of the incidence and understanding of altitude illness between porters and trekkers in the Solu Khumbu Region of Nepal. *Wilderness Environ Med* 2011;**22**:197–201. doi:10.1016/j.wem.2011.06.001
- 162 Pesce C, Leal C, Pinto H, *et al.* Determinants of acute mountain sickness and success on Mount Aconcagua (6962 m). *High Alt Med Biol* 2005;**6**:158–66. doi:10.1089/ham.2005.6.158
- 163 Pradhan S, Yadav S, Neupane P, *et al.* Acute mountain sickness in children at 4380 meters in the Himalayas. *Wilderness Environ Med* 2009;**20**:359–63. doi:10.1580/1080-6032-020.004.0359
- 164 Ren Y, Fu Z, Shen W, *et al.* Incidence of high altitude illnesses among unacclimatized persons who acutely ascended to Tibet. *High Alt Med Biol* 2010;**11**:39–42. doi:10.1089/ham.2009.1049
- 165 Roeggla G, Roeggla M, Podolsky A, *et al.* How can acute mountain sickness be quantified at moderate altitude? *J R Soc Med* 1996;**89**:141–3.
- 166 Röggl G, Wagner A, Röggl M. Is the incidence of acute mountain sickness (AMS) at medium altitude in the Austrian Alps influenced by the height of home residence of the alpinist? *Acta Med Hung* 1992;**49**:233–8.
- 167 Salazar H, Swanson J, Mozo K, *et al.* Acute mountain sickness impact among travelers to Cusco, Peru. *J Travel Med* 2012;**19**:220–5. doi:10.1111/j.1708-8305.2012.00606.x
- 168 Vardy J, Vardy J, Judge K. Acute mountain sickness and ascent rates in trekkers above 2500 m in the Nepali Himalaya. *Aviat Space Environ Med* 2006;**77**:742–4.
- 169 Wagner DR, Teramoto M, Knott JR, *et al.* Comparison of scoring systems for assessment of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2012;**13**:245–51. doi:10.1089/ham.2012.1030
- 170 Wagner DR, Fargo JD, Parker D, *et al.* Variables contributing to acute mountain sickness on the summit of Mt Whitney. *Wilderness Environ Med* 2006;**17**:221–8.
- 171 Wang S-H, Chen Y-C, Kao W-F, *et al.* Epidemiology of acute mountain sickness on Jade Mountain, Taiwan: an annual prospective observational study. *High Alt Med Biol* 2010;**11**:43–9. doi:10.1089/ham.2009.1063
- 172 Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med* 2013;**368**:2294–302. doi:10.1056/NEJMc1214870
- 173 Kayser B, Dumont L, Lysakowski C, *et al.* Reappraisal of acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis. *High Alt Med Biol* 2012;**13**:82–92. doi:10.1089/ham.2011.1084
- 174 Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;**173**:133–8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.019
- 175 MacInnis MJ, Koehle MS, Rupert JL. Evidence for a genetic basis for altitude illness: 2010 update. *High Alt Med Biol* 2010;**11**:349–68. doi:10.1089/ham.2010.1030
- 176 Beidleman BA, Fulco CS, Muza SR, *et al.* Effect of six days of staging on physiologic adjustments and acute mountain sickness during ascent to 4300 meters. *High Alt Med Biol* 2009;**10**:253–60. doi:10.1089/ham.2009.1004
- 177 Imray C, Wright A, Subudhi A, *et al.* Acute mountain sickness: pathophysiology,

- prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;**52**:467–84. doi:10.1016/j.pcad.2010.02.003
- 178 Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet* 2003;**361**:1967–74. doi:10.1016/S0140-6736(03)13591-X
- 179 Roach R, Kayser B. Measuring mountain maladies. *High Alt Med Biol* 2007;**8**:171–2. doi:10.1089/ham.2007.8301
- 180 Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, *et al.* Validation of a shortened electronic version of the environmental symptoms questionnaire. *High Alt Med Biol* 2007;**8**:192–9. doi:10.1089/ham.2007.1016
- 181 Kayser B, Aliverti A, Pellegrino R, *et al.* Comparison of a visual analogue scale and Lake Louise symptom scores for acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2010;**11**:69–72. doi:10.1089/ham.2009.1046
- 182 Chen GZ, Qin J, Yu J, *et al.* Incidence of acute mountain sickness in young adults at 3200 meters: comparison of the Lake Louise Scoring and Chinese Scoring Systems. *Genet Mol Res GMR* 2013;**12**:6790–801. doi:10.4238/2013.December.16.5
- 183 Saturni S, Bellini F, Braido F, *et al.* Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;**27**:129–38. doi:10.1016/j.pupt.2014.01.005
- 184 Bonell C, Oakley A, Hargreaves J, *et al.* Assessment of generalisability in trials of health interventions: suggested framework and systematic review. *BMJ* 2006;**333**:346–9. doi:10.1136/bmj.333.7563.346
- 185 McDevitt M, McIntosh SE, Rodway G, *et al.* Risk determinants of acute mountain sickness in trekkers in the Nepali Himalaya: a 24-year follow-up. *Wilderness Environ Med* 2014;**25**:152–9. doi:10.1016/j.wem.2013.12.027