



HAL
open science

Effets ventilatoire et cardiaque de l'hyperventilation volontaire. Etude chez les volontaires sains et les patients souffrant du trouble panique

Tudor Besleaga

► **To cite this version:**

Tudor Besleaga. Effets ventilatoire et cardiaque de l'hyperventilation volontaire. Etude chez les volontaires sains et les patients souffrant du trouble panique. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENS025 . tel-00648429

HAL Id: tel-00648429

<https://theses.hal.science/tel-00648429>

Submitted on 5 Dec 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **MODELES, METHODES ET ALGORITHMES POUR LA BIOLOGIE, LA SANTE ET L'ENVIRONNEMENT**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Tudor BESLEAGA

Thèse dirigée par **Pascale CALABRESE** et
codirigée par **Victor VOVC** et **Ion MOLDOVANU**

préparée au sein du **Laboratoire TIMC-IMAG** équipe **PRETA**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

EFFETS VENTILATOIRE ET CARDIAQUE DE L'HYPERVENTILATION VOLONTAIRE- ETUDE CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS ET LES PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLE PANIQUE

Thèse soutenue publiquement le **19 octobre 2011**,
devant le jury composé de :

M. Jean-Paul VIALE

Professeur - Praticien Hospitalier, Hôpital Croix Rousse, Lyon, Président

Mme. Aurelia CRIVOI

Professeur de l'Université d'Etat de Moldova, Chisinau, Rapporteur

M. Christian STRAUS

Maître de conférence – Praticien Hospitalier, Groupe hospitalier Pitié Salpetrière Paris 13ème, Rapporteur

M. Pierre BACONNIER

Professeur de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, Membre invité

Mme. Stela ODOBESCU

Maître de conférence – Praticien Hospitalier, Institut de Neurologie et Neurochirurgie de Moldova, Membre invité



Remerciements

Mes premiers remerciements vont à Madame P. Calabrese, mon directeur de thèse pour sa patience, son travail énorme, ainsi que pour l'aide accordé tout au long de travail.

Et surtout je remercie Madame G. Benchetrit pour sa contribution dans l'initiation aux recherches en France, les conseils concernant l'enregistrement et l'analyse des données.

Je me dois de remercier Monsieur P. Baconnier pour tous les conseils très précieux et absolument nécessaires concernant l'analyse et l'appréciation des données.

Je remercie mes codirecteurs moldaves Messieurs V. Vovc et I. Moldovanu pour leur contribution dans l'organisation de recherche en Moldavie.

Je me dois de remercier les membres de mon jury pour avoir accepté ce rôle ainsi que pour le temps consacré au jugement de mon travail, ainsi que leur présence à la soutenance.

Je veux aussi adresser mes remerciements aux membres de laboratoire pour leur aide et l'atmosphère amicale.

Je veux remercier tous nos sujets pour avoir bien voulu nous consacrer leur temps, ainsi que pour leurs efforts pour suivre les protocoles expérimentaux.

Je remercie ma mère de m'avoir soutenu, pour son amour nécessaire pour tout ce que je fais.

Je remercie ma femme pour son amour ainsi que pour sa compréhension et sa patience.

Table de Matières

Liste des abréviations.....	11
1. INTRODUCTION.....	12
1.1 Ventilation et son contrôle au cours du test d'hyperventilation volontaire.....	13
1.1.1 Diversité des patterns ventilatoires et personnalité ventilatoire.....	13
1.1.2 Variabilité du pattern respiratoire.....	16
1.1.3 Modulation volontaire et comportementale du contrôle de la ventilation	18
1.1.4 Structures cérébrales impliquées dans le contrôle volontaire et comportemental.....	19
1.1.5 Le test d'hyperventilation volontaire.....	20
1.1.6 Variations physiologiques pendant l'hyperventilation.....	21
1.1.7 Les effets de l'hyperventilation volontaire sur les variables ventilatoires.....	23
1.1.8 Objectifs et études réalisées.....	24
1.2 Variabilité du rythme cardiaque au cours du test d'hyperventilation volontaire.....	26
1.2.1 La variabilité cardiaque d'origine respiratoire, mécanismes physiologiques.....	26
1.2.2 Les composantes du spectre de la période cardiaque.....	28
1.2.3 Influences du mode ventilatoire, de la teneur en CO ₂ , de l'hyperventilation sur la variabilité du rythme cardiaque.....	29
1.2.4 Objectifs et études réalisées.....	30
1.3 Mode ventilatoire et variabilité du rythme cardiaque au cours du test d'hyperventilation volontaire chez les patients atteints de trouble panique. Retentissements psychophysiologiques de l'anxiété.	31
1.3.1 Relation entre caractéristiques ventilatoires et anxiété et retentissements psychophysiologiques de l'anxiété.....	31
1.3.1.1 Influences de l'anxiété sur les caractéristiques ventilatoires.....	31

1.3.1.2 Influences du mode ventilatoire sur l'anxiété ETAT et sur la réponse autonome.....	31
1.3.1.3 Anxiété et sensation de dyspnée.....	31
1.3.1.4 Somatisation de l'anxiété.....	32
1.3.1.5 Comportement respiratoire.....	32
1.3.2 Trouble panique et syndrome d'hyperventilation.....	33
1.3.2.1 Le concept cognitif.....	35
1.3.2.2 Hypersensibilité du système d'alarme de suffocation.....	35
1.3.2.3 Trouble panique- certains aspects biologiques.....	36
1.3.2.4 Rôle de l'hyperventilation dans le développement du trouble panique.....	37
1.3.2.5 Sous-groupe « respiratoire » des patients souffrant de trouble panique.....	38
1.3.2.6 Genèse des symptômes produits par l'hyperventilation.....	39
1.3.2.7 Pattern respiratoire chez les patients souffrant de trouble panique.....	40
1.3.2.8 L'arythmie sinusale d'origine respiratoire chez les patients souffrant de trouble panique.....	42
1.3.3 Objectifs et études réalisées.....	42
2. METHODES.....	43
2.1 Les Enregistrements.....	43
2.1.1 Enregistrements effectués au Laboratoire PRETA (étude I).....	43
2.1.1.1 Dispositif de mesure.....	43
2.1.1.2 Principe des appareils de mesure et leur étalonnage.....	43
2.1.1.2.1 Le pneumotachographe de Fleisch et les jauges de contrainte.....	43
2.1.1.2.2 Le pléthysmographe à variation d'inductance respiratoire.....	44
Etalonnage de plethysmographe à variation d'inductance.....	45
2.1.1.2.3 Le capnographe.....	47
2.1.1.2.4 Le tensiomètre.....	48

2.1.1.3 Sujets et Protocoles expérimentaux.....	48
Protocole n°1 : Test d'hyperventilation à la fréquence de repos (THV)	48
Protocole n°2 : Test d'hyperventilation volontaire à la fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute- THV20.....	50
Enregistrements répétés.....	50
Protocole n°3: Tests d'hyperventilation volontaire enregistrés sans masque...	51
2.1.2 Enregistrements effectués à l'UEMPh (étude II)	52
2.1.2.1 Dispositif de mesure et tests.....	52
2.1.2.1.1 Le pneumotachographe.....	52
2.1.2.1.2 La pression artérielle.....	53
2.1.2.1.3 Les tests psychologiques et psychophysiologiques.....	53
a) Inventaire d'Anxiété Etat –Trait de Spielberger.....	53
b) Profil Végétatif.....	54
c) Questionnaire Nijmegen.....	55
d) Inventaire de Stress (Holmes – Rahe)	55
e) Inventaire de dépression (Beck)	56
2.1.2.2 Sujets et protocoles expérimentaux.....	56
Protocole n°4 Test d'hyperventilation volontaire à la fréquence ventilatoire de repos.....	56
Le protocole n°5 : Test d'hyperventilation à la fréquence respiratoire de 20 respirations par minute.....	59
2.1.3 Ethique.....	60
2.1.3.1 Enregistrements effectués au Laboratoire PRETA (étude I)	60
2.1.3.2 Enregistrements effectués à l'UEMPh (étude II)	60
2.2 Traitement des signaux.....	61
2.2.1 Le signal débit.....	61
2.2.1.1 Découpage cycle par cycle du signal débit.....	61

2.2.1.2	Quantification de la Forme du Cycle Débit (Aster)	62
2.2.1.3	Représentation de la Forme du Volume des Cycles (Triad)	63
2.2.2	Les signaux du pléthysmographe à variation d'inductance.....	64
2.2.2.1	Découpage cycle par cycle des signaux thorax et abdomen.	64
2.2.2.2	La reconstitution du débit à partir des signaux du thorax et abdomen.....	64
2.2.3	Le signal CO₂.....	65
2.2.4	Les caractéristiques ventilatoires.....	65
2.2.5	Le signal ECG.....	66
2.2.5.1	Détermination du rythme cardiaque à partir du signal ECG.....	66
2.2.5.2	Spectre de la fréquence cardiaque.....	66
2.3	Analyses Statistiques.....	68
2.3.1	Analyse statistique classique.....	68
2.3.1.1	Comparaisons appariées.....	68
2.3.1.2	Comparaisons non appariées.....	68
2.3.1.3	Corrélations des rangs.....	68
2.3.1.4	Analyse de variance.....	69
2.3.2	Variations des distances entre ASTERS et TRIADS.....	70
2.3.2.1	Distances de Mahalanobis.....	70
2.3.2.2	Analyse de variance.....	70
2.3.2.3	Test de similarité.....	70
3.	RESULTATS.....	73
3.1	Les recherches effectuées au Laboratoire PRETA (étude I)	73
3.1.1	Les variations des caractéristiques ventilatoires	73
3.1.1.1	Caractéristiques ventilatoires pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de repos.....	73

3.1.1.2	Caractéristiques ventilatoires pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute.....	78
3.1.1.3	Comparaisons des caractéristiques ventilatoires entre les deux tests d'hyperventilation THV et THV20.....	84
3.1.1.4	Comparaisons des caractéristiques ventilatoires obtenues au cours des enregistrements répétés.....	85
3.1.1.5	Comparaison des débits obtenus à partir des signaux du thorax et de l'abdomen (PIR) et du pneumotachographe.....	87
3.1.1.6	Enregistrements sans masque.....	93
3.1.1.7	Test de similarité sur les variables multivariées (Aster et Triad)	96
3.1.2	Variabilité du rythme cardiaque.....	100
3.1.2.1	Caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de repos	100
3.1.2.2	Caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute.....	104
3.1.2.3	Comparaisons entre périodes des tests THV et THV20.....	107
3.1.2.4	Enregistrements répétés.....	109
3.1.2.5	Pression artérielle au cours des tests d'hyperventilation.....	112
3.2	Les recherches effectuées à l'UEMPh (étude II)	115
3.2.1	Variables ventilatoires pendant les tests d'hyperventilation chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique.....	115
3.2.1.1	Test d'hyperventilation à la fréquence de repos.....	115
3.2.1.2	Test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute.....	119
3.2.2	Formes du débit ventilatoire et du volume au cours des tests d'hyperventilation volontaire.....	122
3.2.2.1	Distances des ASTERS et TRIADS entre le repos et les périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de repos.....	122

3.2.2.2 Distances des ASTERS et des TRIADS entre le repos et les périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute.....	123
3.2.2.3 Test de similarité entre patterns des différentes périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de repos chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique.....	125
3.2.2.4 Test de similarité entre patterns des différentes périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique.....	126
3.2.2.5 Test de similarité entre les mêmes périodes des deux tests d'hyperventilation (protocole n°4 et 5)	127
3.2.3 Variabilité du rythme cardiaque pendant les tests d'hyperventilation chez les sujets sains et les patients présentant le trouble panique	128
3.2.3.1 Caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence ventilatoire de repos.....	128
3.2.3.2 Caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute.....	131
3.2.4 Pression artérielle et tests d'hyperventilation volontaire.....	134
3.2.4.1 Test d'hyperventilation à la fréquence de repos.....	134
3.2.4.2 Test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute	134
3.2.5 Relation entre caractéristiques ventilatoires et psychophysiologiques chez les sujets sains et les patients atteints du trouble panique	136
3.2.5.1 Niveaux d'anxiété ETAT et d'anxiété TRAIT (Spielbergher)	136
3.2.5.2 Relation entre anxiété et variables ventilatoires au début de la récupération après l'HV.....	137
3.2.5.3 Anxiété et caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque.....	139
3.2.5.4 Niveaux de dépression (Beck) chez les sujets sains et chez les patients souffrant de trouble panique.....	141
3.2.5.5 Relation entre anxiété et niveau de dépression.....	142
3.2.5.6 Niveaux du stress (Holmes)	143

3.2.5.7 Symptômes des troubles végétatifs estimés par le Profil Végétatif chez les sujets sains et chez les patients souffrant de trouble panique.....	144
3.2.5.8 Relation entre anxiété et symptômes des troubles végétatifs.....	145
3.2.5.9 Symptômes provoqués par l'hyperventilation volontaire chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique.....	147
3.2.5.10 Relation entre niveau d'anxiété TRAIT et symptômes dus à l'hyperventilation.....	148
4 DISCUSSION.....	150
4.1 Pourquoi l'étude des effets d'hyperventilation volontaire?	150
4.2 Méthodologie	150
4.2.1 Conditions expérimentales.....	150
4.2.2 Instrumentations et analyse des données.....	152
4.2.3 Reconstruction du débit à partir des signaux du thorax et de l'abdomen.....	153
4.2.4 Traitement de l'Arythmie Sinusale d'origine Respiratoire (ASR)	153
4.3 Effets des tests d'hyperventilation volontaire sur la ventilation	156
4.3.1 Personnalité ventilatoire.....	156
4.3.1.1 Personnalité ventilatoire pour les protocoles n°1 & 2.....	156
4.3.1.2 Personnalité ventilatoire pour les protocoles n°4 & 5.....	159
4.3.2 Caractéristiques ventilatoires pendant la récupération après l'hyperventilation volontaire chez les sujets sains (protocoles n°1 & 2).....	159
4.3.3 Caractéristiques ventilatoires chez les sujets souffrant de trouble panique.....	160
4.3.3.1 Hyperventilation volontaire.....	161
4.3.3.2 Récupération après l'hyperventilation volontaire.....	161
4.4 Variabilité du rythme cardiaque et pression artérielle au cours des tests d'hyperventilation volontaire.....	163
4.4.1 Chez les sujets sains (protocoles n°1 & 2)	163
4.4.1.1 Pendant les périodes d'hyperventilation.....	163
4.4.1.2 Pendant les périodes de récupération après l'hyperventilation	164
4.4.2 Au cours des enregistrements répétés.....	166

4.4.3 Chez les sujets souffrant de trouble panique (protocoles n°4 & 5)	166
4.4.3.1 Le test d'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos.....	166
4.4.3.2 Le test d'hyperventilation volontaire à la fréquence de 20 cycles par minute	167
4.5 Relations entre les changements affectifs, végétatifs et ventilatoires. Retentissements psychophysiologiques de l'anxiété.....	167
4.5.1 Les indices psychologiques des sujets souffrant de trouble panique.....	168
4.5.2 Relation entre anxiété et variabilité du rythme cardiaque.....	169
4.5.3 Les symptômes dus à l'hyperventilation volontaire	170
4.5.4 Relation entre anxiété, changements végétatifs et ventilatoire.....	171
CONCLUSION.....	173
Publications.....	175
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	177
Annexe I Avis favorable du CPP.....	197
Annexe II Autorisation d'un lieu de recherches biomédicales.....	198

Liste des abréviations

TP	Trouble panique
AP	Attaque de panique
SHV	Syndrome d'hyperventilation
HV	Hyperventilation volontaire
THV	le test d'hyperventilation volontaire à la fréquence respiratoire de repos
THV20	le test d'hyperventilation volontaire à la fréquence respiratoire de 20 /min
Vt	le volume courant
Ttot	la durée du cycle respiratoire
Ti	la durée inspiratoire
Te	la durée expiratoire
Tt/Ttot	le rapport de la durée inspiratoire dans le cycle respiratoire
Vt/Ti	le débit inspiratoire moyen
Ve	la ventilation minute
FR	la fréquence respiratoire
F_{ET}CO₂	le pourcentage de CO₂ en fin d'expiration
P_{ET}CO₂	la pression de CO₂ en fin d'expiration
PO₂ et PCO₂	les pressions partielles d'O₂ et de CO₂
PAO₂ et PACO₂	les pression d'O₂ et de CO₂ du sang artériel
ASR	l'arythmie sinusale d'origine respiratoire
PT	la puissance du spectre de fréquences de rythme cardiaque
VLF	la composante des fréquences très basses
VLFn	la composante normalisée des fréquences très basses
LF	la composante des fréquences basses
LFn	la composante normalisée des fréquences basses
HF	la composante des fréquences élevées
HFn	la composante normalisée des fréquences élevées
RCF	les fréquences centrées autour de la fréquence respiratoire
PC	la période cardiaque moyenne
PV	Profil végétatif
AE	le niveau d'anxiété état – au moment donné
AT	anxiété trait – le niveau constant d'anxiété

1. INTRODUCTION

L'activation des structures anxiogènes pendant les attaques de panique implique des changements autonomes, ventilatoires, comportementaux. L'hyperventilation volontaire est une provocation simple qui peut aussi produire des changements végétatifs ou même induire des attaques de panique dans certains cas. Nous avons fait le choix de cette stimulation, non pour produire des attaques de panique, mais pour étudier les changements ventilatoires et autonomes produits par une hyperventilation légère.

Les deux premières parties du travail concernent donc l'étude de la ventilation (1) et de la variabilité du rythme cardiaque (2) produits pendant les tests d'hyperventilation volontaire, l'un comprenant une hyperventilation volontaire à la fréquence de repos et l'autre à la fréquence de 20 cycles par minute. Cette étude a été menée sur les sujets sains dans le laboratoire PRETA- TIMC (faculté de Médecine, Université Grenoble 1). L'étude des particularités ventilatoires, de la variabilité du rythme cardiaque pendant les tests d'hyperventilation, ainsi que certains traits psychologiques et psychophysiologiques chez les sujets souffrants de trouble panique par rapport aux témoins est décrite dans la troisième partie de travail (3). Cette recherche a été réalisée dans laboratoire du département Physiologie et Biophysique de l'Université de Médecine et Pharmacie de Moldavie.

(1) L'étude de la dynamique des variables ventilatoires « classiques » et des leurs coefficients de variation pendant les différentes périodes du test d'hyperventilation ainsi que l'étude de l'individualité ventilatoire, a été effectuée dans le but d'étudier les retentissements de mécanisme automatique- métabolique et les influences supra pontique du contrôle respiratoire. Le port du masque produit des changements respiratoires. La pléthysmographie respiratoire à variation d'inductance (PIR) est une méthode non-invasive d'enregistrement de la ventilation et afin de vérifier si la mesure était fiable au cours de l'hyperventilation volontaire, nous avons comparé les signaux mesurés par pneumotachographie et par PIR au cours des périodes des tests d'hyperventilation volontaire.

(2) La variabilité du rythme cardiaque reflète l'influence du système nerveux végétatif sur le nœud sinusal, en même temps cette variabilité est influencée par les variables ventilatoires : fréquence respiratoire et volumes courants. Nous avons étudié la période cardiaque et ses coefficients de variation, ainsi que les composantes du spectre de la période cardiaque pendant les différentes périodes des tests d'hyperventilation (à la fréquence de repos et à la fréquence de 20 cycles par minute).

(3) La troisième partie de notre recherche a été effectuée sur les sujets souffrant de trouble panique et les sujets sains constituant le groupe témoin. L'objectif était de comparer les caractéristiques ventilatoires « classiques » pendant les périodes des tests d'hyperventilation (à la fréquence de repos et à la fréquence de 20 cycles par minute) pour chaque groupe ainsi qu'entre les deux groupes. La forme du cycle ventilatoire et du triplet V_t , T_i , T_e pendant les périodes de test d'hyperventilation ont aussi été étudiés.

Afin de comparer les indices végétatifs des deux groupes (témoin et pathologique), nous avons étudié la variabilité du rythme cardiaque. Les caractéristiques psychologiques et psychophysiologiques des deux groupes: anxiété, dépression, symptômes produits par l'hyperventilation volontaire et symptômes fonctionnels quotidiens, ont été comparées. Les variables ventilatoires, la variabilité du rythme cardiaque et les caractéristiques psychologiques et psychophysiologiques ont été comparées entre les sujets plus anxieux et les autres sujets, afin d'apprécier les retentissements de l'anxiété individuelle sur les variables physiologiques étudiées.

1.1 Ventilation et son contrôle au cours du test d'hyperventilation volontaire

1.1.1 Diversité des patterns ventilatoires et personnalité ventilatoire

On a mentionné depuis longtemps la diversité des variables ventilatoires au repos. Les premières données concernant la fréquence ventilatoire au repos ont été publiées par Quetelet (1842) (il a étudié 300 sujets) et Hutchinson (1714 sujets) (1850). Ces études ont montré une diversité impressionnante de la fréquence ventilatoire allant de 6 à 31 cycles par minute. Les durées des temps inspiratoire (T_i) et expiratoire (T_e) sont un autre témoin de la diversité ventilatoire, quelque soit la durée du cycle ventilatoire (T_{tot}) des combinaisons différentes de T_i et T_e sont possibles, mais dans tous les cas T_i est inférieur à T_e . Dejourn (1961) a mentionné la diversité des volumes ventilatoires (V_t) au repos : de 442 à 1549 ml, il faut toutefois souligner l'importance du port du masque, qui peut influencer les variables ventilatoires. Cependant, le port du masque affecte seulement les valeurs absolues, mais pas la diversité des variables (Benchetrit, 2000). Benchetrit et coll. (1989) ont montré que pour étudier les différences de la ventilation au repos, la comparaison de l'ensemble des variables trivariées : V_t , T_i et T_e est plus utile que la comparaison des variables seules V_t , T_i , T_e , T_i/T_{tot} ou V_t .

Avec toutes les variations et les changements de la ventilation, chaque personne possède un pattern ventilatoire particulier. Ces caractéristiques peuvent être reproduites dans les mêmes conditions. L'individualité et la reproductibilité des modes ventilatoires au repos ont été rapportées par Proctor et Hardy (1949), Morow et Vosten (1953). En étudiant la diversité de la ventilation entre les individus Dejourné et coll. (1961) a proposé le concept d'une « personnalité ventilatoire » propre à chaque individu : « Un même débit ventilatoire total ou alvéolaire peut-être réalisé par une infinité de combinaisons du volume courant V_t et de la fréquence ventilatoire. Chaque sujet possède sa propre combinaison $f_R \cdot V_t$ et, de plus, des mouvements respiratoires qui lui sont propres. En réalité, tout sujet est doué d'une certaine personnalité ventilatoire.»

Shea et coll. (1987) ont fait une étude de la reproductibilité à court terme du mode ventilatoire. Quatre enregistrements ont été effectués sur deux jours sur des sujets sains au repos en l'absence d'influx sensoriels auditifs ou visuels et sans endormissement. La ventilation a été mesurée avec un pléthysmographe à variation d'inductance pour éviter l'effet du port du masque sur le mode ventilatoire. Les auteurs ont noté une variabilité des variables respiratoires chez les individus : la fréquence respiratoire variait de 10 à 21 / min, volume courant – 0,24 à 0,61 l, la ventilation 4,2 – 8,2 l/min. $P_{ET}CO_2$ variait de 29 à 42 mm Hg. Cette étude a confirmé que les individus tendent à respirer de la même façon et au même niveau de ventilation, lorsqu'ils sont placés dans des conditions identiques.

Lafortuna et coll. (1984) ont utilisé une méthode d'analyse harmonique pour étudier la forme du débit à l'inspiration dans le cadre d'effort musculaire. Et plus tard, l'analyse harmonique de la forme du débit, non seulement pour l'inspiration, mais pour tout le cycle respiratoire a été proposée (Bachy et coll., 1986). Le signal de débit est décomposé en harmoniques. Les 4 premiers harmoniques donnent une description satisfaisante de la forme portant plus de 95 % de la puissance de signal. Les coefficients dérivés des phases et amplitudes de ces harmoniques permettent de quantifier la forme du débit. La quantification de la forme donne 8 variables. L'ensemble des 8 variables permet d'effectuer la comparaison statistique des formes. Le volume courant (V_t), le temps d'inspiration (T_i) et le temps d'expiration (T_e) peuvent constituer une unité trivariée. Les tests statistiques multivariés sont utilisés pour quantifier la similarité des formes de débit (8 variables) et des triades (3 variables : V_t , T_i , T_e). Cette méthode permet de comparer la forme des débits entre individus et chez un même individu. En utilisant cette méthode, Benchetrit et coll. (1989) ont effectué des études répétées du débit respiratoire dans des conditions analogues et ont montré qu'il existe une conservation à long terme de la forme du débit pour chaque individu. Les

différences éventuelles de la forme de débit d'un individu sont moindres que les différences entre deux individus pris par hasard dans la même population. L'étude de la forme de débit par l'analyse harmonique et l'étude des variables respiratoires trivariées ont montré une tendance des cycles respiratoires à être conservés en dépit de modifications de la masse corporelle ou d'habitudes tabagiques. L'utilisation de l'analyse harmonique de la forme du débit respiratoire précédemment décrite a permis de confirmer la notion d'individualité de la ventilation.

Shea et coll. (1989) ont fait l'étude du mode ventilatoire chez les jumeaux homozygotes. L'analyse des données a montré la tendance à respirer de façon identique au repos. Les jumeaux homozygotes partagent les mêmes caractéristiques du contrôle de la ventilation— même chémosensibilité au CO₂, même dimension des voies aériennes et aussi les mêmes conditions d'éducation.

Les influences centrales, comportementales sont minimales au cours du sommeil lent. Shea et coll. (1990) ont enregistré la ventilation au cours du stade IV du sommeil, par un Pléthysmographe par inductance respiratoire. Leur étude a montré une variabilité entre les individus : la fréquence respiratoire a varié de 11,5 à 23,1 cycles par minute et le volume courant de 212 à 698 ml. L'étude a montré la reproductibilité des résultats et une corrélation étroite entre les valeurs enregistrées au cours du sommeil et à l'éveil. La persistance de la personnalité ventilatoire au cours du stade IV du sommeil indique probablement qu'il existe des différences individuelles dans la production du rythme respiratoire en l'absence d'influences du prosencéphale.

Des facteurs multiples déterminent les valeurs des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés : le sexe et l'âge, la taille et la masse corporelle, le rapport entre la longueur du tronc et la taille et les dimensions thoraciques, les différences concernant la masse grasse libre et la pression que les muscles respiratoires sont capable de produire, le tabagisme et les antécédents de pathologie respiratoire etc. Les facteurs influençant la ventilation opèrent souvent ensemble. Les valeurs de la capacité vitale forcée, par exemple sont déterminés par : le sexe - 30%, l'âge -8%, la taille -20%, l'ethnie -10%, le poids -2%, les facteurs techniques- 3% et les 27% restant par le tabagisme, les antécédents de pathologie respiratoire etc. (Becklake, 1986). Mais en ce qui concerne le mode individuel, les sujets avec le même mode ventilatoire peuvent avoir des caractéristiques morphologiques très différentes et les sujets avec des caractéristiques morphologiques proches, des modes ventilatoires très différents (Benchetrit et coll., 1987 ; 1989)

1.1.2 Variabilité du pattern respiratoire

Une instabilité modérée de la ventilation de repos chez les sujets sains est expliquée par des variations subtiles des mécanismes de contrôle respiratoire produites par des changements métaboliques transitoires comme ceux générés par les émotions, les pensées (Bruce et Daubenspeck, 1995). Il y a un grand nombre des projections corticales et sous corticales vers les centres respiratoires et donc même une pensée ou un événement stressant peut modifier le pattern respiratoire. Les réponses ventilatoires produites par les changements de PaCO₂ déterminent une partie importante de la variabilité ventilatoire lors le repos (Modarreszadeh et Bruce, 1994).

L'analyse cycle par cycle de la ventilation enregistrée au repos montre des fluctuations des variables respiratoires. Cette variabilité non aléatoire peut être expliquée soit par l'instabilité au niveau de la boucle de rétro-contrôle chimique soit par le mécanisme neuronale centrale (Benchetrit, 2000 ; Van den Aardweg et Karemaker, 2002).

Les études de la ventilation au repos ont montré des liaisons entre les durées du cycle et le volume courant. Les variations de volume courant ne produisent pas des changements de la ventilation pulmonaire et alvéolaire car les élévations de volume courant sont accompagnées d'une croissance de la durée du cycle respiratoire. On observe une corrélation positive entre les volumes courants et les temps d'inspiration (Bradley, 1977). Ces oscillations volumiques sont d'habitude régulières avec une période de 3-4 cycles respiratoires (Pribean, 1963). La conservation de Vt/Ti et de Ti/Tt a été observée aussi pendant la ventilation au repos (Bradley, 1977 ; Newson Davis et Stagg, 1975 ; Guthrie et coll., 1980).

Les études des séries temporelles ont confirmé le caractère non aléatoire de la variabilité respiratoire ainsi qu'une auto corrélation positive entre X_n et X_{n-1} , X_n étant le terme générique des séries de variables ventilatoires de temps ou de volume. (Benchetrit et Pham Dihn, 1974 ; Gallego et coll., 1985 ; Bolton et Marsh, 1984 ; Busso et coll., 1996). Le model autorégressif proposé est $(X_n - X) = a (X_{n-1} - X) + \varepsilon_n$, ou X est la valeur moyenne des séries, a – constante et ε – perturbation (Benchetrit, 2000).

Yergani et coll. (2002) ont montré une dynamique non linéaire des séries temporelles des volumes courants, en déterminant l'entropie approximative et le plus grand exposant de Lapunov chez les sujets sains et patients souffrant de trouble panique. Wysocki et coll., (2006) ont étudié le comportement chaotique de la ventilation, en appliquant la technique de titration de bruit. Le caractère complexe et chaotique de la ventilation chez les sujets sains est confirmé par l'étude de Fiamma et coll. (2007) en normo-, hypo- et hypercapnie. Les

variables ventilatoires variaient plus amplement mais de manière plus régulière et prédictible dans l'hypocapnie par rapport aux autres conditions. L'hypercapnie, par contre diminuait la variabilité, en augmentant la complexité. Dans les conditions de normo- et hypercapnie les structures bulbo pontines déterminent la dynamique non linéaire des variations ventilatoires. Les auteurs supposent que les influences comportementales peuvent être impliquées aussi dans le caractère chaotique de la ventilation, car l'aspect aléatoire diminué persistait lors l'hypocapnie.

Un autre exemple des changements volumiques est présenté par les ventilations profondes - soupirs. Leurs volumes courants sont de 2,5 à 3 fois plus élevés que les volumes ordinaires. Les soupirs sont enregistrés avec une fréquence de 9 à 10 par heure et sont accompagnés d'une augmentation de T_{tot} et suivis par une diminution de la fréquence ventilatoire, sans changement de la ventilation alvéolaire chez les sujets sains (Bendixen et coll., 1964). Ces soupirs sont importants pour maintenir des volumes pulmonaires normaux. En effet, si ces inspirations profondes disparaissent, les volumes pulmonaires diminuent parce que la compliance est réduite. On observe une réduction de la compliance et de l'oxygénation chez les patients ventilés par un volume courant invariable pendant l'anesthésie générale. L'apport de quelques ventilations à des volumes plus élevés, peut permettre de normaliser la situation (Bendixen et coll., 1963 ; 1964). Les impulsions qui viennent des mécanorécepteurs des poumons et, des voies respiratoires sont propagées par les fibres du nerf vague vers les neurones du thalamus et du mésencéphale. Ces informations peuvent modifier la sensation de dyspnée en fonction des volumes courants (Manning et coll., 1992 ; Gilman et Banzett, 2009). Evans et coll. (2002) ont confirmé que les volumes respiratoires réduits, même sans l'augmentation de la $PaCO_2$ produisaient des sensations de dyspnée. Les auteurs ont déterminé une activation des structures limbiques et paralimbiques lors de sensations de dyspnée.

La présence de soupirs permet donc d'augmenter la compliance pulmonaire et de réduire la sensation subjective de dyspnée. Vlemincx et coll. (2010) ont établi un lien entre soupirs et variabilité respiratoire : les variations des variables ventilatoires deviennent plus aléatoires avant le soupir, tandis que la variabilité respiratoire non aléatoire augmente après le soupir.

1.1.3 Modulation volontaire et comportementale du contrôle de la ventilation

Les mécanismes volontaires et comportementaux de régulation de la ventilation sont en interaction avec les mécanismes métaboliques et ne sont pas liés directement avec l'homéostasie de la pression des gaz artériels. Les commandes volontaires ou comportementales peuvent avoir une action excitatrice ou inhibitrice et peuvent changer volume courant, fréquence respiratoire et débit respiratoire. Les termes utilisés pour nommer le contrôle volontaire et comportemental sont : contrôle non métabolique, cortical, limbique, frontal. Ce contrôle peut-être divisé entre les influences consciemment perçues et moins consciemment perçues (Shea, 1996). Le contrôle volontaire explicite de la ventilation comprend des situations consciemment perçues comme : la phonation, l'hyperventilation volontaire, l'arrêt volontaire de la ventilation. Le contrôle volontaire non explicite ou moins consciemment perçus de la ventilation comprend les modifications de la ventilation entre le sommeil et l'éveil et au cours des émotions.

Les actions des émotions et des processus cognitifs sur la ventilation ont été étudiées depuis de nombreuses années (Heim et coll., 1968 ; Bointen et coll., 1994 ; Shea, 1996 ; Homma et Masaoka, 2008). Des modifications ont été enregistrées pendant différentes situations : plaisir, douleur, colère, dégoût, interrogation, peur, amusement (Shea, 1996). Certains modes ventilatoires ont été associés à des types particuliers d'affectation tels que l'angoisse.

Une ventilation plus rapide, une augmentation de la ventilation et du débit inspiratoire moyen se développent lors d'un état d'éveil psycho émotionnel (Nyklicek et coll., 1997; Boiten, 1998, Mador et Tobin, 1991; Shea et coll., 1993). Masaoka et Homma (1997, 1999) ont montré que les changements de fréquence respiratoire et de temps d'expiration lors d'un stress psychique (sons désagréables), sont en relation avec le niveau individuel d'anxiété.

L'implication du système métabolique automatique est minimale au repos et les influences comportementales ont plus de chances d'influencer la ventilation (Morgan et Cameron, 1984). Il faut tenir compte du fait que l'application du dispositif de mesure et les pensées du sujet sur l'enregistrement de la ventilation peuvent élever les « bruits comportementaux ».

1.1.4 Structures cérébrales impliquées dans le contrôle volontaire et comportemental

La ventilation pulmonaire assure en même temps les nécessités métaboliques et comportementales. Le mécanisme métabolique automatique de contrôle de la ventilation, réalisé par les centres bulbaires et pontine, assure l'homéostasie gazeuse et le pH du sang. Les influences centrales comportementales sont réalisées par les centres au-dessus de pont.

Foerster (1936) a stimulé le cortex pour déterminer les régions responsables de la contraction du diaphragme. La stimulation électrique du cortex pendant les interventions neurochirurgicales permet de mettre en évidence des nombreuses régions corticales et des structures sous corticales, qui peuvent affecter la ventilation (Davenport et Reep, 1995 ; Hugelin, 1986 ; Plum et Leigh, 1981). Par exemple la stimulation des aires : lobe temporal ventro-médian, gyrus cingulaire antérieur, insula antérieure, amygdale ou cortex orbitaire postérieur provoque l'apnée. Une ventilation rapide se développe après la stimulation du cortex prémoteur et quelques régions limitées du gyrus cingulaire. Les voies descendantes du système limbique se projettent vers l'hypothalamus et le complexe respiratoire du tronc (Corfield et coll., 1995).

Macefield et Gandevia (1991) ont détecté des potentiels électroencéphalographiques avant l'inspiration volontaire avec les électrodes placées près du vertex. Les auteurs ont supposé que ces potentiels représentent une activité dans le cortex moteur et le cortex prémoteur et que ces régions sont impliquées dans le contrôle volontaire de la ventilation.

Les régions cérébrales actives pendant les mouvements respiratoires volontaires ont été plus précisément localisées en étudiant le flux sanguin cérébral régional par la tomographie avec l'émission des positrons (Colebatch et coll. 1991 ; Ramsay et coll. 1993). Le flux du sang dans le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire et le thalamus ventrolatéral est plus important pendant l'inspiration active, tandis que pendant l'expiration active, ce sont le cortex prémoteur et le cervelet qui sont plus irrigués.

Un autre champ des recherches est constitué par les études des structures importantes dans la perception de la dyspnée. Evans et coll. (2002) ont observé pendant la dyspnée lors de l'hypoventilation l'activation des régions suivantes : insula antérieure, gyrus cingulaire antérieur, amygdale, cervelet, cortex pariétal postérieur et cortex pré moteur. Les auteurs concluent que l'insula a un rôle principal dans la perception de la dyspnée, mais les autres structures sont aussi impliquées pour apprécier la qualité de la sensation et produire des réponses comportementales.

Les influences volontaires et automatiques sont intégrées au niveau du centre respiratoire bulbo-pontique. Pour produire le pattern final des contractions des muscles respiratoires, les influences descendantes volontaires, non volontaires rythmiques et non rythmiques, influencent les neurones moteurs spinaux et neurones respiratoires du centre bulbaire. Mais le contrôle cortico-spinale adéquat peut être réalisé même lorsque le complexe bulbo-pontique est affecté ou inhibé (Shea, 1996). Les neurones corticaux respiratoires descendent directement par la voie cortico-spinale vers les motoneurones respiratoires spinaux et indirectement par la voie cortico-bulbaire vers le centre bulbaire et après cela les neurones du centre bulbaire projettent leurs axones vers les motoneurones spinaux. Les lésions des voies cortico-spinales et cortico-bulbaires affectent sélectivement le contrôle volontaire de la ventilation tandis que les lésions de voies bulbo-spinales affectent le contrôle automatique (Munschauer et coll., 1991 ; Newson Davis et Plum, 1972).

1.1.5 Le test d'hyperventilation volontaire

Le syndrome d'hyperventilation (SHV) est un trouble caractérisé par une série de symptômes somatiques et psychologiques qui ont pour conséquence l'hyperventilation et l'hypocapnie aiguë ou chronique (Lewis et Howell, 1986 ; Grossman et Wientjes, 1989). Le diagnostic est fondé sur le test de provocation d'hyperventilation volontaire, au cours duquel le patient respire profondément à une fréquence respiratoire élevée pendant quelques minutes pour provoquer l'hypocapnie et l'alcalose respiratoire. Le test est positif si les symptômes développés sont similaires aux symptômes de crise, avec la possibilité de provoquer une attaque de panique. Les régimes d'hyperventilation volontaire et donc les durées et les profondeurs d'hypocapnie proposées par les auteurs sont différents. (Tableau n°1.1 selon Hornsveld et coll., 1995).

L'absence d'un standard dans ce domaine entraîne une comparaison difficile des résultats. La vitesse de développement de l'hypocapnie n'exerce pas une action essentielle sur les symptômes. Le niveau absolu et la durée de l'hypocapnie sont beaucoup plus importants dans l'évolution des symptômes (Weimann et Korschinsky, 1970 ; Rafferti et coll., 1992). Une hyperventilation à une valeur de $P_{ET}CO_2$ de 14 mm Hg (1,9 kPa) déclenche plus de symptômes qu'une hyperventilation moins intensive à une valeur de $P_{ET}CO_2$ de 21 mm Hg (2,8 kPa) (Weimann et Korschinsky, 1970). Les auteurs recommandent une hyperventilation avec une diminution de $P_{ET}CO_2$ de 14 mm Hg et d'une durée de 5 min. La plupart des symptômes se développent pendant les 5 minutes d'hyperventilation.

Auteurs	Sujets	REPOS	HYPERVENTILATION		
		P _{ET} CO ₂ (kPa)	P _{ET} CO ₂ (kPa)	Fréquence (cy /min)	Durée (min)
Freeman (1986)	HVS/ SS	4.4/4.7	<2.5	60	3
Gardner (1986)	HVS/ SS	3.9/4.9	<2.7	-	3
Gorman (1988)	TA /SS	5.3/5.7	3.7/3.2	30	15
Grossman (1985)	HVS	4.0	<2.4	-	4
Hardonc et Beumer (1979)	HVS/ SS	3.7/3.8	0.8/0.9	72/69	3
Hornsveld (1990)	HVS	5.2	2.2	34.5	3
Maddock et Carter (1991)	TA /SS	4.9/4.7	2.0/1.9	33	8
Salkovskis et Clarc (1990)	SS	5.3	4.3	26	1
Zandbergen (1990)	TA /SS	3.8/4.1	1.8/1.8	30	3

Tableau n°1.1 Les conditions d'hyperventilation appliquées par des différents auteurs (selon Hornsveld et coll., 1995) - : la fréquence n'a pas été notée, SS- sujets sains, TA- troubles d'anxiété, HVS- sujets pouvant présenter le syndrome d'hyperventilation

Hornsveld et coll. (1995) confirment dans leur étude que la durée et la profondeur de l'hypocapnie influencent le développement des symptômes pendant l'hyperventilation volontaire. Les facteurs non spécifiques, l'activité élevée des muscles respiratoires et l'action stressante de l'hyperventilation prolongée peuvent produire des symptômes. Les auteurs ont fait un essai pour standardiser la méthode : ils proposent la durée d'hyperventilation de 3 minutes avec un abaissement de P_{ET}CO₂ de 1,9 kPa ou plus de 50% de niveau initial.

Certains auteurs ont essayé de trouver des critères objectifs afin d'apprécier le test d'hyperventilation volontaire. Beumer et Hardonc (1980) considèrent le test positif pour le SHV si la P_{ET}CO₂ se maintient à moins de 67% de la valeur initiale après 3 minutes de récupération après l'hyperventilation. Mais il faut mentionner la relativité de la valeur diagnostique de ce critère : Roll et Zetterquist (1990) décrivent le rétablissement lent chez les sujets sains ; une partie essentielle de patients avec une hyperventilation chronique n'ont pas satisfait le critère de Beumer et Hardonc (Gardner et coll., 1986).

1.1.6 Variations physiologiques pendant l'hyperventilation

L'hyperventilation est une ventilation qui dépasse les besoins métaboliques, associée à une réduction de PaCO₂, une alcalose respiratoire et un grand nombre de symptômes. L'élimination du CO₂ est réalisée plus rapidement que sa production dans les tissus. Un

niveau inférieur à 40 mm Hg de pression partielle artérielle de CO₂ est défini comme une hypocapnie (Lum, 1981). Gardner (1996) accepte 30 mm Hg comme limite inférieure de PaCO₂. Ces divergences peuvent être aussi en liaison avec les effets stressants de prélèvement de sang artériel (Gardner, 1996). Osborne et coll., (1997) déterminent chez les sujets sains la P_{ET}CO₂ moyenne à 34.4±5.1 mm Hg.

La conséquence immédiate de l'hyperventilation est l'élévation du pH sanguin- il commence à augmenter après 5 à 20 secondes de ventilation forcée et atteint les valeurs maximales après 10 à 15 minutes et s'approche des valeurs normales 5 minutes après la fin de l'hyperventilation. L'alcalose respiratoire est associée à l'intensification de la glycolyse dans le cerveau. Le lien entre oxygène et hémoglobine est plus fort, ce qui induit une oxygénation plus faible des tissus (phénomène de Bohr). L'hypocapnie est un stimulus fort de la vasoconstriction.

L'hyperventilation peut-être réalisée volontairement ou apparaître dans les états émotionnels. Si l'hyperventilation est intensive et prolongée, des modifications secondaires surviennent : la contraction des artères cérébrales, des mains et des pieds, l'élévation de l'excitabilité neuromusculaire, l'élévation de la production de l'acide lactique et pyruvique, la réduction des phosphates. Ces modifications pouvant provoquer paresthésies et autres symptômes.

L'hyperventilation volontaire produit une diminution de la résistance vasculaire périphérique et de la tension artérielle moyenne en association avec l'augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque (Richardson et coll., 1972 ; Burnum et coll., 1954 ; McGregor et coll., 1962). Ces changements diminuent après quelques minutes d'hyperventilation. Le volume courant et l'hypocapnie exercent des actions indépendantes sur le débit cardiaque (Cruz et coll., 1967). L'hyperventilation isocapnique produit une augmentation plus faible de débit cardiaque en comparaison avec celle hypocapnique.

La réduction de la circulation cérébrale est provoquée par l'alcalose et l'hypocapnie. Le débit sanguin cérébral est en relation directe avec la PaCO₂ (Hauge et coll., 1980) : la diminution d'une PaCO₂ en dessous de 22 mm Hg réduit le débit de 2% par mm Hg (Raichle et Plum, 1972). La liaison plus forte d'oxygène avec l'hémoglobine dans les conditions d'hypocapnie et d'alcalose (l'effet Bohr) est une autre cause importante d'hypoxie tissulaire.

Les paresthésies se développent chez les sujets normaux quand la PaCO₂ diminue approximativement de 20 mm Hg. La diminution de 4 mm Hg de PaCO₂ est liée à l'apparition d'une activité électromyographique spontanée. Les enregistrements microneurographiques

des axones cutanés ont montré une activité spontanée perceptible comme paresthésie (Macefield et Burke, 1991).

La diminution de PaCO₂ augmente les potentiels d'actions composés des nerfs et des muscles lors d'une stimulation constante. (Macefield et Burke, 1991). L'augmentation d'excitabilité neuronale est expliquée par la diminution du niveau sérique des phosphates, produite par leur transport augmenté dans les cellules. (Brautbar et coll., 1980 ; Kreisberg, 1977 ; Saltzman et coll., 1963 ; Arbus et coll., 1969).

1.1.7 Les effets de l'hyperventilation volontaire sur les variables ventilatoires

La stimulation capnique et les interactions entre les neurones respiratoires rostro-ventro-latéraux (pacemaker respiratoire, complexe pré-Bötzinger) et les autres neurones bulbaires et pontiques du réseau central générateur du pattern respiratoire, contrôlent la ventilation dans les conditions de repos (Smith et coll., 2009 ; Rybak et coll., 2007 ; Smith et coll., 1991). L'hyperventilation volontaire hypocapnique est réalisée par le mécanisme volontaire de contrôle respiratoire, les sujets respirent rapidement en dépit de l'hypocapnie et de l'alcalose respiratoire. Les influences volontaires sont projetées du cortex directement vers les neurones respiratoires spinaux et indirectement, en dirigeant l'activité des neurones respiratoires du tronc cérébral.

La ventilation après l'hyperventilation volontaire peut être influencée par les effets de l'hypocapnie et par d'autres mécanismes. Quelques modes de changement du pattern respiratoire après l'hyperventilation volontaire sont décrits. L'hyperpnée juste après l'arrêt de l'hyperventilation volontaire est expliqué par le mécanisme de potentialisation (short term potentiation or ventilatory after-discharge) (Eldridge, 1974). L'hyperpnée se développe lors de la première minute après l'arrêt de l'hyperventilation (Towardous et Eldridge, 1974 ; Folgering et Durlinger, 1983 ; Cummin et coll., 1992). Corfield et coll. (1995b) ont aussi confirmé l'hyperpnée après l'hyperventilation volontaire par rapport à l'hyperventilation passive. L'apnée posthyperventilatoire est décrite dans les cas d'hyperventilation passive chez les animaux (Eldridge, 1973) et l'homme (Datta et coll., 1991 ; Skatrud et Dempsey, 1983) au cours de l'anesthésie ou du sommeil, l'hypocapnie et l'absence d'une action stimulatrice due à l'état d'éveil explique l'apnée posthyperventilatoire dans ces conditions. L'apnée après l'hyperventilation volontaire est un phénomène controversé, certains auteurs doutent de la possibilité du développement de l'apnée après l'hyperventilation volontaire chez les sujets

sains. Selon eux, la stimulation des centres respiratoires due à l'état d'éveil empêche l'arrêt de la ventilation en dépit de l'hypocapnie et l'alcalose respiratoire. Finc (1961) a décrit une hypoventilation après l'hyperventilation volontaire et la normalisation de la ventilation au moment de normalisation de la PaCO₂. Meah et Gardner (1994) expliquent ces incertitudes par les enregistrements de courte durée de la période après l'arrêt d'hyperventilation volontaire. Le critère de définition d'une apnée utilisé dans les études diffère: par exemple Bainton et coll. (1966), Towardous et Eldridge (1974) considèrent l'apnée comme l'absence de ventilation; Plum et coll. (1962) comme des arrêts respiratoires de plus de 12 secondes, Meah et Gardner (1994) de plus de 6 secondes. Dans cette étude, les résultats portent sur l'application d'une hyperventilation volontaire hypocapnique et hyperoxique pour éviter l'effet d'une hypoxie posthyperventilatoire éventuelle. Dans ces conditions, des apnées posthyperventilatoires ont été identifiées à des niveaux de P_{ET}CO₂ diminuées de 3 à 4 mm Hg par rapport au niveau de repos. L'apnée se développait rarement au début de la première minute de récupération alors que les hyperpnées posthyperventilatoires, se développaient lors la première minute.

Corfield et coll. (1995b) mentionnent l'augmentation de la variabilité des variables respiratoires: V_t, T_i, T_e pendant l'hypocapnie. Les résultats de Fiamma et coll. (2007) montrent une augmentation de la variabilité ventilatoire associée à une dynamique chaotique diminuée pendant l'hypocapnie.

D'autres facteurs peuvent aussi influencer les variations ventilatoires pendant l'hyperventilation volontaire: le contrôle volontaire de la ventilation pendant la période d'hyperventilation et l'hyperpnée au début de la période posthyperventilatoire.

1.1.8 Objectifs et études réalisées

L'individualité de la ventilation et la reproductibilité du mode ventilatoire peuvent être expliqués par les particularités constitutionnelles, anatomiques et les particularités du contrôle de la ventilation. L'importance de tel ou tel facteur dans la forme de débit n'est pas complètement étudiée. Les personnes avec des constitutions anatomiques très proches peuvent avoir des formes de débit ventilatoire très dissimilaires et parfois les personnes physiquement différentes peuvent avoir plus de similarité. L'étude de la forme du débit respiratoire dans les conditions de l'hyperventilation volontaire peut nous aider à mieux comprendre l'importance du contrôle volontaire et de la teneur en CO₂ sur le mode ventilatoire.

Notre hypothèse de recherche est le maintien de l'individualité ventilatoire dans les conditions de tests d'hyperventilation volontaire. Comme il existe une individualité ventilatoire au repos, nous voulons tester l'hypothèse de la présence d'une individualité ventilatoire pendant l'hyperventilation. La méthode d'analyse de la forme du débit sera appliquée dans les conditions du test d'hyperventilation et nous permettra de rechercher les facteurs qui peuvent déterminer cette personnalité ventilatoire dans les conditions d'hyperventilation volontaire. Le mode ventilatoire des sujets anxieux avec des troubles respiratoires d'origine psychogène (les patients atteints de trouble panique et plaintes respiratoires) sera également étudié avec cette méthode. Le port du masque facial et surtout d'embout peut changer la ventilation au repos, nous avons vérifié si le port du masque introduisait des modifications des variables ventilatoires pendant le test d'hyperventilation volontaire. Dans l'objectif de se passer du masque ou de l'embout pour la mesure du débit ventilatoire au cours d'un test d'hyperventilation volontaire, nous avons comparé les débits ventilatoires : d'une part mesurés avec un pneumotachographe monté sur un masque et d'autre part reconstitués à partir des signaux thoracique et abdominal mesurés par pléthysmographie respiratoire à variation d'inductance.

En résumé, nous avons donc étudié:

1. la forme du cycle ventilatoire (complexe de 8 variables) et le triplet V_t , T_i et T_e au cours de deux conditions d'hyperventilation modérée : à la fréquence de repos (avec augmentation du volume courant) et à une fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute. Le test de similarité est appliqué afin de comparer les périodes d'hyperventilation par rapport au repos.
2. l'individualité ventilatoire lors de l'hyperventilation volontaire (comparaison des formes du cycle ventilatoire et des triplets V_t , T_i et T_e lors d'enregistrement répété).
3. les variations des variables ventilatoires « classiques » : V_t , T_i , T_e , T_i/T_{tot} , V_e , $F_{ET}CO_2$ ainsi que leurs coefficients de variation pendant les tests d'hyperventilation à deux fréquences ventilatoires différentes : repos et 20 cycles par minute.
4. les comparaisons des débits mesurés par pneumotachographie et obtenus à partir des signaux du thorax et d'abdomen mesuré par pléthysmographie respiratoire à variation d'inductance, lors des périodes du test d'hyperventilation volontaire.
5. les effets du port du masque pendant le test d'hyperventilation volontaire.

1.2 Variabilité du rythme cardiaque au cours du test d'hyperventilation volontaire

1.2.1 La variabilité cardiaque d'origine respiratoire, mécanismes physiologiques.

L'arythmie sinusale d'origine respiratoire (ASR) est une interaction physiologique entre les activités rythmiques respiratoire et cardiaque. Les intervalles R-R de l'électrocardiogramme (ECG) sont plus courts pendant l'inspiration et plus prolongés pendant l'expiration. La fréquence cardiaque est modifiée par l'action des systèmes parasympathique et sympathique sur le nœud sinusal (pacemaker). L'influence vagale joue un rôle majeur dans la genèse de l'ASR, la contribution du nerf sympathique cardiaque est minimale. L'activité du nerf vagal est diminuée pendant l'inspiration et augmentée pendant l'expiration.

La signification physiologique de l'ASR n'a pas été complètement élucidée. On suppose que l'ASR optimise les échanges des gaz dans la circulation pulmonaire, améliore la relation entre la perfusion pulmonaire et la ventilation dans le cadre du cycle respiratoire (Yasuma, 2004).

Certains auteurs ont proposé des théories afin d'expliquer l'origine des variations du rythme cardiaque en fonction de la ventilation. La première repose sur l'influence directe des centres respiratoires sur le centre modulateur du rythme cardiaque : au cours de l'inspiration les neurones cardio-vagaux sont inhibés par les neurones inspiratoires centraux. Les données d'une série d'expériences effectuées sur le chien confirment l'existence d'ASR au début de la période d'apnées centrales (Horner et coll., 1995). Les auteurs expliquent ce phénomène par une mémoire de courte durée des centres régulateurs, concernant les mouvements respiratoires et stimuli. L'ASR a été mise en évidence chez l'homme pendant les apnées volontaires, mais l'amplitude de l'arythmie était diminuée (Javorka et coll., 2002).

Gilbey et coll. (1984) ont étudié les variations du potentiel membranaire des neurones du nucleus ambiguus produites par l'activité des barorécepteurs. Pendant l'expiration ces neurones du centre cardio-vagal sont excités par la stimulation des barorécepteurs artériels. Pendant l'inspiration les impulsions venant périodiquement des récepteurs d'étirement des voies aériennes et des poumons, inhibent l'activité des motoneurones cardio-vagaux. Le réflexe de Bainbridge peut-être impliqué dans le mécanisme de l'ASR : le retour veineux élevé pendant l'inspiration excite les mécano récepteurs de l'atrium droit et par diminution de l'activité des neurones vagaux élève la fréquence cardiaque pendant l'inspiration.

La variation rythmique de la pression artérielle en cours du cycle respiratoire et comme conséquence, la stimulation rythmique des barorécepteurs artériels joue un rôle important dans l'origine de l'ASR pendant une ventilation normale. Mais l'hypothèse précédente n'exclut pas l'existence d'un oscillateur central. Eckberg et Orshan (1977) ont montré que la stimulation des barorécepteurs pendant l'expiration produit des influences vagales plus évidentes en comparaison avec la stimulation à l'inspiration. Les neurones inspiratoires et les impulsions des récepteurs d'étirement des voies aériennes diminuent la sensibilité des neurones cardio-vagaux aux influx de leurs barorécepteurs pendant l'inspiration, tandis que pendant l'expiration, l'excitabilité des neurones cardio-vagaux revient à la normale.

Certaines recherches montrent l'existence des différences individuelles de l'ASR. Pour mettre en évidence les particularités individuelles de l'ASR, Lamine et coll. (2004) ont appliqué une analyse cycle par cycle respiratoire du rythme cardiaque. Les changements de rythme cardiaque à l'intérieur de chaque cycle respiratoire ont été représentés sous forme de sinusoïde. L'analyse spectrale du rythme cardiaque a mis en évidence les composantes du spectre de fréquences. Les chercheurs ont comparé l'ASR pendant la ventilation spontanée et pendant la ventilation avec un rythme respiratoire imposé. L'amplitude de l'ASR augmente avec la durée du cycle respiratoire (T_{tot}). Les auteurs considèrent que les changements de l'ASR sont liés au T_{tot} spontané de chaque individu. L'analyse montre l'existence de particularités individuelles de modulation de la fréquence cardiaque.

Kowalewski et Urban. (2004) ont étudié la reproductibilité à long et court terme des composantes de la variabilité du rythme cardiaque dans les conditions d'une ventilation spontanée au repos, et en faisant des tests végétatifs d'évaluation de la fonction cardiaque dans les positions debout et couché: ventilation profonde, manœuvre de Valsalva, exercice musculaire isométrique (poignée). Les enregistrements ont été effectués deux fois pendant la journée et les résultats ont été moyennés. Le protocole a ensuite été répété 3 jours après chaque examen et après 6 et 24 mois. Parmi les composantes de variabilité cardiaque, les auteurs ont constaté que sur le spectre de puissance du rythme cardiaque, la puissance totale (PT), les basses fréquences (LF) et les hautes fréquences (HF) étaient indépendantes de la position du corps, et reproductibles à court et à long terme. Le rapport LF / HF est dépendant de la position du corps. La reproductibilité de certains tests végétatifs nerveux dépend de la position du corps et varie au cours de la journée.

1.2.2 Les composantes du spectre de la période cardiaque

L'analyse de Fourier permet de faire l'étude des variations du rythme cardiaques et de mettre en évidence les composantes principales du spectre. Les variations du contenu spectral en haute fréquence (HF) 0.15-0.4 Hz, et basse fréquence (LF) 0.04-0.15 Hz ont été mises en évidence sur des enregistrements de courte durée. La distribution de puissance des fréquences peut être changée par les influences végétatives. La signification des composantes du spectre du rythme cardiaque est montrée dans le tableau n°1.2.

Composante	Fréquence/Puissance*	Signification
Puissance totale PT	$\leq 0.4\text{Hz}$ $3466\pm 1018 \text{ ms}^2$	
Fréquences très basses VLF	$\leq 0.04 \text{ Hz}$ (la durée du cycle $>25\text{s.}$)	peut-être affecté par la régulation de la température (Kitney , 1980) et fluctuations des catécholamines, angiotensine II (Taylor et coll. 1998)
Basse fréquence LF	0.04-0.15 Hz ($>6/\text{s}$) $1170\pm 416 \text{ ms}^2$	sensibles aux changements d'activité du système sympathique (Montano et coll., 1994) et parasympathique probablement (Appel et coll., 1989)
LF norm LF/(PT-VLF)*100	$54\pm 4 \text{ nu}$	La normalisation supprime l'influence de la puissance totale et permet des comparaisons inter-individus (Malliani et coll., 1991 ; Pagani et coll., 1986)
Haute fréquence HF	0.15-0.4 Hz (2.5-6.0 /s) $975\pm 203 \text{ ms}^2$	correspondent au rythme respiratoire et modulées par l'innervation cardiaque parasympathique (Malliani et coll., 1991)
HF norm HF/(PT-VLF)*100	$29\pm 3 \text{ nu}$	La normalisation supprime l'influence de la puissance totale et permet des comparaisons inter-individus (Malliani et coll., 1991 ; Pagani et coll., 1986)
LF/HF	1.5-2.0	Exprime la balance vago- sympathique ; reflète la modulation sympathique (Malliani et coll., 1994)

Tableau n°1.2 Signification des composantes de l'analyse spectrale du rythme cardiaque obtenues sur à partir d'enregistrements chez l'homme (5 minutes en position couchée)

(*valeurs des variables selon: *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996*)

L'activité vagale efférente est le contributeur majeur à la composante HF, comme on l'a vu dans les observations cliniques et expérimentales telles que la stimulation électrique vagale, le blocage des récepteurs muscariniques, et la vagotomie (Akselrod et coll., 1981 ; Pomeranz et coll., 1985 ; Malliani et coll., 1991). Une augmentation des hautes fréquences (HF) est induite par la ventilation contrôlée ainsi que la stimulation des récepteurs de froid de la face. (Malliani et coll., 1991 ; Kamath et Fallen, 1993 ; Rimoldi et coll., 1990).

La composante LF est considérée par certains auteurs (Malliani et coll., 1991 ; Kamath et Fallen., 1993 ; Montano et coll., 1994) comme un marqueur sensible de la modulation sympathique (lorsqu'elle est exprimée en unités normalisées) et par d'autres comme un indice qui comprend à la fois les influences sympathique et parasympathique (Akselrod et coll., 1981 ; Appel et coll., 1989). Une augmentation des basses fréquences (LF) et du rapport LF/HF est observée en position debout, lors du stress, l'hypotension modérée, l'activité physique (Malliani et coll. 1991 ; Malliani et coll., 1994). Une activation sympathique produit donc une augmentation de la composante LF normalisée, la réduction de la puissance totale du spectre (PT) et l'augmentation de LF/HF, tandis qu'une augmentation des actions modulatrices parasympathiques est marquée par une augmentation de la composante HF normalisée, la diminution de LF/HF et l'augmentation de la PT.

1.2.3 Influences du mode ventilatoire, de la teneur en CO₂, de l'hyperventilation sur la variabilité du rythme cardiaque.

La ventilation imposée par un métronome : à 12 cycles par minute augmente la composante HF, diminue le rapport LF/HF (Driscoll et Dricicco, 2000), l'influence parasympathique sur la variabilité du rythme cardiaque est donc augmentée. Les coefficients de variations des périodes cardiaques (écart-type /moyenne *100) ont été diminué pendant la ventilation guidée par métronome.

Le niveau de PaCO₂ influence l'ASR : Sasano et coll. (2002) ont mis en évidence une action directe du niveau de CO₂ sur l'amplitude de l'ASR (quantifiée par la racine carré de la composante HF). Les auteurs ont ajusté la P_{ET}CO₂ à 30, 40, et 50 mm Hg en un ordre aléatoire à volumes courants et fréquences respiratoires constants (15 cycles/min) et ont observé une augmentation de l'ASR avec l'augmentation de P_{ET} CO₂. Les auteurs expliquent leurs résultats par l'influence directe de l'hypercapnie sur les mécanismes médullaires responsables de l'ASR.

L'hyperventilation volontaire accompagnée d'une hypocapnie : diminue l'amplitude de l'ASR (Grossman et coll., 1991).

Van de Borne et coll. (2001) ont étudié l'action de l'hyperventilation volontaire isocapnique et hypercapnique sur la variabilité du rythme cardiaque et l'activité sympathique du nerf fibulaire. La composante normalisée LF diminue au cours de l'hyperventilation volontaire isocapnique et hypercapnique malgré une tachycardie et une très grande activité sympathique du nerf fibulaire.

1.2.4 Objectifs et études réalisées

L'hypocapnie, la fréquence et la profondeur de la ventilation influence la variabilité du rythme cardiaque. L'hypocapnie diminue la puissance totale de spectre, la puissance des hautes fréquences, et augmente le rapport LF/HF. Ces effets sont similaires avec une activation sympathique. De plus, les ventilations profondes augmentent l'arythmie respiratoire, ce qui est bien observé dans les conditions d'hyperventilation isocapnique.

L'étude des modifications de la variabilité du rythme cardiaque associée aux mesures des fréquence cardiaque et pression artérielle, nous permet d'estimer les changements végétatifs.

Les objectifs de notre étude sont d'apprécier sur un groupe des sujets sains:

1. la variabilité du rythme cardiaque pendant les tests d'hyperventilation volontaire.
2. les différences entre les deux régimes d'hyperventilation : à la fréquence ventilatoire de repos et à 20 cycles par minute.
3. la variabilité du rythme cardiaque au cours des tests d'hyperventilation volontaire chez le même sujet à un an d'intervalle.

1.3 Mode ventilatoire et variabilité du rythme cardiaque au cours du test d'hyperventilation volontaire chez les patients atteints de trouble panique.

Retentissements psychophysiologiques de l'anxiété.

1.3.1 Relation entre caractéristiques ventilatoires et anxiété et retentissements psychophysiologiques de l'anxiété.

1.3.1.1 Influences de l'anxiété sur les caractéristiques ventilatoires :

L'hypothèse que la fréquence respiratoire est en corrélation étroite avec la perception de l'anxiété est apparue dans les nombreuses études. Masaoka et Homma (2001) ont rapporté que, chez les sujets avec une anxiété individuelle élevée, l'anxiété anticipatoire (attente d'un stimulus électrique) produisait une augmentation plus importante de la fréquence respiratoire.

1.3.1.2 Influences du mode ventilatoire sur l'anxiété ETAT et sur la réponse autonome :

Une diminution volontaire de la fréquence respiratoire réduit : le niveau d'anxiété ETAT et l'état de veille physiologique (McCaul et coll., 1979) ainsi que la diminution du tonus parasympathique cardiaque (Sakakibara et Hayano, 1996) au cours de condition d'anxiété engendrée par l'attente d'une décharge électrique chez les sujets sains. Thyer et coll. (1984) ont étudié l'action d'une période courte d'hyperventilation volontaire sur les états d'éveil physiologique et émotionnelle. Ils ont enregistré une diminution de PaCO₂, de la température du doigt et une élévation de l'anxiété après l'hyperventilation. Un exemple d'interaction entre l'état psychologique et la fonction respiratoire est la relation entre l'anxiété, le stress et l'hyperventilation. L'état d'anxiété élevée présente chez les étudiants pendant les tests de validation des connaissances peut provoquer une hyperventilation. L'hyperventilation provoque l'hypoxie cérébrale et une diminution des performances chez les étudiants avec un niveau élevé d'anxiété (Ley, 1994).

1.3.1.3 Anxiété et sensation de dyspnée :

Les sensations respiratoires d'étouffement et de dyspnée ainsi que les changements du pattern respiratoire peuvent être en liaison étroite avec l'anxiété (Wilhelm et coll., 2001a). Les

Une étude faite sur des étudiants classés en deux groupes : sujets enclin à l'anxiété et sujets non enclin à l'anxiété (Inventaire d'Anxiété Etat-Trait de Spielberger) montre en appliquant la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, que l'amygdale et l'insula sont activées lors de l'évaluation d'expression de différentes émotions sur la visage (image), ainsi qu'une liaison étroite entre niveau d'activation de ces zones et d'anxiété

individuelle (Stein et coll., 2007). Les résultats d'une étude (Evans et coll., 2002) suggèrent que l'insula antérieure est essentielle pour la perception de la dyspnée bien que l'insula joue ce rôle en concert avec un large réseau neuronal (gyrus cingulaire antérieur, gyrus frontal inférieur, cervelet, amygdale, thalamus, et les noyaux gris centraux).

1.3.1.4 Somatisation de l'anxiété :

L'anxiété peut somatiser. C'est le cas lorsque le facteur stressant, par exemple, un oral d'examen déclenchera des maux de ventre, une diarrhée, un état de fatigue intense etc., même chez les sujets sains. Par contre, lorsque ces manifestations deviennent chroniques, durables, relativement indépendantes des événements et rebelles aux thérapeutiques, nous sommes face aux troubles somatoformes (DSM IV). Les troubles somatoformes (symptômes fonctionnels, plaintes somatiques médicalement inexplicables) incluent des symptômes gastriques et duodénaux, des difficultés respiratoires, une transpiration soudaine, de la tachycardie ou des palpitations, des accès de rougeur ou de pâleur, des nausées, des vertiges, des troubles gynécologiques etc., qui ont pour spécificité principale de n'avoir aucune cause organique décelable. L'hyperventilation chronique est un exemple de somatisation de l'anxiété et l'hyperexcitabilité neuromusculaire résultante se manifeste par des spasmes viscéraux, oesophagiens, des crampes, des fourmillements, des douleurs prémenstruelles, musculaires etc. Dans le cas de trouble panique, la somatisation peut produire des symptômes fonctionnels en dehors de l'attaque de panique.

Les études faites sur les sujets souffrant des troubles anxieux et somatoformes ont montré le retentissement de l'anxiété sur les symptômes respiratoires et le pattern respiratoire avec la présence de nombreux soupirs, un niveau bas de $F_{ET}CO_2$ au repos et une récupération prolongée après l'hyperventilation volontaire du taux de CO_2 dans l'air expiré ainsi que de nombreuses plaintes respiratoires (Han et coll., 2000).

1.3.1.5 Comportement respiratoire:

La notion de comportement respiratoire est basée sur l'étude des mécanismes neuronaux de contrôle respiratoire des expériences de conditionnement et des sensations respiratoires (Gallego et Gaultie, 2000). Les habitudes respiratoires erronées peuvent être expliquées par un conditionnement développé sur un fond d'anxiété élevée. La rééducation respiratoire et les techniques de bio feed-back respiratoire appliquées dans le traitement du syndrome d'hyperventilation se basent sur l'idée de développer un nouveau programme de contrôle

comportemental de la ventilation (diminution de la ventilation, ventilation plus rare, ventilation diaphragmatique).

Le syndrome d'hyperventilation, implique des mécanismes métaboliques et comportementaux. La connexion entre les processus cognitifs et affectifs forme les particularités de comportement obsessionnel: les patients ouvrent toujours les fenêtres, même pendant l'hiver, sorte souvent pour respirer l'air frais etc. (Vein et Moldovanu, 1988 ; Vein, 1998).

1.3.2 Trouble panique et syndrome d'hyperventilation

L'attaque de panique (AP) est définie comme une période délimitée d'anxiété ou de malaise très intense en dehors de tout danger réel, accompagnée par au moins 4 symptômes somatiques ou cognitifs : palpitations, transpirations, tremblements ou secousses musculaires, sensations de souffle coupé ou étouffement, sensation d'étranglement, douleur ou gêne thoracique, douleur ou gêne abdominale, sensation de vertiges ou de tête vide, dépersonnalisation, peur de perdre le contrôle de soi ou de « devenir fou », peur de mourir, paresthésies et frissons ou bouffées de chaleur. Les critères diagnostiques (DSM IV) incluent encore: un début soudain de l'attaque, qui atteint rapidement son acmé (10 minutes ou moins), l'absence d'une maladie somatique ou d'action de substances pouvant produire des symptômes similaires. Les attaques sont classifiées en fonction des circonstances et des situations en relation avec le début de l'AP : les AP inattendues (non induites), les AP liées à des situations (induites).

Le trouble panique (TP) est caractérisée par les attaques de panique récurrentes spontanées (inattendues) et une crainte persistante pendant au moins un mois, d'avoir une autre AP, de préoccupations concernant les conséquences des AP, un changement significatif de comportement en relation avec les AP. Dans le diagnostic du TP, il est important de faire l'exclusion des affections médicales générales (par exemple l'hyperthyroïdie), des effets directs d'une substance (par exemple intoxication par la caféine). Il faut savoir si les AP ne sont pas le symptôme d'un autre trouble mental comme : la phobie spécifique ou sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, le trouble d'anxiété de séparation. La prévalence du TP est comprise entre 1,5 et 5%. Le TP se développe plus souvent chez les femmes (ratio Homme/Femme est de 1/3) et l'âge moyen des premiers troubles est autour de 25 ans, avec deux pics de fréquences dans les tranches d'âge de 25-35 et 45-55 ans. Approximativement 2/3 des patients développent l'agoraphobie qui se

manifeste par la crainte d'un malaise possible dans une situation dont il serait difficile de s'échapper ou de trouver du secours.

Le syndrome d'hyperventilation (SHV) a été défini comme une variété de signes somatiques, affectant plusieurs systèmes, induits par une hyperventilation inappropriée et reproductible lors d'une hyperventilation volontaire (Lewis et Howell, 1986). Le syndrome d'hyperventilation est une expression de l'anxiété et du stress, associés à des habitudes respiratoires inadaptées. Certains auteurs considèrent l'hyperventilation comme un facteur centrale dans l'apparition des « phobies intéroceptives ». Le syndrome d'hyperventilation touche 6-10% de la population (Lum, 1975). Il n'existe pas de consensus sur la définition du SHV, sur les signes cliniques associés et sur les moyens de diagnostic du syndrome. Certains médecins diagnostiquent le SHV si le patient présente des symptômes somatiques d'hypocapnie au repos ou induite par l'hyperventilation volontaire sans prendre en considération l'étiologie (Stoop et coll., 1986). Certains présentent le SHV comme une anomalie du contrôle respiratoire (Folgering et Colla, 1978). D'autres considèrent que le SHV est associé à une ventilation disproportionnée avec des périodes d'essoufflement, des difficultés à respirer (Howell, 1990, 1997). Folgering accepte l'absence d'anxiété et a proposé comme définition du SHV: un dérèglement de la ventilation, qui produit l'hypocapnie en l'absence de causes organiques de l'hyperventilation avec des symptômes et des plaintes non exclusivement liés à l'hypocapnie. Certains refusent de le reconnaître comme une entité nosologique (Hornsveld, 1996) ou le considère comme secondaire à une maladie organique comme l'asthme (Dent et coll., 1983 ; Dermeter, 1986). Certains n'utilisent le terme de SHV lorsqu'une cause organique d'hyperventilation est présente, car il est souvent difficile de dissocier l'action des facteurs organiques et psychiatriques. Gardner (1996) estime que l'hyperventilation est souvent due à une interaction complexe d'une série de facteurs organiques, physiologiques et psychologiques et pense que le terme SHV n'est pas utile dans le contexte clinique d'un patient ayant de l'hypocapnie.

Les relations entre le SHV et le trouble panique (TP) sont étroites : approximativement 50% des patients porteurs du trouble panique sont « hyperventilateurs » (Cowley et Roy-Burne, 1987).

1.3.2.1 Le concept cognitif

Il existe plusieurs modèles cognitifs-comportementaux du TP et de l'agoraphobie. Le modèle comportemental explique les AP comme une phobie de ses propres sensations et de stimuli extérieurs. Le conditionnement intéroceptif s'explique par le fait qu'à partir d'une sensation physique (dyspnée, palpitation, douleur thoracique) semblable à celle ressentie lors d'une AP, une nouvelle AP est facilitée. L'AP peut être associée à la situation lors de sa survenue et conduire à une phobie et donc à l'évitement de ces situations.

Certains supposent la possibilité d'une vulnérabilité biologique favorisant les AP spontanément ou sous l'effet du stress. Ces sujets peuvent déclencher une « fausse alarme » - l'AP. Les sensations physiologiques, associées par conditionnement à la réaction d'alarme provoquent elles mêmes une AP (Barlow, 1988). Les paniquants développent une hypersensibilité et une interprétation catastrophiques à certaines perceptions corporelles normales ou pathologiques (Clark, 1986). Différents stimuli internes ou externes peuvent déclencher une AP. Le sujet ne peut pas expliquer l'AP et l'anxiété qui en résulte produit une intensification des sensations corporelles « dangereuses » (je fais une attaque cardiaque, je vais mourir etc.). Ce cercle vicieux qui s'installe avec la perception d'une menace sous l'action de stimuli internes et externes, des interprétations catastrophiques de sensations corporelles et une anxiété en progression culmine avec une nouvelle AP.

Le syndrome d'hyperventilation peut être présenté comme une association de l'anxiété et des habitudes respiratoires inadaptées. Chez les patients souffrant de trouble panique, l'anxiété est centrée sur les sensations internes produites par les changements physiologiques inattendues. Cette phobie « intéroceptive » est caractérisée par la peur de mourir, de perdre connaissance, d'étouffer. Une hyperventilation associée peut aussi produire des craintes hypochondriaques. Ainsi, les symptômes liés à l'hyperventilation accentuent l'anxiété chez le patient et l'anxiété provoque l'hyperventilation : le patient est pris dans un cercle vicieux.

1.3.2.2 Hypersensibilité du système d'alarme de suffocation

Gorman et coll. (1984) ont mentionné pour la première fois une sensibilité élevée au CO₂ chez les patients porteurs de trouble panique. Ces patients développaient une AP après quelques minutes de ventilation d'une mixture gazeuse hypercapnique contenant 5% de CO₂. Zandenberg (1990) a montré l'augmentation de l'anxiété après une seule inspiration de mixture gazeuse contenant 35% de CO₂ chez les patients souffrant de TP. L'inhalation de mélanges gazeux à des concentrations élevées de CO₂, produit des symptômes d'anxiété et

des attaques de paniques. Les patients ayant des TP sont plus sensibles à l'action anxiogène du CO₂ en comparaison avec des sujets sains et des patients souffrant d'autres troubles psychiatriques (Verburg et coll., 1995 ; Perna et coll., 1995 ; Kent et coll., 2001).

L'apnée volontaire produit une augmentation de PaCO₂ et une diminution de PaO₂, la stimulation forte des chémorécepteurs impose au sujet de reprendre la ventilation. La période d'apnée volontaire était plus courte chez les patients souffrant de TP en comparaison avec les sujets contrôles (Zandbergen et coll. 1992, Asmundson et Stein 1994).

Klein (1993) suppose que les troubles respiratoires chez les patients ayant des AP sont dus à de fausses alarmes de suffocation. Preter and Klein (2008) développent cette théorie qui "postule de l'existence d'un système d'alarme physiologique évolué de suffocation qui suit les informations d'une potentielle suffocation. L'attaque de panique se produit lorsque l'alarme est déclenchée à tort. L'interprétation de la panique comme étant provoquée par un indicateur d'une potentielle suffocation, tel que les fluctuations de la PaCO₂ et de lactate dans le cerveau ainsi que des conditions environnementales, correspond bien aux anomalies respiratoires observées." L'hypersensibilité élevée au CO₂ est présentée par certaines études, comme une prédisposition familiale au trouble panique (Perna et coll., 1996, 1995b). L'augmentation de la PaCO₂ apparaît donc comme étant un facteur déclenchant d'une attaque de panique (Klein, 1993 ; 1994) et l'hypersensibilité au CO₂ semble être un marqueur diagnostique spécifique de la maladie du trouble panique (Coryell, 1997).

1.3.2.3 Trouble panique- certains aspects biologiques

Les causes du TP ne peuvent être comprise sans tenir compte des variables biologiques, psychologiques et sociales et leurs interactions. Différentes études ont évoqué une hyperactivité sympathique chez les sujets souffrant de TP. Les neurones noradrénergiques du locus cœruleus, les neurones sérotoninergiques du raphé médian, le système limbique et le cortex préfrontal interviennent dans le développement de l'anxiété anticipatoire et des réactions d'évitement phobique. Une hypothèse d'origine du TP est l'augmentation des transmissions synaptiques vers les neurones de locus cœruleus : un dysfonctionnement des récepteurs α_2 -adrénergique détermine sa réponse excessive à de nombreux stimuli. L'hyperréactivité cardiovasculaire, l'effet paniquogène de la *yohimbine*, ainsi que l'activité anti panique de *clonidine* chez les patients souffrant de TP sont en faveur d'un excès de transmission noradrénergique (Charney et coll. 1984, 1986, 1987). L'efficacité des antidépresseurs ISRS- *Fluoxitine*, *Fluvoxamine* (ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de

la sérotonine) dans la diminution de l'intensité des troubles anxieux (Mochcovitch et Nardi, 2010, Kumar et Malone, 2008) confirme que les neurones sérotoninergiques du raphé sont impliqués aussi dans la pathogenèse du TP. La dysfonction de la transmission GABAergique (acide γ -aminobutyrique) au niveau du cortex peut être impliqués dans le développement du TP, puisqu'il est possible de prévenir les attaques de panique en utilisant des benzodiazépines (Bourin, 1996). L'utilisation de l'imagerie par émission de positrons a permis de compléter les connaissances concernant la diminution de neurotransmission sérotoninergique et GABAergique dans le TP. (Engel et coll., 2009 ; Nicolaus et coll., 2010).

Gorman et coll. (2000) expliquent le développement des attaques de paniques par une réponse conditionnée de peur, avec l'activation du réseau de peur localisé dans l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus, le cortex médiale préfrontale. Cette sensibilité anormalement élevée est expliquée par les facteurs génétiques et facteurs d'environnement, avec notamment une incidence familiale élevée.

1.3.2.4 Rôle de l'hyperventilation dans le développement du trouble panique

Le développement des symptômes d'anxiété pendant l'hyperventilation volontaire était considéré par certains auteurs comme un témoin que l'hyperventilation est à la base de la pathophysiologie des troubles d'anxiété (Kerr WJ et coll. 1937). Rice (1950) n'est pas d'accord avec ce concept et pense que l'inquiétude est produite par les symptômes dus à l'hyperventilation méconnue. Lewis (1964) identifiait le rôle d'anxiété comme un déclencheur, plutôt qu'une cause principale. Dans les conditions d'une hyperventilation habituelle, une variété de déclencheurs physiques ou somatiques peut créer un cercle vicieux de l'augmentation de la ventilation suivant le schéma suivant :

Déclencheurs → hyperventilation habituelle → symptômes → anxiété → augmentation de l'hyperventilation.

L'hyperventilation est une manifestation fréquente des AP (Cowly et Roy-Byrne 1987 ; Kenardy et coll. 1990). Les porteurs du SHV et les patients présentant des AP présentent des symptômes similaires (Kerr et coll.1937, Cowley et Roy-Byrne 1987). Une hyperventilation volontaire aiguë peut reproduire les symptômes de panique chez une partie des patients qui présentent des AP (Garssen et coll. 1983, Bass et coll., 1989 ; Maddock et Carter 1991, Rapee et coll., 1992 ; Nardi et coll. 1999). De cette constatation, l'hypothèse suivante a été émise : l'hyperventilation est le facteur majeur dans le développement du

trouble panique (Lum, 1987). Mais certains présentent des arguments contre cette hypothèse : souvent les AP spontanées ne sont pas associées à une hypocapnie (Hibbert et Pilsbury, 1988, 1989 ; Buikhuisen et Garsen, 1990) et plusieurs études montrent l'absence d'une hyperventilation chronique chez les patients porteurs du TP (Holt et Andrews 1989 ; Zandbergen et coll., 1993). Une hyperventilation chronique est souvent développée avec d'autres troubles d'anxiété.

Malgré le fait que l'hyperventilation volontaire peut produire des attaques de panique chez une partie des patients porteurs du TP, la plupart des chercheurs montre que les conséquences physiologiques de l'hyperventilation ne sont pas la cause directe et unique d'AP. L'hyperventilation chez les sujets souffrant de TP est plutôt le résultat d'une anxiété élevée en association avec la perception catastrophique des sensations du corps.

1.3.2.5 Sous-groupe « respiratoire » des patients souffrant de trouble panique

Beaucoup d'études conviennent qu'un groupe de patients avec des symptômes respiratoires prononcés peuvent être traités comme un sous-groupe de patients atteints de TP (Briggs et coll., 1993; Hegel et Ferguson, 1997; Biber et Alkin, 1999; Beck et coll., 2000; Moynihan et Gevirtz, 2001; Nardi et coll., 2004, 2000, Abrams et coll. 2006, Onur et coll., 2007 ; Freire et coll. 2008, 2010). Briggs et coll. (1993) ont montré que les patients atteints de TP avec symptômes respiratoires importants ont plus d'AP spontanées, tandis que les patients ne présentant pas de symptômes respiratoires, développent une quantité plus élevée d'AP situationnelles. Onur et coll. (2007) ont montré des niveaux élevés de symptômes liés à l'anxiété et d'agoraphobie chez les patients présentant des symptômes respiratoires sévères. Nardi et coll. (2000) a montré que les patients atteints de TP de type « respiratoire » ont plus d'histoires familiales de TP.

Hegel et Ferguson (1997) ont observé un niveau de $P_{ET}CO_2$ plus bas chez les patients atteints de TP présentant un niveau élevé de symptômes respiratoires en comparaison avec des patients souffrant du trouble d'anxiété généralisée et des sujets témoins. Moynihan et Gevirtz (2001) ont montré des valeurs de $P_{ET}CO_2$ diminuées chez un groupe de type « respiratoire » de patients atteints de TP en comparaison avec un groupe de type cognitif de patients atteints de TP et un groupe témoin. Les patients atteints de TP de type « respiratoire » ont une réaction plus prononcée que les patients atteints de TP de type « non respiratoire » lors de l'inhalation d'une mixture gazeuse hypercapnique (Biber et Alkin, 1999; Abrams et

coll., 2006, Freire et coll., 2008, 2010). Les symptômes de panique et d'agoraphobie sont plus présents et la durée de la maladie est plus prolongée chez les patients atteints de TP de type « respiratoire ». Beck et coll. (2000), ont comparé l'effet de l'hypoxie sur les patients atteints de TP de type « respiratoire » et « non respiratoire » et ont montré une réponse respiratoire instable des patients de type « respiratoire » avec des variations considérables de V_t , rendant une compensation moins efficace de l'hypoxie.

En conclusion, les symptômes du trouble panique sont très variés. La division en types de patients atteints de TP et surtout le fait de mettre en évidence le type « respiratoire » est important pour le diagnostique. Les patients de type « respiratoire » présentent : des AP spontanées, des signes d'agoraphobie, une incidence familiale élevée, un niveau de $P_{ET}CO_2$ plus bas au repos que celui de sujets témoins, des réactions de panique plus prononcées lors de l'inhalation de mélanges gazeux enrichis en CO_2 ainsi qu'à l'hyperventilation volontaire, une instabilité prononcée du volume courant lors d'une exposition hypoxique.

1.3.2.6 Genèse des symptômes produits par l'hyperventilation

L'hyperventilation chronique ou aiguë est l'une des manifestations cliniques du TP et de l'agoraphobie. L'hypocapnie augmente l'excitabilité neuronale, peut provoquer une tétanie, peut diminuer le débit sanguin cérébral, les résistances périphériques et la pression artérielle, augmente la fréquence cardiaque et le débit cardiaque, induit une vasoconstriction cutanée et musculaire, provoque une hypophosphatémie secondaire à une augmentation de la glycolyse, peut produire des spasmes coronariens chez certains patients. Les symptômes provoqués lors d'une l'hyperventilation, soit volontaire soit spontanée, peuvent être divisés en symptômes produits par l'augmentation de l'excitabilité neuronale, provoqués par une vasoconstriction et un mécanisme qui n'est pas complètement élucidée (Gardner, 1996).

Une hyperventilation chronique est associée à des douleurs thoraciques, une fatigue, une dyspnée modérée, une intolérance à l'effort. Les symptômes d'hyperventilation aiguë sont intenses : vertiges, troubles visuels, paresthésies distales, maux de tête, douleurs thoraciques et abdominales, une dyspnée. L'angoisse est très souvent décrite. Les sensations de dyspnée, décrites comme un manque d'air ou une incapacité de réaliser une inspiration profonde, qui sont presque toujours présentées dans le cadre du syndrome d'hyperventilation, ont souvent une cause psychogénique (Howell, 1990). La $P_{ET}CO_2$, mesurée en utilisant un capnographe, est équivalent à la $PaCO_2$ dans le cas d'enregistrements au repos chez les sujets normaux. Il faut tenir compte des influences corticales et de la stimulation produite par les

dispositifs de mesure. On peut appliquer un cathéter nasal afin de diminuer les effets du dispositif, mais il est difficile de contrôler les facteurs cognitifs. Dans ce contexte, il y a des incertitudes concernant le niveau inférieur normal. Gardner (1996) a utilisé dans ces recherches 30 mm Hg comme la limite inférieure, au dessous de laquelle les symptômes se développent. Pendant la ventilation de repos et pendant le test d'hyperventilation, les porteurs du syndrome d'hyperventilation montrent des valeurs plus basses de $P_{ET}CO_2$. Le retour de la $P_{ET}CO_2$ à une valeur normale de repos est plus prolongé après l'ordre d'arrêter l'hyperventilation.

1.3.2.7 Pattern respiratoire chez les patients souffrant de trouble panique

Cristie (1935) a décrit deux types de pattern respiratoire caractéristique pour les patients porteurs des troubles anxieux: (1) une ventilation rapide superficielle avec des niveaux irréguliers de volume courant et de fréquence et (2) une ventilation profonde avec des soupirs caractéristiques « sighing ventilation », laquelle peut provoquer, dans les états graves, les paroxysmes d'hyperventilation.

L'hypocapnie dans les conditions de repos était souvent présentée comme une particularité des patients souffrant de TP (Hegel et Ferguson, 1997; Munjack et coll., 1993; Papp et coll., 1997; Rapee, 1986). Wilhem et coll. (2001b) ont confirmé un niveau plus bas au repos de $P_{ET}CO_2$ chez les patients atteints de TP en comparaison avec des sujets témoins et des patients présentant un trouble d'anxiété générale. Salkovskis et coll. (1986) ont trouvé un niveau bas de $PaCO_2$ au repos chez les patients atteints de TP avec une normalisation après un traitement. Cependant, d'autres études ne confirment pas l'hypocapnie comme un trait du TP. Van den Hout et coll. (1992) ont montré des niveaux de $P_{ET}CO_2$ bas chez les patients atteints de TP et chez d'autres sujets anxieux en comparaison avec un groupe de contrôle. Certaines études n'ont pas montré de différence significative entre les valeurs de $P_{ET}CO_2$ chez les patients atteints de TP et un groupe contrôle (Holt et Andrews, 1998; Woods et coll., 1986).

Un autre domaine d'étude est la période de récupération après l'hyperventilation. La période de récupération des valeurs de repos de $PaCO_2$ après une période d'hyperventilation volontaire est plus longue chez les patients atteints de TP par rapport à celle d'un groupe contrôle (Gorman, Fryer, et coll., 1988; Maddock et Carter, 1991 ; Wilhelm et coll. 2001). La durée de la période d'hyperventilation peut selon certains auteurs (Wilhelm, 2001) jouer un rôle important. Les études effectuées avec un protocole comportant des périodes courtes

d'hyperventilation ou de récupération n'ont pas permis de trouver de différence sur les durée de récupération (Hegel et Ferguson, 1997; Rapee, 1986).

Une forme d'instabilité respiratoire est la présence de nombreux soupirs. Ces inspirations dépassent de 2,5 à 3 fois le volume normal. Les soupirs ont une fréquence de 9 ou 10 par heure (1% des cycles) (Bendixen et coll., 1964) à 4 par heure (<0,4% des cycles) chez les sujets sains (Tobin et coll., 1983). Un pattern respiratoire irrégulier avec un grand nombre de soupirs peut être considéré comme un important marqueur chez les patients atteints de TP (Schwartz et coll., 1996 ; Wilhelm et coll., 2001b). Tobin et coll. (1983) ont montré une quantité augmentée de soupirs chez les patients anxieux en comparaison avec les patients souffrant de pathologies pulmonaires. Ces auteurs ont enregistré en utilisant un pléthysmographe par inductance respiratoire (PIR), de 4 à 25 soupirs pendant une période de 15 minutes chez les patients anxieux. La quantité élevée des ventilations profondes est associée aux sensations de manque d'air.

Les auteurs ont observé que l'utilisation d'un masque change la ventilation chez les sujets anxieux. La ventilation irrégulière enregistrée par l'utilisation du PIR devient plus régulière quand on applique un masque. Han et coll. (1996) ont comparé la ventilation enregistrée en appliquant un masque et un PIR chez les sujets sains et chez les porteurs du SHV. Le pattern respiratoire des patients est devenu plus régulier pendant la ventilation avec le masque. Le nombre d'inspirations profondes, de pauses expiratoires et la variabilité de T_i et T_e a été diminuée. Le volume courant est aussi plus élevé chez les sujets sains ainsi que chez les malades pour les enregistrements effectués avec un masque.

Les études de l'entropie approximative des séries temporelles ont complété les indices traditionnels de la variabilité ventilatoire tels que les écarts-types et les coefficients de variation : les sujets souffrant de trouble panique montrent une variabilité élevée des variables ventilatoires et un pattern respiratoire plus chaotique (Yergani et coll., 2002 ; Caldriola et coll., 2004). L'augmentation de l'entropie permet de supposer une instabilité intrinsèque de contrôle respiratoire et la vulnérabilité aux attaques de panique chez les malades souffrant de TP (Van Duinen et coll., 2010). Les influences sur pontines peuvent aussi augmenter la variabilité ventilatoire et son caractère chaotique chez les patients avec le TP.

1.3.2.8 L'arythmie sinusale d'origine respiratoire chez les patients souffrant de trouble panique

Ito et coll. (1999) ont comparé les indices de variabilité du rythme cardiaque lors d'un test orthostatique chez des sujets sains et des patients atteints de TP à un stade précoce. Les composantes LF et HF étaient plus élevées chez les patients atteints de TP que chez les sujets sains, seulement en position debout mais pas dans la position couchée. Le rapport LF/HF n'était pas différent entre les deux groupes. Les auteurs ont conclu que les malades atteints de TP à un stade précoce ont une activation concomitante des systèmes sympathiques et parasympathiques ce qui contribue à maintenir la balance entre les deux systèmes végétatifs.

Les patients atteints de TP à un stade avancé ont une fréquence cardiaque et une composante LF élevées (Cohen et coll., 2000 ; Rechlin et coll., 1994). Les changements de fréquence cardiaque au cours d'un test orthostatique sont plus prononcés chez les patients atteints de TP (Stein et coll., 1992), tandis que l'augmentation du rapport LF/HF est plus faible par rapport au groupe contrôle (Martinez et coll., 2010). Martinez et coll. (2010) rapportent une fréquence cardiaque élevée, une variabilité du rythme cardiaque plus basse chez les patients atteints de trouble panique plus sévère que les autres patients TP.

1.3.3 Objectifs et études réalisées

L'objectif de notre étude était de vérifier si des modes ventilatoires particuliers étaient en relation avec la pathologie du trouble panique ainsi qu'avec le niveau d'anxiété. Deux groupes ont été étudiés, composés d'une part de sujets "sains" d'autre part de patients ayant le trouble panique et des plaintes respiratoires, recrutés dans l'Institut de Neurologie et Neurochirurgie de Moldavie.

Les caractéristiques ventilatoires ainsi que la forme du débit ventilatoire et le triplet V_t , T_i et T_e ont été comparés au cours des périodes du test d'hyperventilation entre les groupes de sujets sains et de patients souffrant de trouble panique. Les composantes de la variabilité du rythme cardiaque, qui reflètent le contrôle végétatif, ont aussi été étudiées pour comparer les groupes de sujets sains et de patients. Les mêmes tests psychologiques ont été pratiqués sur les sujets sains et pathologiques et mis en relation avec certaines caractéristiques ventilatoires.

2. METHODES

2.1 Les Enregistrements

2.1.1 Enregistrements effectués au Laboratoire PRETA (étude I)

Les signaux enregistrés sont le débit ventilatoire, les variations de section thoracique et abdominale, la fraction de CO₂ d'air respiré et l'électrocardiogramme. Les valeurs de pression artérielle ont également été mesurées au cours des protocoles effectués sur des volontaires sains.

2.1.1.1 Dispositif de mesure

Le sujet est muni d'un pneumotachographe (Fleisch n°1 avec l'espace mort de 10 ml) monté sur un masque. Une jauge de contrainte est associée au pneumotachographe (140 PC mmH₂O, Micro Switch). La sonde de l'analyseur de CO₂ (Engstrom Eliza/ Eliza MC, Gambro -Engstrom) introduite dans le masque, permet de mesurer la teneur en CO₂ de l'air respiré.

Les variations de surface de section du thorax et de l'abdomen sont mesurées avec le plethysmographe respiratoire à variation d'inductance (Visuresp®). L'ECG est enregistré avec un électrocardiographe (module ECG, ADInstruments) avec la dérivation standard DII. Les signaux analogiques débit ventilatoire, teneur en CO₂ d'air respiré, les variations de surface de section du thorax et de l'abdomen et l'ECG sont reliés à un convertisseur analogique – numérique (Powerlab, ADInstruments), connectées à un Machintosh. La fréquence d'échantillonnage a été de 100 Hz.

2.1.1.2 Principe des appareils de mesure et leur étalonnage

2.1.1.2.1 Le pneumotachographe de Fleisch et les jauges de contrainte

L'air passe dans une série de tubes étroits parallèles. L'écoulement de l'air est pratiquement laminaire et selon la loi de Poiseuille son débit est proportionnel à la perte de pression par unité de longueur. $dP = 8\eta l/\pi r^4 * dV/dt$ ou $dP = R * dV/dt$ (dP : changement de la pression : dyne/cm² ; η : viscosité poises ; l : distance de tube en cm ; r -rayon de tube en cm ; dV/dt - le débit instantané : ml/s ; R : résistance de tube)

Les enregistrements au laboratoire TIMC-PRETA (UJF ; France) ont été effectués avec le débitmètre pneumotachographe de Fleish n°1 monté sur un masque facial. La réponse de ce débitmètre est linéaire jusqu'à un débit de 80 l/min (1,391 l/s). La ventilation est restée inférieure à cette valeur dans nos conditions d'enregistrement, même pendant

l'hyperventilation. La différence de pression de part et d'autre du pneumotachographe est mesurée par la jauge de contrainte.

Au laboratoire, le dispositif d'étalonnage comprend un compresseur, un manomètre à eau, un disque percé (diaphragme), et le pneumotachographe associé à une jauge de contrainte. Le débit de l'air provenant du compresseur, réglé grâce à un robinet à pointeau, passe à travers le diaphragme. Le manomètre à eau mesure les variations de pression de part et d'autre du diaphragme. Ce dernier a été usiné de façon à ce que la variation de pression soit proportionnelle au carré du débit dans la gamme des débits ventilatoires de sujets humains au repos. Sa courbe d'étalonnage a été établie à l'aide d'un débitmètre thermique et elle a pour équation : $V'^2 = 15,76 \times \Delta H + 22,465$ (dans la gamme des débits étudiés), ΔH en cm d'eau est lue sur le manomètre. Ce débit d'air passe ensuite dans le pneumotachographe et la dépression dP (de l'ordre du mmH₂O) engendrée par le passage de l'air aux bornes du pneumotachographe est mesurée par une jauge de contrainte. Ainsi, l'étalonnage ci-dessus s'applique à l'ensemble pneumotachographe-jauge de contrainte. Le débit est étalonné uniquement pour les valeurs positives et toutes les valeurs de volumes exprimés seront des volumes inspirés (débit positif).

2.1.1.2.2 Le pléthysmographe à variation d'inductance respiratoire

La pléthysmographie à variation d'inductance respiratoire (PIR) est une méthode non-invasive de mesure des mouvements ventilatoires. Elle permet de mesurer les variations de surface des sections thoracique et abdominale, à partir desquels les volumes courants sont estimés. Selon les travaux de Konno et Mead (1967) le système ventilatoire est constitué de deux unités indépendantes : thoracique et abdominale. Le système a deux degrés de liberté car les mouvements d'une unité sont indépendants des mouvements de l'autre. Le volume ventilé est la combinaison linéaire des variations de volumes des compartiments thoracique et abdominal.

$$V = \alpha Abd + \tau Tho$$

où V est le volume courant ; Abd et Tho sont respectivement les variations des volumes abdominal et thoracique ; α et τ sont les coefficients pour l'abdomen et le thorax

Les capteurs du pléthysmographe sont des fils conducteurs isolés qui constituent deux bobines d'inductance. Les courants induits par les champs magnétiques alternatifs à l'intérieur d'une bobine dépendent de l'aire incluse dans cette bobine. Les variations de surfaces de

sections de compartiments thoracique et abdominal sont déduites à partir des variations des courants induites à l'intérieur des bobines.

$$\Phi = \iint_S B \cdot dS$$

$$\Phi = BS$$

où S est l'aire de section ; B , le champ magnétique alternatif ; Φ , l'intensité de courant induit par le courant B

Le champ B induit la force électromagnétique $e = -d\Phi/dt = -L di/dt$, ou L est l'inductance propre du circuit $L = \Phi/i$

$$dL = BdS/i$$

La fréquence de résonance est déterminée par l'inductance et conductance du circuit.

$$\omega = \sqrt{\frac{1}{L \cdot C}}$$

où ω est la fréquence de résonance du circuit ; L - l'inductance ; C - la conductance

Les équations précédentes permettent de calculer les variations de surface.

Marinot-Lagarde et al. (1988) et Watson et al. (1988) montrent que le flux électromagnétique et la surface de section ne sont pas linéaires si le champ magnétique n'est pas uniforme sur toute la surface et si la déformation de la spire n'est pas uniforme dans toutes les directions. Néanmoins, ces auteurs montrent qu'au cours de la ventilation de repos, la relation entre Φ et S est linéaire et la mesure est correcte si les capteurs contiennent plus de huit éléments de forme triangulaire.

Etalonnage de plethysmographe à variation d'inductance

Le but d'étalonnage est de déterminer des proportions des signaux thoraciques et abdominaux et en effet d'obtenir un signal le plus proche possible du volume ventilé. Pour exprimer cette proportion propre à chaque sujet, sont déterminés les coefficients α et τ . Ont été proposées plusieurs méthodes pour le calcul de ces coefficients :

La méthode « isovolume » (Konno et Mead, 1967). La réalisation demande une participation active du sujet ce qui n'est pas très agréable. Il est demandé au sujet de déplacer un volume gazeux d'un compartiment à l'autre en maintenant sa glotte fermée. C'est la méthode la plus fiable pour la position couchée (Chadha et al. 1988). Les coefficients α et τ sont déterminés en changeant les facteurs d'amplification des deux signaux de façon à ce que leur somme soit nulle.

Méthode « équations simultanées » a été abandonnée à cause de son peu de fiabilité. Le principe est d'obtenir deux répartitions différentes par changement de position, conduisant à la résolution d'un système de deux équations à deux inconnues. Il y a une grande incertitude de coefficients car la méthode utilise seulement deux répartitions. D'où l'idée d'augmenter le nombre de répartitions soit par changements multiples de position, soit par des cycles à prédominance thoracique ou abdominale et d'appliquer la méthode des moindres carrés pour le calcul des coefficients.

La méthode des moindres carrés est appliquée sur les sujets en position unique respirant naturellement. Au cours de la respiration naturelle, il existe une variabilité de répartitions du thorax et l'abdomen entre les cycles, permettant le calcul des coefficients.

Les coefficients α et τ calculés par la méthode des moindres carrés, sont tels que le signal somme reconstitué soit le plus proche possible en forme du signal intégré du débit. Ce qui équivaut à minimiser la quantité suivante :

$$\text{Min}_{\alpha, \tau} \sum_{i=1}^n (\alpha A_i + \tau T_i - V_i)^2$$

n étant le nombre de points par cycle qui dépend de la fréquence d'échantillonnage, les autres variables étant représentées sur la Figure n°2.1.

Nous avons utilisé la méthode des moindres carrés pour la calibration des signaux du pléthysmographe lorsque nous avons besoin du signal reconstruit à partir du thorax et l'abdomen. Pour l'enregistrement des signaux thoracique et abdominal, nous avons utilisé un gilet conçu dans un tissu extensible uniquement dans le sens de la largeur et sur lequel sont cousues les spires de la pléthysmographie par inductance. Ce gilet mis au point pour l'utilisation du Visuresp (Blanc-Gras, 1993; Estève, 1993) existe en plusieurs tailles, permettant le choix d'un gilet adapté à la morphologie du sujet. D'autre part, il a été montré (Blanc-Gras, 1993 ; Estève, 1993) que l'étalonnage et la calibration d'un gilet pour un sujet donné ne changeaient pas d'un jour à l'autre si l'habillement et la position du sujet étaient conservés.

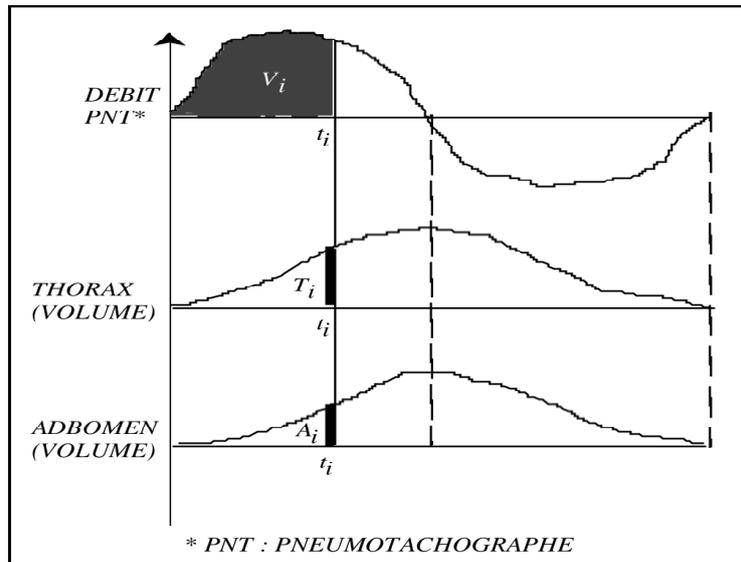


Figure 2.1 Représentation des variables de l'équation des moindres carrés sur les signaux de débit, de volume thoracique, de volume abdominal. Le début du cycle étant considéré comme l'instant zéro : V_i est la valeur de l'intégrale du débit entre les temps zéro et t_i (il représente donc un volume), T_i est la variation de volume thoracique à t_i , A_i est la variation de volume abdominal à t_i .

2.1.1.2.3 Le capnographe

Les mesures de teneur en CO_2 du gaz inspiré et expiré ont été effectuées avec un analyseur (Gambro-Engstrom, Engstrom Eliza/ Eliza MC) dont le principe repose sur la propriété de CO_2 d'absorber les rayons infrarouges. La mesure de la quantité de rayons infrarouges absorbés permet de déduire la teneur de CO_2 en pourcentage dans le gaz respiré. L'appareil possède une sortie analogique branchée à l'interface reliée à l'ordinateur. L'échelle de mesure est vérifiée chaque mois avec un gaz étalon de CO_2 à 5%. Les mesures de référence à 0% de CO_2 se font automatiquement trois à quatre fois par minute pour ajuster les dérives du détecteur de CO_2 . L'analyseur émet aussi régulièrement des signaux à 8% de CO_2 et à partir de ces deux valeurs est réalisé l'étalonnage de la chaîne de mesure de CO_2 (figure n°2.2).

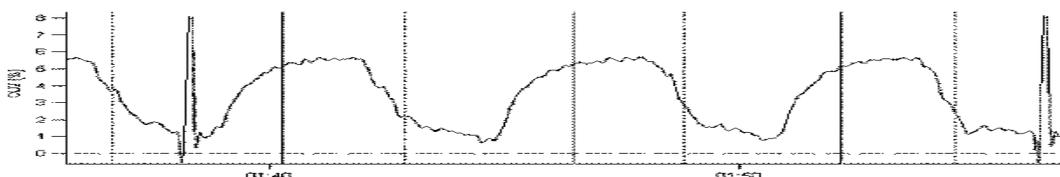


Figure 2.2. Teneur de CO_2 prélevé à la bouche. Les « pics » d'étalonnage de valeur de 8% sont produits par appareil toutes les 30 secondes.

2.1.1.2.4 Le tensiomètre

La pression artérielle a été mesurée par un tensiomètre brachial automatique (UA-779, AND). Les valeurs de la pression artérielle estimées sont la pression systolique (PAS) et la pression diastolique (PAD).

Les valeurs suivantes ont été calculées : la pression artérielle différentielle PP (= PAS – PAD), la pression artérielle moyenne PAM (=PAD + 1/3 PP), ainsi que l'index végétatif Kerdo ($IV = (1 - PAD/FC) \times 100$) (Kerdo, 1966, Vein et coll., 1987, Myznikov et Shcherbina, 2004) où FC est la fréquence cardiaque.

2.1.1.3 Sujets et Protocoles expérimentaux

Protocole n°1 : Test d'hyperventilation à la fréquence de repos (THV)

Vingt-cinq sujets volontaires sains, dont quatorze hommes, ont participé au protocole n°1 du test d'hyperventilation à la fréquence de repos (THV). L'âge des sujets est compris entre 21 et 65 ans (âge moyen \pm écart-type : $34,5 \pm 13,4$ ans). Les volontaires atteints de maladies respiratoires (asthme, bronchite, rhume) et cardiovasculaires étaient exclus du protocole, ainsi que ceux ayant pris un traitement médicamenteux au cours du dernier mois. Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau 2.1.

Au cours de l'enregistrement, le volontaire est en position demi couché, relâché, immobile, avec les yeux ouverts. Avant le début de l'enregistrement, la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont mesurées. Pendant les trois premières minutes, le sujet respire spontanément à sa fréquence ventilatoire de repos (REP). Les valeurs de repos de la fréquence ventilatoire et de la teneur de CO₂ affichées numériquement toutes les 30 secondes sur le capnographe sont notées. Dans un deuxième temps, le sujet hyperventile à la même fréquence ventilatoire (valeur de repos) mais en augmentant son volume courant (HV). Un signal sonore, de fréquence égale à sa fréquence ventilatoire de repos, indique au volontaire le début de l'inspiration. Au cours de la période d'hyperventilation, l'expérimentateur guide le volontaire sur l'augmentation de son volume courant afin que la F_{ET}CO₂ soit diminué d'environ 1% par rapport à la valeur observée au repos. Les valeurs de pression artérielle et de fréquence cardiaque (pouls) sont mesurées au cours de la troisième minute d'hyperventilation. Après trois minutes d'hyperventilation, la récupération du sujet est enregistrée pendant neuf minutes (REC). Les valeurs de pression artérielle et de fréquence cardiaque (pouls) sont mesurées au cours de la troisième et neuvième minute de récupération (Figure n°2.3).

Sujets	Genre	Age	Taille (cm)	Poids (kg)
1	f	41	163	64
2	f	28	171	63
3	m	27	185	86
4	f	27	176	65
5	f	24	163	58
6	m	39	173	70
7	m	26	183	67
8	f	65	165	72
9	m	36	178	80
10	m	62	170	79
11	f	56	168	57
12	m	26	165	58
13	f	33	159	58
14	m	27	167	65
15	m	45	173	79
16	f	63	162	62
17	m	25	180	69
18	m	33	174	103
19	m	25	185	86
20	f	23	176	57
21	m	24	175	70
22*	m	30	174	65
23	m	21	174	56
24	f	26	172	80
25	f	30	152	75
moyenne		34,5 (34,7)	171,3(171,2)	69,8(70,0)
écart- type		13,4(13,7)	8,1(8,3)	11,5(11,7)

Tableau 2.1 Genre, âge, taille et poids des 25 sujets, enregistrés selon les protocoles n°1 et n°2 , * sujet enregistré uniquement avec le protocole n°1, les moyennes et écarts-types des caractéristiques des 24 sujets qui ont suivi le protocole n°2 sont présentées entre parenthèses.

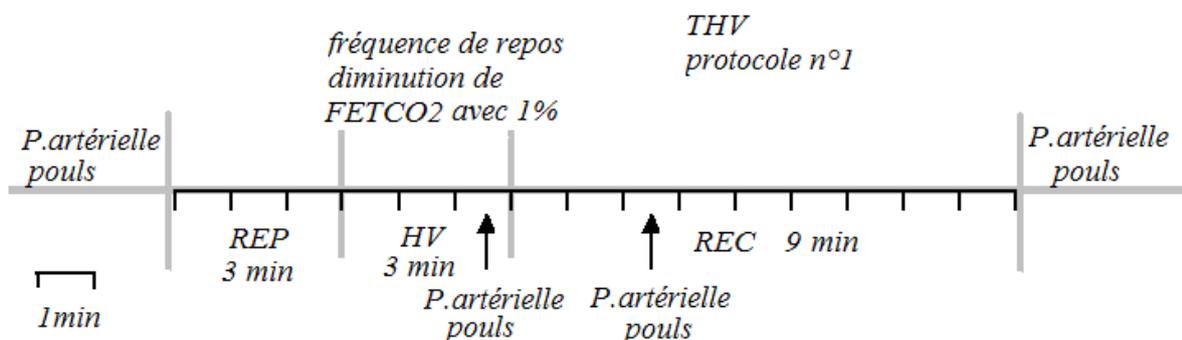


Figure n°2.3 : Protocole n°1 – test d’hyperventilation à fréquence de repos (THV). REP, HV, et REC représentent respectivement les périodes de repos, d’hyperventilation à la fréquence de repos et de récupération.

Protocole n°2 : Test d'hyperventilation volontaire à la fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute - THV20

Les 24 volontaires, dont treize hommes, présentés pour le protocole n°1, ont suivi un autre protocole (n°2) identique au n°1 à l'exception de la période d'hyperventilation pour laquelle une fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute est imposée au sujet. Ce test d'hyperventilation volontaire à la fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute (THV20), comprend donc les périodes de repos (REP20), d'hyperventilation à 20 cycles/minute (HV20) et de récupération (REC20). Le protocole n°2 est représenté sur la figure n°2.4. Le protocole n°2 a été effectué à la suite du protocole n°1.

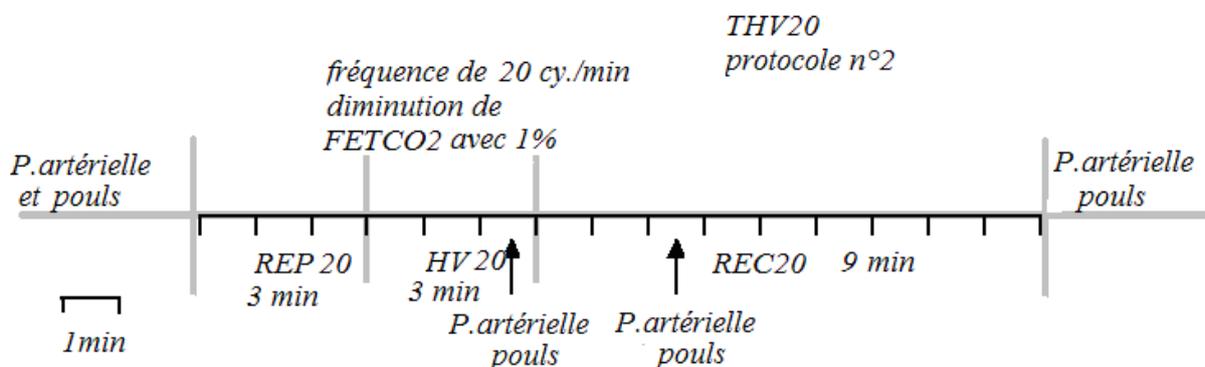


Figure n°2.4: **Protocoles n°2 – test d'hyperventilation à fréquence de repos (THV20).** REP20, HV20, et REC20 représentent respectivement les périodes de repos, d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute et de récupération.

Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau n°2.1, l'âge des sujets est compris entre 21 et 65 ans (âge moyen \pm écart-type : $34,7 \pm 13,7$ ans).

Note : Les sujets n°2 (à cause du signal PIR bruité) et n°22 (n'a pas suivi le protocole n°2) ont été exclus de l'étude concernant la comparaison des débits à partir des signaux PIR et du pneumotachographe.

Enregistrements répétés

Parmi les vingt cinq volontaires enregistrés suivant les protocoles n°1 et 2, treize (dont neuf hommes) ont participé à un deuxième enregistrement dans les mêmes conditions à un intervalle d'un an environ. L'âge moyen des volontaires est de $36,5 \pm 12,4$ ans (compris entre 25 et 63 ans), et leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau n° 2.2.

Sujets	Genre	Age	Taille (cm)	Poids (kg)
1	f	41	163	64
3	m	29	185	87
5	f	25	165	55
6	m	39	173	72
9	m	36	178	80
10	m	63	170	78
11	f	57	168	56
12	m	26	165	57
14	m	27	167	65
15	m	45	173	80
17	m	26	180	75
18	m	34	174	103
24	f	26	174	80
moyenne		36,5	171,9	73,2
écart-type		12,4	6,5	13,8

Tableau n° 2.2 Genre, age, taille et poids de 13 sujets lesquels ont participé aux protocoles n°1 et 2 pendant un enregistrement répété

Protocole n°3 : Tests d'hyperventilation volontaire enregistrés sans masque

Six volontaires, dont cinq hommes, ont été enregistrés dans les mêmes conditions (protocoles n°1 et 2 à la suite) mais, cette fois sans le port du masque et du pneumotachographe (protocole n°3). L'âge moyen des volontaires est de 30,0 ans (de 25 à 39 ans) et les caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau n°2.3

Sujets	Genre	Age	Taille (cm)	Poids (kg)
4	f	27	176	65
6	m	39	173	70
9	m	36	178	80
12	m	26	165	58
14	m	27	167	65
17	m	25	180	69
moyenne		30,0	173,2	67,8
écart-type		5,9	6,0	7,3

Tableau n°2.3 Genre, âge, taille et poids de 6 sujets enregistrés selon le protocole n°3

L'enregistrement avec le masque et le pneumotachographe pendant une période courte (2min) est nécessaire pour permettre la reconstruction du signal débit à partir des signaux du thorax et de l'abdomen du PIR sur la période où le sujet ne porte que le gilet (cf §2.2.2.2). Afin de mesurer la teneur en CO₂, le gaz respiré a été prélevé par l'intermédiaire de canules nasales reliées à la sonde de l'analyseur de CO₂.

2.1.2 Enregistrements effectués à l'UEMPh (étude II)

2.1.2.1 Dispositif de mesure et tests

Les signaux enregistrés sont le débit ventilatoire et l'électrocardiogramme. Les signaux analogiques sont numérisés avec le convertisseur analogique numérique MP100 BIOPAC.

Les valeurs de la pression artérielle ont été mesurées et les sensations, provoquées par l'hyperventilation signalées par les sujets, notées. Les enregistrements ont été réalisés chez des volontaires sains et des patients présentant un trouble panique. Les sujets atteints de trouble panique, présentant des symptômes respiratoires (dyspnée) hors d'attaque de panique, sans maladies organiques (cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinales etc.) ont été recrutés dans l'Institut de Neurologie et Neurochirurgie de Moldavie. Tous les sujets enregistrés ont répondu aux tests (en langue roumaine ou russe) suivant : STATE –TRAIT Anxiety Inventory Spielberger, qui quantifie un état émotionnel à l'instant du passage du test (ETAT) et un comportement anxieux ancré dans la personnalité (TRAIT), l'inventaire de dépression Beck, le l'inventaire du stress Holmes-Rahe et l'inventaire Profil Végétatif (Vein, Moldovanu) qui quantifie les sensations des troubles végétatifs.

2.1.2.1.1 Le pneumotachographe

Le débit ventilatoire a été enregistré avec un pneumotachographe SS11LA (BIOPAC pneumotach transducer) monté sur un masque facial. Ce capteur permet l'enregistrement de débit jusqu'au 10 l/s. L'espace mort du pneumotachographe est de 90 ml. Après la correction de la ligne de zéro du signal débit, l'étalonnage du pneumotachographe a été effectué avec une seringue de calibration de 600 ml raccordée au pneumotachographe et à un filtre anti-bactérien.

2.1.2.1.2 La pression artérielle

La pression artérielle a été mesurée pendant les tests d'hyperventilation volontaire par un tensiomètre et un stéthoscope. Les valeurs de la pression artérielle ont été mesurées pendant les tests d'HV : avant l'enregistrement de la période repos, pendant la troisième minute d'hyperventilation et trois fois pendant la récupération : troisième, sixième et neuvième minutes.

2.1.2.1.3 Les tests psychologiques et psychophysiologiques

a) Inventaire d'Anxiété Etat –Trait de Spielberger

L'estimation des niveaux d'anxiétés a été effectuée avec l'Inventaire d'Anxiété Etat - Trait de Spielberger, qui comprend deux échelles. L'échelle d'anxiété d'ETAT contient 20 items et exprime le niveau d'anxiété à un moment précis. L'échelle d'anxiété de TRAIT contient 20 items pour apprécier le niveau d'anxiété dans la vie en générale. C'est une disposition stable de la personnalité. Le questionnaire concernant l'anxiété d'ETAT doit être rempli par le volontaire avant celui concernant l'anxiété de TRAIT, car les réponses à celui-ci (TRAIT) peuvent influencer les réponses au premier (ETAT). Par contre, le questionnaire concernant l'anxiété de TRAIT est peu sensible aux conditions dans lesquelles il est rempli. Dans le questionnaire concernant l'anxiété d'ETAT, on demande au sujet d'évaluer ce qu'il ressent en faisant référence à une échelle de quatre niveaux:

Non (1), plutôt non (2), plutôt oui (3) et oui (4).

L'échelle d'anxiété d'ETAT contient des items exprimant la présence d'anxiété (par exemple: j'ai peur) et des items expriment l'absence d'anxiété (par exemple : je me sens calme).

Pour estimer le niveau d'anxiété d'ETAT, il faut appliquer $AE = \sum 1 - \sum 2 + 35$, où AE est le niveau d'anxiété d'ETAT, $\sum 1$ la somme des items exprimant la présence d'anxiété d'ETAT (3 – 4 – 6 – 7 – 9 – 12 – 13 – 14 – 17 – 18) et $\sum 2$ la somme des items exprimant l'absence d'anxiété d'ETAT (1 – 2 – 5 – 8 – 10 – 11 – 15 – 16 – 19 – 20).

L'échelle d'anxiété de TRAIT exprime la manière dont l'individu interrogé perçoit au quotidien son environnement. Il est demandé aux sujets de choisir la réponse qui correspond à la fréquence de ce qu'ils éprouvent sur l'échelle :

Presque jamais (1), parfois (2), souvent (3) et presque toujours (4)

Les items 22 – 23 – 24 – 25 – 28 – 29 – 31 – 32 – 34 – 35 – 37 – 38 – 40, expriment la présence d’anxiété de TRAIT, par contre les items 21 – 26 – 27 – 30 – 33 – 36 – 39, expriment l’absence d’anxiété de TRAIT. Pour calculer l’anxiété de TRAIT, il faut appliquer $AT = \sum 1 - \sum 2 + 35$, où AT est le niveau d’anxiété de TRAIT, $\sum 1$ la somme des items exprimant la présence d’anxiété de TRAIT et $\sum 2$ la somme des items exprimant l’absence d’anxiété de TRAIT. Un score de moins de 30 montre une anxiété normale; un score compris entre 31 et 45, une anxiété moyenne et un score de plus de 46, une anxiété élevée.

b) Profil Végétatif

L’inventaire Profil Végétatif (PV) permet d’estimer les sensations subjectives des troubles végétatifs du sujet, ces 106 items expriment les particularités individuelles durables de perception et d’appréciation des sensations corporelles. Pour chaque item, les sujets doivent choisir la réponse qui correspond à la fréquence de ce qu’ils éprouvent sur l’échelle :

Presque jamais (0), rarement (1), parfois (2), souvent (3) et presque toujours (4)

Les items de PV sont classifié en :

1. Troubles affectifs anxieux et dépressifs : les items expriment les traits émotive (ex : sensation de peur ; sensation d’anxiété).
2. Vertiges et états syncopaux
3. Asthénie
4. Dyspnée (ex : sensation de manque d’air)
5. Comportement respiratoire (par exemple: la fenêtre est presque toujours ouverte, même l’hiver).
6. Troubles moteurs
7. Tremblements (par exemple: tremblement des mains à l’émotion)
8. Tétanie, hyperexcitabilité neuromusculaire (par exemple: crampes dans les doigts des mains, des pieds)
9. Troubles cardiovasculaires (par exemple: douleurs en région du cœur ; palpitations).
10. Troubles digestifs (par exemple: vomissements, diarrhée)
11. Troubles de thermorégulation (par exemple: transpirations, frissonnements)
12. Douleur (par exemple: maux de tête)

Sont calculées :

1. Le niveau général des sensations :

- a. le niveau des sensations (la somme des points),
 - b. le nombre de sensations (la quantité d'items dont la réponse est supérieure à 0),
2. Les niveaux de sensations concernant les échelles décrites au dessus.

Pour mieux apprécier les résultats, il faut tenir compte des facteurs qui peuvent causer des erreurs (par exemple: les symptômes d'autres maladies) en les identifiant et en ne tenant pas compte de leur résultat dans le calcul du test.

Le Profil Végétatif exprime plutôt les particularités psychologiques de personnalité et les scores élevés du test montre une attention exagérée aux sensations corporelles. Dans notre étude, nous avons calculé la somme des points pour chaque classe d'items et la somme totale des points de tous les items.

c) Questionnaire Nijmegen

Les sensations produites par l'HV ont été appréciées avec le questionnaire Nijmegen, lequel comprend 16 items : sensation de tension nerveuse ; incapacité de respirer profondément ; respiration accélérée ou ralentie ; respiration courte ; palpitations ; froideur des extrémités ; vertiges ; anxiété ; poitrine serré, douleur thoracique ; flou visuel ; fourmillements des doigts ; ankylose des bras et doigts (spasme carpopédale) ; sensation de confusion ; ballonnement abdominal ; fourmillements péri-buccaux. Ce questionnaire est appliqué également pour apprécier les symptômes de SHV dans la vie quotidienne et pour évaluer les plaintes produites par l'HV. Dans le deuxième cas la reproduction pendant l'HV d'au moins deux plaintes est un critère important de SHV, mais leur absence n'élimine pas complètement le diagnostic. Nous avons appliqué ce questionnaire afin de déterminer le nombre des symptômes produits par l'HV sur les sujets sains du groupe témoin (C) et les sujets souffrant du trouble panique (TP), enregistrés selon le protocole n°4. Le questionnaire a été rempli par les sujets après la séance d'enregistrement.

d) Inventaire de Stress (Holmes – Rahe)

Le questionnaire contient une échelle des événements stressants produits lors l'année écoulée. L'échelle contient des événements plus dramatiques (ex mort du conjoint ; divorce), ces items sont placés en haut de questionnaire et sont appréciés avec un score plus élevé. Les événements moins importants (ex Changements dans les habitudes de sommeil ou repos ; déménagements) sont placés en bas de cette liste et sont appréciés avec un score moins élevé. L'interprétation du test est la suivante pour des scores compris: 0-150, absence de problèmes significatifs, la situation du sujet est comparable à celle de la moyenne de la population; 150-

200, une petite crise dans la vie ; 201-300, une crise moyenne dans la vie et >300 une crise majeure dans la vie, le sujet a un risque élevé (80-90 %) de subir un changement sérieux de son état de santé.

e) Inventaire de dépression (Beck)

Le sujet apprécie son état de dépression lors la dernière semaine. Le questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série le sujet fait le choix de la proposition qui décrit le mieux son état. Les propositions de chaque série sont appréciées par un nombre. Par exemple la série A : Je ne me sens pas triste -0; je me sens cafardeux (se) ou triste -1; Je me sens tous le temps cafardeux (se) ou triste et je n'arrive pas à m'en sortir-2 ; Je suis si triste et malheureux (se) que je ne peux pas le supporter- 3. Le score total pour toutes les 13 séries détermine le niveau de dépression : 0-3 absence de dépression ; 4-7 dépression légère ; 8-15 dépression moyenne et ≥ 16 dépression grave (Beck, 1976).

2.1.2.2 Sujets et protocoles expérimentaux

Protocole n°4 Test d'hyperventilation volontaire à la fréquence ventilatoire de repos

Nous avons enregistré selon le THV (protocole n°4) 26 sujets, dont 12 hommes, présentant un trouble panique (groupe « TP »). L'âge moyen des sujets est de $32,8 \pm 9,98$ ans (compris entre 20 et 54 ans). Le groupe contrôle « C » comprend 24 sujets sains, dont neuf hommes, âgés de 23 à 36 ans, l'âge moyen est de $26,3 \pm 3,9$ ans. Les caractéristiques des sujets sont présentées dans les tableaux n°2.4a et 2.4b. Dix-sept sujets sur vingt-six du groupe « TP » n'ont pas pris de médicaments ayant des actions anxiolytique, sédatrice ou antidépressive au moins une semaine avant l'enregistrement. Le protocole n°4 est représenté schématiquement sur la figure n°2.5. La pression artérielle est mesurée avant le début d'enregistrement. Le sujet reste couché, avec les yeux ouverts durant tout l'enregistrement.

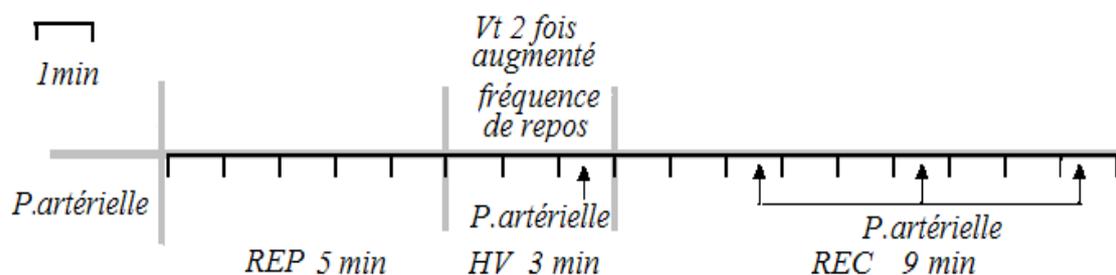


Figure n°2.5 Protocole n°4 -test d'hyperventilation à la fréquence ventilatoire de repos. REP, HV, et REC représentent respectivement les périodes de repos, d'hyperventilation à la fréquence de repos et de récupération.

Le protocole comprend l'enregistrement du débit ventilatoire et de l'ECG dans les trois conditions de respiration spontanée (REP) pendant une durée de 5 minutes, d'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos (HV) pendant une durée de 3 minutes et la période de récupération après l'hyperventilation (REC) pendant une durée de 9 minutes.

Sujets malades	Genre	Age	Taille (cm)	Poids (kg)	Note
tp1	m	29	187	90	<i>BZD</i>
tp2	f	37	153	60	<i>BZD, ISRS</i>
tp3	f	54	155	64	<i>BZD, ISRS</i>
tp4	f	37	152	58	<i>o</i>
tp5	f	28	162	56	<i>o</i>
tp6	m	22	177	55	<i>BZD</i>
tp7	f	35	162	52	<i>o</i>
tp8	m	22	174	69	<i>o</i>
tp9	f	38	167	67	<i>o</i>
tp10	m	21	170	74	<i>o</i>
tp11	m	25	172	62	<i>BZD, μ</i>
tp12	f	43	168	82	<i>BZD, ATC</i>
tp13	f	28	164	59	<i>o</i>
tp14	m	35	185	85	<i>o</i>
tp15	f	33	173	80	<i>o</i>
tp16	m	38	176	90	<i>ISRS</i>
tp17	m	26	169	67	<i>o</i>
tp18	m	24	173	60	<i>o</i>
tp19	f	42	156	70	<i>ISRS</i>
tp20	m	26	170	76	<i>o</i>
tp21	m	34	165	74	<i>o</i>
tp22	f	20	170	53	<i>o</i>
tp23	f	51	154	79	<i>o</i>
tp24	f	23	168	57	<i>o</i>
tp25	f	27	165	55	<i>BZD</i>
tp26	m	54	185	88	<i>o</i>
	moyenne	32,77	168,15	68,54	
	écart- type	9,95	9,58	12,16	

Tableau n°2.4a Genre, âge, taille et poids de 26 sujets souffrant de trouble panique « tp », enregistrés selon le protocole n°4,
o- patients n'ayant pas pris de médicaments anxiolytiques, sédatifs ou antidépresseurs au moins une semaine avant l'enregistrement, *BZD-* patients sous benzodiazépine ; *ISRS-* patients sous antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, *ATC-* patients sous antidépresseur tricyclique, *μ -*myorelaxant (chlorhydrate de tolpirisone).

Sujets sains	Genre	Age	Taille (cm)	Poids (kg)
c1	m	30	180	70
c2	f	25	164	59
c3	m	24	189	80
c4	f	25	162	57
c5	f	25	164	79
c6	f	26	155	53
c7	m	25	181	74
c8	f	24	165	51
c9	f	26	159	48
c10	m	36	180	63
c11	f	35	170	66
c12	f	24	162	49
c13	f	23	172	52
c14	f	24	174	66
c15	m	26	181	74
c16	f	25	162	48
c17	f	25	160	55
c18	f	24	169	52
c19	m	24	172	60
c20	f	24	160	59
c21	m	24	189	87
c22	m	36	178	64
c23	m	26	170	65
c24	f	24	153	60
	moyenne	26,25	169,63	62,13
	écart-type	3,88	10,16	10,83

Tableau n°2.4b Genre, age, taille et poids de 24 sujets sains, représentant le groupe témoin « C », enregistrés selon le protocole n°4

Après la période de repos l'expérimentateur détermine le volume courant et la fréquence ventilatoire moyens. Il a été demandé au sujet d'augmenter deux fois les volumes courants en respirant à sa fréquence de repos, imposée par le métronome qui signalait le début d'un cycle ventilatoire par un signal sonore (bip). La pression artérielle est mesurée pendant la troisième minute d'HV, ainsi que pendant les troisième, sixième et neuvième minutes de récupération.

Note : le patient tp17 est exclus de l'étude de la variabilité du rythme cardiaque à cause d'un signal ECG bruité et non utilisable avec les méthodes de traitement dont nous disposons.

Le protocole n°5 : Test d'hyperventilation à la fréquence respiratoire de 20 respirations par minute

Onze sujets sains (2 hommes) d'un âge moyen de $26,4 \pm 3,3$ (compris entre 24 et 35 ans) et onze sujets présentant le trouble panique (4 hommes) d'un âge moyen de $35,2 \pm 8,7$ (de 22 à 54 ans) du protocole n°4 ont été enregistré selon un THV20 (protocole n°5), constituant les groupes C et TP. Les caractéristiques des sujets suivant le protocole n°5 sont présentées dans les tableaux n°2.5a et n°2.5b. Sept sujets sur onze du groupe TP n'ont pas reçu des médicaments ayant des actions sédatrice anxiolytique ou antidépressive au moins une semaine avant l'enregistrement. Le protocole n°5 diffère de protocole n°4 par le fait que les sujets respirent à une fréquence ventilatoire imposée par un signal sonore de 20 cycles par minute au cours de l'hyperventilation.

Sujets malades	Genre	Age	Taille cm	Poids kg	Note
tp1	m	29	187	90	<i>BZD</i>
tp3	f	54	155	64	<i>BZD, ISRS</i>
tp4	f	37	152	58	<i>o</i>
tp5	f	28	162	56	<i>o</i>
tp8	m	22	174	69	<i>o</i>
tp7	f	35	162	52	<i>o</i>
tp9	f	38	167	67	<i>o</i>
tp12	f	43	168	82	<i>BZD, ATC</i>
tp13	f	28	164	59	<i>o</i>
tp14	m	35	185	85	<i>o</i>
tp16	m	38	176	90	<i>ISTS</i>
	moyenne	35,2	168,4	70,2	
	écart- type	8,7	11,2	14,1	

Tableau 2.5a Genre, age, taille et poids de 11 sujets souffrant de trouble panique « TP », enregistrés selon le protocole n°5. *o*- n'a pas reçu de médicaments psychotropes au moins une semaine avant l'enregistrement, *BZD*- benzodiazepine ; *ISRS*- antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, *ATC*- antidépresseur tricyclique.

Sujets sains	Genre	Age	Taille cm	Poids kg
c1	m	30	180	70
c2	f	25	164	59
c4	f	25	162	57
c5	f	25	164	79
c6	f	26	155	53
c8	f	24	165	51
c9	f	26	159	48
c11	f	35	170	66
c12	f	24	162	49
c15	m	26	181	74
c20	f	24	160	59
	moyenne	26,4	165,6	60,5
	écart- type	3,3	8,3	10,5

Tableau 2.5b Genre, age, taille et poids de sujets sains, représentant le groupe témoin « C », enregistrés selon le protocole n°5

2.1.3 Ethique

2.1.3.1 Enregistrements effectués au Laboratoire PRETA (étude I)

Les sujets sains ont été recrutés sur la base d'un volontariat simple, dans le cadre d'un protocole accepté par le comité de protection des personnes Sud Est V du CHU de Grenoble (Annexe I). Le promoteur de l'étude est le CHU de Grenoble. Les enregistrements ont été réalisés dans la salle expérimentale du laboratoire TIMC-IMAG équipe PRETA au Pavillon Taillefer (CHU de Grenoble), pour laquelle la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales a délivré une autorisation de lieu de recherches biomédicales (Annexe II). Chaque volontaire a été informé oralement et par l'intermédiaire du document d'information du protocole, des objectifs de l'étude et qu'il pourra interrompre à tout moment l'étude s'il le désire. Le document de consentement a été également signé.

2.1.3.1 Enregistrements effectués à l'UEMPh (étude II)

Les sujets ont été recrutés sur la base du volontariat : les sujets contrôles à l'Université de Médecine et Pharmacie et à l'Université d'Etat d'Education Physique et Sport (étudiants) et les patients atteints du trouble panique à l'Institut de Neurologie et Neurochirurgie de Moldavie. Chaque volontaire a été informé des objectifs de l'étude et qu'il pourra interrompre

l'étude à tout moment s'il le désire. Certains ont d'ailleurs fait valoir ce droit puisque seulement 11 patients et 11 sujets contrôles ont poursuivi le protocole n°5 alors que 26 patients et 24 sujets contrôles ont suivi le protocole n°4. Tous les sujets ont signé un document de consentement. Le protocole a été approuvé par un comité "local" en Moldavie. En effet, les scientifiques présents à la session du séminaire théorique médical- biologique (23 juin 2006) ainsi qu'à la réunion du Conseil Scientifique de l'Université d'Etat de Médecine et Pharmacie « Nicolae Testemitanu » ont évalué les pratiques de recherche mais aussi les questions d'éthique concernant le protocole proposé. Le Comité d'Ethique de Recherche de l'Université de Médecine « Nicolae Testemitanu » a été fondée en 2010. Au début de la thèse, il n'y avait donc pas de comité d'éthique à l'Université et seuls les protocoles comprenant des études pharmacologiques devaient être approuvés par le ministère de la santé moldave.

Il faut noter l'absence de tout acte médical invasif pour les deux études. L'enregistrement des signaux ne présente aucun danger pour le participant.

2.2 Traitement des signaux

2.2.1 Le signal débit

Afin de corriger les effets des éventuelles dérives des appareils de mesures lors de l'enregistrement, le zéro du signal débit est recalé, de manière à annuler la somme des aires des débits positifs et négatifs sur la totalité des cycles de l'enregistrement.

2.2.1.1 Découpage cycle par cycle du signal débit

Le signal débit est analysé cycle par cycle. Un découpage automatique des cycles ventilatoires du signal débit est effectué par l'intermédiaire d'un logiciel développé sous Matlab au laboratoire TIMC-IMAG équipe PRETA (Logiciel « Traitement de Signaux Physiologiques », A. Eberhard). Il permet la visualisation des signaux enregistrés et le découpage automatique des cycles ventilatoires sur le signal débit, les débuts de chaque cycle étant matérialisés par des barres verticales. Le début d'un cycle et la fin du cycle précédent, qui correspond au début de l'inspiration, est défini comme le passage à zéro d'une valeur négative à une valeur positive (la dérivée du signal est positive). Le choix d'un seuil est indispensable à l'automatisation de la détection du début du cycle. Ce seuil doit être inférieur à l'amplitude maximale du débit positif, mais doit dépasser l'amplitude positive maximum d'oscillations parfois présentes en fin d'expiration. Ce seuil peut être modifié et ainsi, être

adapté aux différentes amplitudes des cycles pour chaque enregistrement. Sur la figure n°2.6 la ligne pointillée horizontale matérialise ce seuil.

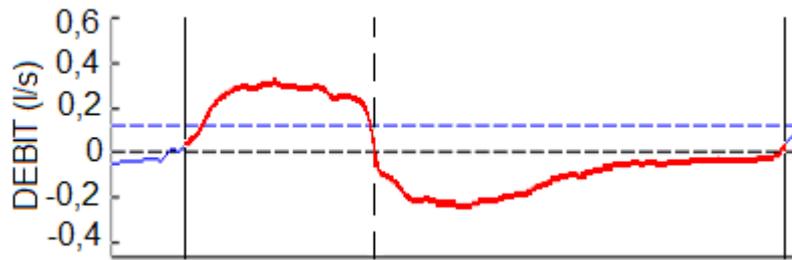


Figure n°2.6 Découpage du cycle ventilatoire

Le logiciel permet également la sélection d'un cycle ventilatoire qui apparaît alors en rouge (Figure n°2.6), et le rejet du cycle sélectionné. Les critères de rejet sont strictement identiques pour tous les enregistrements traités. Les événements survenant au cours du cycle nécessitant l'exclusion de celui-ci sont les suivants:

- la déglutition, représentée par une plage de débit nul au cours du cycle,
- l'augmentation exagérée du niveau de ventilation, représentée par un grand accroissement du débit maximum (soupir).

Le choix et la délimitation de chaque cycle représentent les deux premières étapes essentielles du traitement. Ensuite pour chaque cycle ventilatoire, les variables ventilatoires sont calculées et la forme du signal de ce cycle est quantifiée par le calcul des Aster.

2.2.1.2 Quantification de la Forme du Cycle Débit (Aster)

Afin de pouvoir comparer la forme des cycles de débit ventilatoire, une méthode de quantification de la forme des cycles a été mise au point au laboratoire (Bachy et al. 1986).

Cette méthode repose sur une analyse harmonique (décomposition en harmoniques) cycle par cycle du signal de débit instantané. Pour chaque cycle ventilatoire, on procède à une interpolation de façon à avoir 64 points équidistants. La période de la fondamentale est égale à la durée de chaque cycle. Les 32 harmoniques sont calculées et Bachy et al. (1986) ont montré que plus de 95 % de la puissance du signal est contenue dans la fondamentale et les trois premiers harmoniques, la fondamentale contenant une grande part de ces 95% (Figure n°2.7). La forme du cycle reconstitué à partir de la fondamentale (qui a pour période T) et des trois harmoniques suivants (qui ont respectivement pour période $\frac{T}{2}$, $\frac{T}{3}$ et $\frac{T}{4}$) est très proche de la forme du signal initial (Figure n° 2.7). Chaque harmonique est caractérisé par un nombre complexe. Ainsi, la forme du cycle est représentée par quatre nombres complexes, ou huit

nombre réels (coordonnées cartésiennes). Ces quatre (ou huit) nombres peuvent être représentés dans le plan par quatre vecteurs (représentation de Fresnel). Cette représentation a été appelée ASTER, en raison de son aspect géométrique.

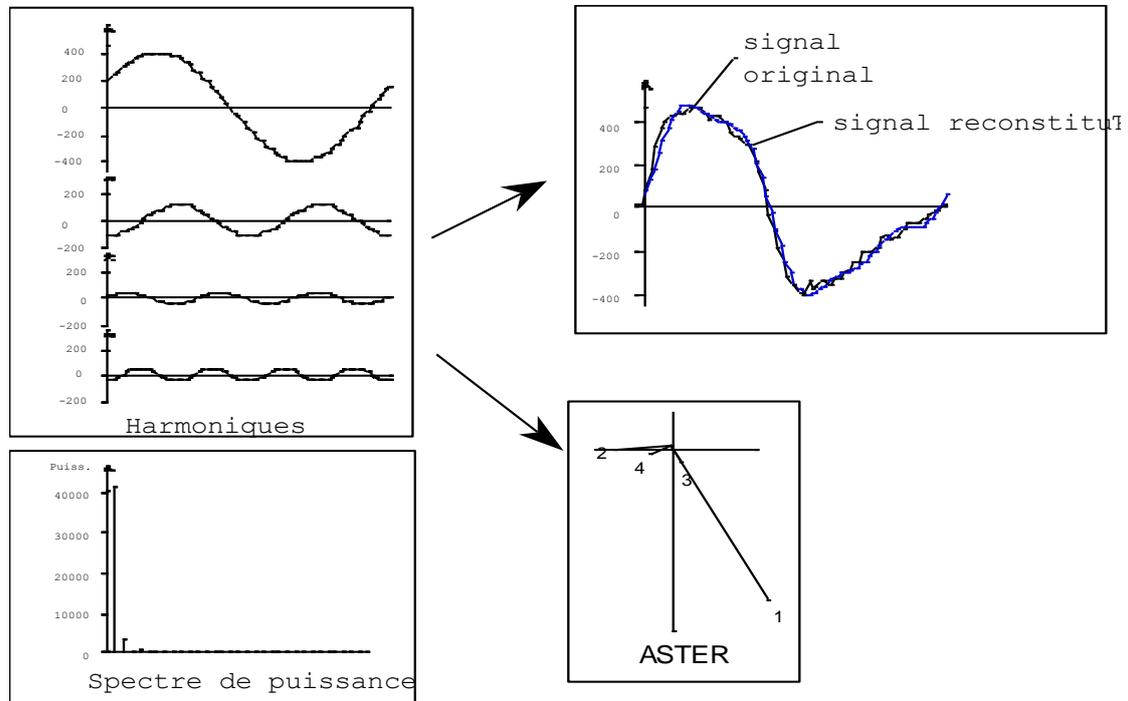


Figure n°2.7 Analyse harmonique du signal débit. Superposition du signal original et du cycle reconstitué à partir de la fondamentale et des trois premiers harmoniques. Représentation vectorielle - Aster de ces harmoniques (amplitude et phase). Spectre de puissance.

2.2.1.3 Représentation de la Forme du Volume des Cycles (Triad)

Les variables TT, TI, TE, et VT étant calculées pour chaque cycle ventilatoire, la forme d'une courbe volume a pu être quantifiée en prenant ensemble les variables TI, TE et VT moyennes. Le triplet (TI, TE, VT) a été nommé TRIAD et peut être représenté comme sur la figure n°2.8 (Benchetrit et coll., 1989).

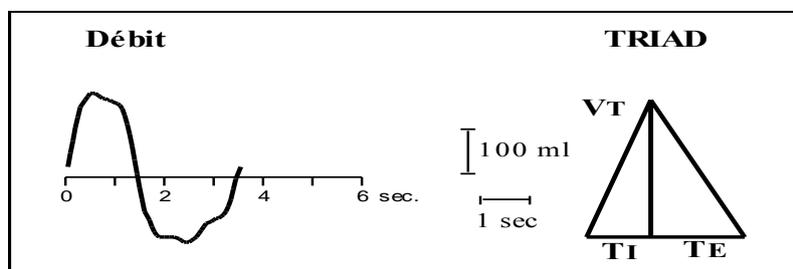


Figure n°2.8 Représentation d'un cycle de débit et du triplet (VT, TI, TE) correspondant (TRIAD).

2.2.2 Les signaux du pléthysmographe à variation d'inductance

2.2.2.1 Découpage cycle par cycle des signaux thorax et abdomen

Les signaux du thorax et de l'abdomen ont été filtrés avec un filtre passe bas. Les délimitations des débuts de cycle sont celles du signal débit (Figure n°2.9). (Logiciel « Traitement de Signaux Physiologiques », A. Eberhard).

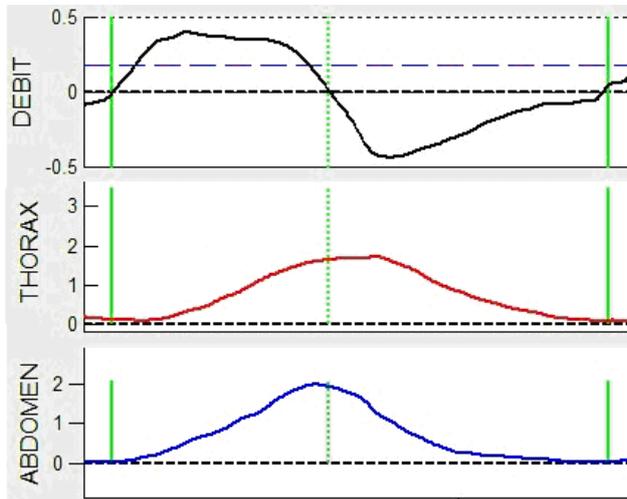


Figure n° 2.9 Les signaux débit, thorax et abdomen

Les débuts des cycles ventilatoires du thorax et d'abdomen (PIR) coïncident avec ceux des cycles du débit mesuré par pneumotachographie.

2.2.2.2 La reconstitution du débit à partir des signaux du thorax et abdomen

A partir des signaux thoracique et abdominal mesurés par le PIR, le signal débit peut être reconstitué sur toute la durée de l'enregistrement. En effet, à partir d'un enregistrement comprenant les signaux PIR et seulement sur une portion (deux à trois minutes) un signal débit pneumotachographique (débit PNT), un signal débit (débit PIR) peut être reconstitué sur toute la durée de l'enregistrement (logiciel « Traitement de Signaux Physiologiques », A. Eberhard). La méthode consiste, pour chaque enregistrement traité, à choisir une portion de cet enregistrement comprenant les trois signaux, débit PNT, thorax et abdomen, constituant une zone de référence. Afin d'automatiser la procédure, la zone de référence est constituée des quinze cycles du débit PNT les plus réguliers en durée. Sur cette zone de référence, la méthode des moindres carrés est utilisée afin de calculer le signal volume ($VRIP$) à partir des signaux du thorax (THO) et de l'abdomen (ABD) mesuré par le PIR en comparaison avec le signal intégré du débit PNT ($VPNT$) :

$$VRIP_k = \tau THORIP_k + \alpha ABD RIP_k.$$

La dérivée du signal volume RIP ($VRIP'$) est calculée en utilisant les différences finies centrées :

$$VRIP' = (VRIP_{k+1} - VRIP_{k-1}) / 2\Delta t.$$

Une fonction de transfert est calculée entre $VRIP'$ et le débit PNT sur la zone de référence afin d'obtenir un filtre ajusté. Le filtre ajusté calculé sur les signaux de la zone de référence est

appliqué sur tout l'enregistrement. La qualité de l'ajustement (concordance ρ) entre le volume PIR dérivé et filtré et le débit du pneumotachographe est calculée sur la totalité de

l'enregistrement :

$$\rho = 1 - \frac{\sum_{k=1}^N (D_{RIP_k} - D_{PNT_k})^2}{\sum_{k=1}^N (D_{PNT_k} - \overline{D_{PNT}})^2}$$

où D_{PNT_k} et D_{RIP_k} sont respectivement le débit pneumotachographique et le débit RIP obtenu par dérivation et application d'un filtre ajusté au du signal volume PIR.

La concordance a été calculée sur la totalité de l'enregistrement pour chaque sujet et chaque condition d'enregistrement.

2.2.3 Le signal CO₂

L'enregistrement du pourcentage de CO₂ de l'air respiré permet de déterminer les valeurs maxima de CO₂ lesquelles correspondent aux fins d'expirations - F_{ET}CO₂.

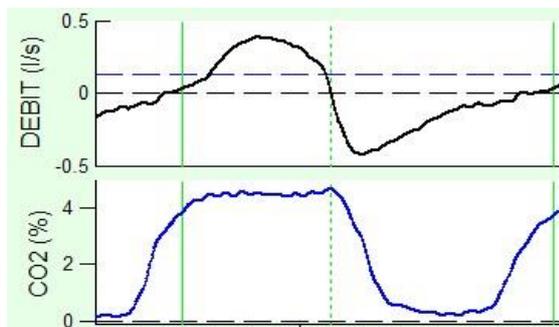


Figure n°2.10 Les signaux débit et CO₂

Les signaux de débit et de pourcentage de CO₂ de l'air respiré sont décalés dans le temps, car le débit est une mesure instantanée au niveau de la bouche alors que la mesure du CO₂ s'effectue au niveau du capnographe.

2.2.4 Les caractéristiques ventilatoires

Le logiciel (« Traitement de Signaux Physiologiques », A. Eberhard) calcule pour chaque cycle ventilatoire les valeurs du volume courant V_t, la durée du cycle ventilatoire T_{tot}, le temps d'inspiration T_i et la valeur du pourcentage de CO₂ en fin d'expiration F_{ET}CO₂. A partir de ces variables nous avons calculé le temps d'expiration T_e, le rapport T_i/T_{tot}, le débit inspiratoire V_t/T_i, la ventilation minute V_e et les coefficients de variation de ces variables. Les moyennes des ces variables sont déterminées pour les périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de repos REP, HV, REC3m, REC6m et REC9m (protocoles n°1 et n°4) ainsi que pour le test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute : REP20, HV20, REC20_3m, REC20_6m et REC20_9m (protocoles n°2 et n°5)

Le même traitement a été effectué pour les protocoles n°4 et n°5, avec en plus les calculs des variables suivantes : la ventilation minute alvéolaire V_a, la ventilation alvéolaire rapportée au surface du corps (ml. min⁻¹.m²), les taux de variations des variables ventilatoires pendant les périodes de test d'hyperventilation par rapport aux valeurs de repos (rapport entre

la différence des valeurs de la période considérée et de repos, et la valeur de repos) : dV_t , dV_t/T_i , dV_a . Le volume de l'espace mort total (VD_t) a été estimé en ajoutant deux fois la masse du corps en kg au volume du dispositif (masque et pneumotachographe, soit environ 140 ml). La ventilation alvéolaire V_a est ensuite calculée comme suit:

$$V_a = (V_t - VD_t) * FR.$$

Nous avons calculé la surface du corps S (en m^2) selon la formule de Mosteller :

$$S = \sqrt{\frac{L \times M}{3600}}$$

où L est la taille en cm, M est la masse en kg.

2.2.5 Le signal ECG

Le signal ECG est traité pour l'extraction des intervalles entre deux ondes R. La durée moyenne du complexe QRS est de 80 ms. La fréquence d'échantillonnage 100 Hz assure une acquisition suffisante de points par complexe QRS et déterminer précisément l'onde R.

2.2.5.1 Détermination du rythme cardiaque à partir du signal ECG

La fréquence cardiaque est calculé et affiché par le logiciel (« Traitement de Signaux Physiologiques », A. Eberhard) après une détection automatique par seuillage des ondes R sur le signal ECG filtré. Le seuil peut-être modifié manuellement lorsque celui implémenté par défaut ne permet pas une détection optimale des signaux (pourcentage de l'amplitude maximale du signal ECG). La figure n°2.11 montre les signaux d'ECG et de fréquence cardiaque instantanée calculé à partir de la détection de ondes R sur le signal ECG filtré (basse bande).

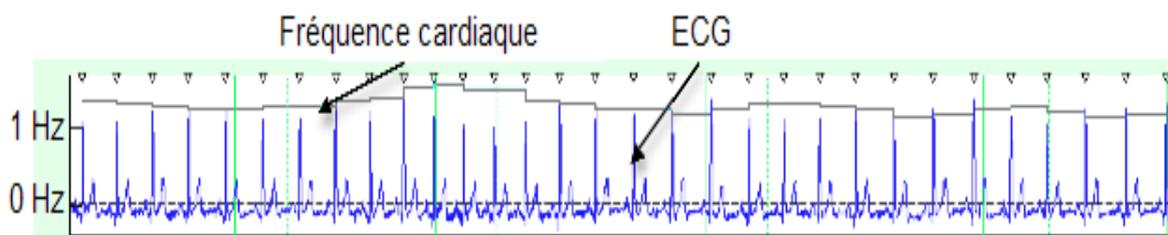


Figure n°2.11: Signaux d'ECG et de fréquence cardiaque

2.2.4.2 Spectre de la fréquence cardiaque

Les composantes du spectre de puissances sont obtenues par la transformée de Fourier discrète. Les intervalles RR sont linéairement interpolés toutes les 0,25s pour obtenir des échantillons équidistants. Un exemple de spectre de puissance de la fréquence cardiaque est représenté sur la figure n°2.12

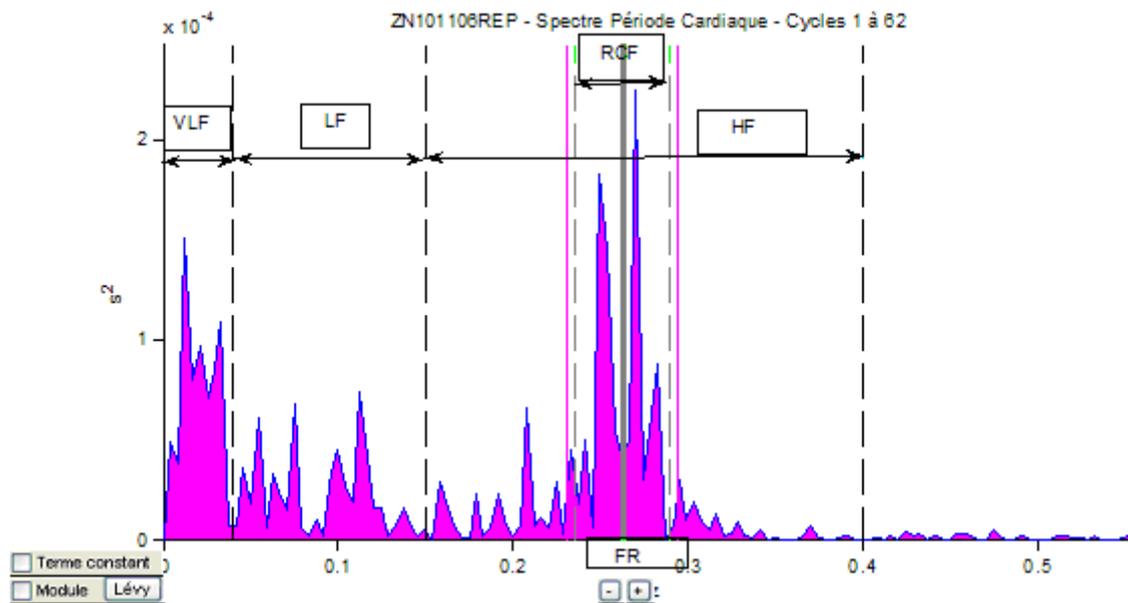


Figure n°2.12 Spectre de puissance de la fréquence cardiaque.

Bandes de fréquences: VLF (« Very Low Frequency »), LF (« Low Frequency »), HF (« High Frequency »), RCF («Respiratory Centred Frequency »), FR fréquence ventilatoire

L'analyse du spectre de puissance de la fréquence cardiaque est effectuée sur toute la durée des enregistrements du protocole n°1 (test d'hyperventilation à la fréquence de repos) : de la période de repos (REP, trois minutes); de l'hyperventilation (HV, trois minutes) et de la récupération qui a été divisée en trois parties de trois minutes: les trois premières minutes (REC3m), de la quatrième à la sixième minute (REC6m) et de la septième à la neuvième minute (REC9m). La même analyse a été effectuée pour le protocole n°2 (test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles/minute) : REP20, HV20, REC20_3m, REC20_6m, et REC20_9m). Pour les protocoles n°4 et n°5 les durées des périodes de repos (REP et REP20) sont de cinq minutes, les durées des autres périodes de trois minutes.

Nous avons déterminé la puissance totale du spectre P_{tot} ; la puissance du spectre dans différentes bandes de fréquence : VLF- « Very Low Frequency » $< 0,04$ Hz ; les basses fréquences LF (Low Frequency) comprises entre 0,04 et 0,15 Hz ; les hautes fréquences HF (High Frequency) comprises entre 0,15 et 0,40 Hz. RCF (Respiratory Centred Frequency) comprenant les fréquences centrées sur la fréquence ventilatoire, soit entre 0,9 et 1,1 fois la fréquence respiratoire en Hz. LF, HF, RCF sont exprimées en valeurs absolues (sec^2) et unités normalisées (rapport des valeurs absolues sur la puissance totale moins les VLF). Le rapport LF/HF a été également calculé.

Nous avons calculé aussi les périodes cardiaques moyennes et les coefficients de variation de la période cardiaque pour chaque période des tests d'hyperventilation.

2.3 Analyses Statistiques

2.3.1 Analyse statistique classique

2.3.1.1 Comparaisons appariées

Nous avons appliqué les tests appariés : T Student pour faire les comparaisons lorsque les variables ont une distribution normale et le test des rangs de Wilcoxon si l'hypothèse d'une distribution normale n'a pas été vérifiée. Nous avons appliqué ces tests pour faire les comparaisons des caractéristiques ventilatoires et de la variabilité de la fréquence cardiaque : des deux enregistrements répétés suivant les protocoles n°1 et n°2 (THV₁ versus THV₂ et THV20₁ versus THV20₂). Chaque période des tests d'hyperventilation des protocoles n°1 et n°2 (THV et THV20) ont été comparées entre elles (comparaison des périodes de repos, REP et REP20, HV et HV20, ...). Afin d'évaluer l'influence du port du masque sur les caractéristiques ventilatoires, pour chaque variable, un test apparié a été appliqué entre les valeurs obtenues avec et sans le port du masque. Le seuil de signification choisi est 0,05.

2.3.1.2 Comparaisons non appariées

Pour comparer deux groupes de distributions différentes, nous avons appliqué les tests non appariés T Student (distribution normale) et son analogue non paramétrique (test de Mann-Whitney) pour les variables ne suivant pas une distribution normale. Ces tests ont été appliqués pour comparer les caractéristiques ventilatoires, les composantes du spectre de la fréquence cardiaque (variabilité cardiaque), les valeurs de pression artérielle, et les scores des tests psychologiques entre les deux groupes de sujets sains (contrôle C) et de patients présentant un trouble panique (TP), ainsi que entre les deux groupes avec l'anxiété TRAIT normale et élevée. Pour tester les distributions des variables - le test de Shapiro – Wilk a été appliqué et les graphiques de distribution ont été faits. Le seuil de signification choisi est 0,05.

2.3.1.3 Corrélations des rangs

Le test de Spearman est appliqué pour les corrélations entre les scores de l'anxiété TRAIT (inventaire de Spielbergher) et les scores des items concernant les symptômes végétatifs (inventaire Profil végétatif).

2.3.1.4 Analyse de variance

Une analyse de variances à mesures répétées (ANOVA) a été appliquée pour comparer les variables ventilatoires ainsi que leur variabilité (coefficients de variation) sur les différentes périodes de test d'hyperventilation (protocoles n°1, 2, 4, 5). Si le résultat de l'ANOVA est significatif, toutes les moyennes ont été comparées deux à deux avec le test à posteriori de Bonferroni.

Le test de Friedman, l'analogie non paramétrique de l'analyse de variance à mesures répétées, a été appliqué pour les variables dont l'hypothèse d'une distribution normale n'a pas été vérifiée. Les indices T_2 (Iman et Davenport) et T_1 ou chi carré sont calculés selon les formules présentée ci-dessous.

$$T_2 = \frac{(b-1)T_1}{b(k-1)-T_1} \quad T_1 = \frac{(k-1) \left[\sum_{j=1}^k R_j^2 - bC_1 \right]}{A_1 - C_1}$$

, où k sont colonnes et b lignes. R_j est la somme de ranges pour toute les lignes dans un traitement. A_1 et C_1 sont :

$$A_1 = \sum_{i=1}^b \sum_{j=1}^k [R(X_{ij})]^2 \quad C_1 = bk(k+1)^2 / 4$$

Pour les comparaisons multiples une inégalité est appliquée, en effet c'est l'équivalent non paramétrique de test Fisher (Conover, 1999). Si l'inégalité est vérifiée, les différences sont significatives :

$$|R_j - R_i| > t_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{2(bA_1 - \sum_{j=1}^k R_j^2)}{(b-1)(k-1)}}$$

Ici t est le quantile de distribution t Student sur (b-1) (k-1) degrés de liberté.

Cette analyse nous a permis de vérifier si les variables ventilatoires et les composantes spectrales de la fréquence cardiaque ont été modifiées pendant l'hyperventilation volontaire et au cours de la récupération après l'arrêt de l'hyperventilation. Ces analyses ont été utilisées pour les comparaisons des périodes de test d'hyperventilation volontaire enregistré selon les protocoles n°1, 2, 4 et 5.

2.3.2 Variations des distances entre ASTERS et TRIADS

2.3.2.1 Distances de Mahalanobis

Pour une variable univariée, la distance de Mahalanobis (Mahalanobis, 1936) est la racine carrée du rapport du carré de la différence des moyennes sur la variance commune des deux distributions normales : $D = \sqrt{\frac{(\bar{X}_2 - \bar{X}_1)^2}{\sigma^2}}$

Pour une variable multivariée, les covariances entre variables rentrent aussi dans le calcul des distances : $D^2 = (u_1 - u_2)' \Sigma^{-1} (u_1 - u_2)$, où D^2 est le carré de la distance de Mahalanobis, u_1 et u_2 – les moyennes (centres des nuages) des deux distributions multinomiales, avec la covariance Σ . Pour les des deux échantillons avec les moyennes m_1 et m_2 et les matrices de variance-covariance V_1, V_2 on pose la matrice variance-covariance intragroupe $W = \frac{n_1 V_1 + n_2 V_2}{n_1 + n_2}$, ensuite la covariance pondérée est $\Sigma = W \frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 - 2}$

Donc la distance Mahalanobis au carré est $D^2 = \frac{n_1 + n_2 - 2}{n_1 + n_2} (g_1 - g_2)' W^{-1} (g_1 - g_2)$, où n_1 et n_2 correspondent aux nombres des points (cycles respiratoires), g_1 et g_2 – les centres de gravité des deux échantillons comparés.

2.3.2.2 Analyse de variance

Nous avons appliqué l'analyse de variance Friedman pour déterminer les variations des distances de Mahalanobis des ASTERS et TRIADS entre les périodes des tests d'hyperventilation pour les groupes témoin (C) et patients souffrant de trouble panique (TP), enregistrés selon les protocoles n°4 et n°5. Les distances comparées sont : HV/REP, REC3m/REP, REC6m/REP, REC9m/REP - pour le protocole n°4, ainsi que HV20/REP20, REC20_3m/REP20, REC20_6m/REP20, REC20_9m/REP20 pour le protocole n°5.

2.3.2.3 Test de similarité

Pour les comparaisons des ASTERS et TRIADS, un test de similarité (Shea et coll., 1987; Benchetrit et coll., 1989), a été appliqué. Ce test est basé sur la comparaison des différences intra-individuelles avec les différences inter-individuelles dans deux conditions différentes, les distances de Mahalanobis étant utilisées pour quantifier ces différences.

I. La première étape de ce test est le calcul des distances de Mahalanobis entre tous les variables des tous les sujets du groupe dans les deux conditions.

Par exemple un ensemble de sujets N est enregistré dans deux conditions, X_{ij} est la variable du sujet i dans la condition j, avec $i= 1 \text{ à } N$ et $j= 1 \text{ ou } 2$. Donc les distances de Mahalanobis sont calculées entre tous les X_{ij} .

II. La deuxième étape est de ranger ces distances, de repérer les rangs pour les distances pour les mêmes sujets enregistrés dans les deux conditions et de calculer la somme des rangs S_R .

Soit un sujet k (k compris entre 1 et N). Les distances entre X_{k1} (sujet k dans la condition 1) et tous les autres X_{ij} (le sujet k dans la condition 2 plus tous les autres sujets dans les deux conditions) sont ordonnées, puis on repère le rang r_{12}^k de la distance entre X_{k1} et X_{k2} . De même, les distances entre X_{k2} (sujet k dans la condition 2) et tous les autres X_{ij} sont ordonnées, puis on repère le rang r_{21}^k de la distance entre X_{k2} et X_{k1} . La distance entre X_{k1} et X_{k2} est identique à celle entre X_{k2} et X_{k1} , cependant les rangs r_{12}^k et r_{21}^k sont différents. Cette procédure est reproduite pour chacun des N sujets, on obtient donc N rangs $(r_{12}^i)_{i=1 \text{ à } N}$ et N rangs $(r_{21}^i)_{i=1 \text{ à } N}$. La somme de ces rangs est ensuite calculée : $S_R = \sum_{i=1}^N (r_{12}^i + r_{21}^i)$.

III. La distribution des probabilités de la somme des rangs des comparaisons paires pris au hasard $S_{R'}$.

La méthode de Monte Carlo (Snedecor et Cochran, 1980) estime la distribution en fréquence de $S_{R'}$, lorsqu'on effectue 5000 tirages au hasard de N paires, au lieu de calculer la distribution des probabilités de $S_{R'}$ pour toutes les permutations possibles des N paires de X_{ij} $\left(\text{il y en a } \frac{(2N)!}{2^N \cdot N!} \right)$. L'histogramme de la fréquence des tirages au sort en fonction de $S_{R'}$ et la distribution en fréquence cumulée, représentant les probabilités de $S_{R'}$ sont présentés sur la figure 2.13A et 2.13B.

IV. Calcul des probabilités de l'hypothèse nulle et de celle alternative

L'hypothèse nulle (H_0) est « S_R n'est pas différent de $S_{R'}$ », et l'hypothèse alternative est « S_R est inférieur à $S_{R'}$ » (H_1). La probabilité p pour que S_R soit supérieure ou égal à $S_{R'}$ (supplémentaire de H_1) est le rapport du nombre total de tirages N effectués pour tous les $S_{R'} \leq S_R$ (« nombre de tirages cumulé ») sur le nombre total de tirages (5000). La distribution en fréquence cumulée de $S_{R'}$ nous permet d'obtenir N. Plus la probabilité p est faible, plus la probabilité (1-p) de H_1 est grande. Nous avons choisi comme seuil de signification 0,05.

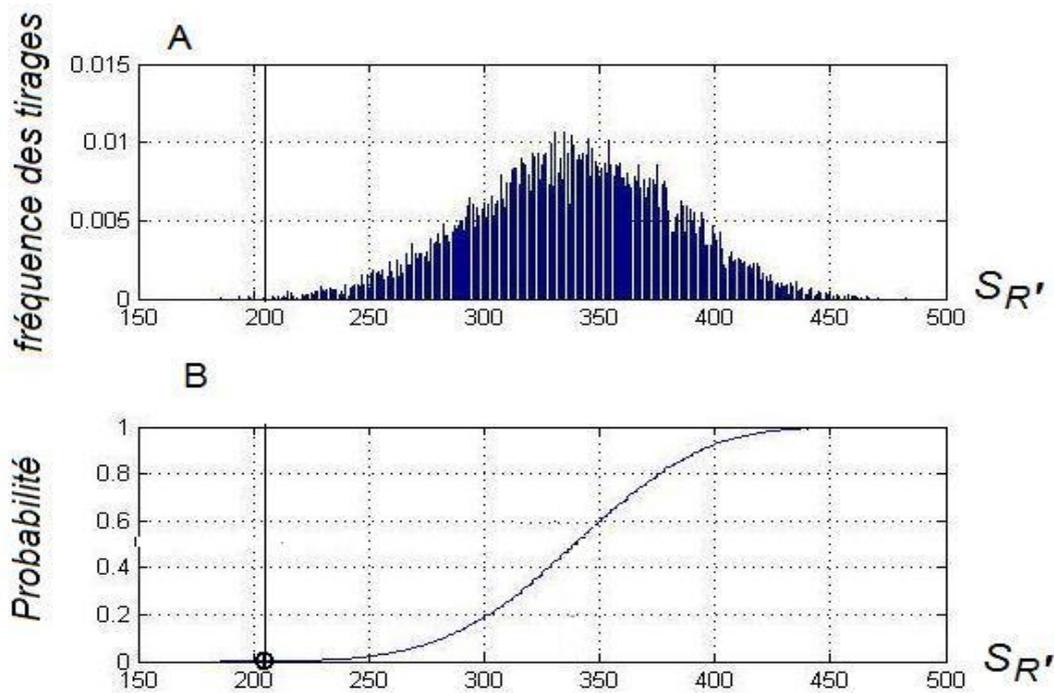


Figure 2.13 Exemple de résultat d'un test de similarité effectué sur treize sujets dans deux conditions différentes. A : Histogramme de la fréquence de tirages au sort en fonction de des valeurs de S_R' , B : distribution des probabilités (fréquences cumulées) de S_R' . Les 7 tirages sur 5000 (la fréquence cumulée des tirages ou probabilité est 0,0014) de S_R' à gauche de la ligne noire verticale ne sont pas supérieurs à la somme de rangs $S_R = 209$, donc la probabilité de l'hypothèse $S_R < S_R'$ est $1 - 0,0014 = 0,9986$ et montre une similarité significative.

Nous avons utilisé ce test pour les variables multiples suivantes : le triplet -VT, TI, TE (TRIAD) et les coordonnées des quatre vecteurs de l'ASTER (huit nombres). Nous avons comparé les ASTERS et les TRIADS des périodes de repos et d'hyperventilation des tests d'hyperventilation (HV/REP, HV20/REP20, REP/REP20, HV/HV20) chez les sujets sains, ainsi que pour les enregistrements répétés faites sur les sujets sains avec les protocoles n°1 et n°2 (HV₁/HV₂ et HV20₁/HV20₂). Nous avons comparé les ASTERS et les TRIADS chez les sujets sains, lesquels ont constitué le groupe témoin et les sujets souffrant de trouble panique, enregistrés selon les protocoles n°4 et n°5 dans les conditions : HV/REP, REC3m/REP, REC6m/REP, REC9m/REP REC3m/HV, REC6m/HV, REC9m/HV, REC6m/REC3m, REC9m/REC3m, REC9m/REC6m, HV20/REP20, REC20_3m/REP20, REC20_6m/REP20, REC20_9m/REP20 REC20_3m/HV20, REC20_6m/HV20, REC20_9m/HV20, REC20_6m/REC20_3m, REC20_9m/REC20_3m, REC20_9m/REC20_6m. Le test de similarité a été fait aussi sur les ASTERS et les TRIADS des périodes des protocoles n°4 et n°5 : REP20/REP, HV20/HV, REC20_3m/REC3m, REC20_6m/REC6m, REC20_9m/REC9m.

3. RESULTATS

3.1 Les recherches effectuées au Laboratoire PRETA (étude I)

3.1.1 Les variations des caractéristiques ventilatoires

3.1.1.1 Caractéristiques ventilatoires pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de repos

Les valeurs moyennes et les écarts-types des variables ventilatoires (T_{tot} , T_i , T_e , T_i/T_{tot} , V_t , V_t/T_i , V_e) et du pourcentage de CO_2 en fin d'expiration (F_{ETCO_2}), calculées sur les vingt-cinq sujets sains enregistrés au repos et au cours du test d'hyperventilation volontaire (protocole n°1) sont représentés dans le tableau 3.1. Les périodes sont : le repos (REP), l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos (HV) et la récupération. La récupération a été divisée en trois parties: les trois premières minutes de l'enregistrement (REC3m), de la quatrième à la sixième minute (REC6m) et de la septième à la neuvième minutes (REC9m).

	$\mu \pm \sigma$				
	REP	HV	REC3m	REC6m	REC9m
T_{tot} (sec)	4,85±1,5 <i>0,1</i>	4,78±1,47 <i>0,19</i>	5,59±1,76 <i>0,01</i>	4,87±1,11 <i>0,5</i>	4,4±1,04 <i>0,79</i>
T_i (sec)	1,93±0,56 <i>0,35</i>	1,94±0,64 <i>0,05</i>	1,92±0,58 <i>0,88</i>	1,8±0,49 <i>0,26</i>	1,75±0,39 <i>0,5</i>
T_e (sec)	2,92±1,01 <i>0,02</i>	2,84±0,97 <i>0,15</i>	3,67±1,42 <i>0,01</i>	3,07±0,8 <i>0,16</i>	2,65±0,71 <i>0,29</i>
T_i/T_{tot}	0,41±0,04 <i>0,52</i>	0,41±0,07 <i>0,48</i>	0,37±0,06 <i>0,14</i>	0,38±0,05 <i>0,7</i>	0,4±0,04 <i>0,78</i>
V_t (l)	0,5±0,13 <i>0,43</i>	1,19±0,37 <i>0,41</i>	0,45±0,13 <i>0,09</i>	0,42±0,08 <i>0,52</i>	0,42±0,07 <i>0,34</i>
V_t/T_i (l/s)	0,27±0,06 <i>0,04</i>	0,65±0,22 <i>0,25</i>	0,25±0,08 <i>0,03</i>	0,24±0,05 <i>0,11</i>	0,25±0,05 <i>0,79</i>
V_e (l/min)	6,61±1,46 <i>0,01</i>	15,5±4,51 <i>0,24</i>	5,33±1,4 <i>0,19</i>	5,42±1,16 <i>0,06</i>	6,01±1,31 <i>0,11</i>
F_{ET}CO₂ (%)	5,12±0,53 <i>0,58</i>	4,03±0,47 <i>0,62</i>	4,27±0,58 <i>0,99</i>	4,72±0,57 <i>1,0</i>	4,91±0,54 <i>0,97</i>

Tableau 3.1 Moyennes et écarts-types ($\mu \pm \sigma$) des variables ventilatoires au repos (REP), pendant l'hyperventilation volontaire (HV) et au cours des phases de récupération : après 3 minutes (REC3m), après 6 minutes (REC6m), après 9 minutes (REC9m). Les valeurs de p du test Shapiro-Wilk sont présentées sur la seconde ligne en italique.

Les valeurs de p du test de Shapiro-Wilk également présentées dans ce tableau indiquent que les distributions ne sont pas normales pour les variables: T_e , V_t/T_i et V_e , pendant la période de repos; T_i pendant l'hyperventilation à la fréquence de repos ; T_{tot} , T_e et V_t/T_i pendant les trois premières minutes de récupération ($p < 0.05$). Dans les autres cas, les distributions sont normales.

Les valeurs moyennes et les écarts-types calculés sur les vingt-cinq sujets pour les variables F_{ETCO_2} et T_i/T_{tot} , et les médianes et les quartiles pour les autres variables sont représentées sur les graphiques de la figure 3.1. Les p -valeurs de l'analyse de variance à mesures répétées et du test de Friedman figurent sur chaque graphique de cette figure. Les résultats des tests à posteriori Bonferroni pour l'analyse de variance à mesures répétées et Conover pour le test de Friedman sont également représentés sur cette figure.

Le test de Friedman et son analogue paramétrique d'analyse de variance à mesures répétées ont montré des différences significatives pour toutes les variables ventilatoires à l'exception de T_i .

Pendant l'hyperventilation à la fréquence de repos les variables de temps : T_{tot} , T_i , T_e , T_i/T_{tot} ne changent pas significativement par rapport à la période de repos. Les variables V_t , V_t/T_i , V_e augmentent significativement au cours de l'hyperventilation par rapport à la période de repos tandis que F_{ETCO_2} diminue significativement (environ 1% en moyenne).

Au cours des trois premières minutes de récupération (REC3m) les variables T_e , T_{tot} , T_i/T_{tot} , V_t , V_t/T_i , V_e et F_{ETCO_2} diffèrent significativement par rapport au repos et à l'hyperventilation. L'augmentation de la durée du cycle respiratoire et la diminution de T_i/T_{tot} au début de la récupération sont dues à l'augmentation du temps d'expiration puisque T_i ne présente pas de modification significative. La diminution de V_t entraîne une diminution du débit inspiratoire moyen. Bien que F_{ETCO_2} reste plus faible que celle observée pendant la période de repos, sa valeur a augmenté par rapport à celle observée pendant la période d'hyperventilation.

Au cours des trois minutes suivantes (REC6m) les variables V_t , V_t/T_i , V_e , F_{ETCO_2} et le rapport T_i/T_{tot} sont significativement différentes de celles observées au cours du repos et de l'hyperventilation. T_{tot} diminue significativement au cours de cette période de récupération (REC6m) par rapport à celle de l'hyperventilation. Le volume V_t diminue significativement pendant cette période de récupération (REC6m) en comparaison avec le début de la récupération (REC3m). La teneur en CO_2 en fin d'expiration (F_{ETCO_2}) est significativement diminuée par rapport à celle observée au repos, mais augmente significativement par rapport à la période d'hyperventilation. La période totale respiratoire

(T_{tot}) n'est pas différente significativement de celle observée pendant le repos. La ventilation minute et le débit moyen inspiratoire sont diminués par rapport au repos et à l'HV.

Au cours de la période REC9m, T_{tot} et T_e diminuent significativement en comparaison avec les périodes REC3m et REC6m. T_i/T_{tot} diminue significativement par rapport à la période REC3m. V_t , V_t/T_i et V_e restent changées en comparaison avec le repos et l'hyperventilation. V_e augmente en comparaison avec les périodes REC3m et REC6m. La F_{ETCO_2} est significativement différente en comparaison avec les périodes REP, HV, REC3m.

Nous avons observé une augmentation de F_{ETCO_2} (par rapport à la période REC3m) et de V_e (par rapport aux périodes REC3m et REC6m). Malgré cette dynamique positive F_{ETCO_2} et V_e restent significativement diminués par rapport à la période de repos. Le volume courant et le débit inspiratoire diminuent significativement par rapport au repos. Le temps d'expiration diminue et T_i/T_{tot} augmente significativement par rapport aux valeurs de repos.

L'analyse de variance pour les coefficients de variation des périodes de REP, HV, REC3m, REC6m et REC 9m a montré des modifications significatives pour toutes les variables ventilatoires (Figure 3.2).

Les coefficients de variation des variables T_i/T_{tot} , V_e et F_{ETCO_2} augmentent significativement pendant **l'hyperventilation à la fréquence de repos** par rapport à la période de repos.

Les coefficients de variation augmentent significativement au cours **des trois premières minutes de récupération REC3m** par rapport aux périodes REP et HV pour toutes les variables ventilatoires à l'exception de F_{ETCO_2} qui diffère seulement de la période de REP.

Pendant la période REC6m, les coefficients de variation augmentent significativement par rapport aux périodes REP et HV pour toutes les variables ventilatoires à l'exception de V_e et F_{ETCO_2} , qui sont augmentés seulement par rapport à la période REP. Pour T_{tot} , les coefficients de variation diminuent par rapport à REC3m.

Pendant la période REC9m, T_{tot} , T_i , T_e , T_i/T_{tot} , V_t/T_i et V_e et F_{ETCO_2} diminuent par rapport à REC3m. T_i , T_e , T_i/T_{tot} et F_{ETCO_2} diminuent également par rapport à REC6m. Les coefficients de variation des variables T_i , T_i/T_{tot} et V_e restent significativement plus élevés que ceux observés à la période REP.

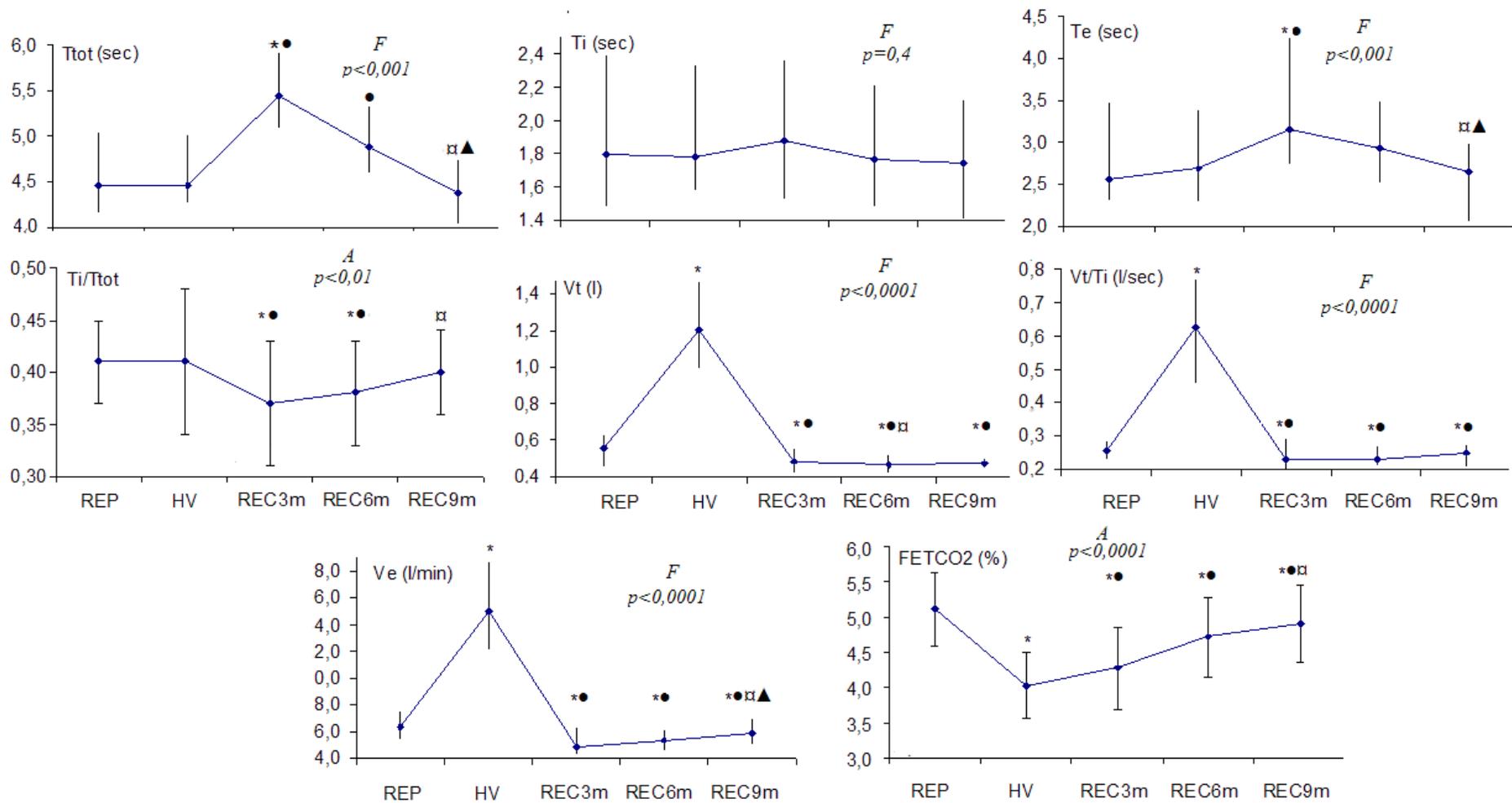


Figure 3.1 Analyse de variance des variables ventilatoires du THV. L'analyse de variance a montré des changements significatifs de presque toutes les variables à l'exception de Ti. Sur les graphiques sont présentées les p valeurs des comparaisons avec les tests A – analyse de variance a comparaisons répétés et F- test Friedman et les différences significatives ($p < 0,05$) des comparaisons a posteriori *comparaison avec le REP, • comparaison avec l'HV, □ comparaison avec REC3m et ▲ comparaison avec REC6m

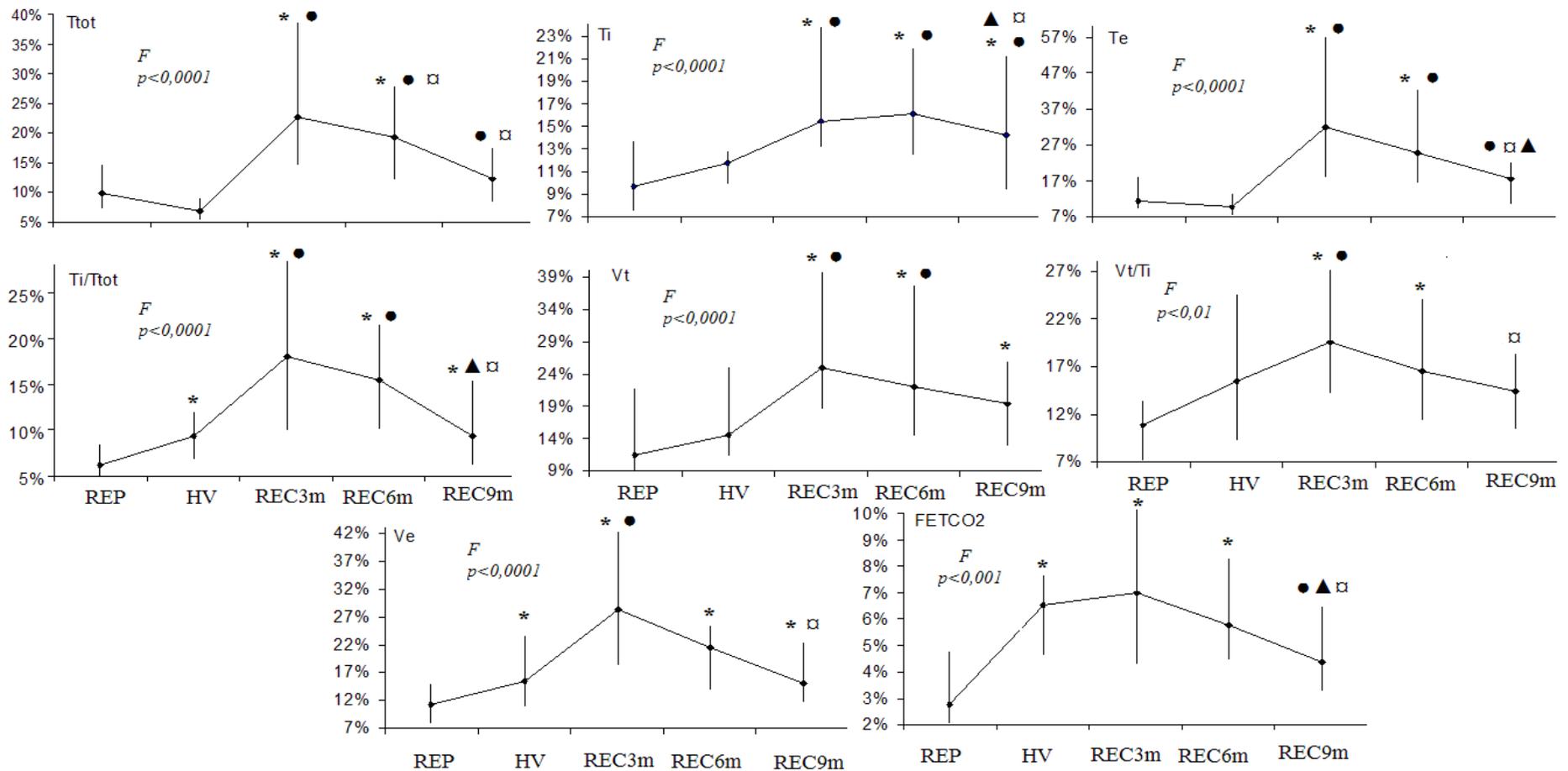


Figure 3.2 Analyse de variance Friedman des coefficients de variation des variables ventilatoires du THV. Sur les graphiques sont représentés les médianes avec les quartiles supérieur et inférieur, p valeurs des comparaisons avec le test Friedman (F) et les différences significatives ($p < 0,05$) des comparaisons a posteriori *comparaison avec le REP, ● comparaison avec l'HV, □ comparaison avec REC3m et ▲ comparaison avec REC6m

En conclusion, les résultats de l'analyse de variance montrent que :

-mis à part T_i , toutes les variables ventilatoires sont modifiées au cours des cinq périodes (REP, HV, REC3m, REC6m, REC9m) du test d'hyperventilation volontaire.

-seules les variables V_t , V_t/T_i , et V_e sont significativement augmentées et F_{ETCO_2} diminué au cours de la période HV par rapport à celle de REP, ce qui est en accord avec le protocole n°1.

-au cours de REC3m, toutes les variables (sauf T_i), diffèrent significativement du repos et de HV.

- au cours de REC9m, les valeurs de T_{tot} , T_e , T_i/T_{tot} atteignent celles de repos contrairement à V_t , V_t/T_i , V_e et F_{ETCO_2} .

-les coefficients de variations de toutes les variables ventilatoires sont modifiés.

3.1.1.2 Caractéristiques ventilatoires pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute

	$\mu \pm \sigma$				
	REP20	HV20	REC20_3m	REC20_6m	REC20_9m
T_{tot} (sec)	4,66±1,55 <i>0,03</i>	3,05±0,14 <i><0,0001</i>	5,81±2,12 <i>0,06</i>	5,06±1,63 <i>0,005</i>	4,55±1,31 <i>0,08</i>
T_i (sec)	1,84±0,51 <i>0,1</i>	1,29±0,18 <i>0,15</i>	1,92±0,66 <i>0,07</i>	1,78±0,48 <i>0,19</i>	1,71±0,4 <i>0,06</i>
T_e (sec)	2,82±1,08 <i>0,88 (0,007)</i>	1,76±0,2 <i>0,97</i>	3,89±1,8 <i>0,005</i>	3,30±0,8 <i>0,003</i>	2,85±1,03 <i>0,01</i>
T_i/T_{tot}	0,41±0,03 <i>0,06</i>	0,42±0,06 <i>0,67</i>	0,37±0,07 <i>0,46</i>	0,37±0,05 <i>0,57</i>	0,39±0,04 <i>0,24</i>
V_t (l)	0,48±0,15 <i><0,001</i>	0,81±0,2 <i>0,28</i>	0,50±0,18 <i>0,003</i>	0,43±0,12 <i>0,01</i>	0,44±0,09 <i>0,13</i>
V_t/T_i (l/s)	0,26±0,05 <i>0,32</i>	0,5±0,19 <i>0,58</i>	0,27±0,08 <i>0,006</i>	0,25±0,05 <i>0,22</i>	0,26±0,04 <i>0,98</i>
V_e (l/min)	6,45±1,28 <i>0,14</i>	16,05±4,01 <i>0,17</i>	5,87±2,03 <i>0,003</i>	5,48±1,06 <i>0,61</i>	6,09±1,08 <i>0,65</i>
F_{ETCO₂} (%)	4,93±0,5 <i>0,11</i>	3,84±0,44 <i>0,99</i>	4,26±0,61 <i>0,64</i>	4,66±0,61 <i>0,73</i>	4,77±0,58 <i>0,4</i>

Tableau 3.2 Moyennes et écarts-types ($\mu \pm \sigma$) des variables ventilatoires des 24 sujets enregistrés pendant le test THV20 : au repos (REP20), pendant l'hyperventilation volontaire (HV20) et au cours des phases de récupération : après 3 minutes (REC20_3m), après 6 minutes (REC20_6m), après 9 minutes (REC20_9m). Les valeurs de p du test Shapiro-Wilk sont présentées sur la seconde ligne en italique.

Les moyennes et les écarts-types des variables ventilatoires (T_{tot} , T_i , T_e , T_i/T_{tot} , V_t , V_t/T_i , V_e et $F_{ET}CO_2$), calculés sur les vingt quatre sujets sains enregistrés au cours du test d'hyperventilation à la fréquence de 20 respirations par minute (protocole n°2) sont présentés dans le tableau 3.2. Les périodes sont : le repos (REP20), l'hyperventilation volontaire à la fréquence de 20 cycles respiratoires par minute (HV20) et la récupération (REC20). La récupération a été divisée en trois parties: les trois premières minutes de l'enregistrement (REC20_3m), de la quatrième à la sixième minute (REC20_6m) et de la septième à la neuvième minutes (REC20_9m). Les valeurs p du test Shapiro – Wilk indiquent que les distributions ne sont pas normales pour les variables : T_{tot} , T_e , T_i/T_{tot} , V_t pendant la période de repos, T_{tot} pendant la période HV20, T_{tot} , T_i , T_e , V_t , V_t/T_i , V_e pendant la période REC20_3m, T_{tot} , T_e , V_t pendant la période REC20_6m ($p < 0,05$). Dans les autres cas, les distributions sont normales.

Les valeurs moyennes et les écarts-types de $F_{ET}CO_2$, les médianes et les quartiles des autres variables sont représentés sur les graphiques de la figure 3.3. Les p valeurs de l'analyse de variance à mesures répétées et du test de Friedman et les résultats des tests à posteriori de Bonferoni pour l'analyse de variance à mesures répétées et de Conover pour le test de Friedman, sont représentés sur cette figure.

Le test de Friedman et son analogue paramétrique d'analyse de variance à mesures répétées ont montré des différences significatives pour toutes les caractéristiques ventilatoires.

Pendant l'hyperventilation à la fréquence de 20 respirations par minute les variables T_{tot} , T_i , T_e et $F_{ET}CO_2$ diminuent, et V_t , V_t/T_i , V_e augmentent significativement par rapport au repos. Seul le rapport T_i/T_{tot} n'a pas changé significativement en comparaison avec le repos (REP20). Les diminutions de T_i , T_e et T_{tot} se produisent proportionnellement, ce qui explique la conservation des valeurs de T_i/T_{tot} .

Au cours des trois premières minutes de la récupération (REC20 3m) les variables T_{tot} et T_e augmentent, T_i/T_{tot} et V_e diminuent significativement par rapport au repos (REP20) et à l'hyperventilation (HV20). Les variables T_i , V_t et V_t/T_i de cette période diffèrent significativement par rapport à celles de l'hyperventilation (HV20). Le pourcentage de CO_2 en fin d'expiration ($F_{ET}CO_2$) reste plus bas par rapport à la période de repos (REP20), mais sa valeur a augmenté significativement par rapport à celle de la période d'hyperventilation (HV20). L'augmentation de la durée du cycle respiratoire et la diminution de T_i/T_{tot} par rapport à la période de repos (REP20) sont dues à l'augmentation du temps d'expiration.

Au cours des trois minutes suivantes (REC20 6m) : les variables ventilatoires T_{tot} , T_e , T_i/T_{tot} , V_e , V_t , V_t/T_i et $F_{ET}CO_2$ restent significativement différentes par rapport aux périodes REP20 et HV20. Le temps d'inspiration est augmenté par rapport à la période d'hyperventilation (HV20). Les variables V_t , V_t/T_i diminuent et $F_{ET}CO_2$ augmente par rapport à la période REC20_3m.

La durée d'expiration reste plus grande par rapport à la période REP20 et par conséquent la durée de cycle respiratoire est augmentée et la durée inspiratoire fractionnelle (T_i/T_{tot}) - diminuée. La teneur de CO_2 en fin d'expiration ($F_{ET}CO_2$) de cette période augmente par rapport à la période REC20_3m, mais reste toujours plus faible par rapport au repos (REP20). La fréquence respiratoire basse et le volume courant diminué déterminent une ventilation minute plus basse par rapport au repos (REP20).

Au cours de la période REC20 9m : les variables T_{tot} , T_i et T_e sont significativement augmentées par rapport à la période d'hyperventilation (HV20). Nous avons remarqué aussi une diminution progressive des variables T_{tot} et T_e et une augmentation de la durée inspiratoire fractionnelle (T_i/T_{tot}) par rapport aux périodes REC20_3m et REC20_6m. Le volume courant reste plus bas par rapport aux périodes REP20 et REC20m_3m. Le débit inspiratoire moyen (V_t/T_i) augmente par rapport à la période REC20_6m. La ventilation minute augmente par rapport aux périodes REC20_3m et REC20_6m. Le pourcentage de CO_2 en fin d'expiration ($F_{ET}CO_2$) augmente significativement par rapport aux périodes REC20_3m et REC20_6m, cependant les valeurs de $F_{ET}CO_2$ restent significativement diminuées par rapport à la période REP20.

L'analyse de **variance pour les coefficients de variation** des périodes REP20, HV20, REC20_3m, REC20_6m et REC20_9m a montré des différences significatives pour toutes les caractéristiques ventilatoires. (Figure 3.4).

Les coefficients de variation des variables V_t , V_t/T_i , V_e et $F_{ET}CO_2$ augmentent significativement pendant **l'hyperventilation à la fréquence de 20 respirations par minute**, par contre les coefficients de variation pour les variables T_{tot} et T_e ont diminué par rapport à la période de repos.

Les coefficients de variation augmentent significativement au cours **des trois premières minutes de récupération (REC20_3m)** par rapport aux périodes REP20 et HV20 pour toutes les variables à l'exception de $F_{ET}CO_2$ qui est seulement différent du repos (REP20).

Pendant la période REC20 6m les coefficients de variations pour toutes les variables nommées restent significativement augmentées par rapport aux périodes REP20 et

HV20, à l'exception de $F_{ET}CO_2$ qui reste augmenté seulement par rapport à la période REP20. Pour les variables Ti , Vt et Ve les coefficients de variations diminuent par rapport à REC20_3m.

Pendant la période REC20 9m les coefficients de variation sont augmentés significativement par rapport aux périodes REC20 et HV20 pour toutes les variables ventilatoires à l'exception de Ve et $F_{ET}CO_2$. Le coefficient de variation $F_{ET}CO_2$ reste augmenté seulement par rapport au repos. Les coefficients de variation pour toutes les variables, sauf $F_{ET}CO_2$ ont diminué par rapport à la période REC20_3m, Ti/T_{tot} diffère également par rapport à la période REC20_6m.

En conclusion, les résultats de l'analyse de variance et des tests à posteriori montrent que :

- toutes les variables ventilatoires sont modifiées au cours des cinq périodes (REP, HV, REC3m, REC6m, REC9m) du test d'hyperventilation volontaire.

- toutes les variables, sauf Ti/T_{tot} , sont significativement modifiées au cours de la période HV par rapport à celle de REP : T_{tot} , Ti , Te , $F_{ET}CO_2$ diminuées et Vt , Vt/Ti , Ve .

- au cours de REC3m, les variables T_{tot} , Te , Ti/T_{tot} , Ve et $F_{ET}CO_2$ diffèrent significativement du repos et de HV alors que Ti , Vt , Vt/Ti retrouvent leurs valeurs de repos (différence significative seulement par rapport à HV).

- au cours de REC9m, seules les variables Vt et $F_{ET}CO_2$ n'ont pas retrouvé leurs valeurs de repos.

- les coefficients de variations de toutes les variables ventilatoires sont modifiés.

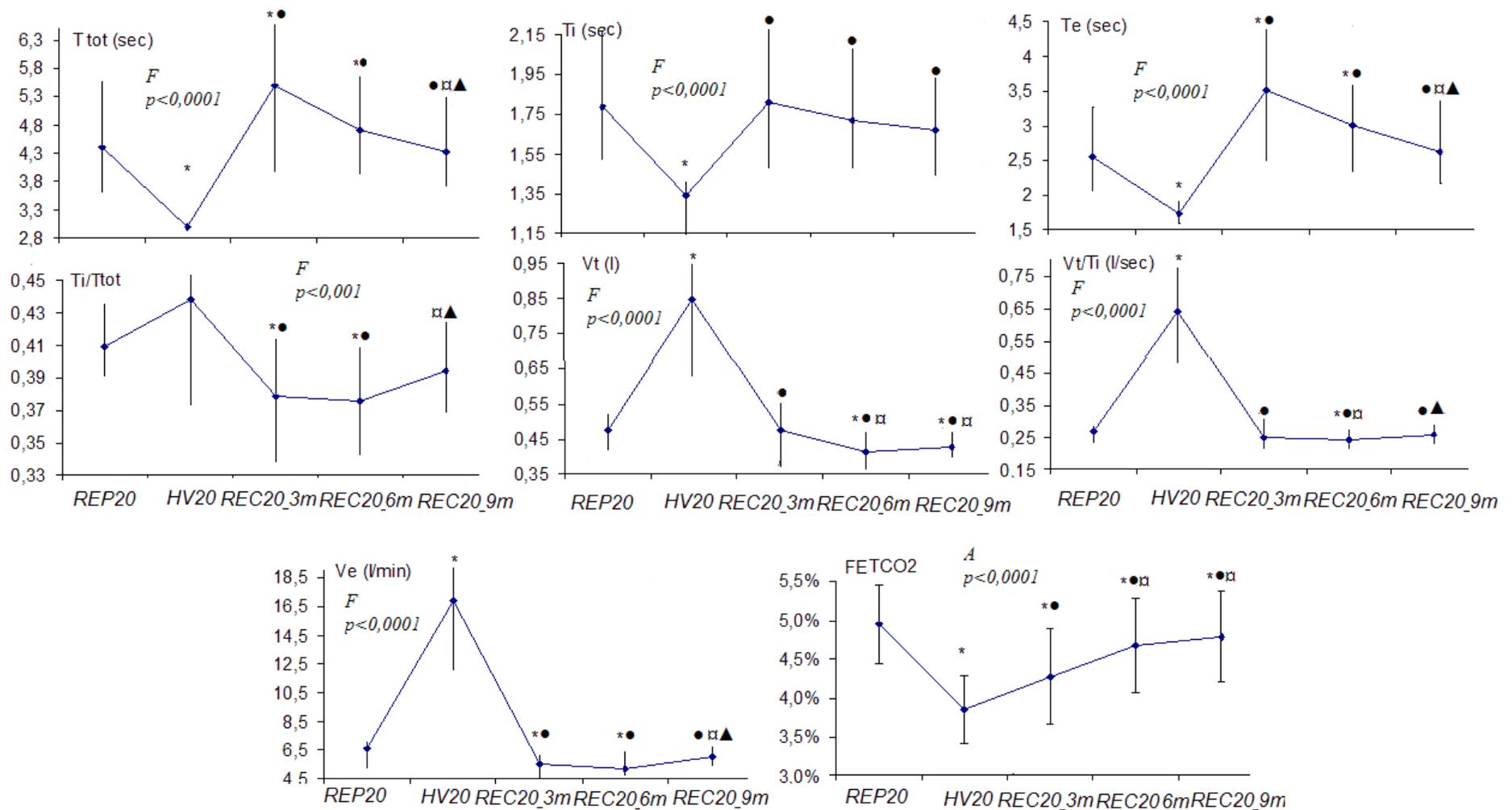


Figure 3.3 Analyse de variances des variables ventilatoires du THV20. Sur les graphiques sont représentés les médianes avec les quartiles, pour F_{ETCO_2} – moyennes avec les écarts-types, p values pour le test d'analyse de variation à mesures répétées –A et le test de Friedman –F, les résultats significatifs des comparaisons a posteriori ($p < 0,05$): *comparaison avec le REP20, ● comparaison avec l'HV20, □ comparaison avec REC20_3m et ▲ comparaison avec REC20_6m

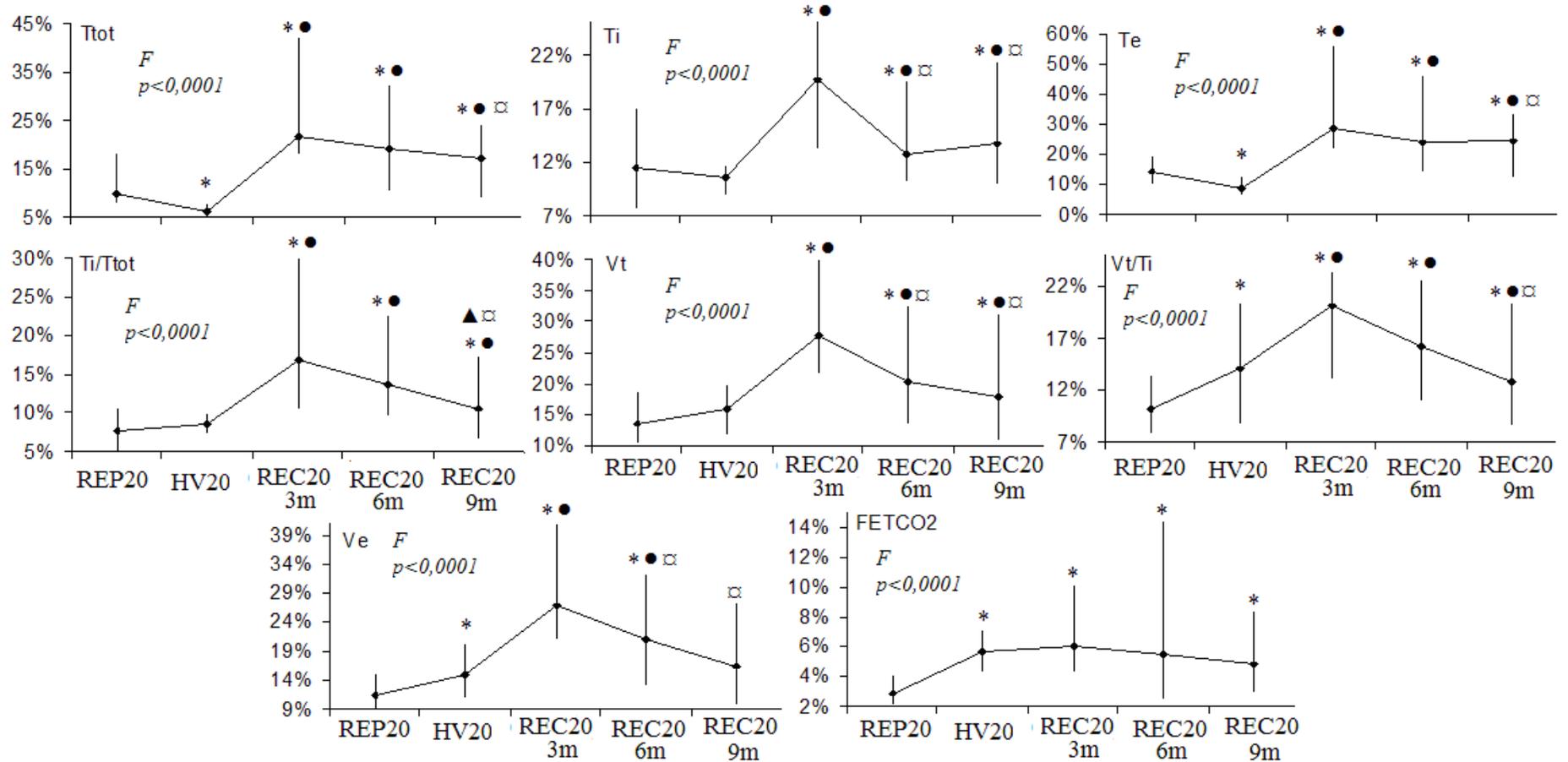


Figure 3.4 Analyse de variances (Friedman) des coefficients de variation des variables ventilatoires du THV20. Sur les graphiques sont représentés les médianes avec les quartiles, pour $F_{ET}CO_2$ – moyennes avec les écarts-types. Les résultats significatifs pour les comparaisons a posteriori : *comparaison avec le REP20, ● comparaison avec l’HV20, □ comparaison avec REC20_3m et ▲ comparaison avec REC20_6m

3.1.1.3 Comparaisons des caractéristiques ventilatoires entre les deux tests d'hyperventilation THV et THV20

Nous avons comparé les périodes des deux tests : HV versus HV20, REC3m versus REC20_3m, REC6m versus REC20_6m et REC9m versus REC20_9m. Pour les variables avec une distribution normale, nous avons appliqué le test de Student et pour les celles avec une distribution non normale, le test de Wilcoxon. Les caractéristiques ventilatoires et les résultats des comparaisons appariées pour les 24 sujets enregistrés avec les deux protocoles (n°1 et n°2) sont présentés sur la figure 3.5

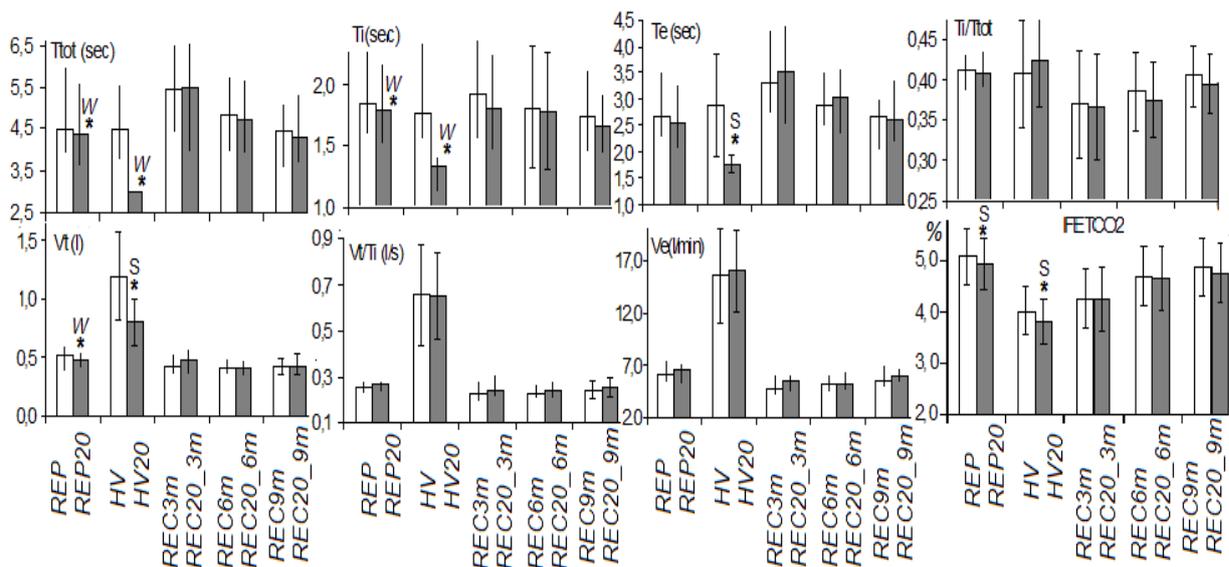


Figure 3.5 Caractéristiques ventilatoires des différentes périodes du THV (colonnes blanches) et THV20 (colonnes grises) des 24 sujets enregistrés selon les protocoles n°1 et n°2. Sont représentés : les médianes et les quartiles (colonnes avec les barres simples \perp) et les moyennes et les écarts-types (colonnes avec les barres en forme de Γ). * $p < 0,05$ pour les tests de comparaisons appariés : Student (S) et Wilcoxon (W)

Ttot, Ti et Vt et F_{ETCO_2} pendant la période REP20, ont diminué par rapport à la période REP. Ttot, Ti, Te, Vt et F_{ETCO_2} pendant l'hyperventilation volontaire à la fréquence 20 cycles par minute ont diminué par rapport à la période d'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos. Les périodes de récupération après les hyperventilations volontaires à la fréquence de repos et à 20 cycles par minute, ne montrent pas de différences significatives pour toutes les caractéristiques ventilatoires.

Les tests de comparaisons appariés sur les coefficients de variation (figure 3.6) des variables ventilatoires, ont montré seulement deux différences significatives : les coefficients de Ttot et de Te de la période REC20_9m ont été augmentés en comparaison avec ceux de la période REC9m.

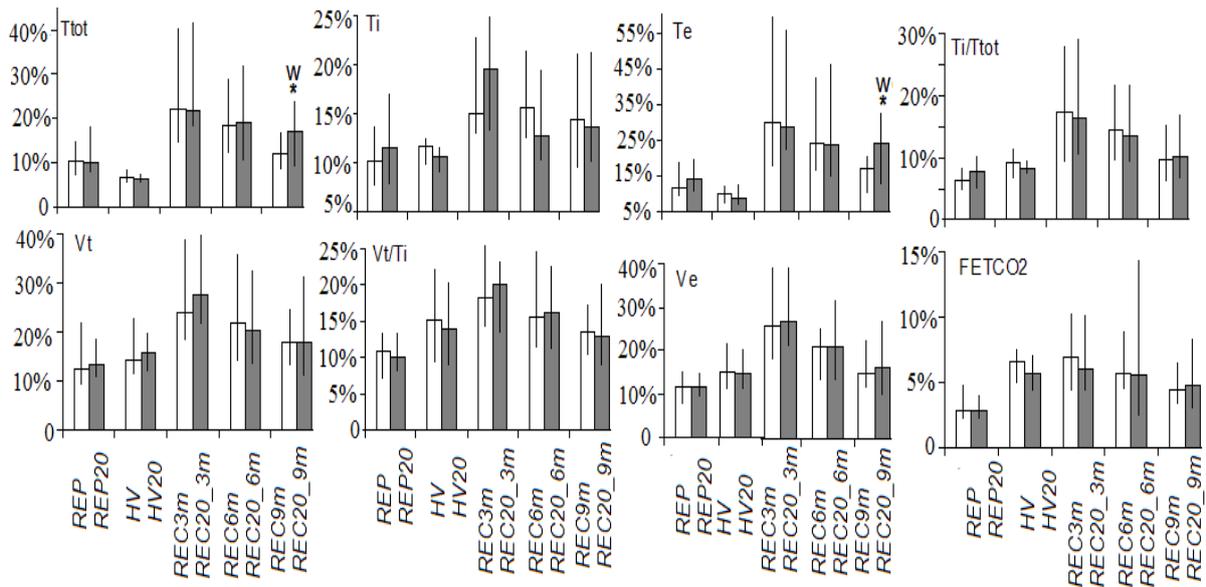


Figure 3.6 Coefficients de variation des variables ventilatoires des périodes de tests THV (colonnes blanches) et THV20 (colonnes grises) des 24 sujets enregistrés selon les protocoles n°1 et n°2. Sur la figure sont représentés les médianes avec les quartiles.
 * $p < 0,05$ pour les tests de comparaisons appariés avec le test de Wilcoxon (W)

3.1.1.4 Comparaisons des caractéristiques ventilatoires obtenues au cours des enregistrements répétés

Sur la figure 3.7 sont représentées les valeurs des variables ventilatoires (moyennes et écarts-types) de treize sujets enregistrées deux fois avec le protocole n°1 à environ un an d'intervalle. Les résultats des tests de comparaison appariés sont aussi présentés sur cette figure. En comparant les périodes de repos enregistrées à environ un an d'intervalle, nous avons remarqué une diminution de la fraction de CO_2 dans l'air expiré pendant le deuxième enregistrement. Les autres variables ventilatoires n'ont pas changé significativement. Pendant les périodes d'hyperventilation à la fréquence de repos (HV_1 versus HV_2), seul le volume courant diminue significativement entre le premier et le second enregistrement. Pendant, les périodes de récupération après l'hyperventilation (REC3m_1 versus REC3m_2 , REC6m_1 versus REC6m_2 et REC9m_1 versus REC9m_2) les variables ventilatoires n'ont pas variées.

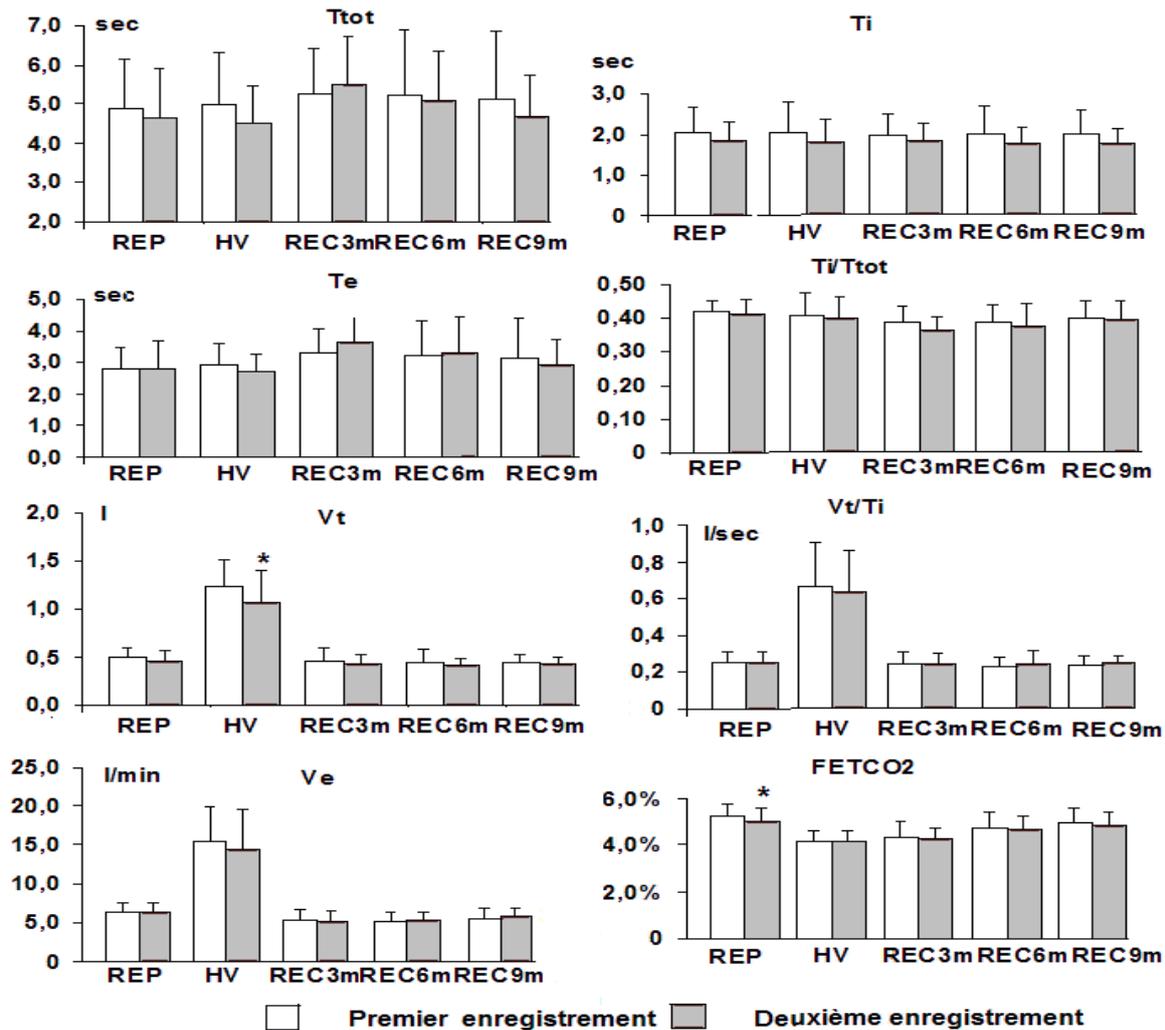


Figure 3.7 Les données ventilatoires de treize sujets enregistrés deux fois avec le protocole n°1. Sont représentés : les moyennes et les écarts-types. * -les différences significatives ($p < 0,05$) des tests de comparaisons appariés : test de Wilcoxon pour les comparaisons de F_{ETCO_2} et le test T pour V_t

Sur la figure 3.8 sont présentées les valeurs des variables ventilatoires (moyennes et écarts-types) de treize sujets enregistrées deux fois avec le protocole n°2 à environ un an d'intervalle.

Les comparaisons des variables des deux enregistrements répétés au cours du test THV20 (figure 3.8) n'ont pas montré de variations significatives des variables ventilatoires, sauf pour F_{ETCO_2} qui diminue de manière significative pendant la période REC20_6m au cours du deuxième enregistrement par rapport à la période REC20_6m du premier enregistrement.

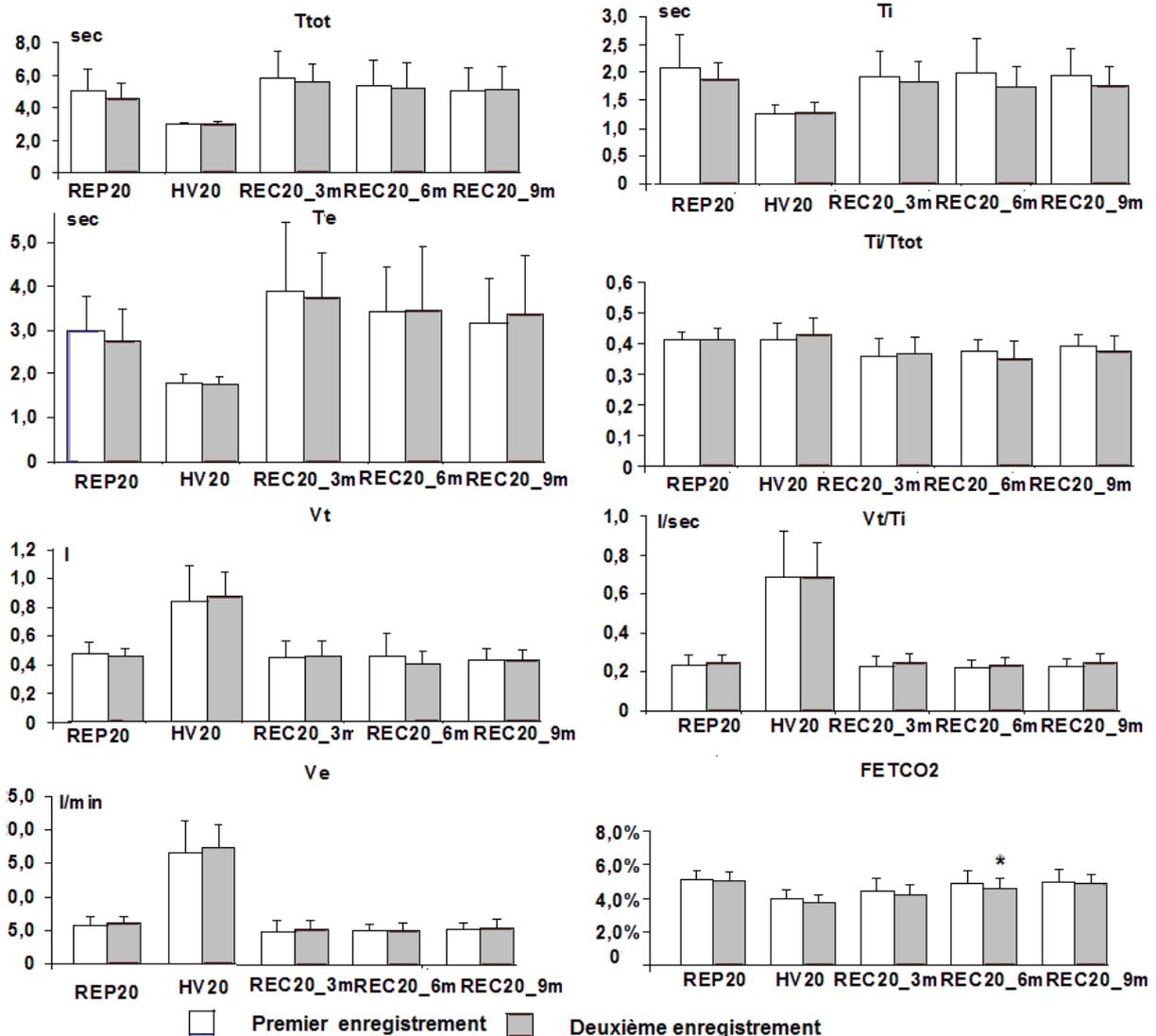


Figure 3.8 Les données ventilatoires de treize sujets enregistrés deux fois avec le protocole n°2. Sur les graphiques sont présentés les moyennes et les écarts-types, * valeur $p < 0,05$ des tests de comparaison appariés avec le test T de Student

3.1.1.5 Comparaison des débits obtenus à partir des signaux du thorax et de l'abdomen (PIR) et du pneumotachographe

Les signaux de débit mesuré par pneumotachographie et de volume dérivé et filtré reconstruit à partir des signaux thoracique et abdominal mesurés par pléthysmographie respiratoire à variation d'inductance ont été comparés dans toutes les conditions des tests et en utilisant différents filtres adaptés à chaque sujet. Le filtrage du volume reconstruit a été obtenu par l'application d'un filtre calculé, pour chaque sujet, à partir des quinze cycles consécutifs les plus réguliers en durée sur la période de repos (REP, REP20) et sur chaque période des deux tests d'hyperventilation THV (HV, REC) et THV20 (HV20, REC20). La concordance, estimant la qualité de l'ajustement entre les débits du volume dérivé et filtré et

du pneumotachographe, a été calculée sur la totalité de l'enregistrement pour chaque sujet et chaque filtre utilisé (calculé soit sur REP, HV, REC, REP20, HV20, REC20) (cf Méthode).

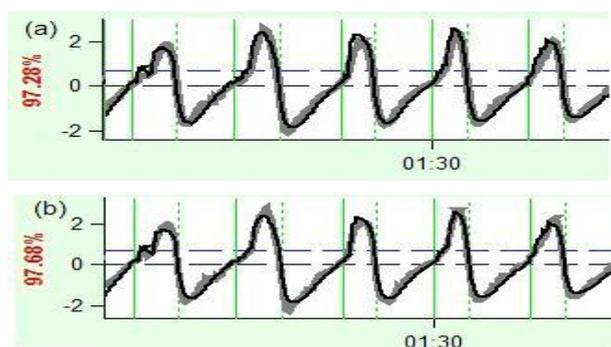


Figure 3.9 Signaux débit mesurés avec le pneumotachographe ou par PIR du sujet n°18 – Débit mesuré par pneumotachographie (la ligne noire) pendant l’hyperventilation et débit reconstitué à partir des signaux thoracique et abdominal RIP filtré soit avec un filtre calculé sur la période de repos (a) soit avec un filtre calculé sur la période d’hyperventilation (b) (ligne grise)

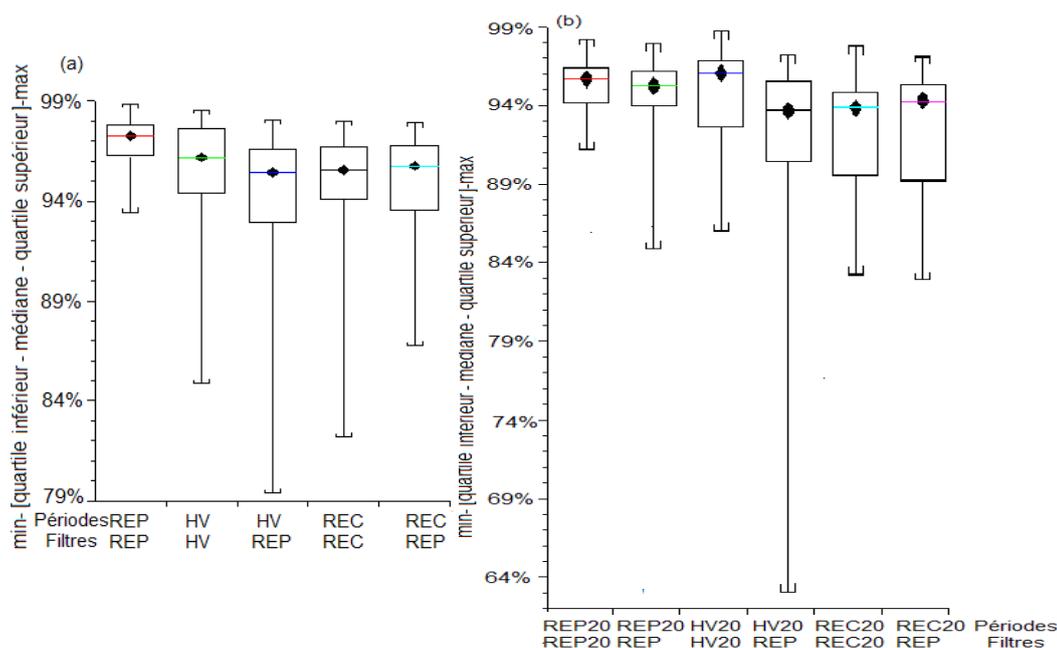


Figure 3.10. Concordances des débits reconstitués à partir des signaux PIR avec l’application de filtres calculés : sur la période de repos ou sur chaque période des tests THV (a) et THV20 (b). Les valeurs des médianes, quartiles, minimales et maximales calculées sur les 23 sujets sont représentées pour conditions de reconstitution de débit PIR (périodes considérées sur la première ligne, “Périodes“ et périodes utilisées pour le calcul du filtre sur la seconde ligne, “Filtres“).

La figure 3.9 montre une partie de l’enregistrement du sujet n°18 pour la période d’HV. La concordance sur tout l’enregistrement est de 96,44% avec un filtre calculé sur la période REP (Figure 3.9a) et de 97,62% avec un filtre calculé sur la période d’HV (Figure

3.9b). Les médianes, quartiles, valeurs minimales et maximales des concordances calculées sur les 23 sujets dans chaque condition avec des filtres calculés sur les différentes périodes (REP, HV, REC, REP20, HV20, REC20) sont présentés sur la figure 3.10.

Sur la figure 3.11 sont représentés pour chacun des 23 sujets, les concordances (en %) calculées pour les protocoles n°1 et n°2, entre le débit du pneumotachographe et celui reconstruit, dérivé et filtré du RIP, pour chaque condition de repos avec l'application d'un filtre calculé sur cette période, d'hyperventilation à la fréquence de repos avec l'application d'un filtre calculé sur la période de repos et un calculé sur la période d'hyperventilation, de récupération avec l'application d'un filtre calculé sur la période de repos et un calculé sur la période de récupération.

La concordance entre les débits reconstitué PIR et PNT pendant la période REP

La période de repos présente des valeurs de concordance entre les débits : reconstitué (volume PIR filtré) et PNT, plus élevées que pour les autres périodes. Le filtre appliqué au débit reconstitué a été calculé sur les quinze cycles les plus réguliers de la période de repos. La valeur maximale de la concordance sur tout l'enregistrement est de 98,88 %, la minimale de 93,43%, et la médiane est 97,24% dans le groupe étudié. 21 sujets sur 23 ont eu une concordance supérieure à 95%.

La concordance entre les débits reconstitué et PNT pendant la période d'hyperventilation HV

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période de repos et le débit PNT de la période HV est 95,44%. Les concordances (de valeurs minimale 79,38% et maximale 98,05%) sont supérieures à 90% pour 21 sujets et supérieure à 95% pour 14 sujets sur 23. Les concordances sont inférieures à 90% pour le sujet n°16 (79,38%) et pour le sujet n°23 (88,27 %).

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période de HV et le débit PNT de la période HV est 96,20%. Les concordances (de valeurs minimale 84,88% et maximale 98,56%) sont supérieures à 90% pour 22 sujets et supérieure à 95% pour 16 sujets sur 23. Les concordances sont inférieures à 90% pour le sujet n°23 (84,88%). Le test de Wilcoxon montre une augmentation des concordances pour le filtre sur HV par rapport au filtre sur REP ($p < 0,05$).

La concordance entre les débits reconstitué et PNT pendant la période de récupération REC

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période de repos et le débit PNT de la période REC est 95,77%. Les concordances (de valeurs minimale 86,79% et maximale 97,91%) sont supérieures à 90% pour 21 sujets et supérieure à 95% pour 16 sujets sur 23.

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période REC et le débit PNT de la période REC est 95,55%. Les concordances (de valeurs minimale 82,21% et maximale 98,02%) sont supérieures à 90% pour 20 sujets et supérieure à 95% pour 15 sujets sur 23. L'application de test de Wilcoxon n'a pas montré des différences significatives entre les concordances obtenues avec les filtres REP et REC.

La concordance entre les débits reconstitué et PNT pendant la période REP20

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période de repos et le débit PNT de la période REP20 est 95,81%. Les concordances (de valeurs minimale 85,46% et maximale 98,53%) sont supérieures à 90% pour 22 sujets et supérieure à 95% pour 16 sujets sur 23. Les concordances sont inférieures à 90% pour le sujet n°15 (85,46%).

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période REP20 et le débit PNT de la période REP20 est 96,35%. Les concordances (de valeurs minimale 91,75% et maximale 98,87%) sont supérieures à 90% pour 23 sujets et supérieure à 95% pour 16 sujets sur 23.

L'application de test de Wilcoxon n'a pas montré des différences significatives entre les concordances obtenues avec les filtres sur REP et sur REP20.

La concordance entre les débits reconstitué et PNT pendant la période HV20

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période de repos et le débit PNT de la période HV20 est 94,31%. Les concordances (de valeurs minimale 63,38% et maximale 97,83%) sont supérieures à 90% pour 18 sujets et supérieure à 95% pour 11 sujets sur 23. Les concordances sont inférieures à 90% pour les sujets n°20 (89,99%), n°4 (87,81%) n°5 (87,68%), n°11 (78,22%) et n°16 (63,38%).

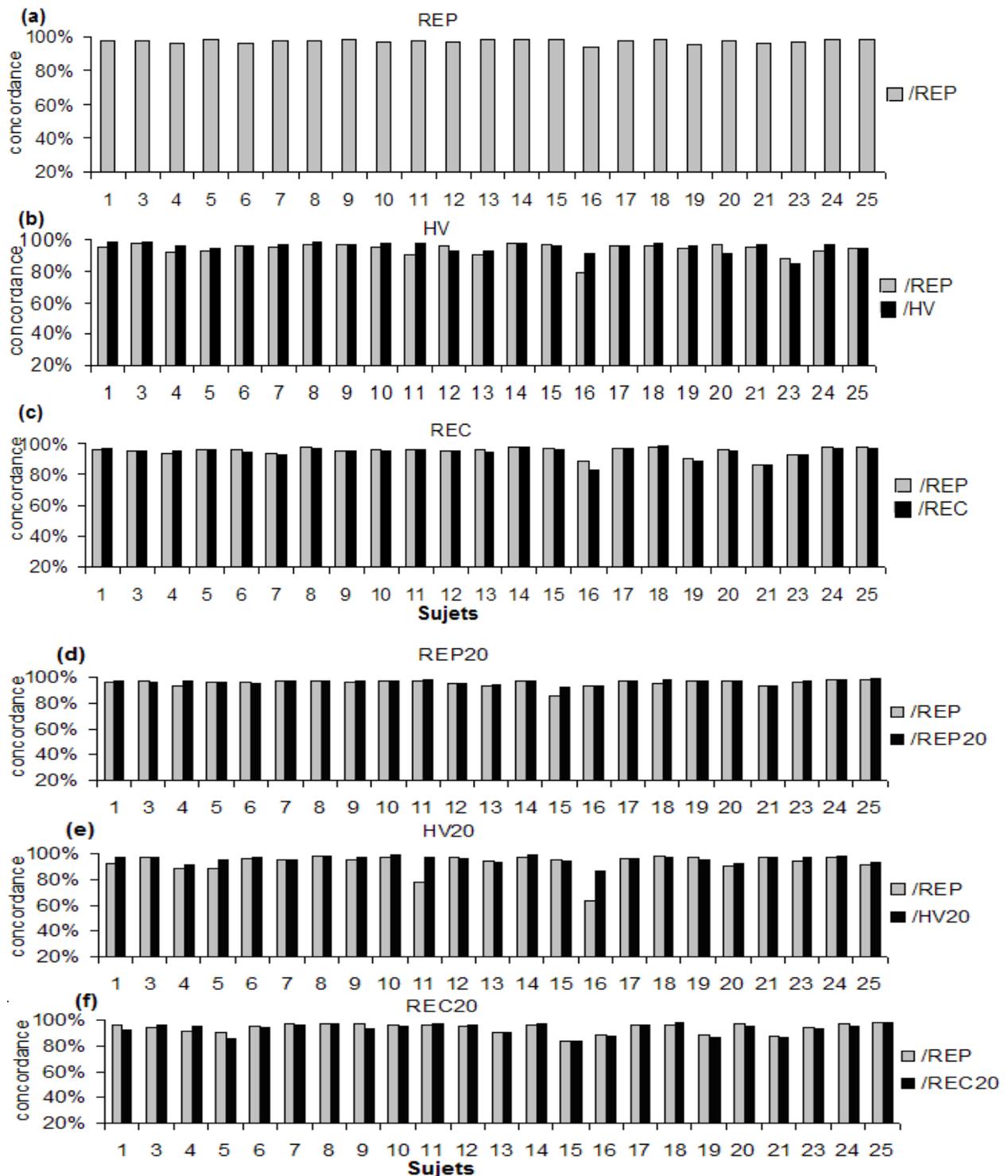


Figure 3.11. Pour chacun des 23 sujets (enregistrés avec les protocoles n°1 et n°2), concordance (en %) entre le débit du pneumotachographe et celui reconstruit, dérivé et filtré du RIP, pour chaque condition : (a) de repos (REP, protocole n°1) avec l'application d'un filtre calculé sur cette période (gris), (b) d'hyperventilation à la fréquence de repos (HV) avec l'application d'un filtre calculé sur la période de repos (gris) et un calculé sur la période d'hyperventilation (noir), (c) de récupération (REC) avec l'application d'un filtre calculé sur la période de repos (gris) et un calculé sur la période de récupération (noir). Idem pour le protocole n°2 avec les périodes REP20 (d), HV20 (e) et REC20 (f).

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période HV20 et le débit PNT de la période HV20 est 96,65%. Les concordances (de valeurs minimale 86,64% et maximale 99,37%) sont supérieures à 90% pour 22 sujets et supérieure à 95% pour 14 sujets sur 23. Les concordances sont inférieures à 90% pour le sujet n°16 (86,64%).

Le test de Wilcoxon montre une augmentation de concordance pour les débits reconstitués avec le filtre sur HV20 par rapport au filtre sur REP ($p < 0,001$).

La concordance entre les débits reconstitué et PNT pendant la période REC20

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période de repos et le débit PNT de la période REC20 est 94,96%. Les concordances (de valeurs minimale 83,41% et maximale 97,75 %) sont supérieures à 90% pour 17 sujets et supérieure à 95% pour 11 sujets sur 23. Les concordances sont inférieures à 90% pour les sujets n°13 (89,85%), n°5 (89,77%) n°19 (87,7%), n°21 (86,79%) et n°15 (83,41 %).

La médiane de la concordance entre le débit reconstitué et filtré avec un filtre calculé sur les quinze cycles les plus réguliers en durée de la période REC20 et le débit PNT de la période REC20 est 94,5%. Les concordances (de valeurs minimale 83,84% et maximale 93,38%) sont supérieures à 90% pour 18 sujets et supérieure à 95% pour 9 sujets sur 23. Les concordances sont inférieures à 90% pour les sujets n°5 (85,35%), n°16 (87,29%), n°19 (85,93), n°21 (86,3%) et n°15 (83,84%).

L'application de test de Wilcoxon n'a pas montré des différences significatives entre les concordances obtenues avec les filtres sur REP et sur REC20.

La qualité de l'ajustement entre les signaux de débit obtenus par PNT et PIR dérivé et filtré est supérieur à 90% pour presque toutes les comparaisons (227 sur 253, soit environ 90%) et est supérieure à 95% pour presque les deux tiers des comparaisons (159 sur 253 soit 63%). La qualité de cet ajustement n'est pas améliorée lorsque le filtre appliqué est calculé sur la période de signal considéré (hyperventilation ou récupération) par rapport à un filtre calculé sur la période de repos. Le débit obtenu par PIR dérivé et filtré est comparable au débit PNT au cours des tests d'hyperventilation volontaire. Le filtre retenu pour le calcul du débit PIR, peut-être indifféremment calculé sur la période de repos, d'hyperventilation ou de récupération.

3.1.1.6 Enregistrements sans masque

Les médianes, quartiles, valeurs minimales et maximales des variables ventilatoires et les résultats des comparaisons appariées avec le test de Wilcoxon entre les enregistrements faits avec et sans le masque facial sur six sujets, sont représentés sur les figures 3.12 (protocoles n°1 et n°3) et 3.13 (protocoles n°2 et n°3).

Test d'hyperventilation THV : Pendant les périodes de repos REP et REC6m, les comparaisons ont montré l'augmentation du temps d'inspiration pendant l'enregistrement avec le masque ($p < 0,05$). Il n'y a pas de différences significatives pour les autres variables ventilatoires et les autres périodes.

Test d'hyperventilation THV20 : Pendant la période de repos REP20, les comparaisons ont montré l'augmentation du temps d'inspiration pendant l'enregistrement avec le masque ($p < 0,05$).

Pendant la période d'hyperventilation HV20, la durée du cycle respiratoire a été significativement augmentée avec le port du masque ($p < 0,05$). Avec le port du masque, la ventilation minute V_e est augmentée au cours de la période de récupération REC20_6m, ainsi que le volume courant au cours de la période REC20_9m ($p < 0,05$).

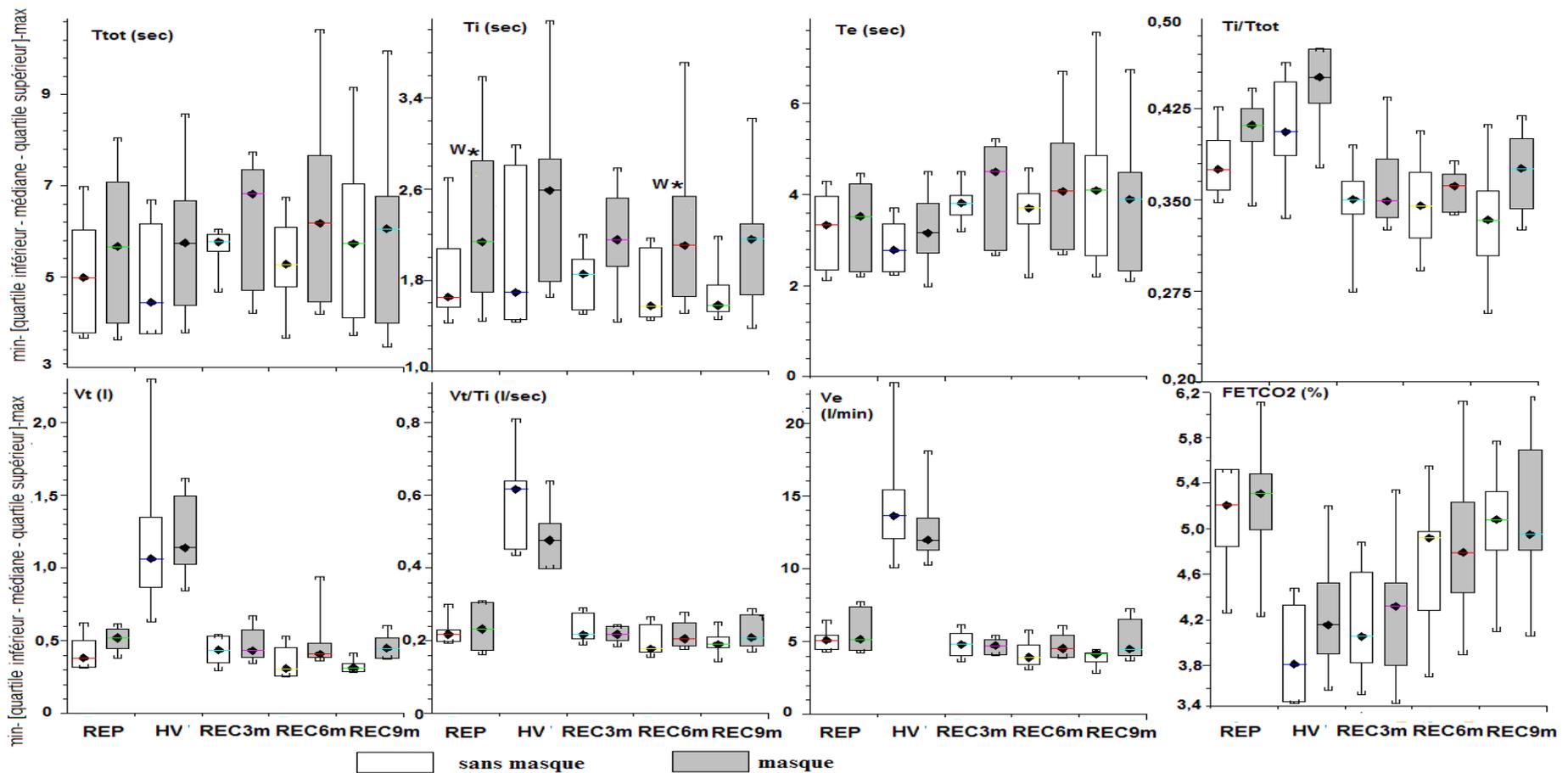


Figure 3.12 Résultats des enregistrements de six sujets au cours du test THV, avec et sans le masque (protocoles n°1 et n°3). Les médianes, quartiles, valeurs maximales et minimales des variables ventilatoires sont représentées. L'astérisque (*) signale les différences significatives ($p < 0,05$) des comparaisons appariées faites avec le test de Wilcoxon (W) entre les enregistrements sans (boîtes blanches) et avec le masque (boîtes grises).

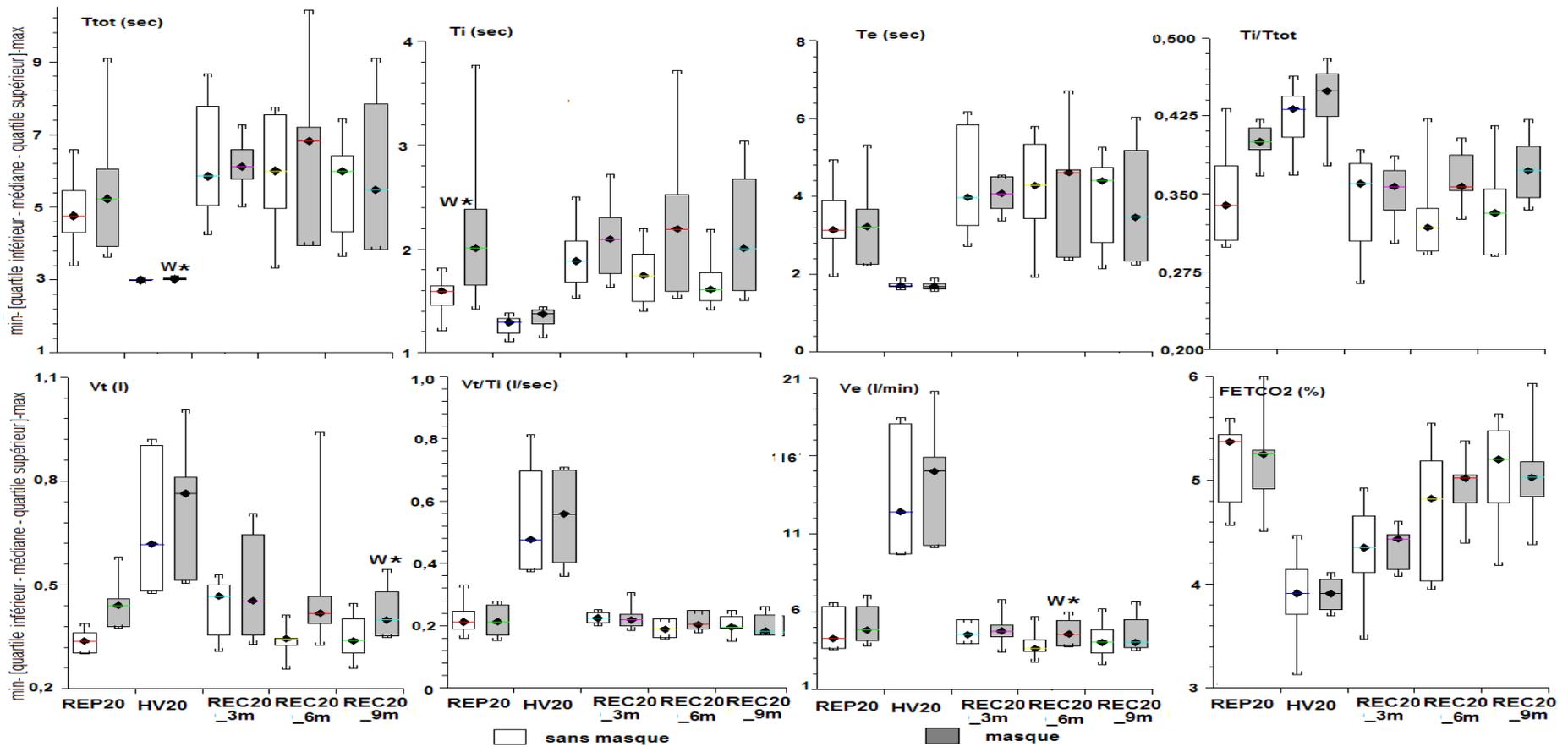


Figure 3.13 Résultats des enregistrements de six sujets au cours du test THV20, avec et sans le masque (protocoles n°2 et n°3). Les médianes, quartiles, valeurs maximales et minimales des variables ventilatoires sont représentées. L'astérisque (*) signale les différences significatives ($p < 0,05$) des comparaisons appariées faites avec le test de Wilcoxon (W) entre les enregistrements sans (boîtes blanches) et avec le masque (boîtes grises).

3.1.1.7 Test de similarité sur les variables multivariées (Aster et Triad)

Les formes des débits ventilatoires reconstitués à partir des coordonnées cartésiennes des quatre premiers harmoniques sont représentées sur la figure 3.14 pour 24 sujets enregistrés selon les protocoles n°1 et n°2 et un sujet enregistré seulement avec le protocole n°1. Les formes moyennes de débit pour chaque sujet sont représentées dans les différentes conditions des test d'hyperventilation THV et THV20 : REP, HV, REP20, HV20. Les formes des débits sont représentées avec leur durée, la fraction de CO₂ en fin d'expiration et le volume courant.

Dans le tableau 3.3 figurent les résultats du test de similarité (p-valeurs) entre les périodes d'hyperventilation des deux enregistrements répétés à un intervalle d'environ un an (HV₁/HV₂ et HV20₁/ HV20₂) sur les 13 sujets enregistrés selon les protocoles n°1 et n°2 pour les ASTER moyens et les TRIAD (Vt, Ti, Te). Les résultats du test de similarité (p-valeurs) entre les différentes conditions (HV/REP, HV20/REP20, REP/REP20, HV/HV20) sur les 25 sujets (pairs) enregistrés avec le protocole n°1 et 24 avec les deux protocoles (n°1 et n°2) pour les ASTER moyens et les TRIAD (Vt, Ti, Te) figurent également dans ce tableau. Le test de similarité compare les différences intra-individuelles aux différences inter-individuelles entre deux conditions. Lorsque les valeurs du test sont inférieures au seuil de signification 0,05, les variables entre deux conditions sont "plus similaires" chez le même sujet qu'entre les différents sujets.

Sujets sains	HV ₁ /HV ₂	HV20 ₁ /HV20 ₂	HV /REP	HV20 /REP20	REP /REP20	HV /HV20
N. des paires	13	13	25	24	24	24
ASTER	<0,001	<0,001	0,82	0,99	<0,0001	<0,0001
TRIAD	<0,01	<0,05	<0,05	0,99	<0,0001	0,69

Tableau 3.3 Résultats du test de similarité – valeurs de p pour les vingt cinq sujets sains enregistrés dans les périodes de REP et HV, ainsi que pour les vingt quatre sujets dans les périodes REP20 et HV20, REP et REP20, HV et HV20. Les premières deux colonnes concernent les résultats des comparaisons des périodes d'hyperventilation (HV et HV20) des deux enregistrements répétés à l'intervalle d'environ un an faites sur 13 sujets. Une similarité significative est représentée par $p < 0,05$

Comparaisons entre les périodes des repos et d'hyperventilations

Le test de similarité n'est pas significatif (pas de similarité) pour les ASTER entre les périodes HV et REP ($p = 0,82$) et HV20 et REP20 ($p = 0,99$). Le test est significatif pour les

comparaisons des formes des débits entre les périodes REP et REP20 ainsi que HV et HV20 ($p < 0,0001$). Les comparaisons des TRIAD entre les périodes: HV20 /REP20 et HV / HV20 montrent des valeurs de p non significatives. Les résultats du test des TRIADS entre les périodes HV et REP ainsi que REP et REP20 sont significatifs.

Comparaisons entre les enregistrements répétés

Les résultats des tests sur les ASTER et les TRIAD entre les périodes d'hyperventilation (HV_1/HV_2 et $HV20_1/HV20_2$) entre deux enregistrements répétés (à un an d'intervalle environ) sur les treize sujets, sont significatifs.

En conclusion, les résultats des tests de similarité montrent que :

- les formes des cycles ventilatoires et les triplets (V_t , T_i , T_e) à l'hyperventilation à la fréquence de repos (HV) ainsi qu'à l'hyperventilation à une fréquence de 20 cycles par minute, sont conservés à environ un an d'intervalle.
- les triplets (V_t , T_i , T_e) sont conservés entre le repos et l'hyperventilation à la fréquence de repos (HV), alors que les formes des cycles ventilatoires sont modifiées,
- les formes des cycles ventilatoires et les triplets (V_t , T_i , T_e) sont modifiés entre l'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute (HV20) et le repos,
- les formes des cycles ventilatoires sont conservées entre les hyperventilations à la fréquence de 20 cycles par minutes (HV20) et à la fréquence de repos, alors que les triplets (V_t , T_i , T_e) sont modifiés.

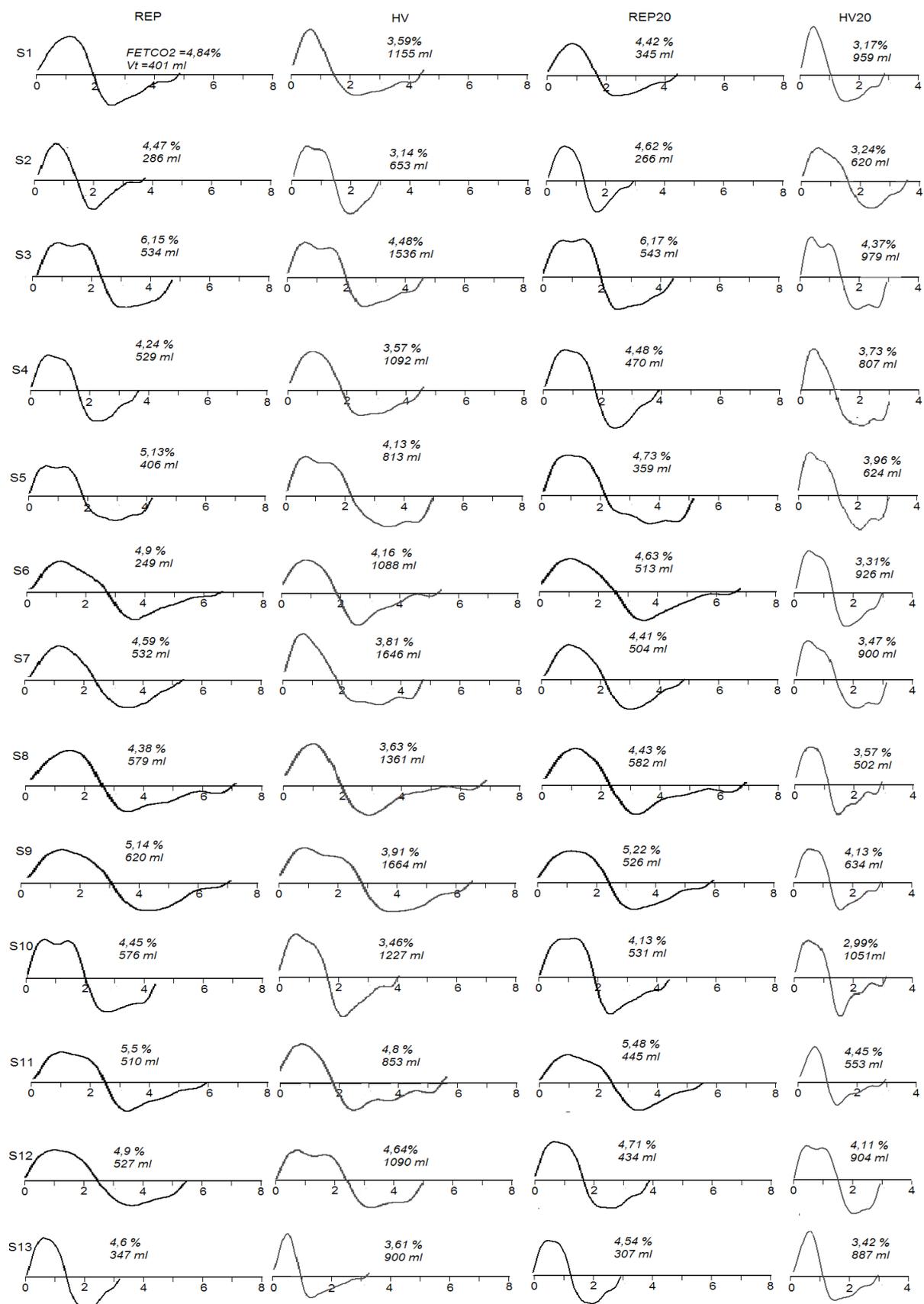


Figure 3.14 Cycles reconstitués à partir des asters moyens des 25 sujets pendant le repos (REP), l'hyperventilation a fréquence de repos – (HV), le repos avant l'hyperventilation a 20 cycles/min – (REP20) et l'hyperventilation a 20 cycles/min –HV20.

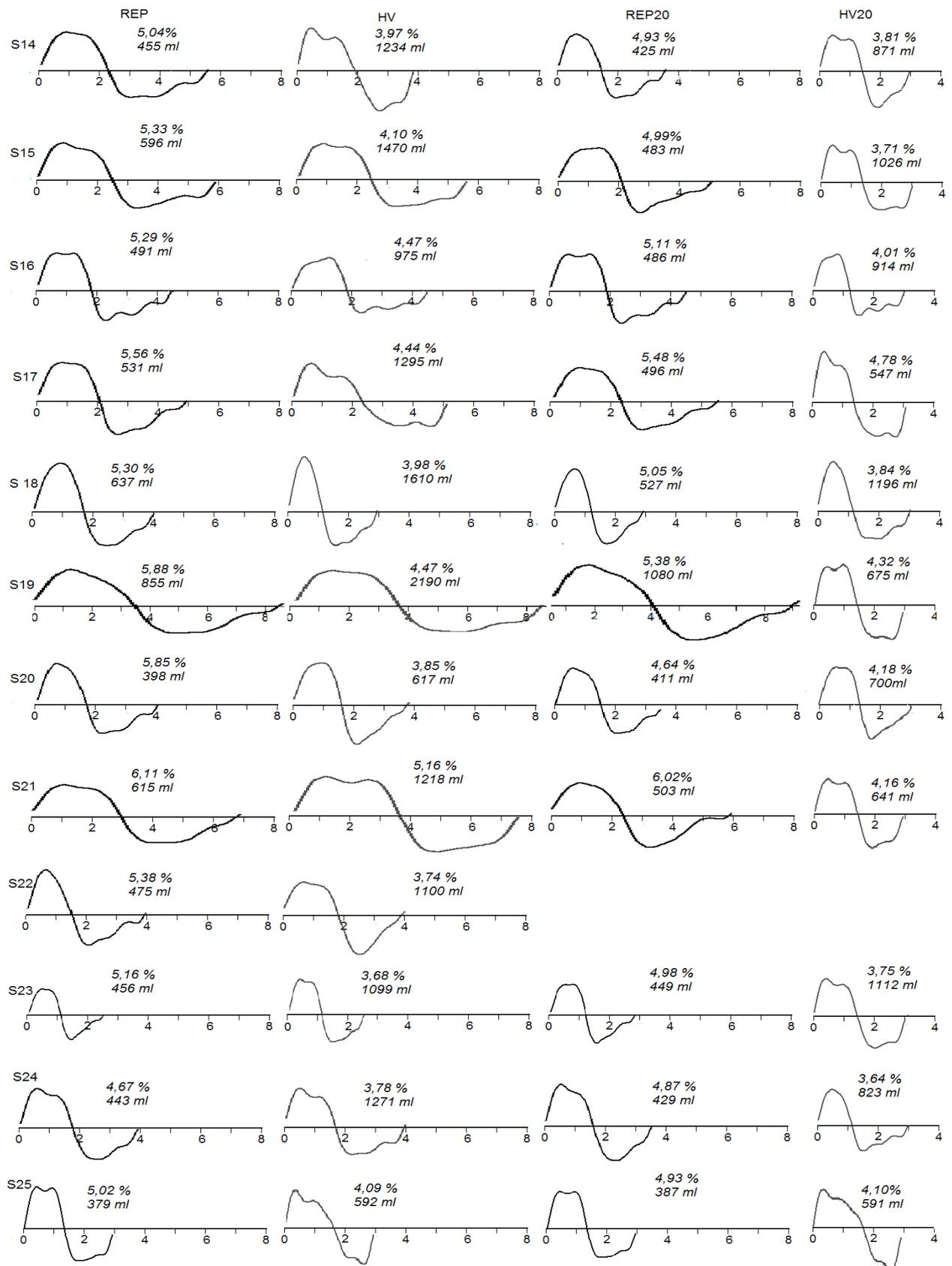


Figure 3.14 Cycles reconstitués à partir des asters moyens des 25 sujets pendant le repos -(REP), l'hyperventilation a fréquence de repos – (HV), le repos avant l'hyperventilation a 20 cycles/min – (REP20) et l'hyperventilation a 20 cycles/min –HV20.

3.1.2 Variabilité du rythme cardiaque

3.1.2.1 Caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de repos

Variations de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de repos

Les fréquences respiratoires (FR) et les caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque : les périodes cardiaques (PC), les coefficients de variation des périodes cardiaques (CVpc) (moyennes, écarts-types) ainsi que les valeurs p du test de Shapiro -Wilk des 25 sujets enregistrés selon le protocole n°1 sont représentées dans tableau 3.4.

	$\mu \pm \sigma$				
	<i>p</i>				
	REP	HV	REC 3m	REC6m	REC9m
FR (cy/min)	13,82±3,92 <i>0,55</i>	13,91±4,09 <i>0,61</i>	13,08±3,75 <i>0,16</i>	13,58 ±2,92 <i>0,72</i>	14,93±3,49 <i>0,40</i>
PC (sec)	0,93±0,13 <i>0,99</i>	0,82±0,12 <i>0,41</i>	0,93±0,14 <i>0,70</i>	0,95±0,14 <i>0,99</i>	0,95±0,15 <i>0,87</i>
CVpc %	6,92±3,18 <i><0,05</i>	8,45±3,42 <i>0,35</i>	7,91±3,10 <i>0,17</i>	6,80±3,47 <i><0,01</i>	7,11±3,30 <i><0,05</i>

Tableau 3.4. Moyennes et écarts-types des périodes cardiaques (PC), coefficients de variation des périodes cardiaques (CVpc) et fréquences respiratoires (FR) calculés sur les 25 sujets enregistrés selon le protocole n°1. Les valeurs p du test de Shapiro-Wilk sont présentées en italique, $p < 0,05$ rejette l'hypothèse d'une distribution normale.

Les variables FR, PC ont une distribution normale pour toutes les périodes, pour la variable CVpc l'hypothèse d'une distribution normale n'a pas été vérifiée sur les périodes REP, REC6m et REC9m.

Les moyennes et écarts-types des fréquences respiratoires et périodes cardiaques, ainsi que les médianes et quartiles supérieurs et inférieurs des coefficients de variations des périodes cardiaques calculés sur les 25 sujets enregistrés sont représentés sur la figure 3.15 pour chaque condition. Les résultats de l'analyse de variance sur l'ensemble des conditions des fréquences respiratoires, périodes cardiaques et des coefficients de variation sont également reportés sur cette figure. Les variations des fréquences respiratoires, estimées avec l'analyse de variance ne sont pas significatives.

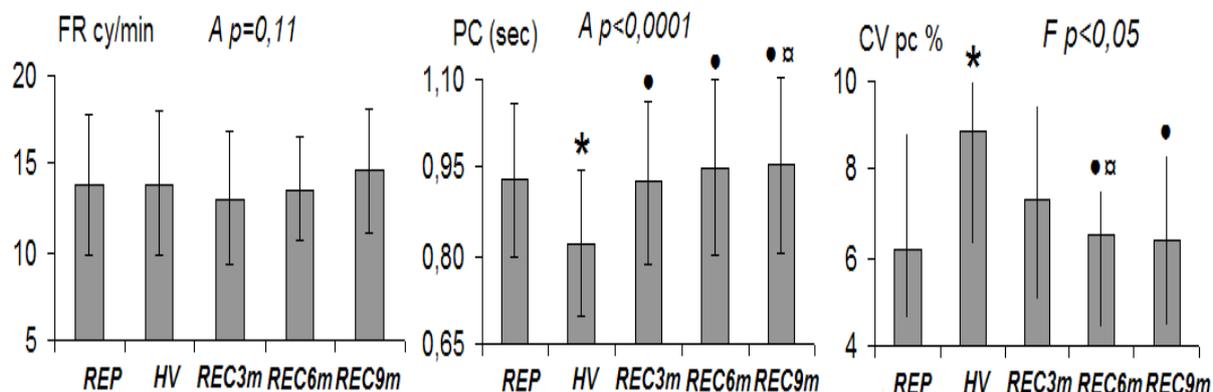


Figure 3.15 Variations des fréquences respiratoires, périodes cardiaques et des coefficients de variation des périodes cardiaques des 25 sujets sains enregistrés selon le protocole n°1. Sont représentés : les moyennes et écarts-types des fréquences respiratoires (FR) et périodes cardiaques (PC), les médianes et quartiles des coefficients de variation des périodes cardiaques (CVpc), p values de l'analyse de variance à mesures répétées (A) et du test de Friedman (F), les résultats significatifs des comparaisons a posteriori ($p < 0,05$) : * par rapport à REP, • par rapport à HV, □ par rapport à REC3m

Les résultats de l'analyse de variance à mesures répétées sont significatifs pour la PC au cours du test THV ($p < 0,0001$). Les résultats des comparaisons à posteriori des moyennes (test de Bonferroni) montrent une diminution significative de la PC entre HV et REP, mais aucune différence significative entre les périodes de récupération et de repos. Les périodes cardiaques ont augmenté significativement entre HV et les périodes de récupération, ainsi que entre REC3m et REC9m. Le test non paramétrique de Friedman a montré des différences significatives des coefficients de variation de la période cardiaque entre les périodes du test THV ($\chi^2 = 12,47$ et $T_2 = 3,42$ (Iman et Davenport 1980) $p < 0,05$). Les comparaisons à posteriori des coefficients de variation de la période cardiaque, montrent une augmentation pendant l'hyperventilation par rapport au repos et une diminution pendant la période REC6m en comparaison avec les périodes d'hyperventilation et de REC3m, le CVpc de la période REC9m est diminué seulement par rapport à la période d'HV.

Analyse spectrale de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de repos

L'étude de la variabilité de la période cardiaque a été effectuée par une analyse spectrale. Les valeurs présentées dans le tableau 3.5 sont les moyennes et les écarts-types obtenus sur les 25 sujets enregistrés selon le protocole n°1 : de la puissance totale du spectre (PT en sec^2), des proportions respectives LHn, HFn et RCF des bandes LF (0,04-0,15 Hz), HF (0,15-0,40Hz) et RCF ($\pm 10\%$ de la fréquence respiratoire du sujet) par rapport à la puissance

totale à laquelle a été retranchée la bande des très basses fréquences VLF (0-0,04 Hz), et du rapport LF/HF. Les valeurs p du test de Shapiro-Wilk sont également reportées dans ce tableau et montrent que les distributions sont normales pour LFn et HFn sur les périodes REP, REC3m, REC6m et REC9m, et pour RCFn sur les périodes REP, HV et REC6m. Pour les autres variables, l'hypothèse d'une distribution normale n'a pas été prouvée.

	$\mu \pm \sigma$				
	REP	HV	REC 3m	REC6m	REC9m
PT (*10 ⁻³ sec ²)	2,54±2,56 <0,0001	2,93±2,68 <0,001	3,15±2,60 <0,01	2,64 ±3,08 <0,0001	2,78±3,07 <0,0001
LFn	0,38 ± 0,23 0,27	0,23 ± 0,20 <0,001	0,50 ± 0,19 0,80	0,41 ± 0,18 0,67	0,39 ± 0,18 0,41
HFn	0,49 ± 0,19 0,31	0,63 ± 0,20 0,05	0,38 ± 0,14 0,9	0,46 ± 0,14 0,34	0,48 ± 0,14 0,19
LF/HF	1,27 ± 1,65 <0,0001	0,72 ± 1,53 <0,0001	1,82 ± 1,68 <0,0001	1,16 ± 0,98 <0,001	1,07 ± 1,06 <0,0001
RCFn %	33,95± 19,76 0,23	52,47± 23,52 0,25	14,05 ± 9,85 <0,05	20,67 ± 9,86 0,51	23,15 ± 13,49 <0,05

Tableau 3.5. Composantes spectrales de la période cardiaque sur vingt-cinq sujets sains enregistrés selon le protocole n° 1. Sont présentés les moyennes, les écarts-types et les valeurs p du test de Shapiro-Wilk ($p < 0,05$ rejette l'hypothèse d'une distribution normale) de la puissance totale du spectre (PT en sec²), des proportions respectives LFn, HFn et RCF des bandes LF (0,04-0,15 Hz), HF (0,15-0,40Hz) et RCF ($\pm 10\%$ de la fréquence respiratoire du sujet) par rapport à la puissance totale à laquelle on a retranchée la bande des très basses fréquences VLF (0-0,04 Hz), et du rapport LF/HF.

Les médianes et les quartiles supérieur et inférieur calculés sur les 25 sujets au cours des différentes périodes du test THV ainsi que les valeurs de p de l'analyse de variance (*Friedman*) des caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque (LFn, HFn, RCFn, LF/HF) sont représentés sur les graphiques de la figure 3.16.

Les résultats montrent des modifications significatives pour LFn ($\chi^2 = 34,5$; T_2 (F) = 12,64 ; $p < 0,0001$), HFn ($\chi^2 = 31,14$; T_2 (F) = 10,85 ; $p < 0,0001$), LF/HF ($\chi^2 = 34,94$ T_2 (F) = 12,89 ; $p < 0,0001$) ainsi que pour RCF ($\chi^2 = 51,3$; T_2 (F) = 25,28; $p < 0,0001$).

Les comparaisons multiples à posteriori montrent que LFn diminue pendant l'hyperventilation et augmente pendant les premières trois minutes de récupération par rapport au repos, augmente pendant les trois périodes de récupération par rapport à la période d'hyperventilation et diminue pendant les périodes REC6m et REC9m par rapport au début de la récupération (REC3m).

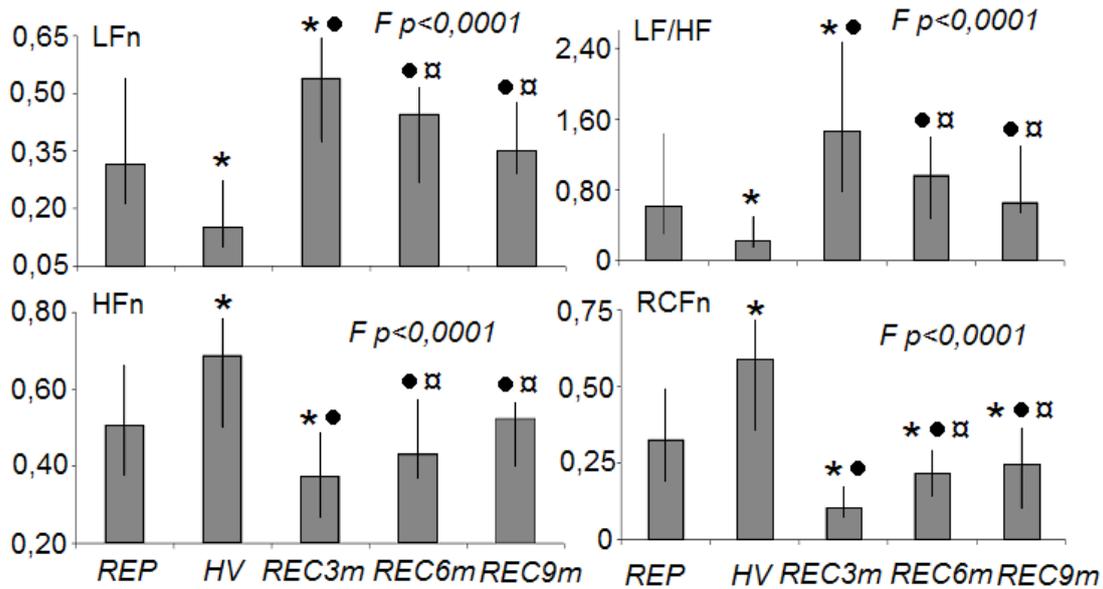


Figure 3.16 Composantes spectrales de la période cardiaque sur les 25 sujets sains enregistrés selon le protocole n°1. Sont représentés : les médianes et les quartiles supérieur et inférieur, de la puissance totale du spectre (PT en sec^2), des proportions respectives LFn, HFn et RCF des bandes LF (0,04-0,15 Hz), HF (0,15-0,40Hz) et RCF ($\pm 10\%$ de la fréquence respiratoire du sujet) par rapport à la puissance totale à laquelle a été retranchée la bande des très basses fréquences VLF (0-0,04 Hz), et du rapport LF/HF ; ainsi que les valeurs p de l'analyse de Friedman (F) et les différences significatives ($p < 0,05$) pour les comparaisons faites à posteriori : *versus REP, ● versus HV et □ versus REC3m.

Par rapport au repos, HFn augmente au cours de l'hyperventilation et diminue pendant la période REC3m de façon significative. Au cours des trois périodes de récupération, HFn diminue significativement par rapport à l'HV, alors que HFn augmente significativement au cours des périodes REC6m et REC9m par rapport à la période REC3m. Par rapport à la période de repos, LF/HF diminue significativement pendant l'HV et augmente au début de la récupération (REC3m). Les valeurs de LF/HF sont significativement augmentées au cours des trois périodes de la récupération par rapport à celle de l'HV, mais montrent une diminution significative au cours des périodes REC6m et REC9m par rapport à la période REC3m. RCFn augmente significativement au cours de la période d'hyperventilation et diminue pendant la récupération (REC3m, REC6m et REC9m) par rapport au repos. Les valeurs de RCFn sont significativement diminuées au cours des trois périodes de la récupération par rapport à celle de l'HV, mais montrent une augmentation significative entre la période REC3m et les périodes REC6m et REC9m.

3.1.2.2 Caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute

Variations de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute

Les moyennes et les écarts-types de la fréquence respiratoire (FR), de la période cardiaque (PC) et des coefficients de variation des périodes cardiaques (CVpc) calculés sur les 24 sujets enregistrés selon le protocole n°2 sont représentées dans le tableau 3.6. Les valeurs p du test Shapiro- Wilk sont également reportées dans ce tableau.

Toutes les variables ont une distribution normale pour chaque condition (REP20, HV20, REC20_3m, REC20_6m et REC20_9m) à l'exception de CVpc pour les périodes REP20, REC20_6m et REC20_9.

	$\mu \pm \sigma$				
	REP20	HV20	REC20_3m	REC20_6m	REC20_9m
FR (cy/min)	14,56±4,07 <i>0,43</i>	19,97±0,54 <i>0,40</i>	12,90±4,43 <i>0,05</i>	13,77±3,71 <i>0,73</i>	14,79±3,56 <i>0,08</i>
PC (sec)	0,95±0,14 <i>0,98</i>	0,84±0,13 <i>0,71</i>	0,94±0,13 <i>0,99</i>	0,96±0,15 <i>0,98</i>	0,96±0,15 <i>0,76</i>
CVpc %	6,97±3,11 <i>0,04</i>	6,69±2,35 <i>0,54</i>	7,79±3,04 <i>0,56</i>	7,43±3,06 <i>0,02</i>	7,25±3,44 <i>0,003</i>

Tableau 3.6. Moyennes et écarts-types de la fréquence respiratoire (FR), la période cardiaque (PC) et les coefficients de variation des périodes cardiaques (CVpc) calculés sur 24 sujets enregistrés selon le protocole n°2. Les valeurs p du test de Shapiro-Wilk sont présentées en italique, $p < 0,05$ indique que les variables ne suivent pas une distribution normale.

L'analyse de variance à mesures répétées (Figure 3.17) montre que la fréquence respiratoire a été modifiée durant le test d'hyperventilation volontaire à 20 cycles par minute THV20 ($F= 30,36$; $P < 0,0001$). Les comparaisons a posteriori montrent une augmentation de la FR pendant l'HV20 et une diminution au début de la récupération (REC20_3m). La FR diminue significativement pendant les trois périodes de récupération par rapport à la période HV20, mais augmente entre les périodes REC20_3m et REC20_9m.

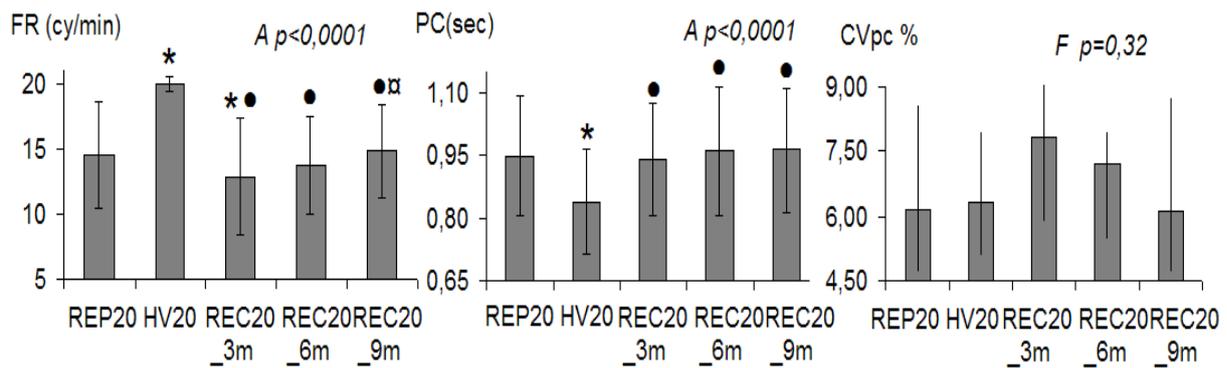


Figure 3.17. Périodes cardiaques et coefficients de variation des périodes cardiaques chez les 24 sujets enregistrés selon le protocole n°2. Sur les graphiques sont représentées : les moyennes et les écarts-types des fréquences respiratoires (FR) et périodes cardiaques (PC) et les médianes et quartiles des coefficients de variation des périodes cardiaques (CVpc), les p valeurs d'analyse de variance à mesures répétées (A) et de son analogue non paramétrique –le test de Friedman (F), les résultats significatifs des comparaisons a posteriori ($p < 0,05$): * par rapport à REP20 ; ● par rapport à HV20 ; ☒ par rapport à REC20_3m

Les résultats de l'analyse de variance à mesures répétées, présentés sur la figure 3.17, montrent que les valeurs des périodes cardiaques ont été modifiées significativement au cours du test THV20 ($F = 39,96$ $P < 0,0001$). Les résultats des tests à posteriori (Bonferroni) montrent une diminution significative de la période cardiaque pendant HV20 par rapport au repos et une augmentation significative pendant les trois périodes de récupération par rapport à la période HV20. L'analyse de variance Friedman n'a pas montré de modifications significatives des coefficients de variations de la période cardiaque au cours de test THV20.

Analyse spectrale de la période cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute.

Les résultats de l'analyse spectrale de la période cardiaque des 24 sujets sains enregistrés selon les conditions de protocole n°2 sont présentés dans le tableau 3.7.

Les variables LFn, HFn et RCFn ont une distribution normale pour toutes les périodes du test THV20. Pour les autres variables, l'hypothèse d'une distribution normale n'a pas été prouvée.

Les valeurs moyennes et les écarts-types pour les variables LFn, HFn, RCFn et les médianes et quartiles pour les variables LF/HF ainsi que les résultats de l'analyse de variance à mesure répétées et du test de Friedman sur les 24 sujets enregistrés selon le protocole n°2 sont représentées sur la figure 3.18.

	$\mu \pm \sigma$				
	p				
	REP20	HV20	REC20_3m	REC20_6m	REC20_9m
PT (*10 ⁻³ sec ²)	2,50 ± 2,08 <i><0,01</i>	1,73 ± 1,17 <i><0,05</i>	3,20 ± 2,55 <i><0,01</i>	3,05 ± 2,81 <i><0,001</i>	2,99 ± 3,07 <i><0,001</i>
LFn	0,38 ± 0,19 <i>0,38</i>	0,26 ± 0,12 <i>0,13</i>	0,49 ± 0,20 <i>0,99</i>	0,48 ± 0,21 <i>0,41</i>	0,41 ± 0,19 <i>0,88</i>
HFfn	0,5 ± 0,15 <i>0,34</i>	0,55 ± 0,1 <i>0,06</i>	0,38 ± 0,12 <i>0,37</i>	0,39 ± 0,16 <i>0,24</i>	0,44 ± 0,13 <i>0,34</i>
LF/HF	1,08 ± 1,2 <i><0,001</i>	0,53 ± 0,4 <i><0,001</i>	1,91 ± 2,42 <i><0,001</i>	1,81 ± 1,72 <i><0,001</i>	1,25 ± 1,26 <i><0,001</i>
RCFn %	28,25 ± 16,64 <i>0,49</i>	41,05 ± 13,06 <i>0,24</i>	15,25 ± 7,73 <i>0,11</i>	19,54 ± 13,44 <i>0,07</i>	20,49 ± 12,27 <i>0,37</i>

Tableau 3.7 Composantes spectrales de la période cardiaque des vingt quatre sujets sains enregistrés selon le protocole n° 2. Sur le tableau sont présentés les moyennes et les écarts-types et en italique les p values du test de Shapiro-Wilk, $p < 0,05$ rejette l'hypothèse d'une distribution normale.

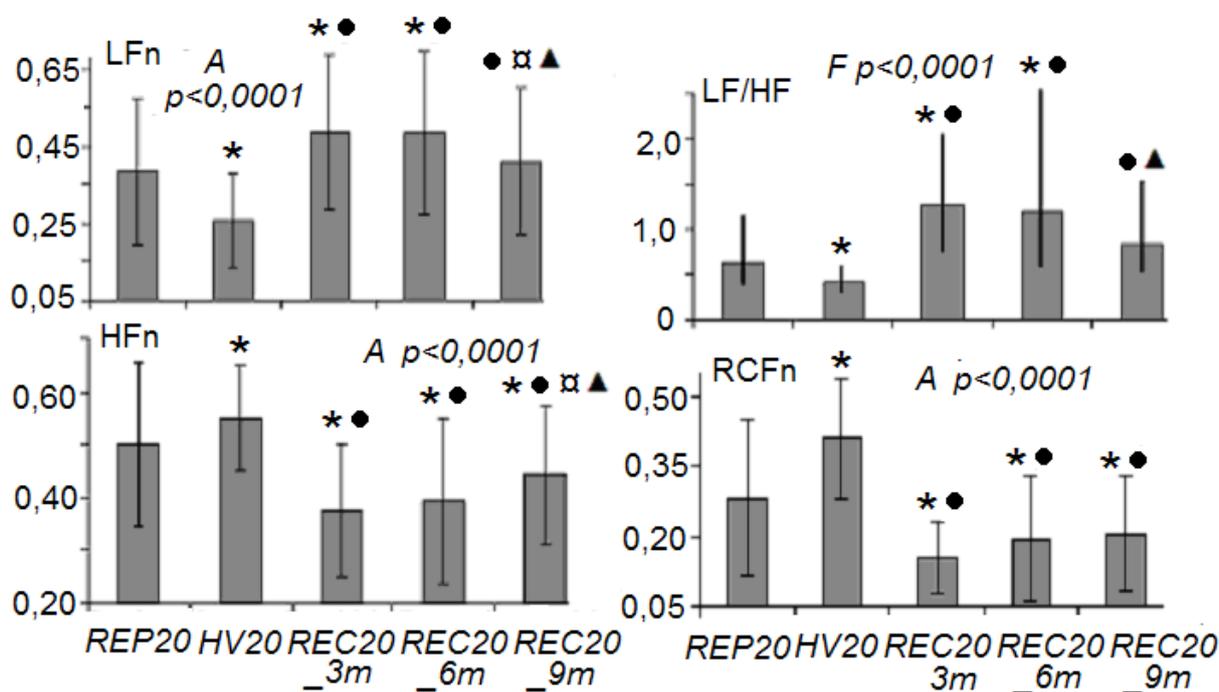


Figure 3.18 Composantes spectrales de la période cardiaque sur les 24 sujets enregistrés selon le protocole n°2 : basses fréquences normalisées (LFn) et hautes fréquences normalisées (HFfn), fréquence centrée autour de la fréquence respiratoire (RCFn (%)) (moyennes et écarts-types), rapport LF/HF (médianes et quartiles), valeurs de p de l'analyse de variance à mesures répétées (A) et du test de Friedman (F) et les comparaisons a posteriori (significatives pour $p < 0,05$): par rapport à * REP20, • HV20, □ REC20_3m et ▲ REC20_6m.

Les résultats de l'analyse de variance à mesures répétées pour les variables LFn, HFn et RCFn et du test de Friedman pour le rapport LF/HF montrent des différences significatives entre les périodes du test d'hyperventilation ($p < 0,0001$) pour toutes les variables.

Les comparaisons faites à posteriori avec le test de Bonferroni montrent une diminution de LFn et du rapport LF/HF, une augmentation de HFn pendant la période d'hyperventilation (HV20) comparée à celle au repos (REP20). Les fréquences centrées à la fréquence respiratoire RCFn augmentent significativement lors de la période d'HV20 par rapport à la période REP20.

HFn et RCFn diminuent, tandis que LFn et le rapport LF/HF augmentent lors des périodes REC20_3m et REC20_6m par rapport aux périodes REP20 et HV20.

LFn diminue et HFn augmente au cours de la période REC20_9m par rapport aux premières deux périodes de la récupération (REC20_3m et REC20_6m). LF/HF est diminuée pendant la période REC20_9m par rapport à la période REC20_6m. Les composantes du spectre de la période cardiaque reviennent aux valeurs de repos pendant la période REC20_9m, alors que les variables HFn et RCFn qui restent significativement diminuées par rapport au repos (REP20) pendant cette période (REC20_9m).

3.1.2.3 Comparaisons entre périodes des tests THV et THV20

Sur la figure 3.19 sont présentées les fréquences respiratoires, les périodes cardiaques ainsi que les caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque (coefficient de variation de la période cardiaque CVpc), LFn, HFn, LF/HF et RCFn. Pour chaque condition, sont représentés respectivement pour les variables suivant une distribution normale ou non : la moyenne, la moyenne plus ou moins et l'écart-type ou la médianes et les quartiles inférieurs et supérieurs, les minima et maxima calculés sur les 24 sujets enregistrés selon les protocoles n°1 et n°2. Les résultats des comparaisons appariées avec un test de Student (pour les variables suivant une distribution normale) et de Wilcoxon (pour les autres variables) sont également reportés sur cette figure.

Comparaison entre REP et REP20 : Pendant la période REP20, la période cardiaque est augmentée par rapport à celle de la période de REP. Les comparaisons entre les fréquences respiratoires, les coefficients de variation de la période cardiaque, les composantes LFn, HFn, LF/HF et RCFn n'ont pas montré de différences significatives entre ces deux périodes.

Comparaison entre HV et HV20: Les valeurs de HFn et RCFn sont plus basses pendant la période HV20 que celles observées pendant la période HV.

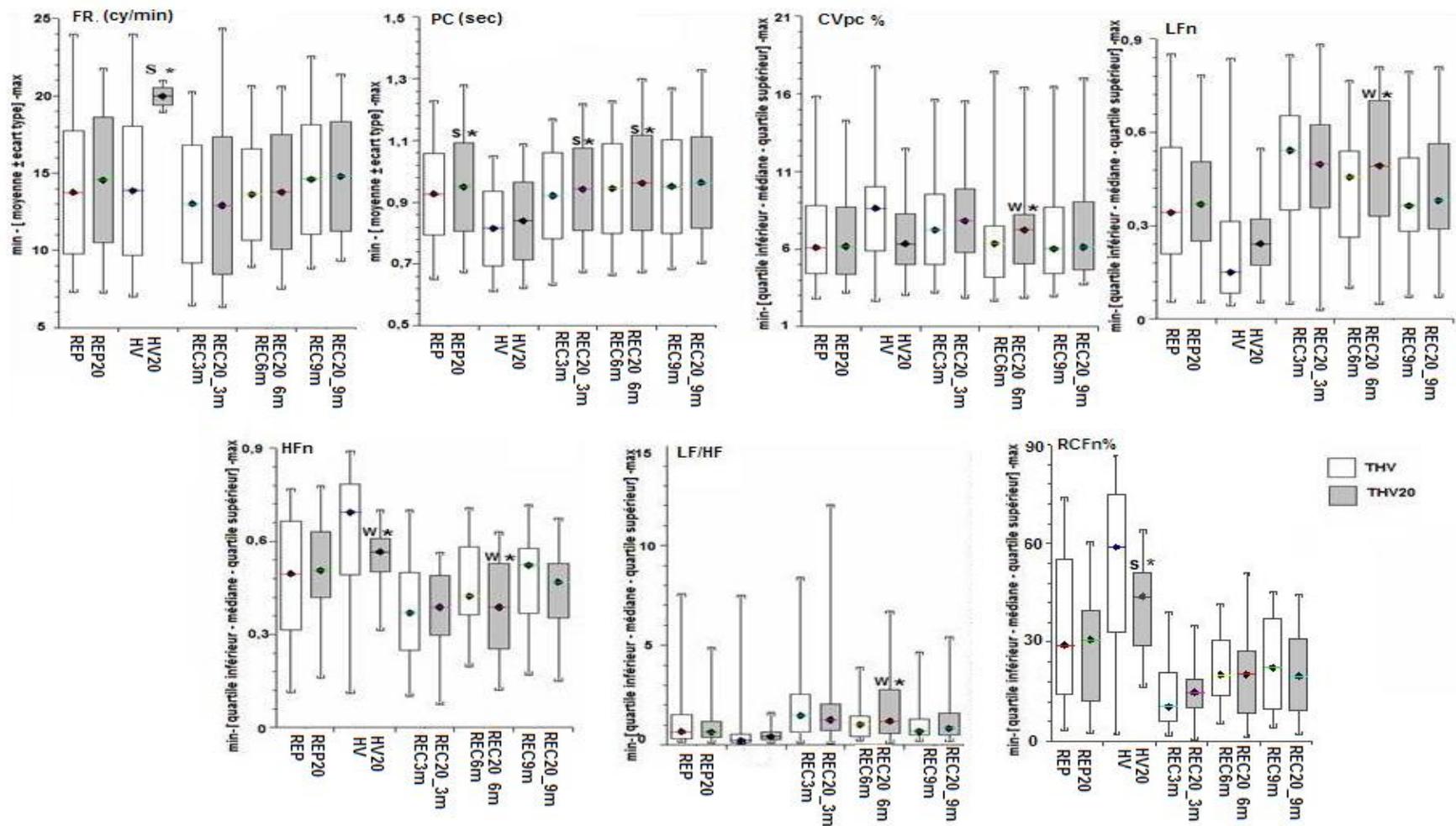


Figure 3.19 Caractéristiques de la période cardiaque des 24 sujets enregistrés selon les protocoles n°1 et n°2 :

* les résultats significatifs ($p < 0,05$) des comparaisons appariées avec le test T (S) et le test de Wilcoxon (W). Les boîtes blanches représentent les périodes d'enregistrement de THV (protocole n°1) et les boîtes grises représentent les périodes de THV20 (protocole n°2)

Les fréquences ventilatoires sont significativement augmentées pendant HV20. LFn, LF/HF, les périodes cardiaques et leurs coefficients de variation ne diffèrent pas significativement pendant ces deux périodes.

Comparaison entre REC3m et REC20 3m: La période cardiaque est augmentée au cours de la période REC20_3m. Les comparaisons entre les fréquences respiratoires, les coefficients de variation de la période cardiaque, les composantes LFn, HF_n, LF/HF et RCF_n n'ont pas montré de différences significatives entre ces deux périodes.

Comparaison entre REC6m et REC20 6m: Les périodes cardiaques et leurs coefficients de variation, Lfn, LF/HF augmentent significativement pendant la période REC20_6m par rapport à REC6m. HF_n est diminuée pendant REC20_6m. La fréquence respiratoire et RCF_n ne sont pas significativement modifiées entre ces deux périodes.

Comparaison entre REC9m et REC20 9m : La période cardiaque et ses coefficients de variation, la fréquence respiratoire, LFn, HF_n, LF/HF et RCF_n ne présente aucune différence significative entre ces deux périodes.

3.1.2.4 Enregistrements répétés

Les caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque des 13 sujets enregistrés à environ une année d'intervalle selon les conditions des protocoles n°1 et n°2 sont représentées sur les figures n°3.20 et n°3.21. Les résultats des comparaisons appariées avec les tests de Student et de Wilcoxon, pour les variables dont nous n'avons pas prouvé une distribution normale et une homogénéité de variances, sont présentés également sur ces figures.

Nous avons comparé les périodes respectives du test d'hyperventilation volontaire à la fréquence ventilatoire de repos : THV₁ (premier enregistrement) par rapport à THV₂ (second enregistrement) et du test d'hyperventilation volontaire à la fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute : THV20₁ (premier enregistrement) par rapport à THV20₂ (second enregistrement).

Test d'hyperventilation à la fréquence de repos

Comparaison entre REP₁ et REP₂: Nous avons mis en évidence une augmentation significative de la période cardiaque pendant le deuxième enregistrement. La comparaison des fréquences ventilatoires et des caractéristiques de la variabilité cardiaque n'a pas montré des différences significative au repos.

Comparaison entre HV₁ et HV₂: Les fréquences respiratoires, les périodes cardiaques et également les caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque n'ont pas montré de

différence significative entre le premier et le second enregistrement pendant l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos.

Comparaison pendant les périodes de récupération: entre REC3m₁ et REC3m₂ ; entre REC6m₁ et REC6m₂ et entre REC9m₁ et REC9m₂ : Nous avons remarqué l'augmentation de seulement la période cardiaque pour les trois périodes au cours du second enregistrement.

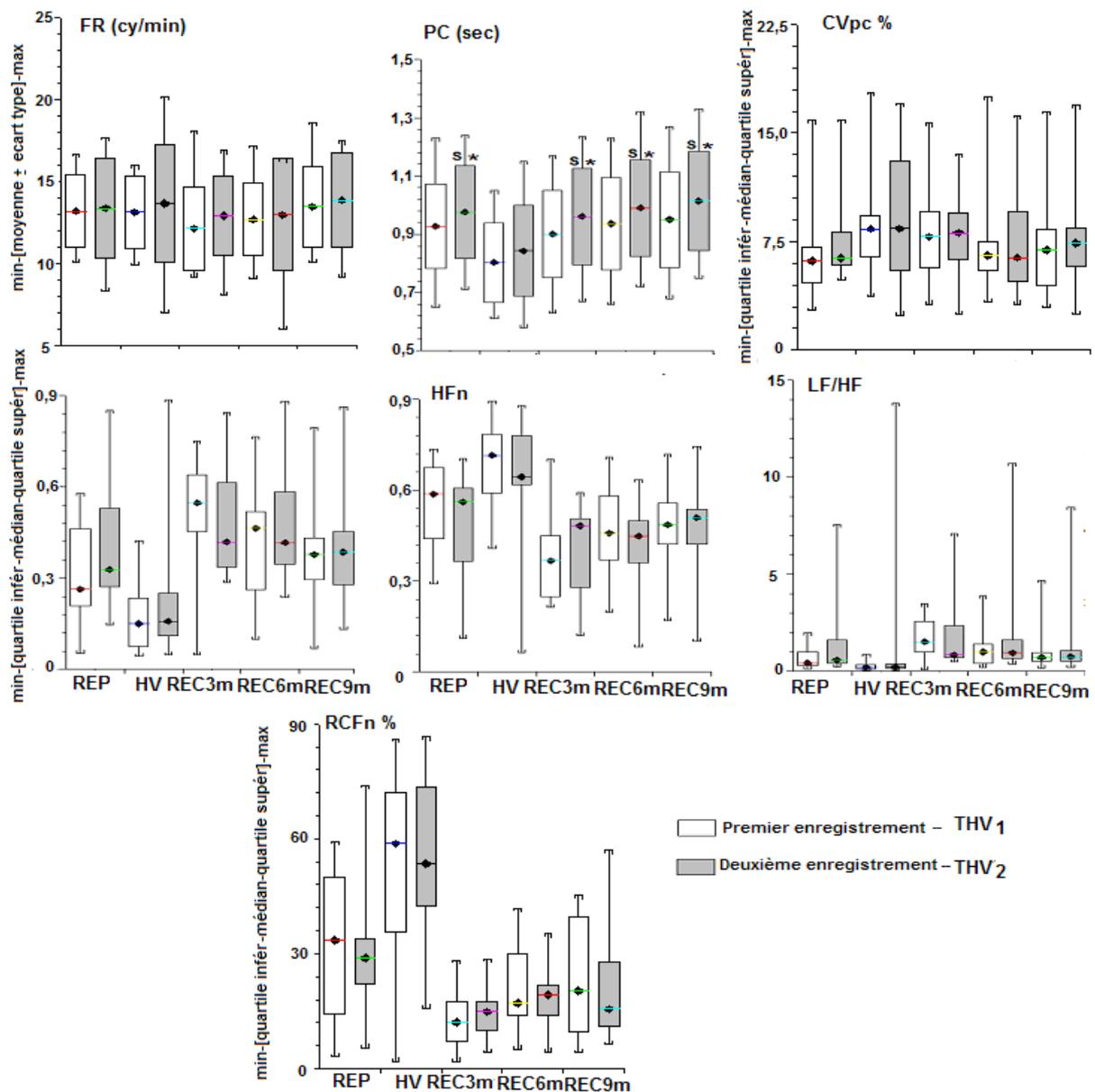


Figure 3.20 Les caractéristiques de la période cardiaque pour les enregistrements répétés à environ un an d'intervalle sur les 13 sujets selon le protocole n°1. Les colonnes blanches représentent les variables du premier enregistrement, les colonnes grises, les variables du second enregistrement. L'asterix (*) indique que les résultats des comparaisons appariées sont significatifs ($p < 0,05$, test de Student (S) et de Wilcoxon (W)). Sont représentées : les valeurs maximales et minimales toutes les variables, les moyennes et les écarts-types pour les périodes cardiaques, les médianes et les quartiles inférieur et supérieur pour les autres variables.

Test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute

Comparaison entre REP20₁ et REP20₂: Nous avons mis en évidence une augmentation significative de la période cardiaque pendant le deuxième enregistrement. La comparaison des fréquences ventilatoires et des caractéristiques de la variabilité cardiaque n'a pas montré des différences significative au repos.

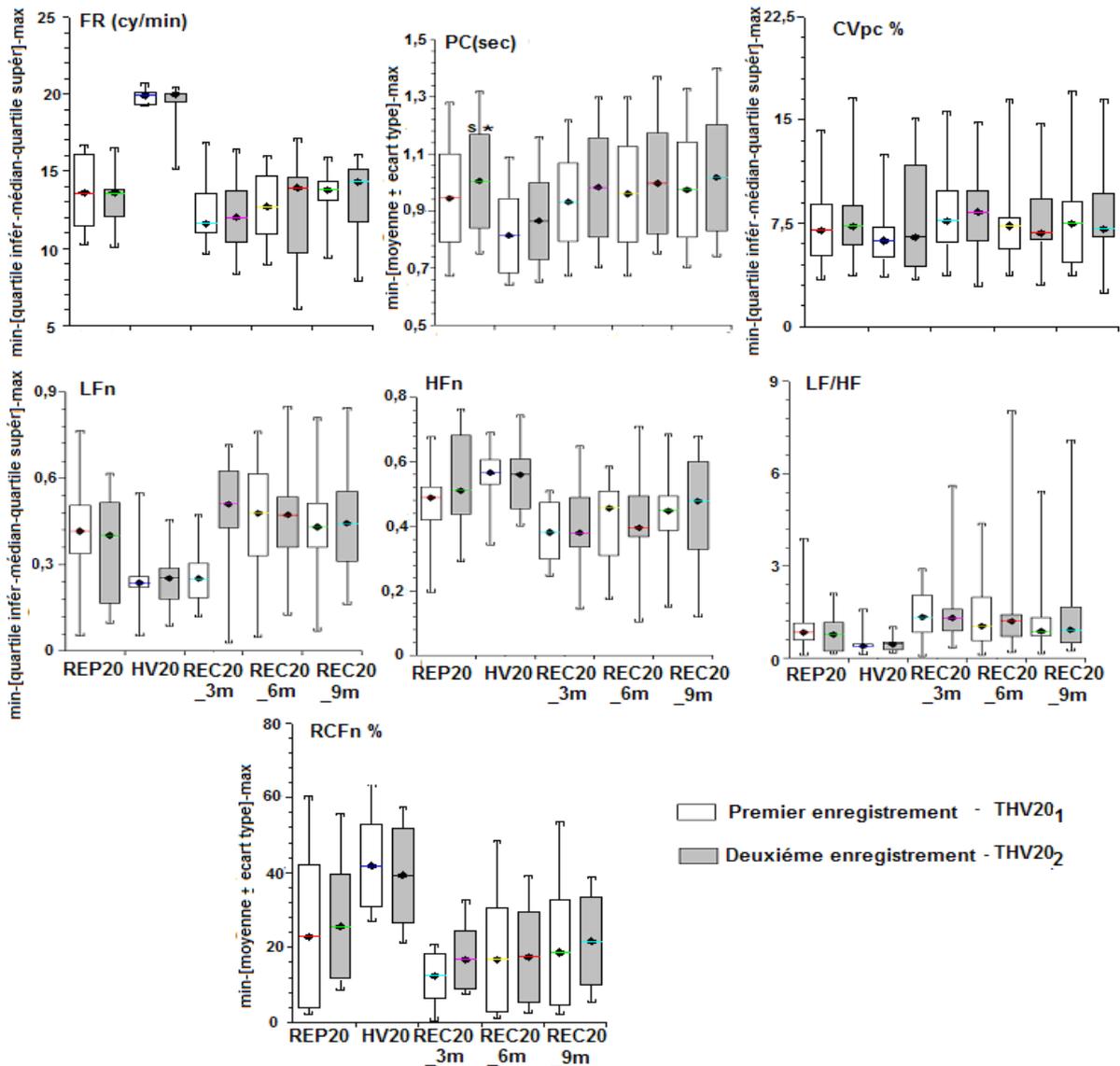


Figure 3.21 Les caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque pour les enregistrements répétés à environ un an d'intervalle sur les 13 sujets selon le protocole n°2 Les colonnes blanches représentent les variables du premier enregistrement, les colonnes grises, les variables du second enregistrement. L'asterisk (*) indique que les résultats des comparaisons appariées sont significatifs ($p < 0,05$, test de Student (S) et de Wilcoxon (W)). Sont représentées : les valeurs maximales et minimales toutes les variables, les moyennes et les écarts- types pour les périodes cardiaques, les médianes et les quartiles inférieur et supérieur pour les autres variables.

Comparaison entre HV20₁ et HV20₂: Les fréquences respiratoires, les périodes cardiaques et également les caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque n'ont pas montré de différence significative entre le premier et le second enregistrement pendant l'hyperventilation volontaire à 20 cycles par minute.

Comparaison pendant les périodes de récupération: entre REC20_3m₁ et REC20_3m₂ ; entre REC20_6m₁ et REC20_6m₂ et entre REC20_9m₁ et REC20_9m₂ : Aucune des variables n'a montré de variation significative entre les deux enregistrements au cours des périodes de récupération.

3.1.2.5 Pression artérielle au cours des tests d'hyperventilation

Les valeurs de la pression artérielle : systolique (PAS), diastolique (PAD), différentielle (PP) et moyenne (PAM), de la fréquence cardiaque (puls) et d'index végétatif de Kerdo (IV) des 25 sujets enregistrés selon les conditions du protocole n°1 et les résultats de l'analyse de variance à mesures répétées et du test de Friedman sont présentées sur la figure 3.22

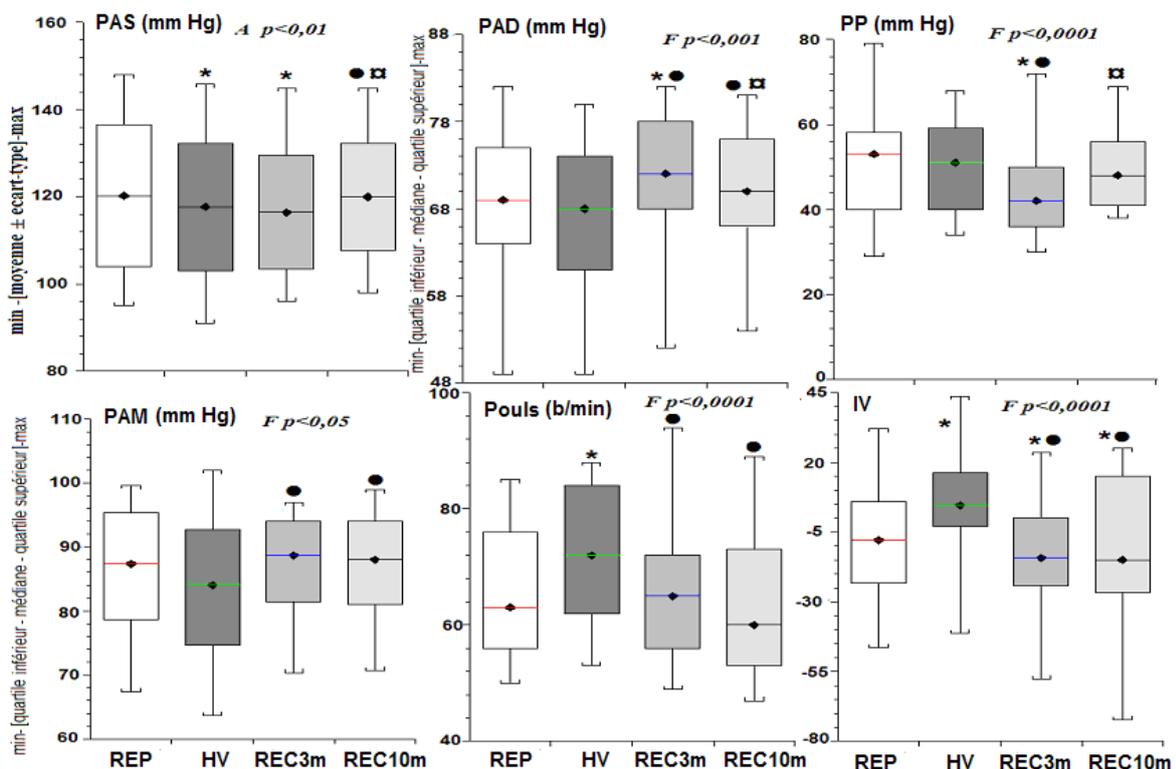


Figure 3.22. Pressions artérielles au cours du THV chez les 25 sujets enregistrés avec le protocole n°1. Sont représentés: les pressions systolique (PAS) et diastolique (PAD), la pression pulsée (différentielle, PP), la pression moyenne (PAM), la fréquence cardiaque (puls), l'index végétative de Kerdo (IV), les valeurs p de l'analyse de variance à mesures répétées (A) et du test de Friedman (F) et des comparaisons a posteriori par rapport à REP (*), à HV (●) et à REC3m (⊠)- (différences significatives pour p < 0,05).

Nous avons comparé les variables mesurées avant le début de l'enregistrement de repos (REP), à la troisième minute d'hyperventilation (HV), à la troisième minute après l'arrêt de l'hyperventilation volontaire (REC3m) ainsi qu'à la dixième minute (REC10m). L'analyse des variances à mesures répétées et le test de Friedman ont mis en évidence des modifications significatives pour toutes les variables étudiées au cours de test THV. Les comparaisons a posteriori permettent de préciser les modifications suivantes:

- une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'index végétatif de Kerdo et une diminution de la pression systolique pendant la troisième minute d'hyperventilation (HV) par rapport au repos.
- une diminution de pression systolique associée avec une augmentation de la pression diastolique et par conséquent une diminution de la pression différentielle durant la période REC3m par rapport au repos. L'index végétatif de Kerdo est aussi diminué pendant REC3 par rapport à la période REP.
- une augmentation de la pression diastolique, moyenne et différentielle et une diminution de la fréquence cardiaque et de l'index végétatif de Kerdo lors la période REC3m par rapport à l'HV.
- au cours de la période REC10m, une augmentation de la pression systolique par rapport aux périodes HV et REC3m, une augmentation de la pression diastolique par rapport à l'HV mais une diminution par rapport à la période REC3m, une augmentation de la pression différentielle et moyenne par rapport à la période REC3m, une diminution de la fréquence cardiaque et de l'index végétatif par rapport à l'HV.
- aucune variable n'est modifiée significativement pendant la période REC10m comparée au repos, à l'exception de l'index végétatif de Kerdo diminué significativement.

Les valeurs de la pression artérielle : systolique (PAS), diastolique (PAD), différentielle (PP) et moyenne (PAM), de la fréquence cardiaque (pouls) et de l'index végétatif de Kerdo (IV) des 24 sujets enregistrés selon les conditions du protocole n°2 ainsi que les résultats de l'analyse de variance à mesures répétées et du test de Friedman sont présentées sur la figure 3.23. Nous avons comparé les variables mesurées avant le début de l'enregistrement de repos (REP20), à la troisième minute d'hyperventilation (HV20), à la troisième minute après l'arrêt de l'hyperventilation volontaire (REC30_3m) ainsi qu'à la dixième minute (REC20_10m). Les résultats de l'analyse de variance et du test du Friedman

ont mis en évidence des modifications significatives pour toutes les variables, à l'exception de la pression différentielle (PP) pendant les conditions du test THV20 (protocole n°2).

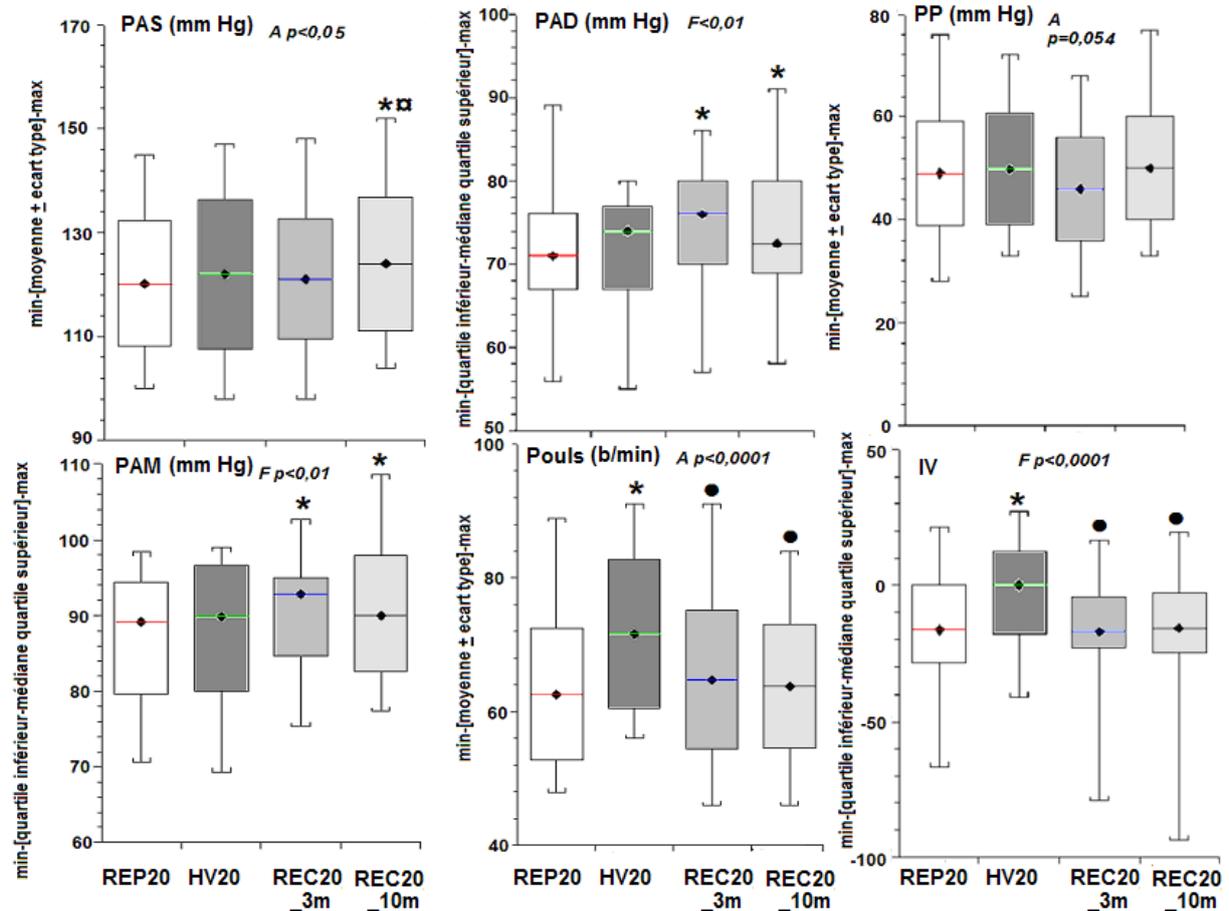


Figure 3.23. Pressions artérielles au cours du THV20 chez les 24 sujets enregistrés avec le protocole n°2. Sont représentés: les pressions systolique (PAS) et diastolique (PAD), la pression différentielle (PP), la pression moyenne (PAM), la fréquence cardiaque (pouls), l'index végétative de Kerdo (IV), les valeurs p de l'analyse de variance à mesures répétées (A) et du test de Friedman (F) et des comparaisons à posteriori par rapport à REP (*), à HV (•) et à REC3m (α) - (différences significatives pour $p < 0,05$).

Les comparaisons à posteriori permettent de préciser les modifications suivantes:

- une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'index végétatif de Kerdo lors de la période HV20 par rapport au repos.
- une augmentation de la pression diastolique et de la pression moyenne pendant la période REC20_3m par rapport à la période REP20 ; une diminution de la fréquence cardiaque et de l'index de Kerdo entre les périodes l'HV20 et REC20_3m
- une augmentation des pressions systolique, diastolique et moyenne pendant la période REC20_10m par rapport au repos ; une augmentation de pression systolique par rapport à la période REC20_3m ; une diminution de la fréquence cardiaque et de l'index de Kerdo entre les périodes HV20 et REC20_10m.

3.2 Les recherches effectuées à l'UEMPh (étude II)

3.2.1 Variables ventilatoires pendant les tests d'hyperventilation chez les sujets sains et les patients souffrant du trouble panique

3.2.1.1 Test d'hyperventilation à la fréquence de repos

Le tableau 3.8 regroupe les valeurs moyennes et les écarts-types des variables ventilatoires (T_{tot} , T_i , T_e , T_i/T_{tot} , V_t , V_t/T_i , V_e , V_a et V_a rapportée à la surface du corps ($l \cdot \text{min}^{-1}/\text{m}^2$)), calculées sur les vingt quatre sujets sains (groupe « C ») et vingt six sujets souffrant du trouble panique (groupe « TP ») en réponse au test d'hyperventilation volontaire (protocole n°4) ainsi que les valeurs p du test de Shapiro-Wilk de normalité de la distribution des valeurs pour chacune des périodes décrites dans la partie Méthodes : repos (REP), hyperventilation volontaire à la fréquence de repos (HV) et récupération (REC3m, REC6m et REC9m).

Analyse de variance des variables ventilatoires

Les médianes des variables ventilatoires, les valeurs du p du test de Friedman (F) et d'analyse de variance à mesures répétées ANOVA (A), ainsi que les différences significatives déterminées avec les comparaisons à posteriori sont représentées sur les graphiques de la figure 3.23. Le test de Friedman et son analogue paramétrique d'analyse de variance à mesures répétées ont montré des différences significatives pour presque toutes les variables dans les groupes « C » et « TP », à l'exception du rapport T_i/T_{tot} qui n'a pas varié significativement que ce soit chez les sujets sains ou ceux du groupe « TP ».

Pendant l'hyperventilation à fréquence de repos (HV) les variables ventilatoires T_t , T_i et T_e du groupe « TP » pendant l'hyperventilation volontaire augmentent significativement par rapport au repos, tandis que ces variables ne varient pas chez les sujets sains. Comme on pouvait s'y attendre, les variables V_t , V_t/T_i , V_e et V_a en $l \cdot \text{min}^{-1}$ et V_a rapportée à la surface du corps augmentent significativement au cours de l'hyperventilation par rapport à la période de repos dans les deux groupes.

Au cours des trois premières minutes de récupération (REC3m) les variables V_t , V_e , V_a et V_a rapportée à la surface du corps diffèrent significativement par rapport au repos et à l'hyperventilation dans les deux groupes. Le débit inspiratoire (V_t/T_i) change aussi dans les deux groupes : diminution significative par rapport au repos et l'hyperventilation pour le groupe « C », et seulement par rapport à l'hyperventilation chez les sujets du groupe « TP ».

Le temps d'expiration augmente en comparaison avec la période d'hyperventilation chez les sujets sains. La durée de cycle respiratoire diminue par rapport à l'hyperventilation chez les sujets du groupe « TP ». Les autres variables n'ont pas changé par rapport au repos et l'hyperventilation.

Au cours des trois minutes suivantes (REC6m) les variables V_t , V_e , V_a et V_a rapportée à la surface du corps sont significativement différentes par rapport à celles observées au cours du repos et de l'hyperventilation chez les sujets sains comme chez les malades. Le débit inspiratoire moyen (V_t/T_i) reste diminué en comparaison avec la période d'hyperventilation dans les groupes « TP » et « C ». Les valeurs des variables V_t , V_e , V_a et V_a rapportées à la surface du corps augmentent par rapport à la période REC3m pour le groupe « C ». Pour le groupe « TP », les variables T_{tot} et T_e diminuent par rapport à l'hyperventilation et à la période REC3m, T_i diffère significativement en comparaison avec l'hyperventilation, ce qui n'est pas le cas pour les sujets sains.

Au cours de la période REC9m, le volume courant reste diminué par rapport aux périodes HV et REP pour les deux groupes, tandis qu'il est augmenté significativement par rapport au début de la récupération (REC3m) seulement chez les sujets sains. Le débit inspiratoire (V_t/T_i) calculé pour le groupe « C » augmente par rapport à la période REC3m et reste différente par rapport à l'hyperventilation pour les deux groupes. Les valeurs de la ventilation minute sont diminuées en comparaison avec l'hyperventilation et augmentée par rapport à la période REC3m dans les deux groupes, mais cette variable reste augmentée par rapport à la période REC6m pour le groupe « C ». La ventilation minute alvéolaire (V_a) augmente par rapport aux périodes REC3m et REC6m et reste différente par rapport à l'hyperventilation pour les deux groupes. La durée du cycle respiratoire (T_{tot}) et T_i calculées pour les deux groupes ainsi que T_e calculé pour le groupe « TP » diminuent significativement par rapport aux périodes REP, HV et REC3m, tandis que T_e du groupe « C » ne diffère que par rapport aux périodes REP et REC3m.

	$\mu \pm \sigma$									
	p									
	REP (C)	REP (TP)	HV (C)	HV (TP)	REC 3m (C)	REC 3m (TP)	REC 6m (C)	REC 6m (TP)	REC 9m (C)	REC9m (TP)
Ttot (sec)	4,60 ± 1,13 <i>0,64</i>	4,22 ± 1,46 <i>< 0,01</i>	4,57 ± 1,20 <i>0,17</i>	5,07 ± 1,93 <i>< 0,01</i>	4,64 ± 1,30 <i>0,92</i>	4,67 ± 2,66 <i>< 0,0001</i>	4,62 ± 1,78 <i>0,10</i>	4,26 ± 2,18 <i>< 0,0001</i>	4,25 ± 1,29 <i>0,44</i>	4,12 ± 2,27 <i>< 0,0001</i>
Ti (sec)	1,96 ± 0,46 <i>0,54</i>	1,83 ± 0,49 <i>0,05</i>	1,96 ± 0,47 <i>0,45</i>	2,21 ± 0,88 <i>< 0,05</i>	1,99 ± 0,52 <i>0,97</i>	1,95 ± 1,13 <i>< 0,0001</i>	2,07 ± 0,79 <i>< 0,01</i>	1,86 ± 0,96 <i>< 0,0001</i>	1,84 ± 0,49 <i>0,06</i>	1,82 ± 0,96 <i>< 0,0001</i>
Te (sec)	2,63 ± 0,71 <i>0,62</i>	2,39 ± 1,0 <i>< 0,01</i>	2,59 ± 0,80 <i>0,15</i>	2,86 ± 1,11 <i>< 0,01</i>	2,71 ± 0,85 <i>0,96</i>	2,72 ± 1,57 <i>< 0,0001</i>	2,67 ± 1,05 <i>0,15</i>	2,39 ± 1,25 <i>< 0,0001</i>	2,48 ± 0,80 <i>0,54</i>	2,31 ± 1,32 <i>< 0,0001</i>
Ti/Ttot	0,43 ± 0,03 <i>< 0,05</i>	0,45 ± 0,04 <i>0,07</i>	0,44 ± 0,04 <i>0,21</i>	0,44 ± 0,06 <i>< 0,01</i>	0,43 ± 0,05 <i>0,37</i>	0,43 ± 0,04 <i>0,96</i>	0,44 ± 0,05 <i>0,76</i>	0,44 ± 0,04 <i>0,99</i>	0,44 ± 0,04 <i>0,93</i>	0,45 ± 0,03 <i>0,61</i>
Vt (l)	0,61 ± 0,13 <i>< 0,05</i>	0,62 ± 0,15 <i>< 0,05</i>	1,08 ± 0,32 <i>0,19</i>	1,16 ± 0,42 <i>< 0,05</i>	0,50 ± 0,13 <i>< 0,05</i>	0,62 ± 0,38 <i>< 0,0001</i>	0,56 ± 0,14 <i>< 0,001</i>	0,59 ± 0,23 <i>< 0,0001</i>	0,56 ± 0,11 <i>< 0,05</i>	0,59 ± 0,25 <i>< 0,0001</i>
Vt/Ti (l/sec)	0,32 ± 0,06 <i>0,45</i>	0,35 ± 0,08 <i>0,81</i>	0,56 ± 0,15 <i>0,54</i>	0,58 ± 0,22 <i>< 0,05</i>	0,26 ± 0,05 <i>0,56</i>	0,33 ± 0,09 <i>0,22</i>	0,29 ± 0,07 <i>0,1</i>	0,34 ± 0,09 <i>0,07</i>	0,32 ± 0,06 <i>0,21</i>	0,34 ± 0,09 <i>0,07</i>
Ve (l.min ⁻¹)	8,23 ± 1,70 <i>0,53</i>	9,30 ± 2,21 <i>0,66</i>	14,68 ± 4,23 <i>0,54</i>	14,62 ± 4,39 <i>0,91</i>	6,87 ± 2,0 <i>< 0,05</i>	8,44 ± 2,63 <i>0,48</i>	7,97 ± 2,03 <i>0,22</i>	8,98 ± 2,44 <i>0,37</i>	8,43 ± 1,97 <i>0,32</i>	9,21 ± 2,45 <i>< 0,05</i>
Va (l.min ⁻¹)	4,40 ± 1,11 <i>0,65</i>	4,99 ± 1,65 <i>< 0,01</i>	10,83 ± 3,80 <i>0,68</i>	10,93 ± 3,97 <i>0,24</i>	3,00 ± 1,37 <i>< 0,05</i>	4,26 ± 2,35 <i>< 0,05</i>	3,91 ± 1,03 <i>0,44</i>	4,47 ± 1,90 <i>< 0,001</i>	4,19 ± 1,07 <i>0,35</i>	4,52 ± 2,00 <i>< 0,05</i>
Va (l.min. ⁻¹ /m ²)	2,57 ± 0,53 <i>0,2</i>	2,79 ± 0,89 <i>< 0,0001</i>	6,30 ± 2,0 <i>0,82</i>	6,11 ± 2,11 <i>0,25</i>	1,74 ± 0,75 <i>< 0,01</i>	2,39 ± 1,30 <i>< 0,05</i>	2,31 ± 0,62 <i>0,72</i>	2,50 ± 1,05 <i>< 0,001</i>	2,47 ± 0,64 <i>0,98</i>	2,52 ± 1,05 <i>< 0,05</i>

Tableau 3.8 Moyennes et écarts-types des variables ventilatoires des vingt quatre sujets sains « C » et de vingt six patients souffrant de trouble panique « TP », enregistrées avec le protocole n°4. Les valeurs $p < 0,05$ du test de Shapiro-Wilk, représentées en italique, ne montrent pas que la distribution des valeurs est normale.

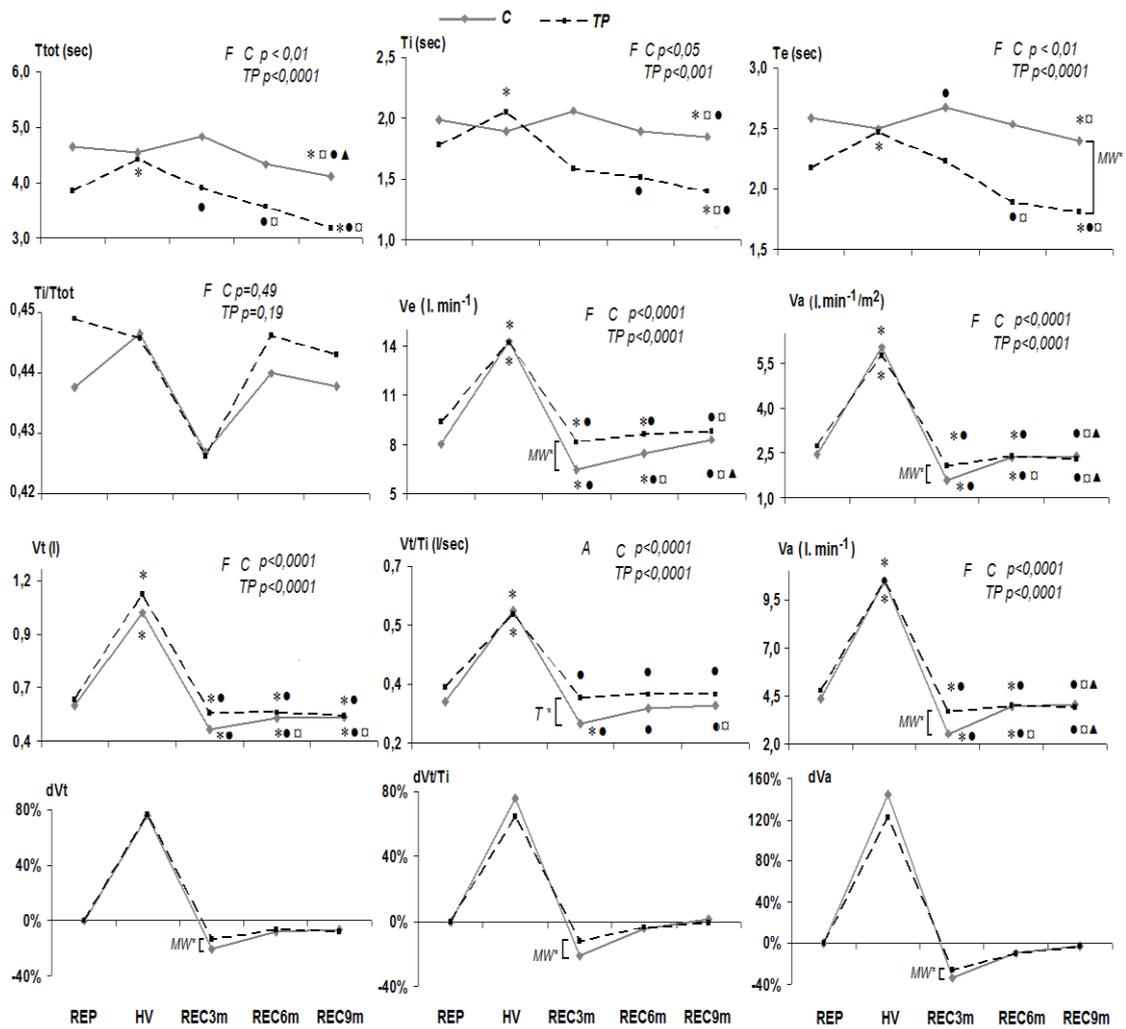


Figure 3.24 Médiannes des variables ventilatoires des 24 sujets sains « C » et 26 sujets souffrant de trouble panique « TP », enregistrés selon le protocole n°4. Les valeurs p de tests de Friedman (F) et d'analyse de variance à mesures répétées (A) sont indiquées pour chaque variable, ainsi que les différences significatives ($p < 0,05$) des comparaisons a posteriori : * -versus REP, ● – versus HV, ✕ - versus REC3m, ▲ – versus REC6m. Les différences significatives ($p < 0,05$) des comparaisons non appariées entre les groupes par le test t sont indiquées par T* et par MW*, si le test de Mann Whitney a été utilisé lorsque l'hypothèse d'une distribution normale n'a pas été retenue.

Comparaisons entre les groupes sujets sains et patients

Au cours de la période REC3m, les valeurs de ventilation minute (V_e), ventilation minute alvéolaire (V_a en $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$) et V_a rapportée à la surface du corps, débit moyen inspiratoire (V_t/T_i) ainsi que les valeurs relatives dV_t , dV_t/T_i et dV_a sont significativement plus élevées chez les patients TP que chez les sujets sains (comparaisons non appariées, Figure 3.24). Au cours de la période REC9m, la durée d'expiration est significativement plus courte pour les sujets malades par rapport au contrôle. Les différences entre ces deux groupes ne sont pas significatives entre les autres variables au cours des autres périodes du test THV.

Conclusions:

- les distributions des variables temporelles (T_i , T_e , T_{tot}) du groupe des patients ne sont pas normales alors que celles des sujets sains le sont pour les périodes de repos et d'hyperventilation
- les patients n'ont pas respecté le protocole : l'hyperventilation ne s'est pas faite à la fréquence ventilatoire de repos (T_{tot} différent)
- une différence nette est observée entre les deux groupes pendant les trois premières minutes de récupération : les patients hypoventilent moins que les sujets sains
- le temps d'expiration (T_e) est plus court chez les patients TP que chez les sujets sains entre la septième et neuvième minute de récupération.

3.2.1.2 Test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute

Les moyennes et les écarts-types des variables ventilatoires des onze sujets sains (groupe C) et onze sujets souffrant de trouble panique (groupe TP) enregistrés selon le protocole n°5 (périodes REP20, HV20, REC20_3m, REC20_6m et REC20_9m) ainsi que les valeurs p du test de Shapiro-Wilk sont présentées dans le tableau 3.9.

Analyse de variance des variables ventilatoires

Les médianes des variables ventilatoires, les valeurs du p de l'analyse de variance à mesures répétées (A) et du test de Friedman (F) ainsi que les différences significatives des comparaisons à posteriori entre les périodes du test THV20 (protocole n°5) pour les groupes C et TP sont représentées sur les graphiques de la figure 3.24. Les variations des caractéristiques ventilatoires sont étudiées lors des périodes REP20, HV20, REC20_3m, REC20_6m et REC20_9m.

Les résultats de l'analyse de variance ne sont pas significatifs entre les périodes de test THV20 pour les variables T_{tot} , T_i , T_e , et T_i/T_{tot} que ce soit pour le groupe TP ou pour le groupe C. Les variables V_t , V_t/T_i , V_e et ventilation alvéolaire V_a en $l \cdot \text{min}^{-1}$ et V_a rapportée à la surface du corps ($l \cdot \text{min}^{-1}/\text{m}^2$) varient significativement pour les deux groupes.

Les comparaisons à posteriori ont montré des augmentations des variables V_t , V_t/T_i , V_e , V_a au cours de l'hyperventilation volontaire (HV20) par rapport au repos (REP20) pour les deux groupes.

Au cours des premières trois minutes de récupération (REC20_3m) les variables V_t , et V_a diminuent significativement par rapport au repos pour les groupes C et TP, tandis que les

variables V_e et V_t/T_i diffèrent significativement de celles de la période REP20 seulement pour les sujets sains. Les variables V_t , V_t/T_i , V_e et V_a diminuent par rapport à l'HV20 pour les deux groupes.

Pendant la période REC20_6m: volume courant et ventilation alvéolaire rapportée à la surface du corps sont diminués par rapport au repos pour les deux groupes, mais augmente par rapport au début de la récupération (REC20_3m) seulement pour le groupe C. Les variables ventilatoires V_e et V_t/T_i ne diffèrent pas significativement en comparaison avec celles de repos (REP20) pour les deux groupes.

Pendant la période REC20_9m: Le volume courant et la ventilation alvéolaire augmentent par rapport aux périodes REC20_6m et REC20_3m pour le groupe C. Les valeurs de V_t sont plus petites par rapport à la période de repos (REP20) chez les malades.

Comparaisons entre les groupes sujets sains et patients

Les résultats du test de comparaisons non appariées entre les groupes C et TP lors des périodes du test THV20 sont représentés sur la figure 3.25. La durée du cycle respiratoire T_{tot} est plus longue chez les patients TP que chez les sujets sains pour la période d'hyperventilation (HV20). Au cours de la période REC20_3m, les valeurs des variables V_t , V_t/T_i , V_e , V_a en $l \cdot \text{min}^{-1}$, V_a rapportée à la surface corporelle ainsi que dV_a sont significativement plus élevées chez les patients TP que chez les sujets sains.

Conclusions:

- Il n'apparaît pas de différence significative entre les périodes de test THV20 pour les variables T_{tot} , T_i , T_e , et T_i/T_{tot} que ce soit pour le groupe TP ou pour le groupe C. Les variables V_t , V_t/T_i , V_e et la ventilation alvéolaire V_a en $l \cdot \text{min}^{-1}$ et V_a rapportée à la surface du corps ($l \cdot \text{min}^{-1}/\text{m}^2$) varient significativement pour les deux groupes.
- Les valeurs de certaines variables (V_t , V_t/T_i , V_e , V_a en $l \cdot \text{min}^{-1}$, V_a rapportée à la surface corporelle ainsi que dV_a) sont significativement plus élevées chez les patients souffrant du trouble panique (TP) que chez les sujets contrôles (C) seulement pendant les trois premières minutes de récupération.

	$\mu \pm \sigma$									
	<i>p</i>									
	REP20 (c)	REP 20 (tp)	HV20 (c)	HV 20 (tp)	REC20 3m (c)	REC20 3m (tp)	REC20 6m (c)	REC20 6m (tp)	REC20 9m (c)	REC20 9m (tp)
Ttot (sec)	3,31 ±0,67 <i>0,5</i>	3,59 ±0,53 <i>0,79</i>	3,00± 0,30 <i><0,05</i>	3,32 ±0,60 <i>0,12</i>	3,59 ±1,01 <i>0,62</i>	3,32 ± 0,55 <i>0,39</i>	3,40 ±1,04 <i><0,01</i>	3,47 ± 0,75 <i>0,05</i>	3,48±1,02 <i><0,05</i>	3,35 ± 0,57 <i>0,05</i>
Ti (sec)	1,51 ±0,34 <i>0,08</i>	1,64 ± 0,21 <i>0,26</i>	1,34 ± 0,19 <i>0,19</i>	1,45 ± 0,27 <i>0,61</i>	1,50± 0,48 <i><0,05</i>	1,49 ± 0,20 <i>0,54</i>	1,54 ± 0,52 <i><0,01</i>	1,55± 0,27 <i>0,62</i>	1,54 ±0,45 <i><0,05</i>	1,53± 0,25 <i>0,1</i>
Te (sec)	1,80 ±0,34 <i>0,90</i>	2,01±0,40 <i>0,08</i>	1,66 ±0,19 <i><0,05</i>	1,81±0,32 <i>0,67</i>	2,09 ±0,59 <i>0,99</i>	1,86±0,42 <i>0,95</i>	1,86 ±0,53 <i><0,05</i>	1,98 ±0,53 <i><0,05</i>	1,93 ±0,58 <i><0,05</i>	1,88 ±0,37 <i>0,13</i>
Ti/Ttot	0,46±0,02 <i>0,87</i>	0,44±0,03 <i><0,05</i>	0,45±0,04 <i><0,05</i>	0,46±0,05 <i>0,08</i>	0,44±0,04 <i>0,51</i>	0,45±0,04 <i>0,67</i>	0,45±0,03 <i>0,66</i>	0,44±0,03 <i>0,21</i>	0,45±0,02 <i>0,54</i>	0,44±0,03 <i>0,16</i>
Vt (l)	0,51 ±0,08 <i>0,07</i>	0,59±0,13 <i>0,46</i>	0,89 ±0,12 <i>0,77</i>	1,02±0,43 <i><0,05</i>	0,42 ±0,14 <i><0,0001</i>	0,52 ± 0,12 <i>0,33</i>	0,47±0,10 <i>0,05</i>	0,56 ± 0,18 <i>0,11</i>	0,48±0,06 <i>0,27</i>	0,55 ± 0,13 <i>0,58</i>
Vt/Ti (l/s)	0,34±0,05 <i>0,23</i>	0,38±0,06 <i>0,77</i>	0,68 ±0,12 <i>0,61</i>	0,70 ±0,30 <i><0,01</i>	0,28±0,05 <i>0,48</i>	0,36±0,08 <i><0,05</i>	0,32±0,06 <i>0,35</i>	0,37±0,08 <i>0,19</i>	0,33 ±0,07 <i>0,32</i>	0,37±0,07 <i>0,19</i>
Ve (l.min ⁻¹)	9,36±1,34 <i>0,44</i>	10,03±1,93 <i>0,88</i>	18,15±2,77 <i>0,68</i>	18,76±7,43 <i><0,05</i>	7,43 ±1,64 <i>0,71</i>	9,60 ±1,92 <i>0,36</i>	8,67 ±1,40 <i>0,87</i>	9,54 ±1,37 <i>0,83</i>	8,83 ±1,91 <i>0,56</i>	9,72 ±1,50 <i>0,62</i>
Va (l.min ⁻¹)	4,36±8,21 <i>0,32</i>	5,37± 1,61 <i>0,26</i>	12,78±2,43 <i>0,83</i>	13,65±7,14 <i><0,05</i>	2,67±1,32 <i>0,11</i>	4,55±1,65 <i>0,21</i>	3,68±0,95 <i>0,55</i>	4,68±1,58 <i>0,76</i>	3,94±1,07 <i>0,25</i>	4,72±1,41 <i>0,91</i>
Va (l. min ⁻¹ /m ²)	2,67±0,43 <i>0,06</i>	2,98±0,87 <i>0,40</i>	7,89±1,65 <i>0,29</i>	7,42 ±3,35 <i><0,05</i>	1,62±0,68 <i>0,63</i>	2,54±0,97 <i>0,65</i>	2,24±0,47 <i>0,20</i>	2,58±0,79 <i>0,33</i>	2,42±0,59 <i>0,31</i>	2,60±0,65 <i>0,52</i>

Tableau 3.9 Moyennes et écarts-types des variables ventilatoires enregistrées avec le protocole n°5 chez onze sujets sains (groupe C) et onze patients souffrant de trouble panique (groupe TP) Les valeurs $p < 0,05$ du test de Shapiro-Wilk (en italique) ne montrent pas une distribution des valeurs normale.

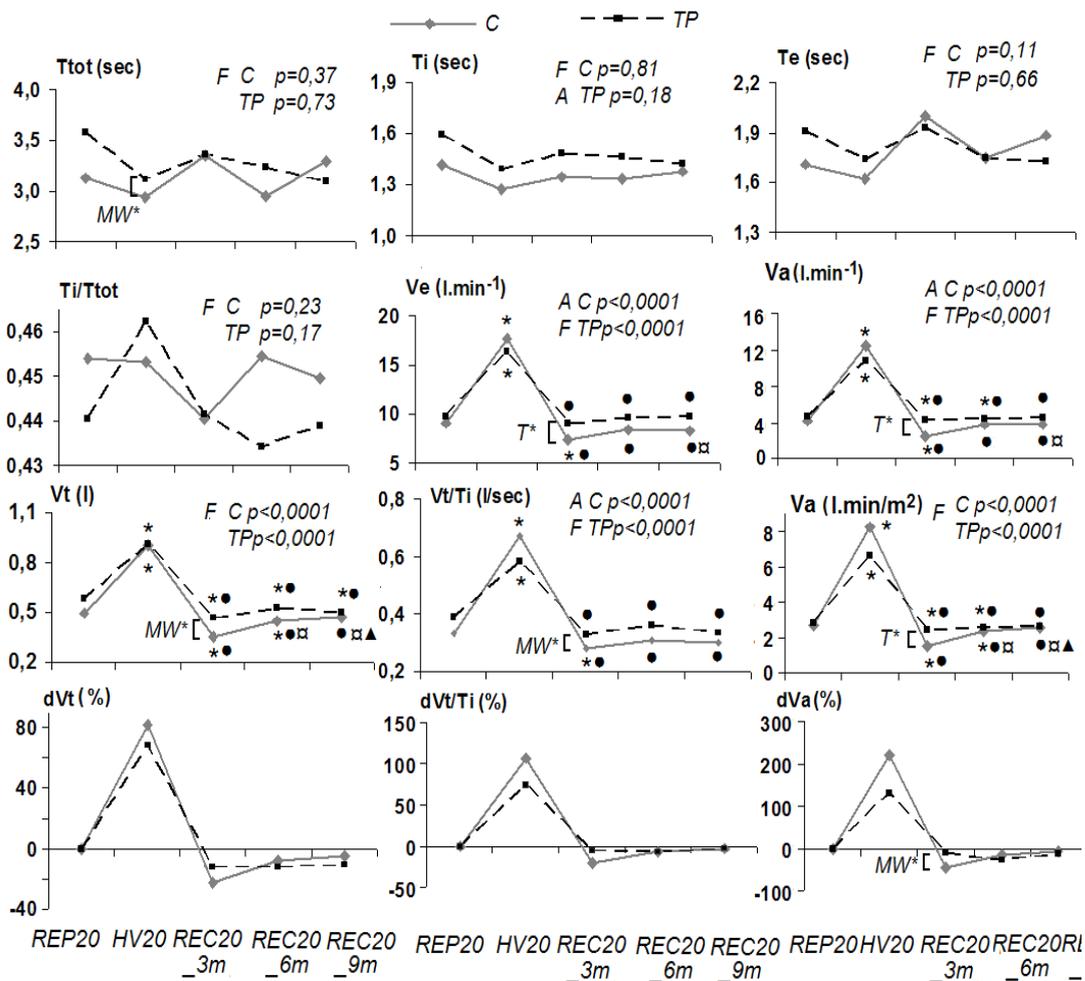


Figure 3.25 Médiannes des variables ventilatoires des onze sujets sains (C) et onze malades souffrant de trouble panique (TP) enregistrés selon le protocole n°5, les valeurs p de tests d'analyse de variance à mesures répétées (A) et de Friedman (F), ainsi que les différences significatives ($p < 0,05$) déterminées avec les tests a posteriori : * versus REP20, • versus HV20, □ versus REC20_3m, différences significatives ($p < 0,05$) des comparaisons non appariées avec le test t (T^*) et le test de Mann Whitney (MW^*) si l'hypothèse d'une distribution normale n'a pas été retenue.

3.2.2 Formes du débit ventilatoire et du volume au cours des tests d'hyperventilation volontaire

3.2.2.1 Distances des ASTERS et TRIADS entre le repos et les périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de repos

Les médianes des distances de Mahalanobis des ASTERS et des TRIADS entre le repos et les autres périodes du test THV (protocole n°4) HV/REP, REC3m/REP, REC6m/REP, REC9m/REP pour les 24 sujets sains représentant le groupe « C » et de 26

malades de groupe « TP » sont représentées sur la figure 3.26. Les résultats du test de Friedman sont également représentés sur ces graphiques.

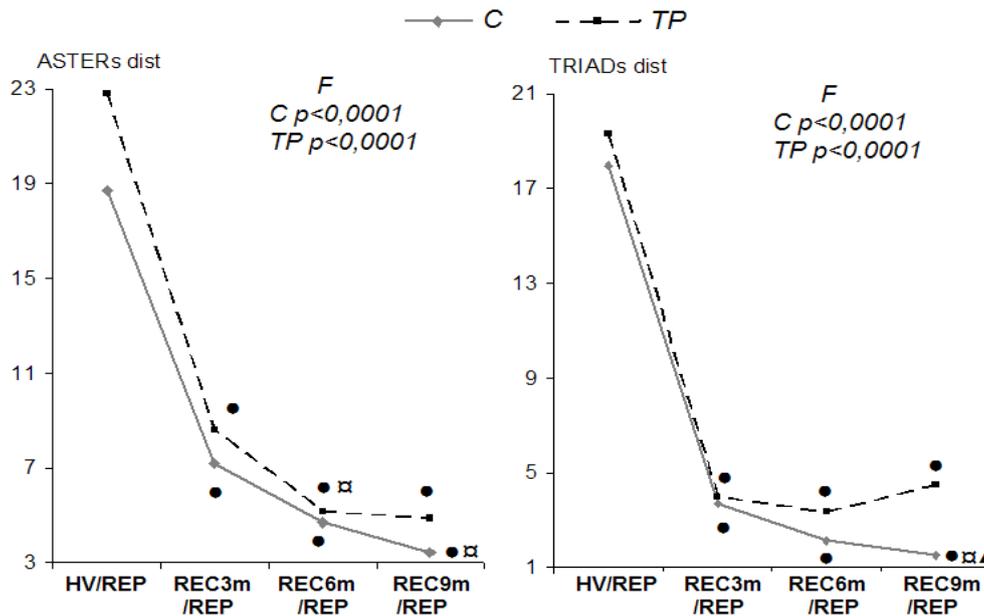


Figure 3.26 Médiannes des distances des ASTERS et TRIADS entre les périodes du test THV (protocole n°4) et la période de repos (REP). Comparaisons des distances avec le test de Friedman (F) montrent des variations significatives, les comparaisons a posteriori montrent des différences significatives entre les distances de l'abscisse et : versus HV/REP (●), versus REC3m/REP (⊠) et versus REC6m/REP (▲).

Les distances de Mahalanobis des ASTERS et des TRIADS entre le repos et les autres périodes du test THV varient pour les deux groupes. Les comparaisons a posteriori montrent des diminutions significatives des distances des ASTERS et des TRIADS pour REC3m/REP, REC6m/REP et REC9m/REP par rapport à HV/REP, dans les deux groupes. Les distances des ASTERS REC9m/REP du groupe « C » et REC6m/REP du groupe « TP » diminuent significativement par rapport aux REC3m/REP. Les distances TRIADS REC9m/REP diminuent significativement par rapport aux REC3m/REP et REC6m/REP pour les sujets sains.

3.2.2.2 Distances des ASTERS et des TRIADS entre le repos et les périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute

Les médianes des distances de Mahalanobis des ASTERS et des TRIADS entre le repos et les autres périodes du test THV20 (protocole n°5): HV20/REP20, REC20_3m/REP20, REC20_6m/REP20 ainsi que REC20_9m/REP20 pour les 11 sujets sains représentant le groupe « C » et de 11 malades de groupe « TP » sont représentées sur la figure

3.27. Les résultats de test de Friedman sont également représentés sur ces graphiques. Les distances pour les ASTERS et les TRIADS entre le repos et les périodes suivantes varient significativement pour les deux groupes.

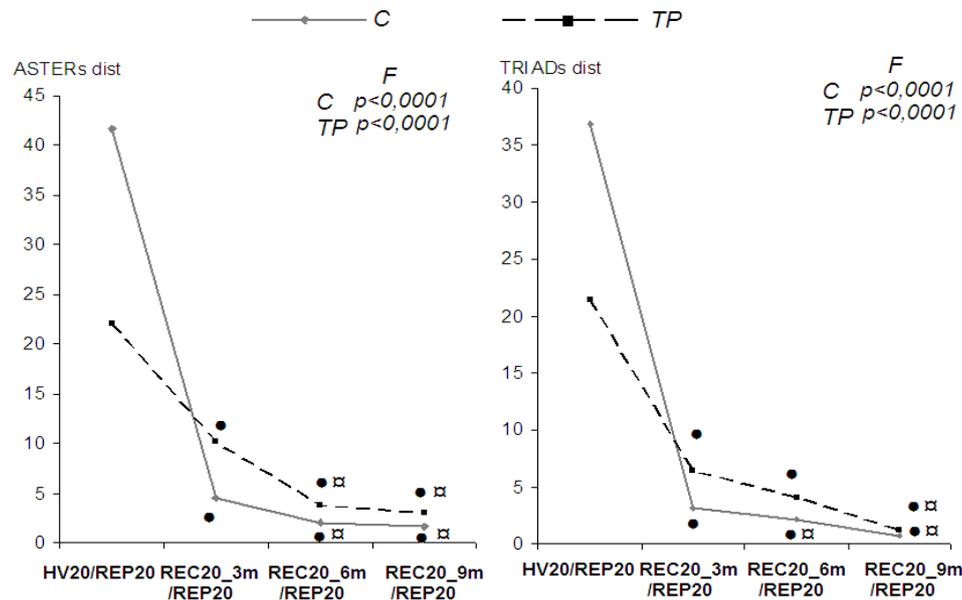


Figure 3.27 Distances des ASTERS et TRIADS entre les périodes du test THV20 (protocole n°5) et la période de repos (REP20). Comparaisons des distances avec le test de Friedman (F) montrent des variations significatives, les comparaisons à posteriori montrent des différences significatives entre les distances de l'abscisse et : versus HV20/REP20 (●), versus REC20_3m/REP20 (◻) et versus REC20_6m/REP20 (▲).

Les comparaisons à posteriori montrent dans les deux groupes des diminutions significatives des distances pour les ASTERS et les TRIADS : REC20_3m/REP20, REC20_6m/REP20 et REC20_9m/REP20 par rapport aux HV20/REP20. Les distances des ASTERS REC20_9m/REP20 et REC20_6m/REP20 diminuent significativement par rapport aux REC20_3m/REP20 dans les deux groupes. Les distances des TRIADS REC20_6m/REP20 et REC20_9m/REP20 diminuent par rapport aux distances REC20_3m/REP20 pour les sujets sains, tandis que pour le groupe « TP » seules les distances REC20_9m/REP20 diminuent significativement par rapport aux distances REC20_3m/REP20.

Conclusions

- Les distances des ASTERS et TRIADS entre les périodes de récupération et de repos diminuent progressivement pendant la récupération après l'hyperventilation volontaire chez les sujets des groupes C et TP.

- Les distances entre les TRIADS diminuent plus lentement chez les patients TP lors des périodes de récupération après l’hyperventilation volontaire à la fréquence de repos et à 20 cycles par minute.

3.2.2.3 Test de similarité entre patterns des différentes périodes du test d’hyperventilation à la fréquence de repos chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique

Les résultats du test de similarité pour les comparaisons des ASTERS et des TRIADS entre les périodes de test THV (protocole n°4): HV/REP, REC3m/REP, REC6m/REP, REC9m/REP, REC3m/HV, REC6m/HV, REC9m/HV, REC6m/REC3m, REC9m/REC3m, REC9m/REC6m HV/REP pour 24 sujets du groupe « C » et pour 26 malades (groupe « TP ») sont présentés sur le tableau 3.10.

Les paires des ASTERS et des TRIADS entre les périodes : REC3m/REP, REC6m/REP, REC9m/REP, REC6m/REC3m, REC9m/REC3m, REC9m/REC6m sont similaires chez les sujets sains comme chez les malades, tandis que les ASTERS et TRIADS des périodes HV/REP ne sont pas similaires pour les deux groupes.

Comparaisons	ASTER		TRIAD	
	C	TP	C	TP
HV/REP	0,42	0,18	0,22	0,39
REC3m/REP	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REC6m/REP	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REC9m/REP	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REC3m/HV	0,93	0,33	0,91	0,26
REC6m/HV	0,57	0,66	0,16	0,38
REC9m/HV	0,75	0,71	0,55	0,58
REC6m/REC3m	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REC9m/REC3m	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REC9m/REC6m	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tableau 3.10 Résultats des tests de similarité pour les périodes du test THV (protocole n°4). Comparaisons multi variées : des formes du débit –ASTERS et du triplet (Vt, Ti et Te) – TRIADS pour les 24 sujets sains « C » et 26 souffrant du trouble panique « TP ». Les valeurs de $p < 0,05$ indique que les données sont similaires de façon significative.

3.2.2.4 Test de similarité entre patterns des différentes périodes du test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique

Les résultats de test de similarité pour les comparaisons des ASTERS et des TRIADS entre les périodes des tests THV20 (protocole n°5) : HV20/REP20, REC20_3m/REP20, REC20_6m/REP20, REC9m/REP, REC3m/HV, REC6m/HV, REC9m/HV, REC6m/REC3m, REC9m/REC3m, REC20_9m/REC6m pour 11 sujets du groupe C et 11 patients (groupe TP) sont présentés sur le tableau 3.11.

Les comparaisons des ASTERS et des TRIADS lors les périodes du test d'hyperventilation à fréquence 20 cycles par minute ont montré des similarités significatives lors les périodes REC20_3m/REP20, REC20_6m/REP20, REC20_9m/REP20, REC20_6m/REC20_3m, REC20_9m/REC20_3m, et REC20_9m/REC20_6m pour les deux groupes. Les autres comparaisons n'ont pas montré de similarités.

Comparaisons	ASTER		TRIAD	
	C	TP	C	TP
HV20/REP20	0,99	0,74	0,99	0,99
REC20_3m/REP20	<0,001	<0,05	<0,05	0,1
REC20_6m/REP20	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
REC20_9m/REP20	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REC20_3m/HV20	0,53	0,33	0,91	0,26
REC20_6m/HV20	0,99	0,69	0,99	0,97
REC20_9m/HV20	0,99	0,93	0,99	0,99
REC20_6m/REC20_3m	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REC20_9m/REC20_3m	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
REC20_9m/REC20_6m	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tableau 3.11 Résultats de tests de similarité pour les périodes du test THV20 (protocole n°5). Les comparaisons multi-variées de forme de débit –ASTERS et d'ensemble tri varié Vt, Ti et Te – TRIAD pour les 11 sujets sains (groupe C) et 11 patients souffrant du trouble panique (groupe TP). Les valeurs p<0,05 montrent une similarité des données.

3.2.2.5 Test de similarité entre les mêmes périodes des deux tests d'hyperventilation (protocole n°4 et 5).

Les résultats des comparaisons des périodes des tests enregistrés selon les protocoles n°4 et n°5 sont présentés sur le tableau 3.12. Nous avons comparé les ASTERS et les TRIADS des périodes REP20/REP, HV20/HV, REC20_3m/REC3m, REC20_6m/REC6m ainsi que REC20_9m/REC9m des 11 sujets sains du groupe C et des 11 patients souffrant de trouble panique du groupe TP enregistrés selon les deux protocoles.

Les comparaisons des ASTERS et TRIADS ont montré des similarités pour les deux groupes, à l'exception des TRIADS des périodes HV20/HV lesquels ne sont pas similaires.

Comparaisons	ASTER		TRIAD	
	C	TP	C	TP
REP20/REP	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
HV20/HV	<0,05	<0,01	0,26	0,19
REC20_3m/REC3m	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
REC20_6m/ REC6m	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
REC20_9m/REC9m	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01

Tableau 3.12 Résultats des tests de similarité entre les mêmes périodes des tests THV (protocole n°4) et THV20 (protocole n°5). Comparaisons multi-variées de la forme du débit –ASTERS et de l'ensemble tri varié (Vt, Ti et Te) – TRIADS pour les 11 sujets sains du groupe C et les 11 patients du groupe TP. Les valeurs de $p < 0,05$ montrent une similarité des données.

Conclusions:

- Pour les deux tests THV et THV20 et les deux groupes de sujets, les formes de débit (ASTER) et le triplet (Vt, Ti et Te) sont similaires pour toutes les comparaisons entre les périodes du test à l'exception des comparaisons avec la période d'hyperventilation volontaire (HV) (pas de similarité entre le repos et HV et les période de récupération et HV).
- Les formes du débit ventilatoire (ASTERS) et le triplet Vt, Ti et Te (TRIADS) sont similaires pour les périodes de repos REP/REP20 des deux groupes.
- Les formes de débits (ASTERS) pour les périodes d'hyperventilation HV/HV20 sont similaires pour les deux groupes, tandis que pour les TRIADS, les différences intra-individuelles sont plus importantes que les différences inter-individuelles.

3.2.3 Variabilité du rythme cardiaque pendant les tests d'hyperventilation chez les sujets sains et les patients présentant le trouble panique

3.2.3.1 Caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence ventilatoire de repos

Les caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque des 24 sujets sains (groupe « C ») et 25 sujets souffrant du trouble de panique (groupe « TP ») enregistrés selon le protocole n°4 sont représentées sur le tableau 3.13.

Périodes cardiaques et coefficients de variation

Les moyennes, écarts-types et valeurs extrêmes des valeurs de la période cardiaque (PC) ainsi que les médianes et quartiles des coefficients de variation de la période cardiaque (CVpc) des groupes « TP » et « C » enregistrés selon le protocole n°4 sont représentées sur la figure 3.28. Les périodes cardiaques sont plus courtes chez les sujets « TP » lors des périodes REP et REC9m en comparaison avec le groupe témoin « C ». Les coefficients de variation de la période cardiaque sont plus bas chez les malades (« TP ») par rapport au groupe contrôle (« C ») pendant les périodes REP, HV, REC3m, REC6m et REC9m.

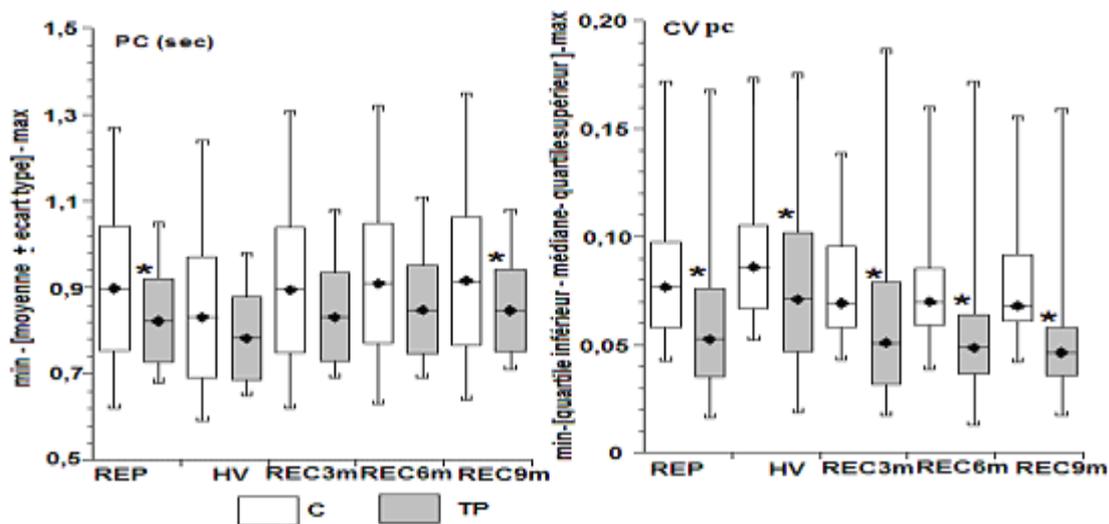


Figure 3.28 Moyennes, écarts-types et valeurs extrêmes des valeurs de la période cardiaque (PC) et médianes et quartiles des coefficients de variation de la période cardiaque (CVpc) des groupes « TP » et « C » enregistrés selon le protocole n°4 L'astérix* indique des différences significatives ($p < 0,05$ - test de comparaison non apparié : t lorsque l'on peut faire l'hypothèse d'une distribution normale et Mann Whitney dans le cas contraire).

Composantes du spectre de la période cardiaque

La puissance totale (PT) du spectre de la période cardiaque est plus faible chez les sujets du groupe « TP » que chez les sujets du groupe « C » pendant les périodes REP, HV, REC3m, REC6m et REC9m.

Pendant la période de repos (REP) : la puissance normalisée du spectre de la période cardiaque dans la bande (0,04-0,15 Hz) des basses fréquences (LFn) et le rapport LF/HF sont significativement plus élevés chez le groupe TP comparé au groupe C, par contre la puissance du spectre normalisée dans la bande des hautes (0,15-0,4 Hz) fréquences (HF_n) a une valeur plus basse dans le groupe « TP ». La puissance du spectre normalisée dans la bande des fréquences centrées sur la fréquence ventilatoire (largeur de bande comprise entre 0,9 et 1,1 fois la fréquence ventilatoire) (RCF_n) du groupe « TP » ne diffère pas par rapport au groupe « C ».

Au cours de l'hyperventilation à la fréquence de repos (HV), LFn et le rapport LF/HF sont significativement plus élevée chez les sujets du groupe « TP » comparé à ceux du groupe C, par contre HF_n et RCF_n présentent des valeurs significativement plus basses.

Lors de la récupération après l'hyperventilation, les comparaisons des valeurs de LFn, HF_n et LF/HF n'ont pas montré des différences significatives entre les deux groupes pendant les trois périodes de la récupération, de même pour RCF_n à l'exception de la période REC9m, au cours de laquelle les valeurs de RCF_n sont plus basses dans le groupe TP.

	$\mu \pm \sigma$ (sauf pour PT : médiane et Q ₃ -Q ₁ intervalle interquartile)									
	<i>p</i>									
	REP		HV		REC 3m		REC6m		REC9m	
	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP
PC. (sec)	0,9 ±0,14 <i>0,54</i>	0,82±0,10* <i>0,13</i>	0,82 ±0,14 <i>0,10</i>	0,78 ±0,09 <i>0,13</i>	0,89 ±0,14 <i>0,10</i>	0,83 ±0,10 <i><0,05</i>	0,91±0,13 <i>0,10</i>	0,85±0,10 <i><0,05</i>	0,92±0,14 <i>0,14</i>	0,85±0,09* <i><0,05</i>
PT (sec ²) (Q ₃ -Q ₁)	2,1E-03 <i>2,9E-03</i>	9,4E-04* <i>1,4E-03</i>	2,6E-03 <i>3,3E-03</i>	1,3E-03* <i>2,4E-03</i>	1,8E-03 <i>2,7E-03</i>	8,2E-04* <i>1,5E-03</i>	2,1E-03 <i>2,5E-03</i>	7,3E-04* <i>1,1 E-03</i>	2,1E-03 <i>3,3E-03</i>	8,4E-04* <i>7,6E-04</i>
LFn	0,28±0,15 <i>0,25</i>	0,44±0,22* <i>0,06</i>	0,24±0,18 <i><0,01</i>	0,43±0,22* <i><0,05</i>	0,48±0,17 <i>0,85</i>	0,52±0,24 <i>0,56</i>	0,43±0,2 <i>0,59</i>	0,49±0,24 <i>0,10</i>	0,41 ±0,18 <i>0,27</i>	0,47±0,20 <i>0,21</i>
HFn	0,60±0,14 <i>0,39</i>	0,44±0,20* <i>0,08</i>	0,62 ±0,17 <i><0,05</i>	0,47±0,21* <i><0,05</i>	0,42 ±0,16 <i>0,86</i>	0,37±0,20 <i>0,37</i>	0,45 ±0,18 <i>0,62</i>	0,38 ±0,18 <i>0,46</i>	0,46 ±0,16 <i>0,67</i>	0,4 ±0,15 <i>0,43</i>
LF/HF	0,56 ±0,44 <i><0,01</i>	1,86±2,29* <i><0,0001</i>	0,56±0,76 <i><0,0001</i>	1,58±1,73* <i><0,0001</i>	1,56 ±1,27 <i><0,01</i>	3,37 ±6,11 <i><0,0001</i>	1,54 ±1,79 <i><0,0001</i>	2,46 ±3,0 <i><0,0001</i>	1,14 ±0,88 <i><0,05</i>	1,68±1,49 <i>0,001</i>
RCFn	0,37±0,20 <i>0,38</i>	0,26 ±0,18 <i>0,20</i>	0,42 ±0,22 <i>0,06</i>	0,24±0,20* <i><0,05</i>	0,20 ±0,18 <i><0,001</i>	0,17 ±0,13 <i><0,05</i>	0,28±0,16 <i>0,13</i>	0,23±0,14 <i><0,05</i>	0,27±0,17 <i>0,16</i>	0,18±0,1* <i>0,28</i>

Tableau 3.13 Moyennes et écarts-types des caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque des vingt quatre sujets sains (groupe « C ») et vingt cinq sujets souffrant de trouble panique (groupe « TP ») enregistrée avec le protocole n°4.

PC : période cardiaque ; PT: puissance totale du spectre de la période cardiaque ; LFn, HFn, et RCFn : respectivement contenu spectral normalisé (sur la puissance totale du spectre moins celle du spectre de la bande des très basses fréquences VLF) des bandes de basses (0,04-0,15 Hz), et hautes (0,15-0,40 Hz) fréquences ainsi que des fréquences centrées sur la fréquence ventilatoire (largeur de bande comprise entre 0,9 et 1,1 fois la fréquence ventilatoire) et le rapport LF/HF. Les valeurs de $p < 0,05$ du test de Shapiro-Wilk (en italique) indiquent que la distribution n'est pas normale. L'astérix* indique qu'il existe une différence significative entre les groupes (seuil de significativité= 0,05 pour les comparaisons non appariées, test t pour les distributions normales ou Mann Whitney dans le cas contraire).

Conclusions:

La comparaison des caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque entre les patients atteints du trouble de panique (TP) et les sujets sains (C) montre, chez les patients :

- des périodes cardiaques significativement plus faibles au cours des périodes REP et REC9m
- des valeurs de coefficients de variations de la période cardiaque et de puissances totales du spectre de la période cardiaque plus basses au cours de toutes les périodes du test THV,
- des valeurs plus basses : de HFn, au cours des périodes REP et HV, et RCFn pour les périodes HV et REC9m
- des valeurs plus hautes de LFn et LF/HF au cours des périodes REP et HV.

3.2.3.2 Caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque pendant le test d'hyperventilation à la fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute

Les caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque des 11 sujets sains (groupe « C ») et 11 sujets souffrant du trouble de panique (groupe « TP ») enregistrés selon le protocole n°5 sont représentées sur le tableau 3.14.

Périodes cardiaques et coefficients de variation

Les moyennes, les écarts-types et les valeurs extrêmes de la période cardiaque (PC) ainsi que les médianes et quartiles des coefficients de variation de la période cardiaque (CVpc) des groupes TP et C enregistrés selon le protocole n°5 sont représentées sur la figure 3.29.

Les comparaisons non appariées des périodes cardiaques pendant les périodes de test d'hyperventilation n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes. Les comparaisons des coefficients de variations ont montré des valeurs plus basses pour le groupe TP pendant toutes les périodes du test THV20.

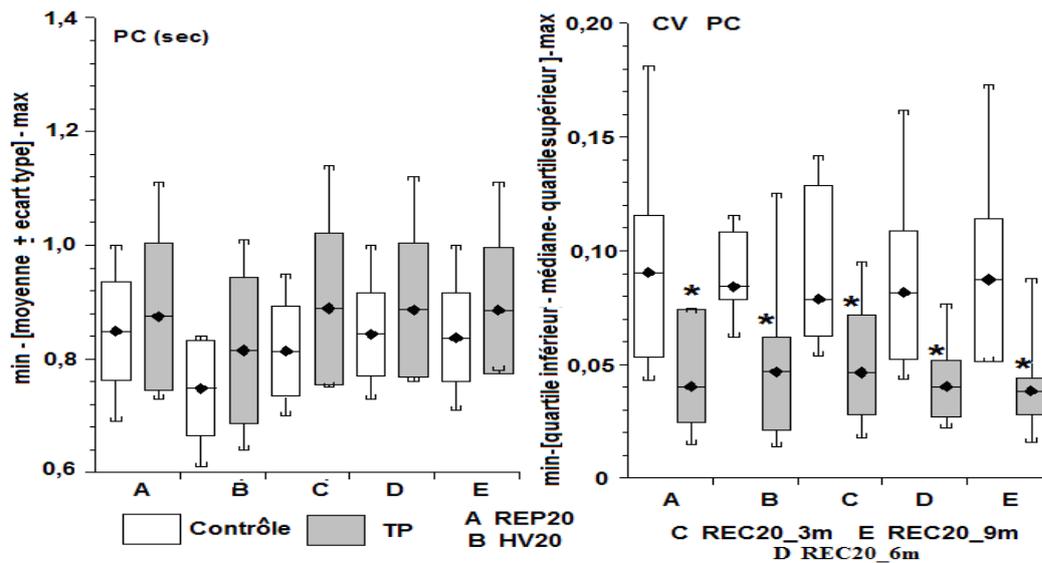


Figure 3.29 Moyennes, écarts-types et valeurs extrêmes de la période cardiaque (PC) et médianes et quartiles des coefficients de variation de la période cardiaque (CVpc) des groupes TP et C enregistrés selon le protocole n°5. * : différence significative ($p < 0,05$) pour les test de comparaisons non appariés entre les groupes, avec le test t lorsque l'on peut faire l'hypothèse d'une distribution normale et le test de Mann Whitney dans le cas contraire.

Composantes du spectre de la période cardiaque

Les résultats du test de comparaison de Mann –Whitney ont montré des valeurs de puissances totales plus basses pour le groupe « TP » que pour le groupe contrôle pendant toutes les périodes du test THV20. La comparaison des autres composantes du spectre n'a pas montré de différences significatives entre les groupes (tableau 3.14).

Conclusion:

Les comparaisons entre les groupes C et TP des caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque pendant le test THV20 ont montré moins de différences par rapport au test THV: seules les valeurs des coefficients de variation des périodes cardiaques et la puissance totale du spectre sont significativement plus basses chez les sujets du groupe TP que chez les sujets contrôle, au cours de toutes les périodes du test THV20 (protocole n°5).

	$\mu \pm \sigma$ (sauf pour PT : médiane et Q_3-Q_1 intervalle interquartile)									
	<i>p</i>									
	REP20		HV20		REC20_3m		REC20_6m		REC20_9m	
	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP
PC(sec)	0,87±0,11	0,85±0,12	0,76±0,09	0,80±0,12	0,84±0,11	0,87±0,12	0,87±0,10	0,86±0,11	0,86±0,10	0,85±0,12
	<i>0,52</i>	<i>0,13</i>	<i>0,66</i>	<i>0,67</i>	<i>0,38</i>	<i><0,05</i>	<i>0,06</i>	<i>0,26</i>	<i>0,18</i>	<i>0,54</i>
PT (sec ²)	2,0E-03	5,4 E-04*	2,2 E-03	7,8 E-04*	1,5E-03	1,1E-03*	2,2E-03	6,1 E-04*	2,5E-03	4,7 E-04*
(Q ₃ -Q ₁)	<i>3,8E-03</i>	<i>1,4E-03</i>	<i>5,2E-04</i>	<i>7,8E-04</i>	<i>3,3E-03</i>	<i>1,1E-03</i>	<i>3,1E-03</i>	<i>6,1E-04</i>	<i>2,6E-03</i>	<i>4,7E-04</i>
LFn	0,35±0,19	0,44±0,21	0,31±0,13	0,33±0,17	0,46±0,17	0,55±0,26	0,42±0,20	0,49 ±0,21	0,41 ±0,19	0,50±0,21
	<i>0,35</i>	<i>0,73</i>	<i>0,17</i>	<i>0,72</i>	<i>0,36</i>	<i>0,25</i>	<i>0,20</i>	<i>0,35</i>	<i>0,43</i>	<i>0,36</i>
HFn	0,52±0,17	0,45±0,18	0,54±0,12	0,49±0,20	0,42±0,16	0,31 ±0,19	0,45±0,18	0,38±0,18	0,44±0,16	0,39±0,18
	<i>0,31</i>	<i>0,69</i>	<i>0,08</i>	<i>0,88</i>	<i>0,25</i>	<i>0,40</i>	<i>0,54</i>	<i>0,36</i>	<i>0,31</i>	<i>0,77</i>
LF/HF	0,90 ±0,85	1,41 ±1,31	0,65±0,36	1,05 ±1,21	1,55±1,40	3,33 ±3,44	1,30 ±1,04	1,90 ±1,56	1,20 ±0,89	2,14±2,33
	<i><0,05</i>	<i><0,05</i>	<i>0,19</i>	<i><0,01</i>	<i><0,01</i>	<i><0,05</i>	<i>0,08</i>	<i><0,05</i>	<i>0,24</i>	<i><0,01</i>
RCFn	0,32±0,18	0,22±0,09	0,25±0,12	0,24±0,18	0,17±0,12	0,12±0,08	0,22±0,19	0,17±0,10	0,21±0,15	0,20 ±0,15
	<i>0,89</i>	<i>0,13</i>	<i>0,44</i>	<i>0,09</i>	<i>0,15</i>	<i>0,24</i>	<i>0,15</i>	<i>0,30</i>	<i>0,27</i>	<i>0,16</i>

Tableau 3.14 Moyennes et écarts-types des caractéristiques de la variabilité de la période cardiaque des onze sujets sains (groupe « C ») et onze sujets souffrant de trouble panique (groupe « TP ») enregistrée avec le protocole n°5.

PC : période cardiaque ; PT: puissance totale du spectre de la période cardiaque ; LFn, HFn, et RCFn : respectivement contenu spectral normalisé (sur la puissance totale du spectre moins celle du spectre de la bande des très basses fréquences VLF) des bandes de basses (0,04-0,15 Hz), et hautes (0,15-0,40 Hz) fréquences ainsi que des fréquences centrées sur la fréquence ventilatoire (largeur de bande comprise entre 0,9 et 1,1 fois la fréquence ventilatoire) et le rapport LF/HF. Les valeurs de $p < 0,05$ du test de Shapiro-Wilk (en italique) indiquent que la distribution n'est pas normale. L'astérisque* indique qu'il existe une différence significative entre les groupes (seuil de significativité= 0,05 pour les comparaisons non appariées, test t pour les distributions normales ou Mann Whitney dans le cas contraire).

3.2.4 Pression artérielle et tests d'hyperventilation volontaire

3.2.4.1 Test d'hyperventilation à la fréquence de repos

Les valeurs de tension artérielle (systolique, diastolique, différentielle et moyenne) de vingt quatre sujets sains du groupe « C » et de vingt six sujets souffrant de trouble panique « TP » enregistrées selon le protocole n°4 sont présentés sur le tableau 3.15.

Les résultats des tests comparaisons non appariées de ces valeurs de tension artérielle entre les groupes « C » et « TP » n'ont pas montré de différences significatives au cours de la période de repos. Les valeurs de pressions diastolique et moyenne au cours des périodes HV, REC3m et REC9m du groupe « TP » ont été significativement plus élevées que celles observées chez les sujets du groupe C.

	REP		HV		REC3m		REC6m		REC9m	
	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP
PAS (mm Hg)	113,33 <i>9,17</i>	117,12 <i>9,61</i>	112,08 <i>13,43</i>	118,65 <i>10,48</i>	110,63 <i>12,1</i>	116,15 <i>10,98</i>	109,79 <i>12,29</i>	116,85 <i>11,41</i>	110,0 <i>13,51</i>	118,19 <i>10,17</i>
PAD (mm Hg)	70,63 <i>8,64</i>	75,0 <i>9,27</i>	69,38 <i>9,25</i>	76,15* <i>9,31</i>	71,04 <i>8,07</i>	76,73* <i>9,69</i>	71,04 <i>10,21</i>	75,77 <i>10,36</i>	69,17 <i>10,70</i>	76,15* <i>10,23</i>
PP (mm Hg)	42,71 <i>7,07</i>	42,12 <i>7,10</i>	42,71 <i>11,32</i>	42,5 <i>8,88</i>	39,58 <i>10,31</i>	39,42 <i>7,79</i>	38,75 <i>10,86</i>	41,08 <i>8,84</i>	40,83 <i>12,91</i>	42,04 <i>7,90</i>
PAM (mm Hg)	84,86 <i>8,16</i>	89,04 <i>8,77</i>	83,61 <i>9,33</i>	90,32* <i>8,77</i>	84,24 <i>8,28</i>	89,87* <i>9,45</i>	83,96 <i>9,68</i>	89,46 <i>9,88</i>	82,78 <i>10,01</i>	90,17* <i>9,50</i>

Tableau 3.15 Moyennes et les écarts-types (en italique) des valeurs de la pression artérielle de 24 sujets sains « C » et de 26 sujets souffrant de trouble panique « TP » enregistrés selon le protocole n°4 : PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PP : Pression artérielle différentielle, PAM : pression artérielle moyenne. Les valeurs sont mesurées au début de l'enregistrement (REP), au cours de la troisième minute d'hyperventilation (HV) et au cours de la 3-ème (REC3m), 6-ème (REC6m) et 9-ème (REC9m) minute de récupération. L'asterix * montre une différence significative ($p < 0,05$), pour les comparaisons effectuées avec les tests t non appariés ou de Mann Whitney (pour les variables avec des distributions non normales).

3.2.4.2 Test d'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute

Les moyennes et les écarts-types des valeurs de la tension artérielle (systolique, diastolique, différentielle et moyenne) des onze sujets du groupe C et onze sujets souffrant de trouble panique (groupe TP) enregistrés pendant le test d'hyperventilation à la fréquence de vingt cycles respiratoires par minute (protocole n°5) sont présentées sur le tableau 3.16. Les résultats du test de comparaisons non appariées entre les groupes C et TP des valeurs de la pression artérielle ne montrent pas des différences significatives.

	REP		HV		REC3m		REC6m		REC9m	
	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP	C	TP
PAS (mm Hg)	116,82 <i>11,68</i>	121,36 <i>11,85</i>	114,09 <i>9,44</i>	120,45 <i>11,50</i>	116,82 <i>11,24</i>	118,18 <i>11,46</i>	116,36 <i>13,80</i>	120,91 <i>12,81</i>	117,27 <i>11,70</i>	120,91 <i>13,38</i>
PAD (mm Hg)	77,73 <i>8,76</i>	76,82 <i>8,45</i>	74,09 <i>9,44</i>	77,27 <i>7,54</i>	80,45 <i>7,23</i>	78,64 <i>7,10</i>	79,09 <i>8,31</i>	78,64 <i>7,10</i>	76,82 <i>8,74</i>	77,73 <i>7,86</i>
PP (mm Hg)	39,09 <i>7,69</i>	44,55 <i>10,36</i>	40,00 <i>10,00</i>	43,18 <i>8,45</i>	36,36 <i>8,09</i>	39,55 <i>7,57</i>	37,27 <i>8,17</i>	42,27 <i>8,17</i>	40,45 <i>6,11</i>	43,18 <i>7,17</i>
PAM (mm Hg)	90,76 <i>9,14</i>	91,67 <i>8,40</i>	87,42 <i>8,18</i>	91,67 <i>8,13</i>	92,58 <i>7,90</i>	91,82 <i>8,04</i>	91,52 <i>9,73</i>	92,73 <i>8,57</i>	90,30 <i>9,39</i>	92,12 <i>9,46</i>

Tableau 3.16 Moyennes et écarts-types (italique) des valeurs de la pression artérielle des 11 sujets sains (groupe C) et de 11 sujets souffrant de trouble panique (groupe TP) enregistrés selon le protocole n°5 : PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PP : Pression artérielle différentielle, PAM : pression artérielle moyenne. Les valeurs sont mesurées au repos (REP20), pendant l'hyperventilation volontaire à la fréquence de 20 cycles/min (HV20) et au cours des 3-ème (REC20_3m), 6-ème (REC20_6m) et 9-ème (REC20_9m) minutes de récupération. Les tests de comparaison non appariés n'ont pas permis de montrer de différences significatives entre les groupes.

Conclusions:

- Les valeurs de pressions diastolique et moyenne au cours des périodes HV, REC3m et REC9m du groupe « TP » ont été significativement plus élevées que celles observées chez les sujets du groupe C, au cours du test THV (protocole n°4).
- Les valeurs de pressions ne montrent pas de différences significatives entre les deux groupes pour aucune des périodes du test THV20 (protocole n°5).

3.2.5 Relation entre caractéristiques ventilatoires et psychophysiologiques chez les sujets sains et les patients atteints du trouble panique

3.2.5.1 Niveaux d'anxiété ETAT et d'anxiété TRAIT (Spielbergher)

Les valeurs d'anxiété (ETAT et TRAIT) des 24 sujets sains (groupe « C ») et 26 sujets souffrant de trouble panique de groupe « TP », sont représentées sur la figure 3.30 (a), la répartition des trois niveaux d'anxiété ETAT et TRAIT (figure 3.30 b) ainsi que les moyennes et écarts-types pour les deux groupes (figure 3.30 c).

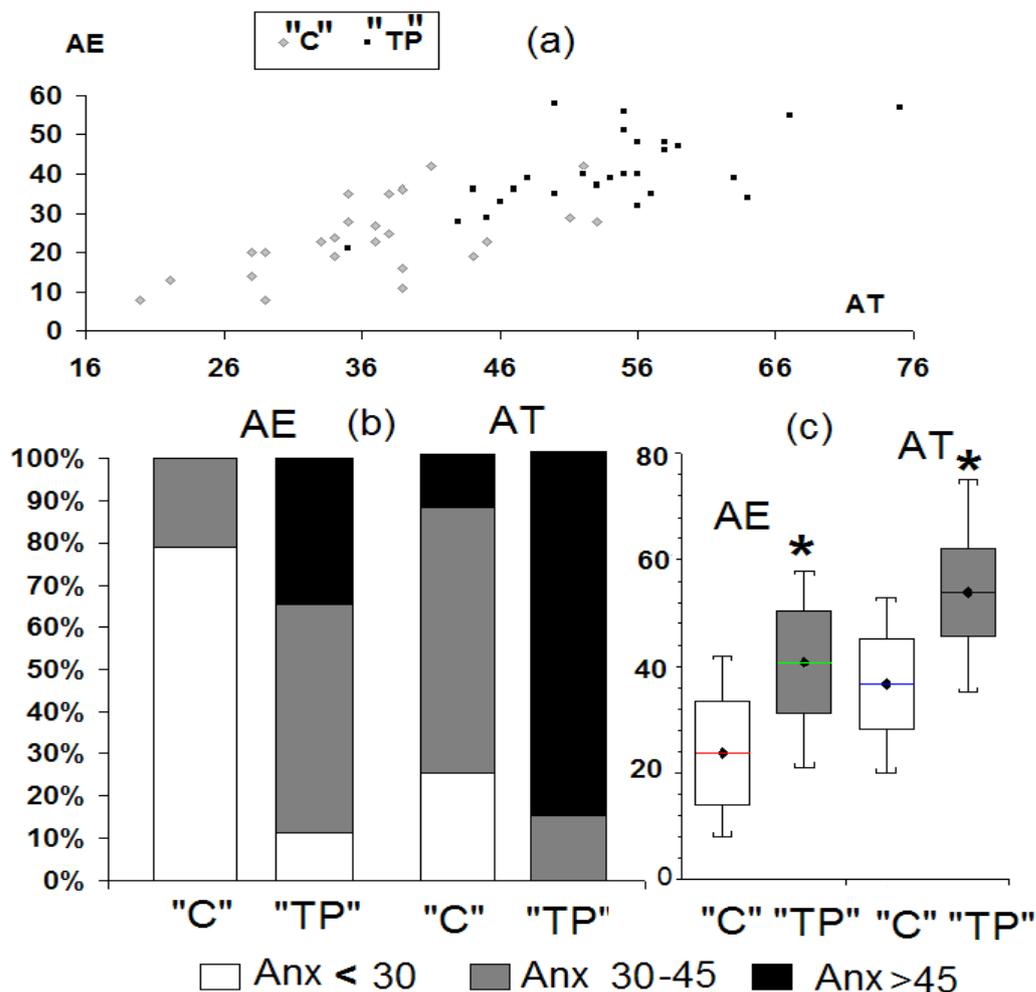


Figure 3.30 Niveaux d'anxiétés ETAT et TRAIT des 24 sujets sains « C » et 26 sujets souffrant de trouble panique « TP ».

3.30a : nuage de points représentant les valeurs d'anxiété ETAT (AE) et d'anxiété TRAIT (AT) pour les sujets des deux groupes.

3.30b : répartition des trois niveaux d'anxiétés ETAT et TRAIT.

3.30c : moyennes et écarts- types, valeurs minimales et maximales. L'astérix* représente une valeur de $p < 0,0001$ des tests t non appariés.

Dans le groupe « C » dix neuf sujets (79 %) ont présenté des scores d'anxiété ETAT inférieurs à 30 (anxiété normale) et cinq (21%) des scores entre 30 et 45 (anxiété élevée). Dans le groupe des malades « TP » trois sujets (12%) ont montré des scores d'anxiété ETAT inférieures à 30, quatorze (54%) des niveaux d'anxiété élevés (30-45) et neuf (35%) des niveaux très élevés d'anxiété (≥ 46).

En ce qui concerne l'anxiété TRAIT le groupe « C » a montré : six sujets (25%) avec des scores < 30 , quinze (63%) avec les scores entre 30 et 45 et trois sujets (13%) avec les scores ≥ 46 . Les sujets du groupe « TP » ont montré les scores suivants : quatre (15%) avec une anxiété TRAIT élevée (scores compris entre 30 et 45) et vingt deux (85%) avec des niveaux d'anxiété très élevés (≥ 46). Les patients TP ont des niveaux plus élevés d'anxiété ETAT et d'anxiété TRAIT que les sujets du groupe contrôle (comparaisons avec le test t non apparié Figure 3.30c).

3.2.5.2 Relation entre anxiété et variables ventilatoires au début de la récupération après l'HV

Les nuages des points de la figure 3.31a représentent les variables ventilatoires de la période REC3m (protocole n°4) : V_a rapportée à la surface du corps, dV_a , dV_t , dV_t/T_i (d devant la variable indique la variation des valeurs de la variable entre la période REC3m et le repos par rapport à sa valeur au repos) distribuées selon les valeurs d'anxiété TRAIT des 24 sujets sains (groupe « C ») et 26 sujets souffrant de trouble panique « TP ». Comme il y a un recouvrement entre les patients TP et les sujets sains, nous avons choisi de faire une autre répartition : 25 sujets (dont 4 malades avec des niveaux moyens d'anxiété) avec un score d'anxiété TRAIT inférieur à 46 ont constitué le groupe de sujets ayant une anxiété normale à moyenne (groupe ATnm) et 25 sujets (dont trois sujets sains) avec un score AT ≥ 46 ont constitué le groupe de sujets ayant une anxiété élevée (groupe ATe). Les médianes et quartiles et valeurs extrêmes de V_a , dV_t , dV_a et dV_t/T_i sont représentés sur la figure 3.31b. Les comparaisons non appariées avec le test de Mann Whitney ont montré des valeurs significativement plus élevées de V_a , dV_a , et dV_t/T_i pour les sujets du groupe ATe que pour ceux du groupe ATnm.

Conclusion:

Au début de la récupération (trois première minutes) après l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos, la ventilation (V_a) et les variations de ventilation par rapport au repos (dV_a , et dV_t/T_i) sont plus élevées chez les sujets présentant une anxiété élevée (AT \geq 46) que chez ceux présentant une anxiété normale à moyenne (AT $<$ 46).

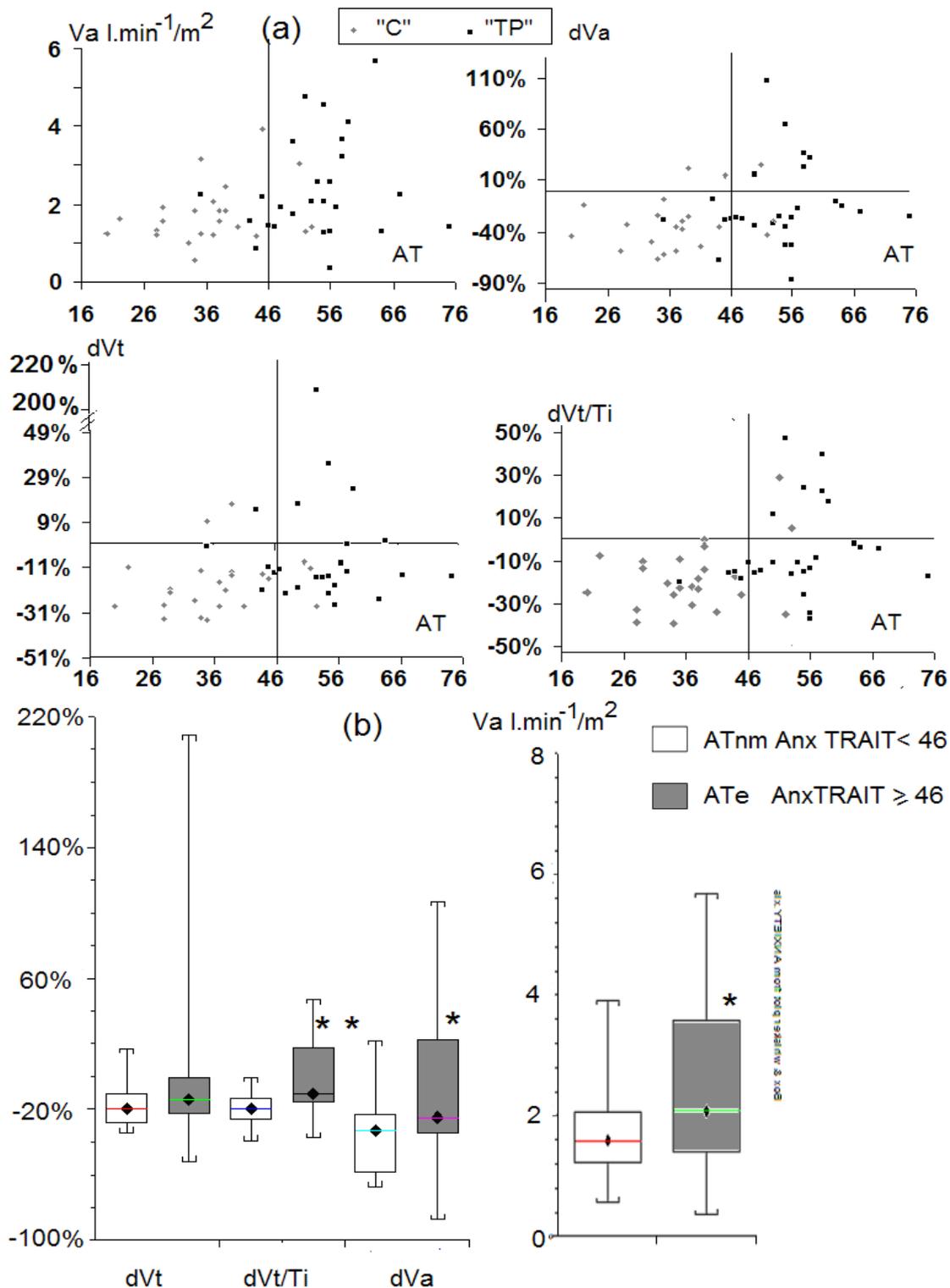


Figure 3.31 Variables ventilatoires des 26 sujets malades TP (▪) et 24 sujets sains C (♦) reparties selon les valeurs de l'anxiété TRAIT (AT)

3.31a : nuages des points représentant les valeurs des variables Va (l.min/m²), dVa, dVt et dVt/Ti, d devant la variable indique la variation des valeurs de la variable entre la période REC3m par rapport à sa valeur au repos, exprimée en %; 3.31b : médianes, quartiles et valeurs extrêmes des variables ventilatoires. * pour une valeur de p < 0,05, **p < 0,01 des tests de comparaison non appariés entre les groupes ATnm et ATe.

3.2.5.3 Anxiété et caractéristiques de la variabilité du rythme cardiaque

Les nuages des points de la figure 3.32 représentent les valeurs des coefficients de variation de la période cardiaque (CVpc), des composantes spectrales de la période cardiaque pour les bandes RCFn, HFn et le rapport LF/HF représentées en fonction des scores d'anxiété TRAIT (AT) des 24 sujets sains et 25 sujets souffrant de trouble panique. Les groupes comparés sont ATnm (24 sujets dont 3 malades avec le trouble panique-scores d'AT <46) et ATe (25 sujets dont 3 sujets sains – score AT \geq 46). Un patient a été exclu par rapport aux autres études car l'ECG n'était pas exploitable.

Les résultats des tests de comparaisons non appariés entre ces groupes ainsi que les valeurs des variables de la variabilité de la période cardiaque (médianes, quartiles les valeurs minimales et maximales) sont représentés sur les graphiques de la figure 3.33. Les coefficients de variation de la période cardiaque (CVpc) sont significativement diminués pour le groupe ATe pour toutes les périodes du test THV par rapport au groupe ATnm. Les valeurs de RCFn sont significativement diminuées pour le groupe ATe pour les périodes HV et REC9m. Pour le groupe ATe, les valeurs de HFn et du rapport LF/HF sont respectivement diminuées et augmentées les périodes REP, HV et REC9m.

Conclusions

Les sujets présentant une anxiété élevée (AT \geq 46- groupe ATe), par rapport à ceux présentant une anxiété normale à moyenne (AT<46), ont des valeurs:

- de coefficients de variation de la période cardiaque significativement diminués au cours de toutes les périodes du test THV.
- de HFn diminuée et LF/HF augmenté au cours des périodes REP, HV et REC9m
- de RCFn diminué pendant les périodes HV et REC9m

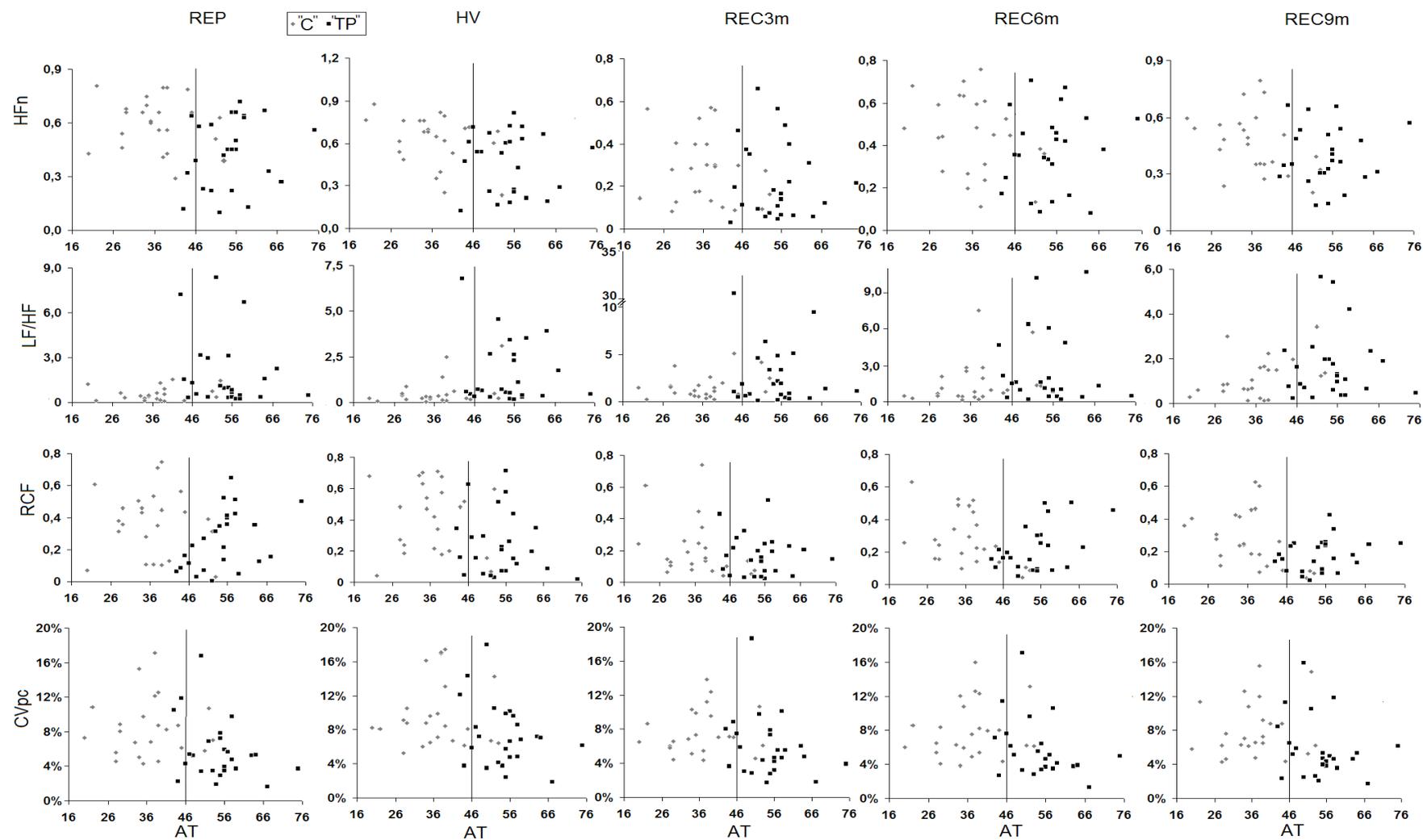


Figure 3.32 Valeurs des variables de la variabilité de période cardiaque distribuées en fonction de l'anxiété TRAIT (AT) des 24 sujets sains « C » (◆) et 25 sujets souffrant de trouble panique « TP » (■). Les barres verticales divisent les nuages des points en 24 sujets avec une valeur d'AT < 46 (groupe AT_{nm}) et 25 sujets avec une valeur d'AT ≥ 46 (groupe AT_e)

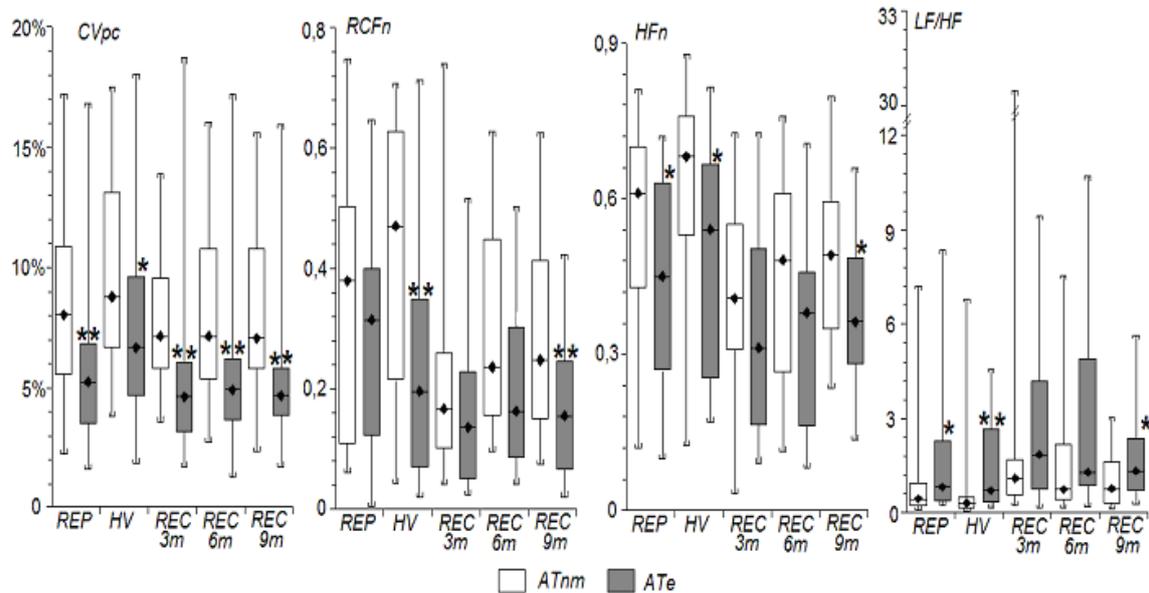


Figure 3.33 Variables de la variabilité de la période cardiaque (médianes, quartiles valeurs maximales et minimales) des groupes ATnm et ATe lors des périodes du test THV. Les résultats des tests de comparaison non appariés significatifs sont représentés par * pour une valeur de $p < 0,05$ et par ** pour $p < 0,01$.

3.2.5.4 Niveaux de dépression (Beck) chez les sujets sains et chez les patients souffrant de trouble panique

Les médianes et les quartiles des scores du test de dépression (Beck) pour 24 sujets sains et 26 sujets souffrant de trouble panique sont représentés sur la figure 3.34a.

Les résultats du test de comparaison de Mann-Whitney ont montré un niveau de dépression (Inventaire de Beck) significativement plus élevé chez les patients TP par rapport aux sujets contrôles (Figure 3.34a).

La répartition des sujets contrôles dans les différents niveaux de dépression (figure 3.34b) est la suivante: douze sujets (50%) avec un score entre 0 et 3, dix personnes (42%) avec un score entre 4 et 7 (dépression légère) et deux personnes (8%) avec un score entre 8 et 15 (dépression moyenne). La répartition dans le groupe des patients TP est la suivante: cinq sujets (19%) avec le score un score entre 0 et 3, six (23%) avec un score entre 4 et 7 (dépression légère), onze (42%) avec un score entre 8 et 15 (dépression moyenne) et quatre (15%) avec un score supérieur à 16 (dépression sévère).

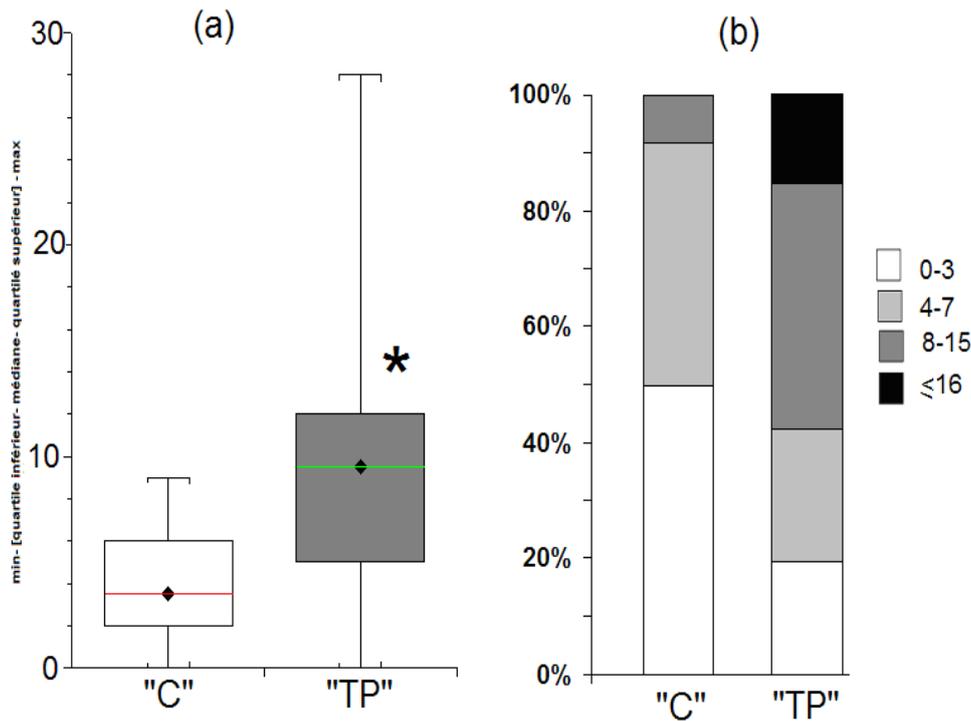


Figure 3.34 Niveaux de dépression déterminés avec l'inventaire de Beck chez les 24 sujets sains du groupe « C » et 26 sujets du groupe « TP».

3.34a : médianes, quartiles et valeurs extrêmes des scores de dépression pour les groupes « C » et « TP ». L'astérix* représente des différences significatives entre les groupes ($p < 0,001$)

3.34b : proportions des différents niveaux de dépression : 0-3 – pas de dépression, 4-7 dépression légère, 8 - 15 dépression moyenne, ≥ 16 dépression sévère.

3.2.5.5 Relation entre anxiété et niveau de dépression

Le nuage des points avec les scores de dépression (inventaire de Beck) repartis selon les niveaux de l'anxiété TRAIT (AT) des 24 sujets sains et 26 sujets souffrant de trouble panique sont représentés sur la figure 3.35a. Nous avons comparé les scores de dépression entre les groupes ATnm (sujets d'anxiété normale à moyenne, $AT < 46$) et ATe (sujets d'anxiété élevée, $AT \geq 46$). Le test de comparaison non apparié de Mann Whitney a montré un niveau plus élevé de dépression pour les sujets du groupe ATe (figure 3.35b).

Conclusions:

- Les sujets souffrant de trouble panique présentent des niveaux plus élevés de dépression
- Les sujets présentant une anxiété élevée ont des scores de dépression significativement plus élevés que les sujets présentant une anxiété normale ou moyenne.

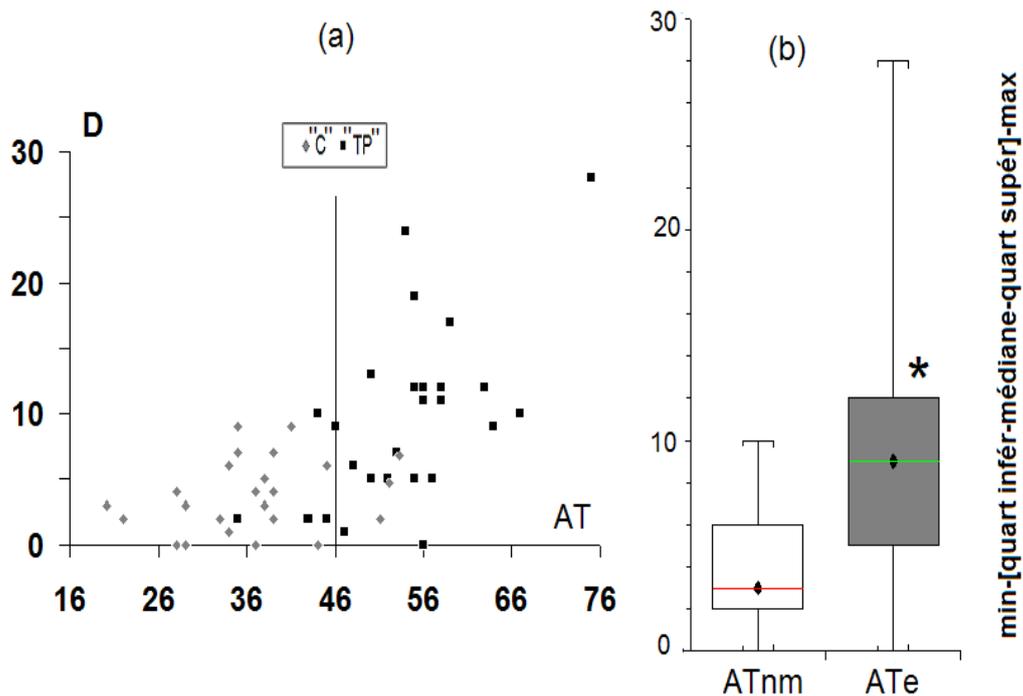


Figure 3.35 Les scores de dépression (D) estimés avec l’inventaire de Beck des 26 sujets avec le trouble panique (▪) et 24 sujets sains (◆) réparties selon les valeurs de l’anxiété TRAIT (AT) (a), les médianes avec quartiles et valeurs minimales et maximales des niveaux de dépression des groupes « ATnm » et « ATe » (b). Astérix* présente la différence significative entre les groupes ($p < 0,0001$) déterminée avec le test de Mann-Whitney.

3.2.5.6 Niveaux du stress (Holmes)

Les scores (médianes et quartiles, valeurs minimales et maximales) du test Holmes des 24 sujets du groupe « C » et des 26 sujets malades du groupe « TP » sont présentés sur la figure 3.36a, les proportions des différents niveaux de stress de ces deux groupes sont représentées sur la figure 3.36b. L’interprétation du test est la suivante, pour des scores compris: 0-150, absence de problèmes significatifs, la situation du sujet est comparable à celle de la moyenne de la population [0]; 150- 200, une petite crise dans la vie [1]; 201-300, une crise moyenne dans la vie [2] et >300 une crise majeure dans la vie [4], le sujet a un risque élevé (80-90 %) de subir un changement sérieux de son état de santé.

La répartition est la suivante : pour les sujets sains, deux personnes (8%) à [0], douze personnes (50%) à [1], une personne (4%) à [2], trois sujets (13%) à [3], et six sujets (25%) à [4] ; pour les patients, quatre sujets (15%) à [1], neuf sujets (35%) à [2], cinq (19%) à [3] et huit (31%) à [4]. Le test de comparaison de Mann-Whitney des scores des événements stressants qui ont eu lieu pendant l’année écoulée n’a pas montré de différences significatives entre les deux groupes (figure 3.36a).

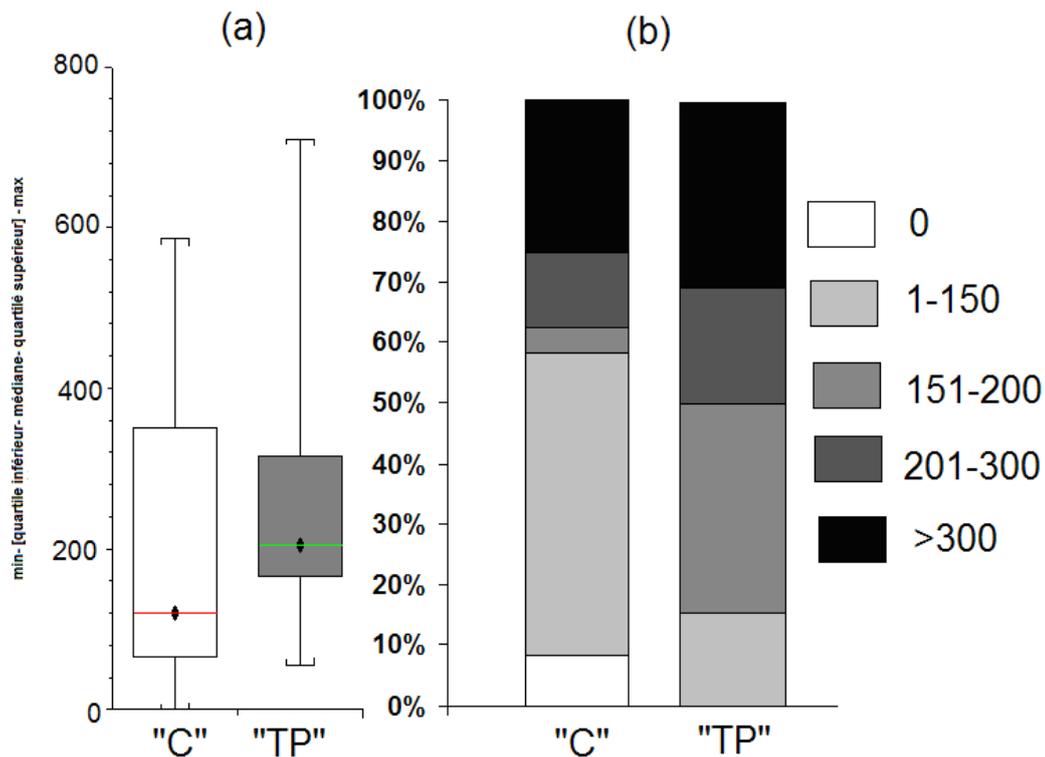


Figure 3.36 Niveaux du stress chez les 24 sujets sains du groupe « C » et 26 malades souffrant de trouble panique du groupe « TP » évalués avec l’inventaire de Holmes. 3.36.a : médianes, quartiles et valeurs extrêmes des scores de test Holmes dans les groupes « C » et « TP », la comparaison avec le test de Mann Whitney n’a pas montré la différence. 3.36.b : répartition des sujets présentant des différents niveaux de stress dans les deux groupes, plus le score est élevé plus le sujet a vécu des événements stressants pendant l’année écoulée.

3.2.5.7 Symptômes des troubles végétatifs estimés par le Profil Végétatif chez les sujets sains et chez les patients souffrant de trouble panique

Sur la figure 3.37 sont présentées les données: médianes et quartiles concernant les scores des symptômes des troubles végétatifs déterminées avec le questionnaire Profil Végétatif dans une groupe des vingt quatre sujets sains « C » et vingt six patients souffrant de trouble panique (groupe « TP »). Les comparaisons entre les deux groupes ont été faites avec le test non apparié de Mann Whitney : les scores déterminés avec le questionnaire ont été significativement plus élevés pour le groupe de malades ($p < 0,001$) pour tous les items.

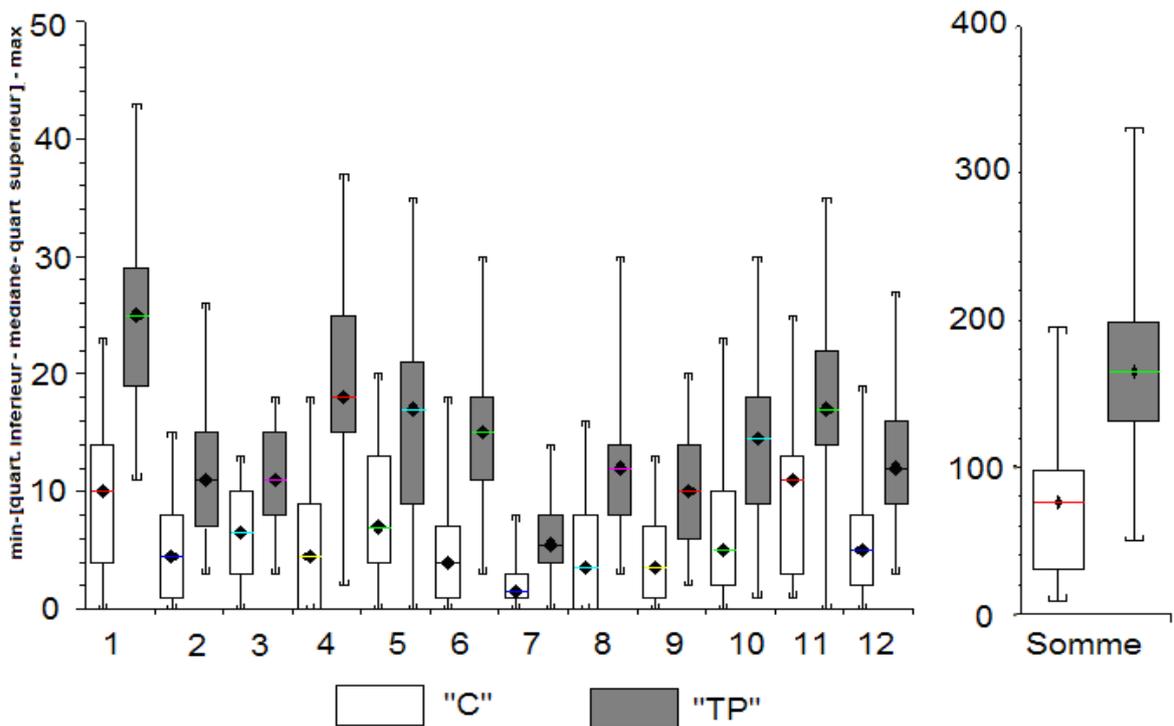


Figure 3.37 Scores du questionnaire Profil végétatif. Les comparaisons avec le test non apparié Mann Whitney a montré des différences significatives entre les groupes « C » et « TP » pour les scores des tous les items. Les items sont : troubles affectifs anxieux et dépressifs - 1, vertiges et états syncopales -2, asthénie -3, sensations de dyspnée -4, comportement respiratoire - 5, troubles motrices -6, tremblements -7, tétanie, hyperexcitabilité neuromusculaire -8, troubles cardiovasculaires -9, troubles digestifs -10, troubles de thermorégulation et transpirations -11, douleurs -12 et la somme des symptômes – somme.

3.2.5.8 Relation entre anxiété et symptômes des troubles végétatifs

Sur la figure 3.38 sont représentées les scores des items du questionnaire Profil végétatif: vertiges, asthénie, dyspnée, comportement respiratoire, troubles moteurs, tremblements, troubles de thermorégulation et douleurs, en fonction des niveaux d'anxiété TRAIT pour 24 sujets sains et 26 sujets souffrant de trouble panique.

Les barres verticales de la figure divisent les sujets en deux groupes comprenant : les sujets présentant une anxiété normale ou moyenne (groupe ATnm, 25 sujets, dont 4 malades et 21 sujets sains, avec $AT < 46$) et les sujets présentant une anxiété élevée (groupe ATe, 25 sujets, dont 3 sujets sains et 22 malades, avec $AT \geq 46$). Les résultats du test de comparaisons non apparié de Mann- Whitney ont montré des valeurs significativement plus élevées pour le groupe ATe pour tous les items précédemment nommés.

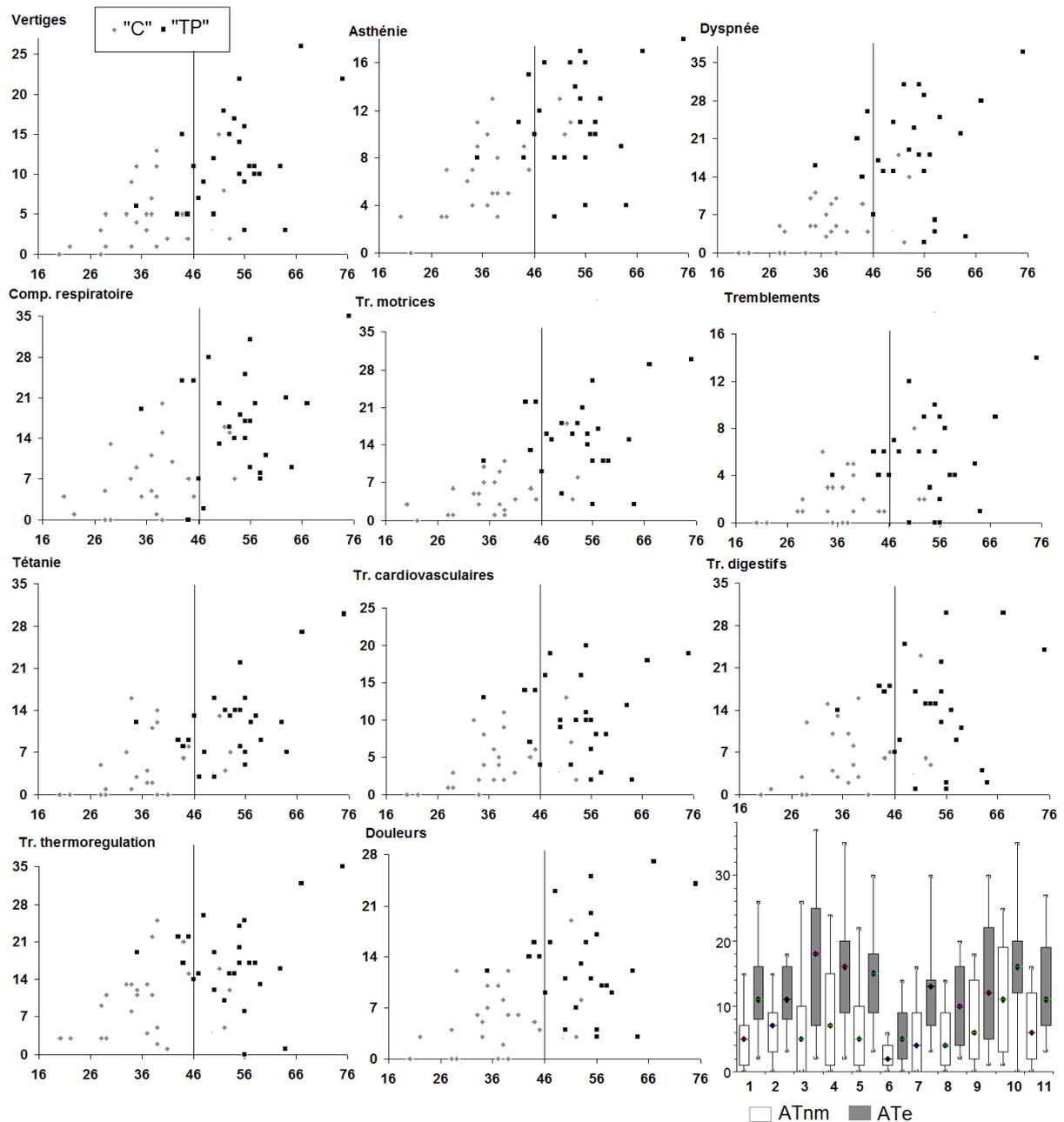


Figure 3.38 Scores du Profil végétatif distribués en fonction des scores d'anxiété TRAIT. Les boîtes à moustaches représente les valeurs des scores des items du Profil végétatif (médianes, quartiles, valeurs maximales et minimales) pour les sujets des groupes ATnm (anxiété normale à moyenne) et ATe (anxiété élevée). Les items sont: Vertiges et états syncopales -1, asthénie -2, sensations de dyspnée -3, comportement respiratoire -4, troubles moteurs -5, tremblements -6, tétanie, hyperexcitabilité neuromusculaire -7, troubles cardiovasculaires -8, troubles digestifs -9, troubles de thermorégulation et transpirations -10, douleurs -11. Les résultats du test de comparaison non apparié montrent des différences significatives entre les groupes pour tous les items.

Le résultat du test de corrélation de Spearman a montré des corrélations positives entre les scores d'anxiété TRAIT et les scores des items du Profil végétatif pour les 50 sujets étudiés (tableau 3.17).

Items	Rho	p
Vertiges	0,6	<0,0001
Asthénie	0,59	<0,0001
Dyspnée	0,58	<0,0001
Comportement respiratoire	0,50	<0,001
Troubles moteurs	0,61	<0,0001
Tremblements	0,44	<0,01
Tétanie	0,60	<0,0001
Troubles cardiovasculaires	0,46	<0,001
Troubles digestifs	0,37	<0,01
Troubles de thermorégulation	0,4	<0,01
Douleurs	0,47	<0,001

Tableau n° 3.17 Corrélations de rangs des scores des items de Profil végétatif et des niveaux d'anxiété TRAIT pour 50 sujets (24 sujets sains et 26 sujets souffrant de trouble panique), Rho – coefficient de corrélation du test de Spearman, et p valeurs

Conclusions :

- Les sujets du groupe « TP » ont des scores plus élevés pour tous les items de l'inventaire Profil Végétatif.
- Il existe une corrélation significative entre le niveau d'anxiété TRAIT et les scores des symptômes des troubles végétatifs déterminés par le questionnaire Profil Végétatif

3.2.5.9 Symptômes provoqués par l'hyperventilation volontaire chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique

Le nombre (médianes et quartiles) de symptômes dus à l'hyperventilation volontaire sont représentées sur la figure 3.39a pour les 24 sujets sains du groupe « C » et 26 sujets du groupe « TP ». La proportion des sujets ayant des symptômes (SH) et des symptômes respiratoires (SHr) dus à l'hyperventilation dans les deux groupes est représentée sur la figure 3.39b. Le nombre de symptômes des troubles végétatifs dus à l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos (SH) est significativement plus élevé dans le groupe « TP » par rapport au groupe « C ». Le nombre de symptômes respiratoires (SHr) est également plus élevé dans le groupe « TP » (Figure 3.39a).

L'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos a provoqué des symptômes respiratoires chez six sujets (25%) du groupe « C » et chez dix huit sujets (69%) du groupe « TP » (Figure 3.39b).

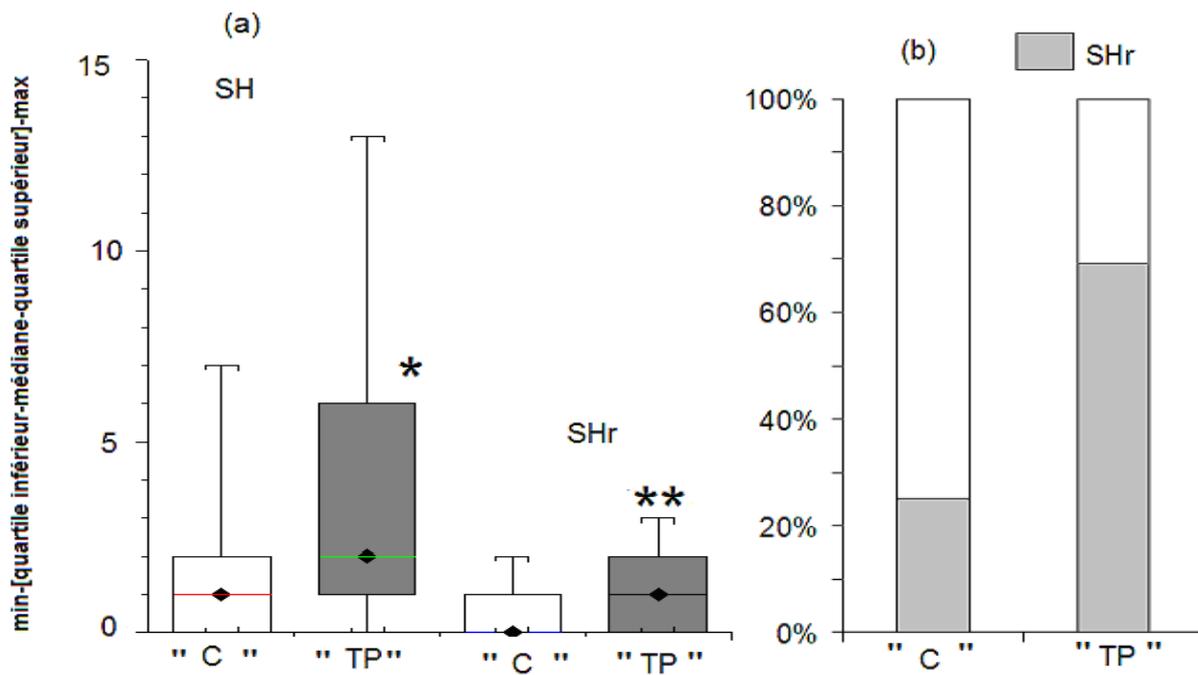


Figure 3.39 Symptômes dus à l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos chez les 24 sujets sains du groupe « C » et 26 malades souffrant de trouble panique « TP ». 3.39a : médianes, quartiles et valeurs extrêmes du nombre de symptômes (SH) et de symptômes respiratoires (SHr) produits par l'hyperventilation volontaire, les différences significatives sont représentées par * pour $p < 0,05$ et par ** pour $p < 0,01$ (test de comparaison non apparié). 3.39b : Proportion des sujets ayant des symptômes respiratoires (SHr) produits par l'hyperventilation volontaire dans les groupes « C » et « TP ».

3.2.5.10 Relation entre niveau d'anxiété TRAIT et symptômes dus à l'hyperventilation

Les nuages de points de la figure 3.40 a et b représentent respectivement, le nombre des symptômes (SH) et de symptômes respiratoires (SHr) produits par l'hyperventilation volontaire, en fonction des scores d'anxiété TRAIT pour 24 sujets sains et 26 sujets souffrant de trouble panique. Les médianes et quartiles de la figure 3.40c représentent les niveaux de symptômes produits par l'hyperventilation volontaire pour les 25 sujets avec $AT < 46$ (dont 4 sujets TP) du groupe ATnm et 25 sujets avec $AT \geq 46$ (dont 3 sains) du groupe ATe. Les résultats du test de comparaisons non apparié de Mann Whitney ont montré des valeurs significativement plus élevées des symptômes (SH) et respiratoire (SHr) produits par l'hyperventilation volontaire chez les sujets du groupe ATe (Figure 3.40c).

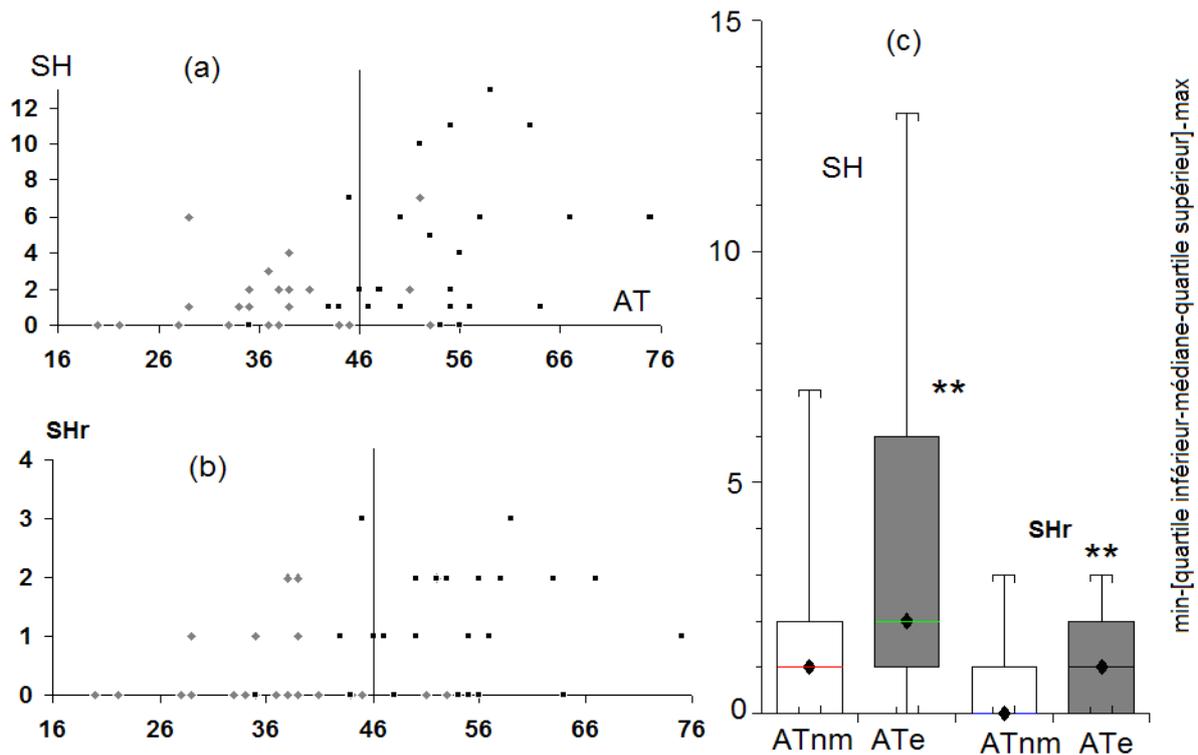


Figure 3. 40 Symptômes (SH) dus à l’hyperventilation volontaire en fonction des scores d’anxiété TRAIT (AT).

3.40a : nuage des points représentant les valeurs du nombre de symptômes dus à l’hyperventilation et réparties selon les valeurs de l’anxiété TRAIT

3.40b : nuage des points représentant les valeurs du nombre de symptômes respiratoires dus à l’hyperventilation en fonction des valeurs d’anxiété TRAIT.

3.40c : médianes, quartiles et valeurs extrêmes des groupes ATnm et ATe ; ** représente les différences significatives ($p < 0,01$) entre les groupes ATnm et ATe (test de Mann Whitney).

Conclusions :

- Les patients souffrant de trouble panique présentent plus de symptômes et de symptômes respiratoires, liés à l’hyperventilation volontaire que les sujets sains.
- Les sujets présentant une anxiété élevée ont plus de symptômes et de symptômes respiratoires, liés à l’hyperventilation volontaire que les sujets présentant une anxiété normale ou moyenne.

4 DISCUSSION

4.1 Pourquoi l'étude des effets d'hyperventilation volontaire ?

Les patients souffrant de trouble panique se plaignent fréquemment de problèmes respiratoires. Le rôle de l'hyperventilation dans le développement des attaques de paniques reste discutable. Actuellement, la plupart des chercheurs montrent que l'hyperventilation n'a pas un rôle étiologique important dans le développement de trouble panique, mais ils soutiennent l'importance de l'hyperventilation dans la genèse des symptômes et la perpétuation de l'anxiété. La présence possible d'une hyperventilation chez un patient atteint de trouble panique n'est pas en contradiction avec l'hypersensibilité du système centrale d'alarme de suffocation et l'interprétation catastrophique des symptômes fonctionnels associées au trouble panique.

Nous nous sommes intéressés au test d'hyperventilation volontaire bien que l'hyperventilation volontaire ne soit pas le stimulus paniquogène le plus efficace. En effet, l'inspiration d'une mixture gazeuse enrichie en CO₂ exerce une action spécifique sur le système centrale d'alarme de la suffocation et produit souvent des AP chez les sujets souffrant de trouble panique, les injections de lactate, de doxipram, yohimbine etc. ont de plus des effets paniquogènes. Il faut souligner que notre but n'était pas la provocation des vraies attaques de panique, nous avons donc souhaité appliquer une action stimulante légère pour observer les changements ventilatoires dans des conditions de diminution de la stimulation chimique et d'augmentation des influences supra-pontiques. L'objectif de la stimulation modérée était de cibler les structures anxiogènes et du contrôle végétatif ainsi que les interactions cardiaques et ventilatoires.

4.2 Méthodologie

4.2.1 Conditions expérimentales

Selon les protocoles expérimentaux, l'hyperventilation volontaire était précédée d'une période de repos de trois minutes (protocole n°1 et n°2 et n°3) ou de cinq minutes (protocoles n°4 et n°5). Les protocoles n°1 et 2 ainsi que n°4 et 5 ont été effectués à la suite et toujours dans le même ordre. Il est à noter que seulement onze sujets (protocole n°5) sur vingt-quatre (protocole n°4) ont souhaité poursuivre l'enregistrement. La raison est due au fait que les sujets ne disposaient pas de disponibilité suffisante pour continuer l'enregistrement.

Les enregistrements se sont déroulés dans un environnement calme et sans bruits avec des sujets éveillés en position semi-allongée (sans activité motrice), ce qui devait favoriser un état de détente et de relâchement favorisant un état ventilatoire stable. Cependant, il est tout de même difficile de supprimer complètement les influences comportementales sur le mode ventilatoire en état d'éveil comme l'influence des pensées et des émotions.

Shea et coll. (1987) ont montré que la stimulation visuelle a un effet sur la ventilation, par exemple l'ouverture des yeux augmente en moyenne de 6% la ventilation. Cependant, l'absence de stimulation sensorielle visuelle et auditive produit en quelques minutes les signes d'endormissement. Afin de travailler en état d'éveil, nous avons donc demandé aux sujets de garder les yeux ouverts pendant la durée de l'enregistrement afin d'éviter l'endormissement.

Les périodes d'enregistrement au cours des hyperventilations volontaires à la fréquence de repos (protocole n°1) et à la fréquence de 20 cycles ventilatoires par minute (protocole n°2), sont aussi considérées comme des périodes stables. Chaque fréquence ventilatoire était imposée par un signal sonore indiquant le début de chaque inspiration. L'intensité de l'hyperventilation était dirigée par l'examineur en suivant les indices de $F_{ET}CO_2$ pour les protocoles n°1, n°2 et n°3 et en suivant la courbe de volume pour les protocoles n°4 et n°5. S'il était nécessaire, l'examineur demandait au sujet d'augmenter ou de diminuer le volume courant. Certains sujets ont trouvé la manœuvre un peu stressante, d'autres ont eu du mal à suivre le régime ventilatoire imposé par les protocoles, surtout chez les patients souffrant de trouble panique. Les symptômes produits par l'hyperventilation, pouvaient aussi gêner les sujets pour suivre avec exactitude le protocole. Afin d'éviter l'effet stressant des éventuels symptômes survenant au cours de l'hyperventilation, les sujets avaient été informés des sensations possibles et du fait qu'ils pouvaient arrêter l'enregistrement à tout moment. Nous avons aussi veillé à ce que les sujets restent immobiles d'autant que les mouvements des membres pouvaient bruite le signal d'électrocardiographie (enregistré en dérivation II). Pour le protocole n°1, les sujets devaient augmenter leurs volumes courants afin de diminuer la $F_{ET}CO_2$ de 1 % par rapport à leurs valeurs de repos et de maintenir ce niveau de $F_{ET}CO_2$. Les sujets ont diminué la $F_{ET}CO_2$ de $5,12 \pm 0,53\%$ au repos à $4,03 \pm 0,47\%$ au cours de l'hyperventilation à la fréquence de repos. Pour le protocole n° 2, les valeurs de $F_{ET}CO_2$ ont diminué de $4,93 \pm 0,5\%$ à $3,84 \pm 0,44\%$ lors l'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute. Les protocoles n°1 et 2 ont donc été bien suivis par l'ensemble des sujets.

4.2.2 Instrumentations et analyse des données

Pneumotachographe

Pour enregistrer le débit ventilatoire nous avons appliqué le masque facial, car l'embout buccal devient désagréable pour les enregistrements de longue durée. Le masque facial augmente le niveau de ventilation en augmentant les volumes courants et en diminuant la fréquence ventilatoire (Gilbert et coll., 1972 ; Ashkanasi et coll., 1980). Ces effets sont liés à l'addition de l'espace mort du masque, mais les effets comportementaux ne sont pas exclus.

L'enregistrement du débit ventilatoire a été fait avec le pneumotachographe Fleisch monté sur un masque. L'espace mort de l'ensemble masque et pneumotachographe est d'environ 70 ml pour celui utilisé pour les enregistrements en France et de 140 ml pour ceux effectués en Moldavie. Pour chaque sujet le même matériel a été utilisé tout au long du test d'hyperventilation volontaire avec un temps d'adaptation laissé avant le début de l'enregistrement.

Capnographe

Le capnographe (Gambro Engstrom, Engstrom Eliza/Suède) a permis de mesurer la teneur en CO₂ contenu dans l'air inspiré et expiré. Les valeurs F_{ET}CO₂ ou P_{ET}CO₂ reflètent la PaCO₂ et ont l'avantage d'être non invasifs contrairement aux prélèvements de sang qui, en plus d'être invasifs, peuvent avoir un effet stressant et changer les données ventilatoires et le rythme cardiaque.

Pléthysmographie respiratoire à variation d'inductance

Pour enregistrer les changements des surfaces de sections du thorax et l'abdomen et pour obtenir des mesures reproductibles nous avons utilisé un gilet, mis au point pour le Visuresp (Blanc-Gras, 1933, Estève 1993). Le gilet est fabriqué dans un tissu extensible seulement dans le sens de la largeur, sur lequel sont cousues les spires du capteur. Le gilet permet de maintenir les capteurs fixes au niveau du thorax et d'abdomen et permet d'éviter leur déplacement, contrairement aux bandes qui peuvent se déplacer. Il existe plusieurs tailles standard de gilet afin de faire un choix adapté en fonction de la morphologie du sujet. Afin d'obtenir des signaux qualitatifs, le gilet doit être plaqué sur le torse du sujet sans pour autant gêner les mouvements du thorax et de l'abdomen. Il a été montré (Blanc-Gras, 1933,

Estève 1993) que l'étalonnage d'un gilet étaient reproductible pour des enregistrements répétées pour un sujet avec un habillement et une posture donnée. Même si les bandes, peuvent être ajustées au niveau du thorax et l'abdomen, le gilet impose une distance fixe entre les spires du thorax et l'abdomen pour une taille donnée, ce qui rend les mesures reproductibles sur un sujet avec le même sujet.

4.2.3 Reconstruction du débit à partir des signaux du thorax et de l'abdomen

Nous avons obtenu un débit reconstitué partir des signaux du thorax et d'abdomen mesurés par plethysmographie respiratoire à variation d'inductance avec un filtre individuel élaborée dans le laboratoire (Calabrese P. et coll. 2007). Sur le signal reconstruit, nous avons appliqué un filtre calculé à partir des signaux de débit ventilatoire (pneumotachographie) et les signaux du thorax et de l'abdomen (PIR) sur une courte période (d'environ 15 cycles ventilatoires). L'application d'un filtre calculée sur une courte période de repos (15 cycles) sur la totalité de la même période de repos, sur la deuxième période de repos (REP20), sur les deux régimes d'hyperventilation (HV et HV20) et sur les périodes de récupération (REC et REC20) montre une forte concordance entre les signaux débits issus du pneumotachographe et du PIR. Nous avons donc montré que, dans de bonne condition, on peut mesurer avec le PIR un débit ventilatoire proche celui mesuré par un pneumotachographe pendant l'hyperventilation volontaire. En effet, le facteur limitant l'utilisation de cette méthode est la qualité du signal du pléthysmographe. Il faut donc veiller lors de l'acquisition du signal à enregistrer un signal peu bruité en adaptant au mieux la taille du gilet par exemple.

4.2.4 Traitement de l'Arythmie Sinusale d'origine Respiratoire (ASR)

Le fait que l'activité vagale détermine l'ASR dans les conditions de repos est montré par la diminution de la puissance du spectre des hautes fréquences (HF) dans les conditions de l'inhibition des récepteurs cholinergiques. (Akselrod et coll., 1981 ; Malliani et coll., 1991), néanmoins l'application de l'analyse spectrale comme indice du tonus des neurones cardio-vagaux n'est pas largement acceptée. L'augmentation de la durée du cycle ventilatoire et du volume courant augmentent les variations des périodes cardiaques d'origine respiratoire. Ces variables ventilatoires peuvent exercer une influence indépendante (Hirsch et Bishop, 1981), une ventilation profonde à fréquence plus basse, augmente plus fortement l'ASR par rapport à une ventilation plus rapide à même niveau de volumes courants. Selon certains auteurs (Kollai

et Mizsei, 1990 ; Grossman et coll., 1991 ; Ritz et Dahme, 2006) ce phénomène n'est pas produit par le control vagal. Certaines solutions sont proposées afin d'éviter les influences du mode ventilatoire sur les valeurs d'ASR comme indice des influences toniques vagales (Grossman et coll. 2007, 1991, 1990, Wilhelm et coll. 2004) : de garder la même fréquence ventilatoire pendant les conditions différentes expérimentales, de tenir compte des valeurs de la $P_{ET}CO_2$; de faire un entraînement préalable pour que le sujet s'accoutume au protocole expérimental, de calculer les valeurs de l'ASR rapportée au volume courant (Berger et coll. 1989; Grossman et coll. 2007, 2004, 1991; Wilhelm et coll., 2004). Pour le protocole n°1 et 4, la fréquence d'hyperventilation volontaire est imposée au sujet pour qu'il respire à la même fréquence que celle du repos afin d'enlever l'influence de la fréquence ventilatoire sur l'ASR. Notre objectif était de mettre en évidence l'effet d'une augmentation de volume courant et d'une hypocapnie modérée sur les influences sympathiques et parasympathiques. L'autre intérêt était de voir les variations de ces influences du contrôle du rythme cardiaque pendant une autre fréquence ventilatoire – 20 cycles par minute (protocoles n°2 et n°5). Cette fréquence dépassait la fréquence de repos pour la plupart des sujets. Afin de tenir compte des variations de $PaCO_2$ nous avons orienté la manœuvre pour ne pas dépasser une diminution de plus de 1 % de $F_{ET}CO_2$ par rapport au repos (protocoles n°1 et n°2).

Afin de pouvoir les comparer, les composantes du spectre de puissance de la période cardiaque dans les différentes bandes de fréquence (LF (Low Frequency) comprises entre 0,04 et 0,15 Hz ; HF (High Frequency) comprises entre 0,15 et 0,40 Hz, RCF (Respiratory Centred Frequency) comprenant les fréquences centrées sur la fréquence ventilatoire, soit entre 0,9 et 1,1 fois la fréquence ventilatoire en Hz.) ont été normalisées par la puissance totale du spectre auquel on a soustrait les VLF (« Very Low Frequency » <0,04 Hz). Le nuage de points de la figure n°4.1 représente les composantes basses fréquences normalisées du spectre de la période cardiaque (LFn) en fonction de la fréquence ventilatoire des 25 sujets enregistrés selon le protocole n°1 pendant la période de repos. Les valeurs de LFn des sujets (4) ayant respiré à une fréquence inférieure à 9 cycles par minute soit 0,15 Hz, sont plus élevées que celles des autres sujets. De plus, cette augmentation de LFn s'accompagne d'une diminution de HFn (Figure 4,2), ce qui est expliqué par un déplacement vers des fréquences plus faibles de la composante spectrale liée aux variations de la ventilation. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Brown et col (1993) qui montrent que les paramètres, fréquence ventilatoire et volume courant, influencent les composantes spectrales LF et HF. Le calcul de RCFn, centrée sur la valeur de la fréquence ventilatoire du sujet semble apporter une solution à ce problème. En effet, la figure n°4.2 montre une corrélation positive entre les valeurs des

composantes HFn et RCFn pour les fréquences 9-24 cycles par minute, tandis que pour les 4 sujets respirant à des fréquences inférieures à 0,15Hz, la relation n'a pas le même sens.

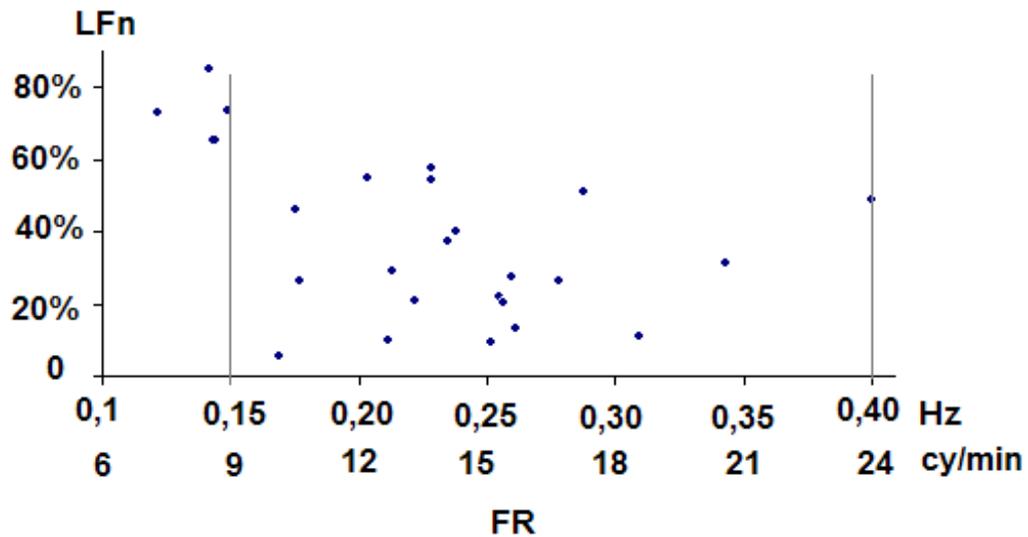


Figure 4.1 Relation entre les basses fréquences normalisées (LFn) et les fréquences ventilatoires (FR) calculées sur la période de repos pour les 25 sujets enregistrés selon le protocole n°1

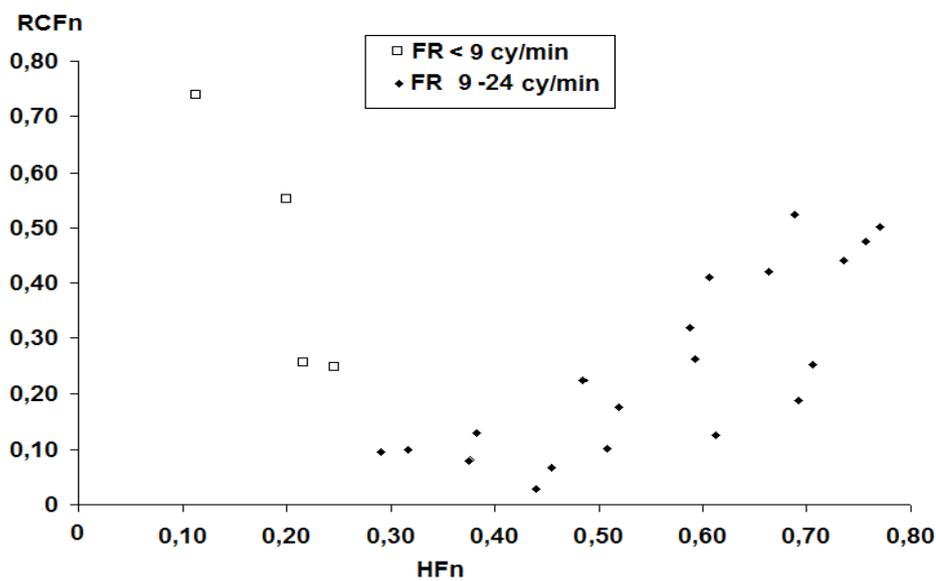


Figure 4.2 Relation entre les variables HFn et RCFn pour les 25 sujets enregistrés selon le protocole n°1. Pour les 21 sujets qui ont respiré à une fréquence ventilatoire supérieure à 9 cy/min (●) une corrélation linéaire à été établie avec l'équation $RCFn = 1,064974 * HFn - 0,267393$; Coefficient de corrélation (r) = 0,85
 $t = 7,05$ (19 degrés de liberté) $p < 0,0001$

4.3 Effets des tests d'hyperventilation volontaire sur la ventilation

4.3.1 Personnalité ventilatoire

4.3.1.1 Personnalité ventilatoire pour les protocoles n°1 & 2

Au repos

La similarité des formes du cycle ventilatoire -ASTERS et des TRIADS des périodes de repos des protocoles n°1 et 2 (REP20/REP) sont en accord avec les résultats sur l'individualité ventilatoire dans les conditions de repos (Benchetrit et coll., 1989).

Au repos, l'activité de neurones bulbaires et pontiques constituant le réseau du générateur central du pattern respiratoire (Smith et coll., 2009 ; Rybak et coll., 2007), ainsi que les stimulations capniques modérées déterminent l'activité des motoneurones inspiratoires spinales (figure 4.3) et donc le recrutement des muscles respiratoires à l'origine de la génération du débit ventilatoire instantané.

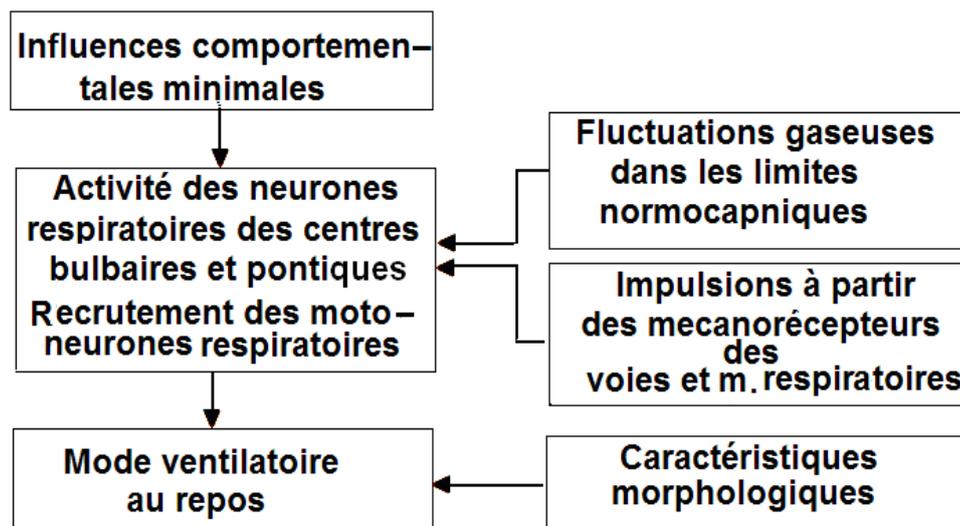


Figure n°4.3 Facteurs déterminant le mode ventilatoire individuel pendant le repos

La persistance de l'individualité ventilatoire établie au cours du stade IV du sommeil profond, suggère qu'il existe des différences individuelles dans la génération du rythme ventilatoire en absence d'influence prosencéphale sur la ventilation (Shea et coll., 1990). Les particularités morphologiques du sujet (masse corporelle et taille) déterminent les dimensions des voies aériennes et retentissent sur les triplets V_t , T_i , T_e (TRIAD). Toutefois, les volumes ventilatoires ne jouent pas un rôle déterminant pour la forme du cycle ventilatoire (Benchetrit et coll., 1987 ; 1989).

Pendant l'hyperventilation volontaire

Eisele et coll. (1992) ont montré que l'exercice et l'hypoxie avaient des effets différents sur l'individualité ventilatoire en étudiant la forme des débits ventilatoires : l'exercice la modifie (comparaison entre repos et exercice au niveau de la mer - augmentation de 295% de la ventilation - et en altitude - augmentation de 375%) alors que l'hypoxie ne semble pas la modifier aussi bien au repos qu'à l'exercice (comparaison entre le niveau de la mer et l'altitude au repos - augmentation de 16% de la ventilation et à l'exercice - augmentation de 40% de la ventilation).

Les formes des cycles ventilatoires et les triplets (V_t , T_i , T_e) à l'hyperventilation à la fréquence de repos (HV) ainsi qu'à l'hyperventilation à une fréquence de 20 cycles par minute, sont conservés chez un même sujet à environ un an d'intervalle. Ces résultats montrent l'existence de l'individualité ventilatoire au repos (comme déjà montré par Benchetrit et coll. (1989)) mais semblent aussi prouver l'existence d'une individualité au cours de l'hyperventilation. Les formes des cycles ventilatoires sont modifiées entre le repos et les deux formes d'hyperventilation volontaire (HV et HV20). Le mode ventilatoire adopté par les sujets lors des périodes d'hyperventilation (HV et HV20) engendrent des modifications de la forme du cycle ventilatoire en comparaison avec celle du repos. La "signature ventilatoire" au repos d'un sujet ne semble donc pas être reproduite au cours de l'hyperventilation volontaire. On peut émettre l'hypothèse que les influences cortico-spinales directes ainsi que l'activité des neurones du groupe ventral externe excitent les motoneurones spinaux (inspiratoires et expiratoires) et déterminent un autre pattern d'activité des muscles respiratoires (figure n°4.4) pendant l'hyperventilation volontaire. On peut faire l'hypothèse que la génération d'un "nouveau" pattern ventilatoire au cours de l'hyperventilation, différent de celui du repos, peut être expliqué en partie par les influences volontaires.

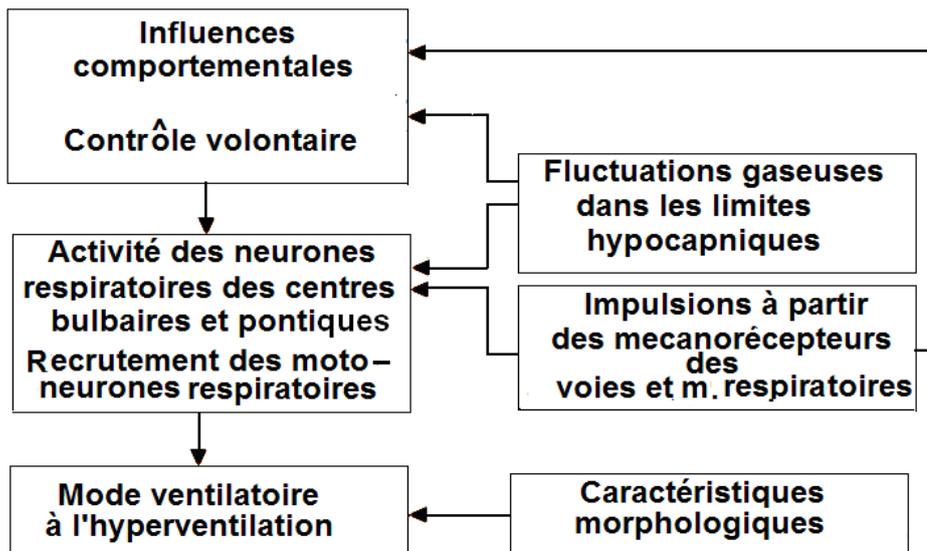


Figure n°4.4 Facteurs déterminant le mode ventilatoire individuel pendant l'hyperventilation volontaire

Une activité neuronale significative de certaines régions du cortex et des structures sous corticales a été associée à une hyperventilation volontaire isocapnique (McKay et coll., 2003). En effet, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a mis en évidence une activité accrue dans : la partie supéro-latérale de l'aire motrice primaire et la région adjacente du cortex somato-sensoriel, les aires des lobes pariétal et temporal, la partie antérieure du gyrus cingulaire, le thalamus, les ganglions de la base (globus pallidus et noyau caudé) et quelques régions du cervelet.

Les protocoles expérimentaux de notre étude (n°1, 2, 3) incluent le rétrocontrôle du régime d'hyperventilation puisque l'affichage des valeurs instantanées des $F_{ET}CO_2$ et fréquence ventilatoire (toutes les 30 secondes sur la face avant du capnographe) permettait à l'expérimentateur de guider le sujet tout au long de l'enregistrement afin de suivre le protocole de façon optimale.

Les structures anxiogènes et celles du contrôle végétatif sur segmentaire peuvent aussi augmenter ces influences sur la ventilation pendant l'hyperventilation. La diminution de la stimulation chimique des centres respiratoires est un autre facteur qui peut changer l'activité des centres bulbaires et pontiques. Il ne faut pas oublier les impulsions des récepteurs des voies aériennes pulmonaires et des muscles respiratoires dans les conditions de débit et volumes ventilatoires augmentés.

Les neurones moteurs respiratoires spinaux reçoivent les impulsions des neurones respiratoires bulbaires par les voies bulbo-spinales, par les voies cortico-spinales à partir des aires corticales du contrôle ventilatoire volontaire, par les voies extrapyramidales à partir des

autres structures cérébrales impliqués dans le contrôle moteur et aussi à partir des récepteurs des muscles respiratoires. L'intégration finale des nombreuses influences se produit au niveau des motoneurones α respiratoires, en constituant le pattern des impulsions efférentes vers les muscles respiratoires. Il est probable que la complexité de ces facteurs détermine le pattern ventilatoire individuel pendant l'hyperventilation volontaire, qui reflète l'activité des structures cérébrales et spinales du contrôle de la ventilation dans de nouvelles conditions : métaboliques (hypocapnie et alcalose respiratoire), morphologiques – dimensions des voies aériennes. Les variations de débit en cours de cycle ventilatoire (la forme du cycle) pourrait dans le cas de cette hypothèse refléter un nouveau pattern ventilatoire nécessaire pour accomplir la tâche motrice volontaire de maintenir la fréquence ventilatoire imposée.

4.3.1.2 Personnalité ventilatoire pour les protocoles n°4 & 5

Les résultats du test de similarité montre : des ASTERS et TRIADS similaires entre les périodes de repos REP20/REP, seuls des ASTERS similaires entre les périodes d'hyperventilation HV20/HV. Nous pouvons conclure que la forme du cycle ventilatoire est conservée au cours de l'hyperventilation volontaire (à la fréquence de repos et à 20 cycles/minute).

L'hyperventilation à la fréquence de repos ainsi que l'hyperventilation à la fréquence de 20 cycles par minute (protocoles n°4 et n°5) ont engendré des changements de la forme de cycle ventilatoire (ASTER) et du triplet V_t , T_i et T_e (TRIAD) dans les deux groupes « C » et « TP » par rapport au repos et aux différentes périodes de récupération. Les résultats du test montrent une similarité de la forme du cycle et des TRIADS entre les périodes de repos et de récupération et ce pour les deux protocoles (REC3m, REC6m, REC9m, REC20_3m, REC20_6m, REC20_9m).

4.3.2 Caractéristiques ventilatoires pendant la récupération après l'hyperventilation volontaire chez les sujets sains (protocoles 1 & 2)

Pendant les trois périodes de récupération, les valeurs de $F_{ET}CO_2$ ont significativement augmenté par rapport à celles de la période d'hyperventilation volontaire, et diminué par rapport à celles de la période de repos. Les changements des durées ventilatoires observés lors des périodes de récupération peuvent peut-être être expliqués par une diminution de la stimulation capnique au niveau des centres ventilatoires. L'augmentation significative des coefficients de variations de toutes les variables ventilatoires (sauf $F_{ET}CO_2$) observée pendant

les périodes de récupération (très marquée pendant REC3m) par rapport au repos, peut être expliquée par l'hypocapnie. En effet, certains auteurs (Corfield et coll. ; 1995b, Fiamma et coll. ; 2007) ont décrit qu'une hypocapnie entraînait une augmentation de la variabilité des variables ventilatoires alors qu'une hypercapnie engendrait une diminution de la variabilité.

Pendant les dernières trois minutes de la récupération (REC9m), nous avons observé une augmentation simultanée de la ventilation minute et de $F_{ET}CO_2$ par rapport aux deux premières périodes de récupération (REC3m et REC6m), ce qui reflète une augmentation de la stimulation capnique au niveau des centres respiratoires. Pendant la période REC9m les valeurs de $F_{ET}CO_2$ ($4,91 \pm 0,54\%$) s'approchent des valeurs normales.

La récupération après l'hyperventilation volontaire à 20 cycles ventilatoires par minute diffère légèrement de la récupération après l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos : les volumes courants de la première période de récupération n'ont pas diminué significativement par rapport au repos, à cause d'hyperpnée post-hyperventilatoire plus importante. L'hyperpnée post-hyperventilatoire se développe après l'arrêt de l'hyperventilation volontaire et ne se développe pas après l'hyperventilation mécanique (Corfield et coll., 1995b). Cependant, les indices de temps T_{tot} , T_i/T_{tot} , la ventilation minute et le débit moyen inspiratoire ont été rétabli au cours de la dernière période de récupération .

4.3.3 Caractéristiques ventilatoires chez les sujets souffrant de trouble panique

Wilhelm et coll. (2001) ont décrit qu'après l'hyperventilation, les symptômes et variables physiologiques revenaient plus lentement à leur niveau initial (repos) chez les patients souffrant de trouble panique que chez les patients ayant une phobie sociale et chez les sujets sains. Leur protocole se composait d'une période de repos (trois minutes), de six périodes d'alternance entre hyperventilation (une minute) et repos (une minute) et de trois minutes d'hyperventilation avec une période de récupération de dix minutes. La fréquence ventilatoire de l'hyperventilation était de 18 cycles par minute et la $P_{ET}CO_2$ était maintenu à 20 mm Hg. Pendant la récupération, les valeurs plus basses de $P_{ET}CO_2$ ont été associées à la présence de soupirs fréquents chez les sujets souffrant de trouble panique. Beumer et Hardonc (1980) ont aussi observé un retour aux valeurs initiales de $P_{ET}CO_2$ plus long chez les sujets anxieux (ayant le Syndrome d'Hyperventilation) après une hyperventilation de 3 min à 72 cycles par minute s'accompagnant d'une diminution de $P_{ET}CO_2$ à 0,8 kPa.

L'objectif de notre travail était d'étudier les variables ventilatoires « classiques », la forme du cycle ventilatoire et le triplet V_t , T_i et T_e pendant un test d'hyperventilation volontaire (protocoles n°4 et n°5) chez les sujets souffrant de trouble panique et les sujets sains, constituant le groupe contrôle. Afin d'éviter le développement d'attaques de panique et de symptômes de tétanie chez les patients, nous avons choisi d'appliquer des régimes d'hyperventilation plus légers que ceux appliqués par certains auteurs (par exemple, Beumer et Hardonc ; 1980, cités précédemment).

4.3.3.1 Hyperventilation volontaire

Pour le protocole n°4, la période d'hyperventilation volontaire était imposée à la fréquence ventilatoire de repos avec une augmentation d'environ deux fois le volume courant par rapport au repos, alors que pour le protocole n°5, la période d'hyperventilation volontaire était imposée à la fréquence ventilatoire de 20 cycles par minute. Les sujets sains ont réussi à respecter les conditions des deux protocoles, contrairement aux patients qui n'ont pas respecté les deux protocoles en ne réussissant pas à reproduire les fréquences ventilatoires de repos et de 20 cycles par minute imposées par le signal sonore. Nous pensons que cette différence est due aux symptômes produits par l'hyperventilation, comme la sensation de dyspnée et l'inconfort ventilatoire dans le groupe des patients.

Par contre, les valeurs de ventilation alvéolaire pendant l'hyperventilation à la fréquence de repos et à la fréquence de 20 cycles par minute, ne diffèrent pas entre les deux groupes. En effet, pendant l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos, la ventilation alvéolaire est passée de $2,57 \pm 0,53$ à $6,30 \pm 2,0$ l.min/m² pour les sujets sains et de $2,79 \pm 0,89$ à $6,11 \pm 2,11$ l.min/m² pour le groupe TP. Pendant l'hyperventilation à 20 cycles par minute les variations de la ventilation alvéolaire sont de $2,67 \pm 0,43$ à $7,89 \pm 1,65$ l.min/m² pour le groupe contrôle et $2,98 \pm 0,87$ à $7,42 \pm 3,35$ l.min/m² pour les patients.

4.3.3.2 Récupération après l'hyperventilation volontaire

Récupération après l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos :

Les valeurs des variables ventilatoires : V_t/T_i , V_e , V_a ainsi que les coefficients de variation des variables par rapport au repos dV_t , dV_t/T_i et dV_a sont significativement plus élevées chez les sujets «TP» par rapport au « C » au cours des trois premières minutes de la récupération. Les influences du pont exercent une stimulation des neurones respiratoires et une ventilation plus élevée chez les sujets souffrant de trouble panique. L'absence ou la

diminution de cette stimulation « non métabolique » en conditions d'hypocapnie et d'alcalose, implique une ventilation plus basse au début de la récupération chez les sujets sains. L'hyperpnée présente chez les patients TP après l'hyperventilation peut aussi augmenter la ventilation pendant la période REC3m.

Nous pensons que la dynamique des variables ventilatoires au cours de la récupération chez les patients, peut être expliquée par l'augmentation progressive de la stimulation chimique des centres respiratoires et par les interactions entre les mécanismes métabolique - chimique et les influences comportementales, non métaboliques du contrôle ventilatoire.

Chez les patients TP, le débit inspiratoire moyen V_t/T_i (quantifiant l'intensité de la commande ventilatoire) mesuré au cours des périodes de récupération, ne diffère pas de celui mesuré au cours de la période de repos, tandis que pour le groupe « C » cette variable, significativement plus basse qu'au repos, au début de la récupération, augmente pour atteindre la valeur de repos au cours de la période entre 3 et 6 minutes de récupération. Les variables T_e et T_i diminuent progressivement et simultanément au cours de la récupération et le rapport T_i/T_{tot} ne change pas significativement pendant les périodes du test THV dans les deux groupes. Lors de la période REC9m, T_{tot} et V_t significativement plus faibles qu'au repos pour les deux groupes, assurent une ventilation alvéolaire comparable à celle du repos. Les sujets sains et les patients TP montrent donc une ventilation équivalente à celle du repos entre la septième et neuvième minute de la période de récupération. Une différence nette est observée entre les deux groupes : pendant les trois premières minutes de récupération, les patients hypoventilent moins que les sujets sains ; entre la septième et neuvième minute de récupération, le temps d'expiration (T_e) est plus court chez les patients TP que chez les sujets sains. Ceci tend donc à démontrer une stratégie d'adaptation différente chez les patients TP au cours des trois premières minutes de la période de récupération post-hyperventilatoire. Les moyens techniques disponibles pour ce protocole ne nous ont pas permis de mesurer les valeurs de capnie au cours des enregistrements. Wilhelm et coll. (2001) ont comparé les valeurs des variables ventilatoires au cours du repos, différentes périodes d'hyperventilation volontaires et la récupération et ont observé que les patients TP récupèrent moins vite que les patients ayant une phobie sociale et les sujets sains.

Récupération après l'arrêt d'hyperventilation volontaire à la fréquence 20 cycles par minute :

La durée du cycle ventilatoire T_{tot} est plus longue chez les patients TP que chez les sujets sains pour la période d'hyperventilation (HV20), ce qui confirme que les patients n'ont

pas réussi à suivre la fréquence ventilatoire imposée à 20 cycles par minute. Au cours de la période REC20_3m, les valeurs des variables V_t , V_t/T_i , V_e , V_a en $l \cdot \text{min}^{-1}$, V_a rapportée à la surface corporelle ainsi que dV_a sont significativement plus élevées chez les patients TP que chez les sujets sains.

Ces résultats peuvent suggérer qu'après une HV, les mécanismes de contrôle ventilatoire des patients souffrant de trouble panique sont différents des sujets sains ce qui se traduit par le maintien d'une ventilation élevée au début de la récupération (trois premières minutes) après l'hyperventilation volontaire.

4.4 Variabilité du rythme cardiaque et pression artérielle au cours des tests d'hyperventilation volontaire

4.4.1 Chez les sujets sains (protocoles 1 & 2)

4.4.1.1 Pendant les périodes d'hyperventilation

Au cours de l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos (protocole n°1), la période cardiaque a diminué significativement, mais a augmenté sa variabilité (coefficients de variation de la période cardiaque). Les composantes spectrales de la période cardiaque des bandes HF et RCF ont augmenté alors que les composantes LF et le rapport LF/HF ont diminué par rapport au repos.

L'augmentation des composantes spectrales HF et RCF traduit une augmentation de l'ASR. Il est fort probable qu'une partie de cette augmentation de l'ASR soit due à l'augmentation des volumes courants pendant l'HV, puisque c'est ce qui était demandé aux sujets (protocole n°1). Les sujets ayant suivi un signal sonore d'une fréquence équivalente à celle de leur propre fréquence ventilatoire de repos, nous pouvons donc exclure l'influence de la fréquence ventilatoire sur les variations d'ASR observées. La pression artérielle, n'ayant pas été modifiée durant l'HV volontaire, n'est pas à l'origine des variations d'ASR. On peut émettre l'hypothèse d'une modulation du contrôle volontaire de la ventilation via les voies cortico-bulbaires et par l'activation des récepteurs d'étirement des voies aériennes pulmonaires par les volumes ventilatoires augmentés.

Sasano et coll., 2001 ont montré que l'amplitude de l'ASR augmentait progressivement avec la $P_{ET}CO_2$. Les auteurs concluent donc que, comme le volume courant et la fréquence ventilatoire étaient constants durant l'enregistrement, une augmentation de CO_2 engendre une augmentation d'amplitude de l'ASR, probablement par un effet sur les mécanismes bulbaires

généralisant l'ASR. L'hypocapnie générée pendant l'HV volontaire peut donc être également une explication à la diminution de l'ASR durant cette période.

La fréquence cardiaque moyenne a augmenté entre les périodes REP et HV de 64,5 à 73,15 battements/min. La pression artérielle moyenne n'a pas varié significativement pendant la troisième minute d'hyperventilation et l'index végétatif de Kerdo a augmenté surtout grâce à une augmentation modérée de la fréquence cardiaque car la pression diastolique n'a pas varié significativement. Ces résultats laissent supposer une activation sympathique assez modérée sur l'activité cardiaque. Il est de plus difficile de déduire une augmentation de l'activité vagale au cours de l'HV du fait des modifications d'autres facteurs évoqués précédemment (augmentation du volume courant, diminution de $F_{ET}CO_2$ notamment).

Au cours de l'hyperventilation volontaire à la fréquence de 20 cycles ventilatoires par minute (protocole n°2), la fréquence cardiaque a augmenté significativement, sans modifications significatives des coefficients de variations par rapport à la période de repos (REP20).

Les valeurs des composantes spectrales normalisées RCF et HF_n sont significativement moins élevées au cours de la période d'HV à la fréquence de 20 cycles par minute qu'au cours de la période d'HV à la fréquence de repos, avec augmentation de la période cardiaque moyenne pendant la période HV20. Les volumes ventilatoires plus faibles et la fréquence ventilatoire plus élevée imposée pendant la période d'HV au cours du protocole n°2 par rapport au n°1, peuvent générer une diminution de l'activité vagale dynamique couplée avec la phase du cycle ventilatoire.

4.4.1.2 Pendant les périodes de récupération après l'hyperventilation

La récupération après l'HV : L'arrêt de l'hyperventilation change les composantes centrales et périphériques du mécanisme de l'ASR. Le contrôle ventilatoire est maintenu par l'activité automatique d'un réseau des neurones respiratoires bulbopontiques. La diminution de la stimulation chimique (hypocapnie), diminue l'activité de ces neurones en diminuant aussi les influences sur les neurones cardio-vagaux. L'augmentation des périodes cardiaques par rapport à la période d'hyperventilation lors de la récupération reflète une diminution des influences stimulatrices sympathiques produite par le réflexe Bainbridge et des effets directs de l'étirement de l'oreillette droite sur le pacemaker cardiaque. L'augmentation des coefficients de variation et de la puissance totale du spectre au début de la récupération par

rapport au repos, ne semble pas refléter les oscillations du rythme cardiaque d'origine respiratoire, car les valeurs HFn et RCF de la période REC3m ont diminuées et le rapport LF/HF augmenté en comparaison avec les valeurs de repos. Les valeurs de pression artérielle sont modifiées lors la troisième minute de la récupération : la pression systolique diminue et la pression diastolique augmente, donc la pression différentielle diminue par rapport aux valeurs de repos. Ces modifications peuvent être dues à une vasoconstriction systémique induite par l'action directe de l'hypocapnie sur les muscles lisses vasculaires (Laffey et Kavanagh, 2002 ; Richardson et coll., 1972).

Les valeurs plus faibles de volume courant et de $F_{ET}CO_2$ peuvent être à l'origine de la diminution l'ASR observé au début de la récupération par rapport au repos et l'hyperventilation. La $F_{ET}CO_2$ et l'ASR ont augmentées pour atteindre les valeurs de repos au cours des périodes suivantes de la récupération. On suppose que la stimulation capnique augmente les influences modulatrices du groupe inspiratoire dorsal sur les neurones cardio-vagaux, ce qui provoque une augmentation de l'ASR à la fin de la récupération par rapport au début. Les valeurs de volume courant et de $F_{ET}CO_2$ sont plus faibles lors des périodes REC6m et REC9m par rapport au repos, comme déjà observé par certains auteurs qui ont mesuré une pression de CO_2 en fin d'expiration ($P_{ET}CO_2$) au cours de la récupération, légèrement inférieure à celle du repos (Osborne et coll., 1997 ; Gardner, 1996). Les valeurs de la période cardiaque moyenne des périodes de récupération ne diffèrent pas de celles de repos, donc nous ne pouvons donc déduire des modifications des activités vagale (diminution) et sympathique (augmentation) sur le rythme cardiaque au début de la récupération par rapport au repos, avec une tendance à un retour vers les valeurs de repos à la fin de la période de récupération.

La récupération après l'HV20 : Au cours des périodes de récupération, les composantes LF et le rapport LF/HF sont augmentées pour toutes les périodes par rapport à l'HV et pour REC20_3m et REC20_6m par rapport au repos, alors que RCF et HF sont diminués par rapport à l'HV et au repos pour toutes les périodes de récupération, ce qui indique une diminution de l'arythmie sinusale d'origine respiratoire et probablement de l'activité vagale. L'hypocapnie observée pendant les périodes de récupération peut être à l'origine de cette diminution d'ASR. L'augmentation des pressions diastolique et moyenne par rapport aux valeurs de repos peut être due à une vasoconstriction produite par l'hypocapnie.

4.4.2 Au cours des enregistrements répétés

L'enregistrement des deux tests THV et THV20 (protocoles n°1 et n°2) a été reproduit chez certains sujets à environ un an d'intervalle. Les comparaisons appariées des périodes de repos REP1 vs REP2 et REP20_1 vs REP20_2 ont montré des augmentations des périodes cardiaques lors du deuxième enregistrement. Nous pouvons expliquer ces modifications par le fait que le second enregistrement aurait eu un effet moins stressant que le premier. Seulement, les trois périodes de récupération après l'hyperventilation à la fréquence de repos montrent des périodes cardiaques significativement plus élevées par rapport au premier enregistrement. Alors qu'il n'y a pas de différences entre les deux enregistrements pour les autres variables et conditions ainsi que pour le protocole n°2. Une explication plausible à ces résultats est que les sujets aient été plus détendus au cours du second enregistrement du fait de la connaissance du protocole et des capteurs (masque, électrodes, gilet) utilisés pour les mesures. Une diminution de stimulation des structures anxiogènes, pourrait donc impliquer une inhibition moins importante de l'activité des neurones cardio-vagaux et/ou une diminution de l'activité sympatho-adrénergique.

4.4.3 Chez les sujets souffrant de trouble panique (protocole n°4 & 5)

4.4.3.1 Le test d'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos

Les valeurs des coefficients de variation de la période cardiaque et les puissances totales du spectre de la période cardiaque sont significativement plus faibles chez les sujets souffrant de trouble panique par rapport aux sujets contrôles pendant le repos, l'hyperventilation volontaire et les trois périodes de récupération. Cette diminution de la variabilité cardiaque chez les patients TP, ne s'accompagne pas de modification de la période cardiaque, à l'exception des périodes de repos et REC_9m pour lesquelles la période cardiaque est plus faible pour le groupe TP. Au repos et au cours de l'hyperventilation volontaire, LF/HF est significativement augmenté dans le groupe TP par rapport au contrôle, tandis que HF_n est diminué. Il semble donc les patients TP présentent au repos et pendant l'HV, une activité cardio-vagale plus faible et une activité sympathique plus élevée (ondes de Mayer). Les modifications au niveau du système nerveux autonome observées chez les patients TP par rapport au groupe contrôle sont probablement dues à l'activation plus importante des structures anxiogènes. Les valeurs de la pression artérielle de repos ne

diffèrent pas entre les deux groupes. Les valeurs des pressions diastolique et moyenne des sujets « TP » sont plus élevées que celles des sujets du groupe contrôle au cours de l'hyperventilation volontaire et au cours de la troisième minute et de la neuvième minute de récupération. Ceci conforte l'hypothèse que les patients souffrant du TP présentent une activité sympathique plus élevée au cours de l'HV et laisse penser que leur système nerveux autonome ne présente pas le même mode d'adaptation lors de la récupération que des sujets sains. Martinez et coll. (2010) montrent, au repos et lors d'un test orthostatique, que les patients souffrant de TP ont une activité sympathique plus élevée que les sujets sains. En effet, ils observent des valeurs de LF/HF, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne plus élevées ainsi qu'une variabilité du rythme cardiaque plus faible, chez les sujets souffrant de trouble panique que chez les sujets sains. Après l'hyperventilation volontaire, Wilhelm et coll. 2001 ont décrit chez les patients souffrant de TP, un retour basal de la conductibilité électrique cutané et de la fréquence cardiaque plus lent.

4.4.3.2 Le test d'hyperventilation volontaire à la fréquence de 20 cycles par minute

La variabilité du rythme cardiaque est plus faible chez les sujets du groupe « TP » que chez les sujets contrôle au cours de toutes les périodes du test THV20 (protocole n°5). En effet, les coefficients de variations des périodes cardiaques et les puissances totales du spectre de la période cardiaque sont significativement plus faibles chez les patients que chez les sujets sains. La période cardiaque et les autres composantes spectrales de la période cardiaque ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes.

Les résultats sont donc statistiquement différents entre les deux groupes étudiés selon le protocole n°4 ou le n°5. Ces différences peuvent s'expliquer par un nombre de sujets différents entre les protocoles : vingt-quatre pour le n°4 et onze pour le n°5, et par le fait que l'enregistrement des deux protocoles à la suite était assez long et a pu entraîner une certaine lassitude. En effet, les valeurs des composantes cardiaques ont été modifiées entre les deux protocoles (Tableaux 3.14 et 3.15).

4.5 Relations entre les changements affectifs, végétatifs et ventilatoires. Retentissements psychophysiologiques de l'anxiété.

Cannon (1927) présente les réactions végétatives survenant dans des situations dangereuses comme des changements importants qui assurent un comportement de survie –

« fight or flight ». Les structures cérébrales impliquées pour cette réaction « fight or flight » jouent un rôle important dans le développement des changements affectifs et végétatifs au cours des attaques de panique. L'activation des structures limbiques et para-limbiques déclenche une série de modifications végétatives, ventilatoires et comportementales. Selon la théorie de la fausse alarme de suffocation, Klein (1993,1994) suggère que différents stimuli produisent l'activation des structures nommées et déclenchent les crises de panique chez les malades souffrant de trouble panique. En plus les patients développent une interprétation catastrophique des symptômes produites par l'activation des structures autonomes supra segmentaires, comme la crainte d'une maladie grave qui augmente l'anxiété (Clark 1993, 1986). La dyspnée peut occuper une place centrale dans le tableau clinique. Les sensations d'inconfort respiratoire sont rapportées par les patients qui utilisent différentes expressions : "étouffement", "ventilation courte" ou "superficielle" etc. De plus, ces patients peuvent présenter une hyperventilation chronique.

4.5.1 Les indices psychologiques des sujets souffrant de trouble panique

Nous avons estimé les niveaux d'anxiété ETAT et d'anxiété TRAIT (inventaire Spielbergher) chez les sujets souffrant de trouble panique – groupe « TP » et chez les sujets sains - « Contrôle ». Les niveaux d'anxiété ETAT et TRAIT sont significativement plus élevés chez les sujets « TP » ainsi que la proportion de sujets avec un niveau élevé (≥ 46) d'anxiété état et d'anxiété trait, ce qui indique que les patients TP présentent un niveau d'anxiété plus élevé que les sujets sains même en dehors des attaques de panique. Cet état anxieux permanent est alimenté par la crainte d'une crise de panique.

Les niveaux de dépression estimés avec le questionnaire Beck sont aussi plus élevés chez les sujets du groupe «TP». Le trouble panique coexiste souvent avec une dépression, la comorbidité du trouble panique associé à une dépression augmente la sévérité des symptômes et aggrave le pronostic puisque le risque de suicide est augmenté (Roy-Byrne et coll. 2000). De plus, une dépression associée perturbe plus amplement la capacité de mener à bien ses activités professionnelles, sociales ou familiales.

Le niveau des troubles fonctionnels végétatifs, significativement plus élevé chez les sujets souffrant de trouble panique est en relation avec la pathogénie de cette maladie. L'activation des structures supra segmentaires anxiogènes de contrôle du système végétatif, détermine des symptômes cardiovasculaires, digestifs, respiratoires etc. Ces changements fonctionnels inquiètent les patients ce qui augmente encore leur niveau d'anxiété, il en résulte

une activation des structures supra segmentaires qui implique une augmentation des symptômes fonctionnels. L'activation végétative et la vigilance accrue aux sensations du corps, expliquent des scores plus élevés à toutes les échelles du questionnaire Profil Végétatif dans le groupe « TP ». Les patients avec le trouble panique signalent plus de symptômes végétatifs par rapport aux sujets sains et aux malades ayant une anxiété généralisée (Hoehn-Saric et coll. 2004). Ces auteurs expliquent cette différence par une vigilance accrue aux sensations corporelles et par une interprétation catastrophique de ces symptômes chez les patients souffrant de TP.

Les sensations de dyspnée et d'étouffement sont souvent signalées par les sujets souffrant de trouble panique. La dyspnée chez les sujets souffrant de cette maladie n'est pas liée à des pathologies du système ventilatoire ou cardiovasculaire, mais à l'activation du système centrale de suffocation (Klein, 1993, 1994). L'anxiété élevée et les symptômes respiratoires peuvent se stimuler réciproquement et forment souvent un complexe anxiogène. Les patients ont souvent besoin de respirer de l'air frais: ils sortent souvent dehors pour « normaliser la ventilation », laisse les fenêtres toujours ouvertes, même l'hiver etc. Ce comportement ventilatoire dyspnéique est plus prononcé pendant les attaques de panique, mais peut devenir obsessionnel même en dehors des crises (Vein, 1998 ; Vein et Moldovanu, 1988). Nous avons estimé les sensations de dyspnée et de comportement ventilatoire avec le questionnaire Profil végétatif et les scores concernant ces deux échelles ont été plus élevées chez les malades du groupe « TP » par rapport au sujet du groupe « Contrôle ».

Le niveau d'anxiété est en relation avec l'activation des structures végétatives et donc avec la quantité des symptômes chez les sujets sains et malades (Vein, 1998). Les comparaisons des scores du Profil végétatif ont montré des valeurs plus élevées dans le groupe de sujets ayant un score d'anxiété TRAIT supérieur à 45 (ATe) par rapport aux autres sujets.

4.5.2 Relation entre anxiété et variabilité du rythme cardiaque

Les sujets souffrant de trouble panique ont présenté un tonus vagal plus faible et une activité sympathique plus élevée que les sujets sains. Nous discuterons ici des relations entre anxiété TRAIT et variabilité du rythme cardiaque. Dans cette objectif, les groupes comparés ne sont plus les sujets sains et les patients TP, mais les groupes répartis de la manière suivante: 25 sujets (dont 4 malades avec des niveaux moyens d'anxiété) avec un score d'anxiété TRAIT (AT) inférieur à 46 constituant le groupe de sujets ayant une anxiété normale à moyenne (groupe ATnm) et 25 sujets (dont trois sujets sains) avec un score d'AT \geq

46 constituant le groupe de sujets ayant une anxiété élevée (groupe ATe). Les sujets plus anxieux (groupe ATe) ont montré une variabilité du rythme cardiaque plus faible que les sujets moins anxieux (groupe ATnm). En effet, les coefficients de variation de la période cardiaque sont significativement diminués chez les sujets du groupe ATe par rapport aux autres sujets pour toutes les périodes du test THV (protocole n°4). La diminution de tonus vagal chez les sujets ayant une anxiété élevée par rapport aux sujets ayant une anxiété normale à moyenne est confirmée par des différences significatives des composantes normalisées du spectre entre les deux groupes pour les périodes de repos, d'HV et de REC9m. En effet, HF_n est diminué pour les périodes de repos, HV et REC9m et RCF_n pour les périodes d'HV et REC9m. Le rapport LF/HF est augmenté pour les périodes REP, HV et REC9m, ce qui traduit une augmentation de l'activité sympathique chez les sujets ayant une anxiété élevée par rapport à ceux ayant une anxiété normale ou moyenne pour ces périodes.

Une anxiété plus élevée va donc entraîner une activation des structures sympathiques et une diminution du tonus vagal dans le contrôle de l'activité cardiaque au repos et pendant l'hyperventilation volontaire. Les modes de récupérations sont différents chez les sujets ayant une anxiété élevée.

4.5.3 Les symptômes dus à l'hyperventilation volontaire

L'hypocapnie et l'alcalose respiratoire activent les structures anxiogènes et peuvent produire les symptômes de troubles végétatifs ou une crise végétative. L'intensité de ces symptômes est en liaison directe avec la durée et l'intensité d'hyperventilation (Hornsfeld et coll., 1995). Le régime d'hyperventilation que les sujets de notre étude ont suivi, n'a pas produit des vraies crises. Le nombre plus élevé de symptômes produits par l'HV chez les sujets du groupe « TP », est en accord avec le model biologique de développement du trouble panique et de la place de l'hyperventilation dans la pathogénie du trouble panique.

Le nombre de symptômes et de symptômes respiratoires est significativement plus élevé chez les sujets très anxieux (groupe ATe) que chez les sujets moins anxieux (groupe ATnm). L'activation des structures anxiogènes dans les conditions d'hyperventilation augmente l'activité des centres du contrôle végétatif supra segmentaire et induit des symptômes (Vein, 1998 ; Vein et Moldovanu, 1988).

Les symptômes développés pendant l'hyperventilation volontaire sont induits par l'hypocapnie et l'alcalose respiratoire mais aussi par les récepteurs des voies aériennes et des muscles respiratoires. Un débit augmenté et une activité des muscles respiratoires élevée

peuvent aussi produire ces symptômes, même dans les conditions d'une hyperventilation isocapnique (Hornsveld et coll., 1996). L'attention constante portée par les patients aux symptômes corporels et leur interprétation comme étant « catastrophique », joue un rôle important dans le maintien d'un niveau élevé d'anxiété (Clark 1993, 1986). Une intervention cognitive est efficace et peut même prévenir les attaques de panique. Les explications données aux sujets avant l'enregistrement, concernant la possibilité d'apparition de certains symptômes lors de l'hyperventilation et leur interprétation comme non dangereux, ainsi que l'intensité modérée de l'hyperventilation, a certainement prévenu le développement de crises de trouble panique chez les patients.

La proportion importante des symptômes respiratoires dus à l'hyperventilation volontaire et la sensation de dyspnée peut s'expliquer par le fait que l'examen des patients s'est orienté sur les symptômes respiratoires et peut donc constituer un biais pour notre étude.

4.5.4 Relation entre anxiété, changements végétatifs et ventilatoires

Le schéma de la figure 4.4 représente les relations entre anxiété et changements ventilatoires, végétatifs et comportementaux. L'anxiété TRAIT élevée reflète une activation des structures anxigènes limbiques et para limbiques, qui, à leur tour détermine une hyper activité des structures supra segmentaires du contrôle végétatif. Nous avons estimé cette hyper activité indirectement, en déterminant les symptômes fonctionnels avec le questionnaire Profil végétatif et en étudiant la variabilité du rythme cardiaque. La liaison étroite entre le niveau d'anxiété TRAIT et les symptômes des troubles fonctionnels (cardio-vasculaires, digestifs etc.) déterminée dans notre étude prouve le retentissement physiologique des structures supra segmentaires du contrôle autonome. La diminution du tonus vagal est en accord avec ces changements végétatifs. Le test d'hyperventilation augmente l'activité des structures anxigènes et comme conséquence, les changements végétatifs. En effet, nous observons plus de symptômes chez les sujets plus anxieux, ainsi qu'un tonus vagal plus bas lors des périodes du test d'hyperventilation. Les changements comportementaux ont été aussi évalués avec le Profil végétatif puisque nous avons observé des symptômes de dyspnée d'origine psychogène qui s'accompagne d'un comportement obsessionnel. Les symptômes respiratoires se développent souvent pendant les attaques de panique, mais peuvent se développer aussi en dehors des attaques. La somatisation de l'anxiété est le mécanisme possible de l'apparition des symptômes respiratoires. Nous avons observé une anxiété élevée chez les patients souffrant de trouble panique et nous avons aussi établi une corrélation

positive significative entre l'anxiété TRAIT et l'inconfort respiratoire quotidien. L'intensité du comportement ventilatoire était aussi en liaison étroite avec l'anxiété individuelle.

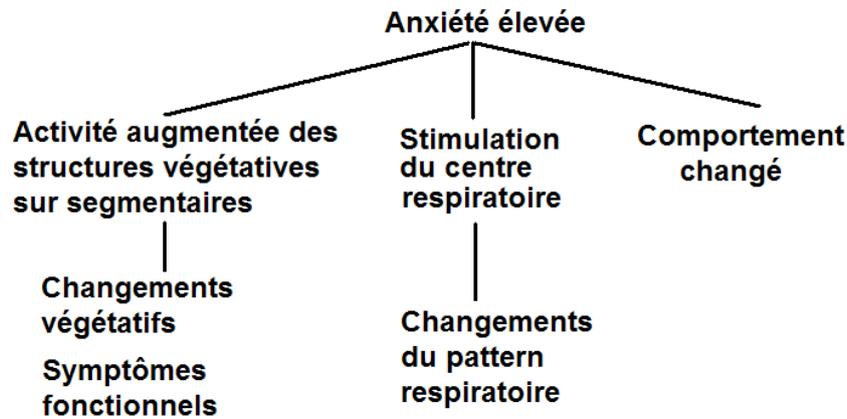


Figure 4.4 Relation entre anxiété et changements végétatifs et autonomes.

Les scores de dépression ont été plus élevés chez les sujets plus anxieux, les dysfonctions des systèmes de neurotransmission (sérotoninergiques, noradrénergiques etc.) peuvent expliquer cette relation.

L'hyperventilation est une composante typique de la réaction « fight or flight », l'hypocapnie et l'alcalose respiratoire augmentent l'excitabilité neuronale et le niveau d'éveil psycho émotionnel.

Nous avons étudié le pattern ventilatoire en étudiant les variables ventilatoires et en étudiant la forme du cycle ventilatoire et du triplet V_t , T_i et T_e . Le test d'hyperventilation a été appliqué pour augmenter l'activité des structures anxiogènes et produire des changements entre les mécanismes : chimique métabolique et supra pontine (comportemental) du contrôle ventilatoire.

Les influences supra pontines déterminent les particularités du pattern ventilatoire chez les sujets anxieux. Dans notre étude, nous avons montré une ventilation plus haute chez les sujets anxieux et les sujets souffrant de trouble panique au début de la récupération après l'hyperventilation volontaire. Les malades récupèrent plus lentement la forme du cycle ventilatoire et le triplet V_t , T_i , T_e .

L'anxiété augmentée dans le trouble panique est en liaison avec l'hyper sensibilité du centre d'alarme et l'hyper attention aux symptômes produits par l'hyperactivité des structures supra segmentaires. Les troubles ventilatoires peuvent induire des nouveaux symptômes et augmenter le niveau d'anxiété.

CONCLUSION

L'objectif du travail était l'étude des effets ventilatoires et cardiovasculaires de l'hyperventilation volontaire ainsi que psychophysiologiques chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique. Deux études ont donc été menées, les caractéristiques ventilatoires et cardiaques ont été enregistrées au cours de deux tests d'hyperventilation : l'un à la fréquence de repos (THV) et l'autre à la fréquence de 20 cycles par minute (THV20): d'une part sur des sujets sains (*étude I* effectuée au laboratoire TIMC-IMAG, Grenoble, France) et d'autre part sur un groupe de sujets sains (groupe contrôle) et un groupe de patients souffrant du trouble panique (TP) (*étude II* effectuée à l'UEMPh, Chisinau, République de Moldavie).

1. Les variables ventilatoires et leurs coefficients de variation sont modifiés pendant toutes les périodes des deux tests d'hyperventilation. Les variables ventilatoires du groupe contrôle ne sont significativement différentes du groupe TP qu'au cours des trois premières minutes de récupération. Les valeurs des variables ventilatoires et leurs variabilités pendant la récupération après l'hyperventilation volontaire (HV) sont en liaison étroite avec les variations de stimulation chimique du centre respiratoire et les influences comportementales sur le pattern respiratoire. La post-décharge de courte durée pourrait aussi influencer les variables ventilatoires au début de la récupération après l'hyperventilation.
2. La forme du cycle ventilatoire a été modifiée au cours de l'hyperventilation volontaire chez les sujets sains et les TP. Les différences intra-individuelles entre la forme du cycle ventilatoire au repos et pendant l'hyperventilation volontaire sont probablement dues à la mise en place d'une autre dynamique de débit ventilatoire instantané afin d'assurer la ventilation nécessaire au cours d'une fréquence ventilatoire imposée. Le contrôle volontaire et le changement de l'activité du centre respiratoire bulbo-pontique semble donc assurer une activité différente des muscles respiratoires et donc un nouveau pattern ventilatoire qui peut être reproduit pendant un enregistrement répétés après un intervalle d'environ un an.
3. Chez les sujets sains et le TP, la forme du cycle ventilatoire "similaire" entre les périodes d'hyperventilation à la fréquence de repos et celle à 20 cycles par minute (HV/HV20), nous suggère l'existence d'une "nouvelle" personnalité ventilatoire pendant l'hyperventilation.

4. Une ventilation plus importante au début de la période récupération (trois premières minutes) ainsi qu'un retour plus tardif aux valeurs de repos pour le triplet (V_t , T_i , T_e) chez les sujets souffrants de trouble panique, pourraient être dus à des modifications du contrôle respiratoire et probablement à une post-décharge plus intensive au niveau des réseaux neuronaux du centre bulbo-pontique et aux influences stimulatrices à partir des structures anxiogènes- végétatives.
5. Le débit reconstitué à partir des signaux du pléthysmographe à variation d'inductance respiratoire (PIR) et filtré avec un filtre individuel est proche au débit de pneumotachographe. La qualité de cet ajustement n'est pas nécessairement améliorée lorsque le filtre appliqué est calculé sur la période de signal considéré (hyperventilation ou récupération) par rapport à un filtre calculé sur la période de repos. Les signaux de débit obtenus avec le PIR sont donc comparables à ceux obtenus avec un pneumotachographe pendant l'HV. Le PIR est donc un outil de mesure qui peut être utilisé au cours de l'HV.
6. Pour le test THV20, le port du masque produit chez les sujets sains des augmentations : de T_i au repos, de V_t à la fin de la période de récupération (REC20_9m) et de V_e pour REC20_6m.
7. Au cours des deux tests THV et THV20, les valeurs des composantes spectrales de la période cardiaque suggèrent que les sujets sains ont une activité vagale plus élevée et une activité sympathique plus faible pendant l'HV par rapport au repos. L'augmentation de l'arythmie sinusale d'origine respiratoire peut être aussi due à l'augmentation du volume courant pour THV et de la fréquence pour THV20.
8. La variabilité cardiaque est significativement plus faible chez les patients TP que chez les sujets sains et l'analyse des composantes spectrales de la période cardiaque permet de déduire que les patients TP semblent présenter au repos et pendant l'HV, une activité vagale plus faible et une activité sympathique plus élevée que les sujets sains.
9. Les patients TP ont des niveaux plus élevés d'anxiété et de dépression que les sujets du groupe contrôle. Au cours des trois première minutes de récupération après l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos, la ventilation est plus élevée chez les sujets présentant une anxiété élevée que chez ceux présentant une anxiété normale à moyenne ce qui pourrait être du à une hyperactivité des structures anxiogènes- végétatives. Le nombre de symptômes fonctionnels et produits par l'hyperventilation volontaire est aussi plus élevé chez les sujets présentant une anxiété

élevée. Une ARS plus faible et un nombre plus important des symptômes fonctionnels chez les sujets anxieux reflètent aussi l'hyperactivité des structures sympathiques.

Publications

Communications avec actes (ACT) internationales

2005

BESLEAGA T, CALABRESE P, EBERHARD A, BENCHETRIT G, VOVC V, BACONNIER P.

Hyperventilation test recording by inductance plethysmography

EUR RESPIR J, 26: Suppl. 49 (European Respiratory Society Annual Congress Copenhagen)

2006

BESLEAGA T, CALABRESE P, EBERHARD A, TRIPPENBACH T, BENCHETRIT G, VOVC V, BACONNIER P

Hyperventilation test at two different breathing rate: spontaneous and 20/min.

EUR RESPIR J, 28: 726s (European Respiratory Society Annual Congress Munich)

2007

CALABRESE P, BESLEAGA T, EBERHARD A, VOVC V, BACONNIER.P

Respiratory Inductance Plethysmography is suitable for voluntary hyperventilation test.

PROCEEDINGS OF ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY p1055-1057

2010

CALABRESE P, BESLEAGA T, DINH TP, ARNAVIELHE A, EBERHARD A, VOVC V, BACONNIER P

Individuality of breathing during voluntary hyperventilation.

EUR RESPIR J, 36 suppl.54: 412s (European Respiratory Society Annual Congress Barcelona)

BESLEAGA T, CALABRESE P, VOVC V, MOLDOVANU I.

Heart rate variability in voluntary hyperventilation at two frequencies.

3 p174-176 (International scientific-practical conference "High-tech, basic and applied research in physiology and medicine" St Petersburg)

2011

BESLEAGA T, CALABRESE P, VOVC V, BACONNIER P, MOLDOVANU I.

Effect of anxiety state on changes of breathing pattern during recovery after a voluntary hyperventilation test.

Fundamental & clinical pharmacology 25 (1) p 64-64 Meeting Abstract: 324 (Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique, Grenoble)

BESLEAGA T, CALABRESE P, VOVC V, BACONNIER P, MOLDOVANU I, EBERHARD A

Influence of face mask on breathing during hyperventilation test. Proc. of International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. Chisinau, Republic of Moldova, p285-287

Publications prévues :

Articles ébauchés :

BESLEAGA T, CALABRESE P, DINH TP, EBERHARD A, VOVC V, BACONNIER P

Individuality of breathing pattern during voluntary hyperventilation tests

RESPIR PHYSIOL & NEUROBIOLOGY

(conclusions 1, 2 & 3 seulement pour *l'étude I* concernant les sujets sains, résultats du § 3.1.1 sauf 3.1.1.5 & 3.1.1.6)

BESLEAGA T, CALABRESE P, DINH TP, EBERHARD A, VOVC V, BACONNIER P

Breathing pattern during voluntary hyperventilation and posthyperventilation period in panic disorder patients

RESPIR PHYSIOL & NEUROBIOLOGY

(conclusions 1, 2, 3 & 4 seulement pour *l'étude II* concernant les patients souffrant de trouble panique, résultats des § 3.2.1 & 3.2.2)

Articles à rédiger:

BESLEAGA T, CALABRESE P, VOVC V, BACONNIER P, MOLDOVANU I

Heart rate variability during voluntary hyperventilation tests

EUR JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY OU AM JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART

(conclusions 7 & 8, *études I et II*, résultats des § 3.1.2 & 3.2.3)

BESLEAGA T, CALABRESE P, VOVC V, BACONNIER P, MOLDOVANU I

Cardioventilatory changes induced by anxiety state during voluntary hyperventilation tests

EUR JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY

(conclusions 9, *étude II*, résultats du § 3.2.5)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABELSON, J.L., WEG, J.G., NESSE, R.M., CURTIS, G.C. (2001).** Persistent Respiratory Irregularity in Patients with Panic Disorder. *Biol Psychiatry*; **49** (7): 588 –95.
- ABRAMS, K., RASSOVSKY, Y., KUSHNER, M.G. (2006).** Evidence for respiratory and nonrespiratory subtypes in panic disorder. *Depress Anxiety*; **23** (8):474-81.
- AKSELROD, S., GORDON, D., UBEL, F.A., SHANNON, D.C., BARGER, A.C., COHEN, R.J. (1981).** Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*; **213** (4504): 220-2.
- ANTONY, M.M., BROWN, T.A., BARLOW, D.H. (1997).** Response to Hyperventilation and 5.5% CO₂ Inhalation of Subjects with Types of Specific Phobia, Panic Disorder, or No Mental Disorder. *Am J Psychiatry*; **154** (8): 1089 -95.
- APPEL, M.L., BERGER R.D., SAUL J.P., SMITH J.M., COHEN R.J. (1989).** Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*; **14** (5): 1139-48.
- ARBUS, G.S. HEBERT, L.A., LEVESQUE, ETSTEN BE, SCHWARTZ WB. (1969).** Characterisation and clinical application of the significance band for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med*; **280** (3): 117-23.
- ASKANAZI, J., SILVERBERG, P.A., FOSTER, R.J., HYMAN, A.I., MILIC-EMILI, J., KINNEY, J.M. (1980).** Effects of respiratory apparatus on breathing pattern. *J Appl Physiol*; **48** (4): 577–80.
- ASMUNDSON, G. J. G., STEIN, M. B. (1994).** A preliminary analysis of pulmonary function in panic disorder: Implications for the dyspnea-fear theory. *J Anxiety Disord*; **8**: 63-70.
- BACHY, J.P, EBERHARD, A., BACONNIER, P., BENCHETRIT, G. (1986).** A program for cycle-by-cycle shape analysis of biological rhythms. *Comput. Methods Program Biomed*; **23** (3): 297-307.
- BADRA, L.I., W.H. COOKE, J.B. HOAG, A.A. GROSSMAN, T.A. KUUSELA, U.O. TAHVANAINEN and D.L. ECKBERG (2001).** Respiratory modulation of human autonomic rhythms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **280** (6): 2674-88
- BAINTON, C. R., MITCHELL, R. A. (1966).** Posthyperventilation apnea in awake man. *JAppl Physiol*; **21** (2): 411-5.
- BARLOW, D. H. (1988).** Anxiety and its disorders. New York: Guilford Press
- BASS, C., LELLIOT, P., MARKS, I. (1989).** Fear talk versus voluntary hyperventilation in agoraphobic and normals: A controlled study. *Psychol Med*; **19** (3): 669-76
- BECK, A.T. (1976).** BECK DEPRESSION INVENTORY Cognitive therapy and the emotional disorders. New York: Meridian

BECK, J.G., SHIPHERD, J.C., OHTAKE, P. (2000). Do panic symptom profiles influence response to a hypoxic challenge in patients with panic disorder? A preliminary report. *Psychosom Med*; **62** (5): 678-83.

BECKLAKE, M.R. (1986). Concepts of normality applied to the measurement of lung function. *Am J Med*; **80** (6): 1158-64.

BENCHETRIT, G. (2000). Breathing patterns in humans: diversity and individuality. *Respiration Physiology*; **122** (2-3): 123 - 9.

BENCHETRIT, G., PHAM DINH, T. (1974). Un essai d'analyse statistique des séries des données respiratoires. *Rev Stat Appl*; **12**: 51-68.

BENCHETRIT, G., BACONNIER, P., DEMENOGEON, J., PHAM-DINH, T. (1987). Flow profile analysis of human at rest. In: *Concepts and Formalizations in the control of Breathing*. Eds G. Benchetrit, P. Baconnier, J. Damangeon. Manchester University Press, Manchester, pp. 207-16.

BENCHETRIT, G.; SHEA, S.A., PHAM-DINH, T., BODOCCO, S., BACONNIER, P., GUZ, A. (1989). Individuality of breathing patterns in adults assessed over the time. *Respir Physiol*; **75** (2): 199-210.

BENDIXEN, H. H., SMITH, G. M., MEAD, J. (1964). Pattern of ventilation in young adults. *J Appl Physiol*; **19**: 195-8.

BENDIXEN, H.H., HEDLEI-WHITE, J., LAVER, M.B. (1963). Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med*; **269**: 991 – 6.

BENGI, B., ALKIN, T. (1999). Panic Disorder Subtypes: Differential Responses to CO₂ . *Am J Psychiatry*; **156**: 739-44

BERNARDI, L., SALVUCCI, F., SUARDI, R., SOLDA, P.L., CALCIATI, A., PERLINI, S., FALCONE, C., RICCIARDI, L. (1990). Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res*; **24** (12): 969– 81.

BEUMER, H.M., H.J. HARDONC (1980). Hyperventilation syndrome, a clinical review. *Journal of Drug Research*; **3**: 675 –84.

BIBER, B., ALKIN, T. (1999). Panic disorder subtypes: differential responses to CO₂ challenge. *Am J Psychiatry*; **156** (5): 739-44.

BLAIN, G., MESTE, O., BERMON, S. (2005). Influences of breathing patterns on respiratory sinus arrhythmia in humans during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* ; **288** (2): 887-95.

BLANC – GRAS, N. (1993) Visuresp: système informatisée d'assistance a la rééducation. Instrumentation, logiciel et étude expérimentale. Thèse de doctorat de l'Université Joseph Fourier, Spécialité : Génie Biologique et Médical.

- BLOOMFIELD, D.M., MAGNANO, A., BIGGER, T.J., RIVADENEIRA, H., PARIDES, M., STEINMAN, R. (2001).** Comparison of spontaneous vs. metronome- guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability. *Am J Physiol Heart Circ*; **280**: 1145-50.
- BOITEN, F.A. (1998).** The effects of emotional behavior on components of the respiratory cycle. *Biol Psychol*; **49** (1-2): 29–51.
- BOITEN, F.A., FRIJDA, N.H., WIENTJES, C.J.E. (1994).** Emotions and respiratory pattern: review and critical analysis. *Int J Psychophysiol*; **17** (2): 103–28.
- BOLTER, C.P. (1994).** Intrinsic cardiac rate regulation in the anesthetized rabbit. *Acta Physiol Scand*; **151** (4): 421-8.
- BOLTON, D.P.G., MARSH, J. (1984).** Analysis and interpretation of turning points and run lengths in breath-by-breath ventilatory variables. *J Physiol*; **351**: 451-9.
- BORNE, P., MEZZETTI, S., MONTANO, N., NARKIEWICZ, K., DEGAUTE, J. P., SOMERS V.K. (2000).** Hyperventilation alters arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; **279** (2): 536 –41
- BOUCSEIN, W. (1999).** Electrodermal activity as an indicator of emotional processes. *Korean Journal of the Science of Emotion ans Sensibility*. 2: 1-25.
- BOURIN, M. (1996).** Des inducteurs d'attaque de panique à la neurobiologie du trouble panique. *Encephale*; Spec No 5:35-41.
- BRADLEY, G.V. (1977).** Control of breathing pattern. In *Respiratory physiology II*, edited by JG Widdicombe. Baltimore, MD: University Park, vol. 14, (Int. Rev. Physiol. Ser.): pp. 185-217.
- BRAUTBAR, N., LEIBOVICI, H., FINANDER, H. (1980).** Mechanisms of hypophosphatemia during acute hyperventilation. *Clin Res*; **28**:387.
- BRIGGS, A.C., STRETCH, D.D., BRANDON, S. (1993).** Subtyping of panic disorder by symptom profile. *Br J Psychiatry*; **163**: 201-9.
- BROWN, T. E., BEIGHTOL, L. A., KOH, J., ECKBERG, D. L. (1993).** Important influence of respiratory on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol*; **75** (5): 2310-17.
- BRUCE, E. N., and DAUBENSPECK, J. A. (1995).** Mechanisms and analysis of respiratory variability, in *Control of breathing* (Marcel. Dekker, 1995), pp. 285-314.
- BURNUM, J. F., HICKAM, J.B., MELNTOCH, H.D. (1954).** The effect oh hypocapnia on arterial blood pressure. *Circulation*; **9** (1): 89-95.
- BUSSO, T., PANDIT, J. J., ROBBINS, P.A. (1996).** Breath-to-breath relationships between respiratory cycle variables in humans at a fixed end tidal PCO₂ and PO₂. *J Appl Physiol*; **81** (5): 2287-96.

- CALABRESE, P., BESLEAGA, T., EBERHARD, A., VOVC, V., BACONNIER, P. (2007).** Respiratory inductance plethysmographie is suitable for voluntary hyperventilation test. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2007:1055-7.
- CALDIROLA, D., BELLODI, L., CAUMO, A., MIGLIARESE, G., PERNA, G. (2004).** Approximate entropy of respiratory patterns in panic disorder. *Am J Psychiatry*; **161**:79–87.
- CANNON, W.B. (1927).** The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *Amer J Psychol*; **39**: 106-124.
- CAPPO, B.M., HOLMES, D.S. (1984).** The utility of prolonged respiratory exhalation for reducing physiological and psychological arousal in non-threatening and threatening situations. *J Psychosom Res*; **28**(4):265-73.
- CARR, D.B., SHEHAN, D.V. (1984).** Panic anxiety: A new biological model. *J Clin Psychiatry*; **45** (8): 323 – 30.
- CASADEI, B., MOON, J., JOHNSTON, J., CAIAZZA, A., SLEIGHT, P. (1996).** Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise? *J Appl Physiol*; **81**: 556–64.
- CHADHA, T.S., WATSON, H., BIRCH, S., JENOURI, G.A., SCHNEIDER, A.W., COHN, M.A., SACKNER, M. (1988).** Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am Rev Resp Dis*; **125**: 644-9.
- CHARNEY DS, HENINGER GR, BREIER A. (1984).** Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*; **41**(8):751-63.
- CHARNEY, D.S., HENINGER, G.R. (1986).** Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*; **43** (11):1042-54.
- CHARNEY, D.S., WOODS, S.W., GOODMAN, W.K., HENINGER, G.R. (1987).** Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioural correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry*; **144** (8):1030-6.
- CHRISTIE, R. V. (1935).** Some types of respiration in the neurosis. *Quarterly Journal of Medicine (new series)*; **4**:427-32.
- CLARK, D.M. (1993).** Cognitive mediation of panic attacks induced by biological challenge tests. *Adv Behav Res Ther*; **15**:75-84.
- CLARK, D.M. (1986).** A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther*; **24** (4): 461-470.
- CLARK, M.E., HIRSCHMAN, R. (1990).** Effects of paced respiration on anxiety reduction in a clinical population. *Biofeedback Self Regul*; **15** (3), 273-84.

- COHEN, H., BENJAMIN, J., GEVA, A.B., MATAR, M.A., KAPLAN, Z., KOTLER, M. (2000).** Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder : application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res*; **96** (1): 1-13.
- COLEBATCH, J. G., ADAMS, L., MURPHY, K., MARTIN, A. J., LAMMERTSMA, A. A., TOCHON-DANGUY, H. J., CLARK, J. C., FRISTON, K. J., GUZ, A. (1991).** Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol*; **443**: 91-103.
- CONOVER, W.J. (1999).** Practical Nonparametric Statistics (3rd edition). Wiley.
- COOPER, H.E., CLUTTON-BROCK, T.H., PARKES, M.J. (2004).** Contribution of the respiratory rhythm to sinus arrhythmia in normal unanesthetized subjects during positive-pressure mechanical hyperventilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; **286** (1): 402-11.
- CORFIELD, D.R., FINK, G.R., RAMSAY, S.C., MURPHY, K., HARTY, H.R., WATSON, J.D., ADAMS, L., FRACKOWIAK, R.S., GUZ, A., (1995)** Evidence for limbic system activation during CO₂- stimulated breathing in man. *J Physiol*; **488** (Pt. 1): 77–84.
- CORFIELD, D.R., MORRILL, M.J & GUZ, A. (1995b).** The nature of breathing during hypocapnia in awake man. *Respir Physiol*; **101** (2): 145– 59.
- CORYELL, W. (1997).** Hypersensitivity to carbon dioxide as a disease-specific trait marker. *Biol Psychiatry*; **41**(3): 259-63.
- COWLEY D.S., ROY- BURNE P.P. (1987).** Hyperventilation and panic disorder. *Am J Med* **83**(5): 929-37.
- CRUZ, J.C., CERRETELLI, P., FARHI, L.E. (1967).** Role of ventilation in maintaining cardiac output under positive-pressure breathing. *J Appl Physiol*; **22** (5): 900-4.
- CUMMIN, A. R. C., SIDHU, V. S., TELFORD, R. J., SAUNDERS, K. B. (1992).** Ventilatory responsiveness to carbon dioxide below the normal control point in conscious normoxic humans. *Eur Respir J*; **5** (5): 512-6.
- DAGER, S. R, STRAUS, W.L., MARRO, K.L., RICHARD, T.L., METZGER, G.D., ARTU, A.A. (1995).** Proton magnetic resonance investigations of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry*; **152** (5): 666 -72.
- DATTA, A. K., SHEA, S. A., HORNER, R. L., GUZ., A. (1991).** The influence of induced hypocapnia and sleep on the endogenous respiratory rhythm in humans. *J Physiol*; **440**: 17-33.
- DAVENPORT, P. W., REEP, R. L. (1995).** Cerebral cortex and respiration. In *Regulation of Breathing*, ed. DEMPSEY, J. A. & PACK, A. I., 2nd edn, Marcel Dekker Inc., New York. pp. 365-388.
- DEJOURS, P., BETCHEL-LAMBROUSSE, Y., MONZEIN, P., RAYNAUD, J. (1961).** Etude de la diversité des régimes ventilatoires chez l’homme. *JPhysiol (Paris)* ; **53** : 320-321.

- DEMETER, S.L., CORDASCO, E.M. (1986).** Hyperventilation syndrome and asthma. *Am J Med* ; **81**(6): 989-94.
- DENT. R., YATES, D., HIGGENBOTTAM, T. (1983).** Does the hyperventilation syndrome exist? *Thorax*; **38**: 223.
- DINH, T.P., PERRAULT, H., CALABRESE, P., EBERHARD, A., BENCHETRIT, G. (1999).** New Statistical Method for Detection and Quantification of Respiratory Sinus Arrhythmia. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*. VOL 46. NO. 9
- DRISCOLL, D., DRICICCO, G. (2000).** The effects of metronome breathing on the variability of autonomic activity measurements. *J Manipulative Physiol Ther*; **23**(9): 610-4.
- DSM-IV -Text Revision - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 2^e édition de American Psychiatric Publishing, Edition française coordonnée par : GUELFY, J. ed. Masson, Paris, 2003. 1120 p.**
- ECKBERG, D.L. (2003).** The human respiratory gate; *JPhysiol*; 548 (pt 2): 339-352.
- ECKBERG, D.L., ORSHAN, C.R. (1977).** Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. *J Clin Invest*; **59** (5): 780-5.
- EISELE, J.H., WUYAM, B., SAVOUREY, G., ETERRADOSSI, J., BITTEL, J.H, BENCHETRIT, G. (1992).** Individuality of breathing patterns during hypoxia and exercise. *JAppl Physiol*; **72**(6): 2446-53.
- EISEN, A., RONALD, R., RAPEE, M., BARLOW, D. H. (1990).** The effects of breathing rate and pCO₂ levels on relaxation and anxiety in a non-clinical population. *J Anxiety Disord* ; **4** (3):183-190.
- ELDRIDGE, F. L. (1973).** Post hyperventilation breathing and different effect of active and passive hyperventilation. *J Appl Physiol*; **34**: 422-30.
- ELDRIDGE, F. L. (1974).** Central neural respiratory stimulatory effect of active respiration. *J Appl Physiol*; **37** (5): 723-35.
- ENGEL, K, BANDELOW, B., GRUBER, O., WEDEKIND, D. (2009).** Neuroimaging in anxiety disorders. *J Neural Transm*; **116** (6): 703–16.
- ESTEVE, F. (1993).** Visuresp: système informatisée d'assistance a la rééducation respiratoire. Instrumentation, logiciel et étude clinique. Thèse de doctorat de l'Université Joseph Fourier, Spécialité : Génie Biologique et Médical.
- EVANS, K., C., SHEA, S.A., SAYKIN, A.J. (1999).** Functional MRI localization of central nervous regions associated with volitional inspiration in humans. *JPhysiol*; 520 (Pt2): 383-92.
- EVANS, K.C., BANZETT, R.B., ADAMS, L., MCKAY, L., FRACKOWIAK, R.S.J., CORFIELD, D.R. (2002).** BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol*; **88** (3): 1500– 11.

- FIAMMA, M., STRAUS, C., THIBAUT, S., WYSOCKI, M., BACONNIER, P., SIMIŁOWSKI, T. (2007).** Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; **292** (5): 1985–93.
- FINK, B. R. (1961).** Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. *J Appl Physiol*; **16**: 15-20.
- FINK, B.R. (1961).** The stimulant effect of wakefulness on respiration: clinical aspects. *Brit J Anaesth*; **33**: 97-101
- FOERSTER, O. (1936).** Motorische Felder und Bahnen. In *Handbook der Neurologie*, ed. BUMKE, O. & FOERSTER, O. Springer, Berlin: pp. 50-51
- FOLGERING, H., COLLA, P. (1978).** Some Anomalies in the Control of PACO₂ in Patients With a Hyperventilation Syndrome. *Bull Europ Physiopath Resp*; **14** (5), 503-12.
- FOLGERING, H., DURLINGER, M. (1983).** Time course of posthyperventilation breathing in human depends on alveolar CO₂ tension. *J Appl Physiol*; **54** (3): 809-13.
- FREEMAN, L.J., CONWAY, A., NIXON, P.G. (1986).** Physiological responses to psychological challenge under hypnosis in patients considered to have the hyperventilation syndrome: implications for diagnosis and therapy. *JR soc Med*; **79** (2): 76-83.
- FREIRE, R.C., LOPES F.L., VALENÇA, A.M., NASCIMENTO, I., VERAS, A.B., MEZZASALMA, M.A., DE-MELO-NETO, V.L., ZIN, W.A., NARDI, A.E. (2008).** Panic disorder respiratory subtype: a comparison between responses to hyperventilation and CO₂ challenge tests. *Psychiatry Res*; **157**(1-3): 307-10.
- FREIRE, R.C., PERNA, G., NARDI, A.E. (2010).** Panic disorder respiratory subtype: psychopathology, laboratory challenge tests, and response to treatment. *Harv Rev Psychiatry*; **18** (4): 220-9.
- GALLEGO, J., FORT, J.C., LETHIELLEUX, M., CHAMBILLE, B., VARDON, G., JACQUEMIN, C. (1985).** Analyse de la dépendance des données respiratoires au cours de la ventilation spontanée de repos. *J.Physiol. Paris* **80** : 349-54.
- GALLEGO, J., GAULTIER, C. (2000).** Comportement respiratoire. *Rev Mal Respir* ; **17** (1): 41-9.
- GARDNER W.N., MEAH, M.S., BAS, C. (1986).** Controlled study of respiratory responses during prolonged measurement in patients with chronic hyperventilation. *Lancet*, **2** (8511): 826 - 30.
- GARDNER, W. N. (1996).** The Pathophysiology of Hyperventilation Disorders. *CHEST*; **109** (2): 516-34.
- GARSSEN, B., BUIKHUISEN, M., van DYCK, R. (1996).** Hyperventilation and panic attacks. *Am J Psychiatry*; **153**(4): 513- 8.

GARSSEN, B., VAN VEENENDAAL W., BLOMENINK R. (1983). Agoraphobia and the hyperventilation syndrome. *Behav Res Ther*; **21** (6): 643-9

GAUTIER, H. (1979). Respiratory pattern of human subjects during hypoxia, hypercapnia or changes of the level of wakefulness. - In: *Central nerve control and mechanism of breathing*. Stockholm; pp. 407-413.

GILBERT, R., AUCHINCLOSS JR., J.H., BRODSKY, J., BODEN, W. (1972). Changes in tidal volume, frequency, and ventilation induced by their measurement. *J Appl Physiol*; **33** (2): 252-254.

GILBEY, P.M., JORDAN, D., RICHTER, D.W., SPYER, K.M. (1984). Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat. *J Physiol*; **356**: 65-78.

GILMAN, S.A., BANZETT, R.B. (2009). Physiologic changes and clinical correlates of advanced dyspnea. *Curr Opin Support Palliat Care*; **3** (2): 93-97.

GORMAN, J. M., KENT, J.M., SULLIVAN, G.M., COPLAN, J.D. (2000). Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am J Psychiatry*; **157** (4): 493-505.

GORMAN, J.M., FYER, M.R., GOETZ, R., ASKANAZI, J., LIEBOWITZ, M.R., FYER, A.J, KINNEY, J., KLEIN, D.F. (1988). Ventilatory physiology of patients with panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*; **45** (1): 31-9.

GROSSMAN, P., KAREMAKER, J., WIELING, W. (1991). Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: the need for respiratory control. *Psychophysiology*; **28** (2):201-16.

GROSSMAN, P., TAYLOR, E.W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol*; **74** (2): 263-85.

GROSSMAN, P., WIENTGES, C. (1989). Respiratory disorders: Asthma and hyperventilation syndrome. In G. Turpin (Ed.), *Handbook of clinical psychophysiology* (pp. 521-556). New York. Wiley.

GUTHRIE, R.D., STANDAERT, T., HODSON, W.A., WODRUM, D.E. (1980). Sleep and maturation of eucapnic ventilation and CO₂ sensitivity in the premature primate. *J Appl Physiol* ; **48** (2): 247-254.

HAN, J.N., SCHEPERS, R., STEGEN, K., VAN DEN BERGH, O., VAN DE WOESTIJNE, K.P. (2000). Psychosomatic symptoms and breathing pattern. *J Psychosom Res*; **49**(5):319-33.

HAN, J.N., STEGEN, K., SIMKENS, K., CAUBERGH, M., SCHEPERS, R., VAN DEN BERGH, O., CLEMENT, J., VAN DE WOESTIJNE, K.P. (1997). Unsteadiness of breathing in patients with hyperventilation syndrome and anxiety disorders. *Eur Respir J*; **10**: 167-176.

HARDONK, H.J., BEUMER, H.M. (1979). Hyperventilation syndrome. In: *Handbook of Clinical Neurology. Vol 38. Neurological Manifestations of System Disease.* ed. VIKEN P.I., BRUYN G.W.; Amsterdam, Nord Holland Publ: pp 309-360.

HARPER, R. M. (1991). State-dependent electrophysiological changes in central nervous system activity. In *Lung Biology in Health and Disease, vol. 53, Developmental Neurobiology of Breathing*, ed. HADDAD, G. G. & FARBER, J. P.; Marcel Dekker, New York: pp. 521-549

HAUGE, A., THORESEN, M., WALLOE, L. (1980). Changes in cerebral blood flow during hyperventilation and CO₂-breathing measured transcutaneously in humans by a bidirectional, pulsed, ultrasound Doppler blood velocity meter. *Acta Physiol. Scand*; **110** (2): 167-73.

HEGEL, M.T., FERGUSON, R.J. (1997). Psychophysiological assessment of respiratory function in panic disorder: evidence for a hyperventilation subtype. *Psychosom Med*; **59** (3): 224-30.

HEIM, E., KNAPP, P. H., VACHON, L., GLOBUS, G. G., NEMETZ, S. (1968). Emotion, breathing and speech. *J Psychosom Res*; **12**: 261-274.

HIBBERT, G., PILSBURY, D. (1988). Hyperventilation in panic attacks. Ambulant monitoring of transcutaneous carbon dioxide. *Br J Psychiatry*; **153**:76-80.

HIBBERT, G., PILSBURY, D. (1989). Hyperventilation: is it a cause of panic attacks? *Br J Psychiatry*; **155**:805-9.

HOEHN-SARIC, R., McLEOD, D.R., FUNDERBURK, F., KOWALSKI, P. (2004). Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. *Arch Gen Psychiatry*; **61**(9):913-21.

HOLT, P.E., ANDREWS, G. (1989). Hyperventilation and anxiety in panic disorder, social phobia, GAD and normal controls. *Behav Res Ther*; **27**(4):453-60.

HOMMA, I., MASAOKA, Y. (2008). Breathing rhythms and emotions. *Exp Physiol*; **93**(9):1011-21.

HORNER, L. R., BROOKS, D., KOZAR, L.F., GAN, K., PHILLIPSON, E.A. (1995). Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications. *J Appl Physiol*; **78** (6):2003-13.

HORNSVELD, H., GARSEN, B., SPIEGEL, P. (1995). Voluntary hyperventilation: the influence of duration and depth on the development of symptoms. *Biol Psychol*; **40** (3): 299-312.

HORNSVELD, H.K., GARSEN, B., DOP, M.J., VAN SPIEGEL, P.I., DE HAES, J.C. (1996). Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet*; **348** (9021): 154-8.

HOWELL, J.B. (1990). Behavioural breathlessness. *Thorax*; **45** (4): 287-92.

HOWELL, J.B. (1997). The hyperventilation syndrome: a syndrome under threat? *Thorax* ; **52** (suppl 3): 30-4.

HUGELIN, A. (1986). Forebrain and midbrain influence on respiration. In Handbook of *Physiology*, section 3, *The Respiratory System, vol. II, Control of Breathing*, part 1, ed. CHERNIACK, N. S. & WIDDICOMBE, J. G., pp. 69-91. American Physiological Society, Baltimore, MD, USA.

HUTCHINSON, J., (1850) Todd's Cyclopaedia of Anatomy and Physiology. Cited by Meah J., 1963. Control of respiratory frequency. *J Appl Physiol*; **15**: 325-36.

ITO, T., INOUE, Y., SUGIARA, T., YAMADA, H., KATAYAMA, S., KAWAHARA, R. (1999). Autonomic function in the early stage of panic disorder: power spectral analysis of heart rate variability. *Psychiatry Clin Neurosci*; **53** (6): 667-72.

JAVORKA, M., ZILA, I., JAVORKA, K., CALKOVSKA, A. (2002). Do the Oscillations of Cardiovascular Parameters Persist during Voluntary Apnea in Humans? *Physiol Res*; **51** (3): 227-38.

JENNET, S., RUSSEL, T., WARNSCOCK, K.A. (1974). The duration of inspiration during changing states of ventilation in man. *J Physiol*; **238** (1): 54-5.

KAMATH, M.V., FALLEN, E.L. (1993). Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*; **21** (3): 245-311.

KAREMAKER, J.M. (1999). Autonomic integration: the physiological basis of cardiovascular variability; *J Physiol*; **517**(Pt2): p316.

KENARDY, J., OEI, T.P., EVANS, L. AUST, N .Z. (1990). Hyperventilation and panic attacks. *J. Psychiatry*. **24**(2):261-7.

KENT, J.M., PAPP, L.A., MARTINEZ, J.M., BROWNE, S.T., COPLAN, J.D., KLEIN, D.F. GORMAN, J.M. (2001). Specificity of Panic Response to CO₂ Inhalation in Panic Disorder: A comparison with Major Depression and premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*; **158** (1): 58-67.

KÉRDÖ, I. (1966) [An index for the evaluation of vegetative tonus calculated from the data of blood circulation]. *Acta Neuroveg* (Wien) ; **29**(2):250-68. [Article in German]

KERR, W.G., DALTON J.W., GLIEBE P.A. (1937). Some physical phenomena associated with the anxiety states and their relation to hyperventilation. *Ann Intern Med*; **11**: 961 -92.

KITNEY, R. (1980). An analysis of the thermoregulatory influences on heart-rate variability. In: Kitney RI, Rompelman O, eds. *The Study of Heart-Rate Variability*. Oxford, England: Clarendon Press.

KLEIN, D.F. (1994). Testing the suffocation false alarm theory of panic disorder. *Anxiety*; **1**(1): 1- 7

- KLEIN, DF. (1993).** False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*; **50**(4):306-17.
- KONNO, K., MEAD, J. (1967).** Measurements of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. *J Appl Physiol*; **22**: 407-422.
- KONTOS, H.A, RICARDSON, D.W., RAPER, A.J. (1972).** Mechanisms of action of hypocapnic alkalosis on limb blood vessels in man and dog. *Am J Physiol*; **223**: 1269-1307.
- KOWALEWSKI, M. A, URBAN, M. (2004).** Short- and long-term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. *Clin Sci*; **106** (1): 61– 6.
- KREISBERG, R.A. (1977).** Phosphorus deficiency and hypophosphatemia. *Hosp Pract*; **12** (3): 121-8.
- KUMAR, S., MALONE, D. (2008).** Panic disorder. *Clin Evid (Online)*: Dec 16; 2008. pii: 1010.
- LAFFEY, G.J., KAVANAGH, B.P. (2002).** Hypocapnia. *N Engl J Med*; **347**: 43-53.
- LAFORTUNA, C.L., MINETTI, A.E., MOGNONI, P. (1984).** Inspiratory flow pattern in humans. *J Appl Physiol*; **57** (4):1111-9.
- LAMINE, S.B., CALABRESE, P., PERRAULT, H., DINH, T.P., EBERHARD, A., BENCHETRIT, G. (2004).** Individual differences in respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; **286** (6): 2305–13.
- LEWIS R.A., HOWELL, J.B. (1986).** Definition of the hyperventilation syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir*; **22** (2): 201-5.
- LEY, R. (1989).** Dyspneic fear and catastrophic cognitions in hyperventilatory panic attacks. *Behav Res Ther*; **27** (5):549-54.
- LEY, R. (1994).** Breathing and the psychology of emotions, cognition and behaviour. in *Behavioural and psychological approaches to breathing disorders*: Edited by B. H. Timmons and R. Ley; Plenum Press, New York: pp. 81-95.
- LUM, L.C. (1975).** Hyperventilation: the tip of an iceberg. *J Psychosom Res*; **19** (5-6): 375–83.
- LUM, L.C. (1976).** The syndrome of habitual chronic hyperventilation. *Rec Adv Psychosom Med*; **3**: 196-229.
- LUM, L.C. (1981).** Hyperventilation and anxiety state. *J R Soc Med*; **74** (1): 1-4.
- LUM, LC. (1987).** Hyperventilation syndromes in medicine and psychiatry: a review. *J R Soc Med*; **80** (4): 229-31.

- M. P. GILBEY, JORDAN, D., RICHTER, D. W., SPYER, K. M. (1984).** Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurons in the cat. *J Physiol*; **356**: 65-78.
- MACEFIELD, G., BURKE, D. (1991).** Paresthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation: increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain*; **114** (3 pt 1): 527 – 40.
- MACEFIELD, G., GANDEVIA, S.C. (1991).** The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *J. Physiol*; **439**: 545-58.
- MADDOCK, R.J., CARTER, C.S. (1991).** Hyperventilation induced panic attacks in panic disorder with agoraphobia. *Biol Psychiatry*; **29** (9): 843 -54.
- MADOR, J., TOBIN, M. J. (1991).** Effect of alterations in mental activity on the breathing pattern in healthy subjects. *Am Rev Respir Dis*; **144** (3 pt 1): 481-7.
- MAHALANOBIS, PC (1936). On the generalized distance in statistics. *Proc. Natl. Inst. Sci. India*. **12** : 49-55
- MALLIANI, A., LOMBARDI, F., PAGANI, M. (1994).** Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* ; **71** (1) :1-2.
- MALLIANI, A., PAGANI, M., LOMBARDI, F., CERUTTI, S. (1991).** Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*; **84** (2): 482-92.
- MALPAS, S.C. (2002).** Neuronal influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; **282** (1): 6-20.
- MANNING, H.L., SHEA, S.A., SCHWARTZSTEIN, R.M., LANSING, L.W., BROWN, R., BANZETT, R.B. (1992).** Reduced tidal volume increases “air hunger” at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics. *Respir Physiol*; **90** (1): 19-30.
- MARINOT-LAGARDE, P., SARTENE, R., MATHIEU, M., DURAND, G. (1988).** What does inductance plethysmography really measure? *J Appl Physiol*; **64** (4): 1749-56.
- MARTINEZ, J.M., GARAKANI, A., KAUFMANN, H., AARONSON, C.J., GORMAN, J.M. (2010).** Heart rate and blood pressure changes during autonomic nervous system challenge in panic disorder patients. *Psychosom Med*; **72** (5): 442-9.
- MASAOKA, Y., HOMMA, I. (1997).** Anxiety and respiratory pattern: their relationship during mental stress and physical load. *Int J Psychophysiol*; **27**(2): 153–9.
- MASAOKA, Y., HOMMA, I. (1999).** Expiratory time determined by individual anxiety levels in humans. *J Appl Physiol*; **86** (4): 1329–36.
- MASAOKA, Y., HOMMA, I. (2001).** The effect of anticipatory anxiety on breathing and metabolism in humans. *Respir Physiol*; **128** (2): 171–177.

- MATHEWS, A. M., GELDER, M. G. (1969).** Psycho-physiological investigations of brief relaxation training. *J Psychosom Res*; **13** (1), 1-12.
- MCCAUL, K.D., SOLOMON, S., HOLMES, D.S. (1979).** Effects of paced respiration and expectations on physiological and psychological responses to threat. *J Pers Soc Psychol*; **37** (4): 564-71.
- MCGREGOR, M., DONEVAN, R.E., ANDERSON, N.M. (1962).** Influence of carbon dioxide and hyperventilation on cardiac output in man. *J Appl Physiol*; **17**: 933-37.
- MCKAY, L.C., EVANS, K.C., FRACKOWIAK, R.S., CORFIELD, D.R. (2003).** Neural correlates of voluntary breathing in humans. *J Appl Physiol*; **95** (3): 1170-78.
- MEAH, M.S., GARDNER, W.N. (1994).** Post-hyperventilation apnoea in conscious humans. *J Physiol*; **477** (Pt 3):527-38
- METIAS E.F. (1980).** The effects of within- breath alteration of the inspiration in man. *JPhysiol (L)*; **301**: 65-66.
- MOCHCOVITCH, M.D., NARDI, A.E. (2010).** Selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: a systematic review of placebo-controlled studies. *Expert Rev Neurother*; **10** (8):1285-93.
- MODARRESZADEH, M., BRUCE, E.N. (1994).** Ventilatory variability induced by spontaneous variations of PaCO₂ in humans. *J Appl Physiol*; **76**: 2765–75.
- MONTANO, N., RUSCONE, T.G., PORTA, A., LOMBARDI, F., PAGANI, M., MALLIANI, A. (1994).** Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. **90**:1826-31.
- MORGAN, N., CAMERON I.R. (1984).** Respiratory response to behavioral and metabolic stimulation. *Clin. Sci.* **67**, (Suppl 9): 61P.
- MORROW, P.E, VOSTEN, R.E. (1953).** Pneumotachographic studies in man and dog incorporating a portable wireless transducer. *J Appl Physiol*; **5**: 348-360.
- MOYNIHAN, J.E., GEVIRTZ, R.N. (2001).** Respiratory and cognitive subtypes of panic. Preliminary validation of Ley's model. *Behav Modif* ; **25**(4): 555-83.
- MUNJACK, D.J., BROWN, R.A., MCDOWELL, D.E. (1993).** Existence of hyperventilation in panic disorder with and without agoraphobia, GAD, and normals: implications for a cognitive theory of panic. *J. Anxiety Disord.* **7**: 37–48.
- MUNSCHAUER, F. E, MADOR, M.J., ANUJA, A., JACOBS, L. (1991).** Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration. *Arch neurol*; **48**(11): 1190-92.
- MYZNIKOV, I.L., SHCHERBINA, F.A. (2004).** [Using Kerdo index to evaluate vegetative homeostasis]. *Med Tr Prom Ekol*; **10**: 36-9. [Article in Russian].

NARDI, A.E., NASCIMENTO, I., VALENCA, A.M., LOPES, F.L., MEZZASALMA, M.A., ZIN, W.A. (2003). Panic disorder in a breath holding challenge test. *Arq. Neuropsiquiatr.* **61**(3B): 718–22.

NARDI, A.E., VALENCA, A.M., LOPES, F.L., NASCIMENTO, I., MEZZASALMA, M.A., ZIN, W.A. (2004). Clinical features of panic patients sensitive to hyperventilation or breath-holding methods for inducing panic attacks. *Braz J Med Biol Res*; **37**(2): 251-257.

NARDI, A.E., VALENÇA, A.M., NASCIMENTO, I., MEZZASALMA, M.A., LOPES, F.L., ZIN, W.A. (2000). Hyperventilation in panic disorder patients and healthy first-degree relatives. *Braz J Med Biol Res*; **33**(11): 1317-23.

NEWSON DAVIS, I., STAGG, D. (1975). Interrelationships of the volume and time components of individual breath in resting man. *J Physiol (L)*; **245** (2), p. 481-98.

NEWSON DAVIS, J., PLUM, F. (1972). Separation of descending spinal pathways to respiratory motoneurons. *Exp Neurol*; **34** (1): 78-94.

NIKOLAUS, S., ANTKE, C., BEU, M., MÜLLER, H.W. (2010). Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders--results from in vivo imaging studies. *Rev Neurosci* ; **21**(2): 119-39.

NYKLICEK, I., THAYER, J.F., VAN DOORNER, L.J.P. (1997). Cardiorespiratory differentiation of musically-induced emotions. *J Psychophysiol*; **11**: 304–321.

ONUR, E., ALKIN, T., TURAL, U. (2007). Panic disorder subtypes: further clinical differences. *Depress Anxiety*; **24** (7):479-86.

OREM, J. (1994). The Wakefulness Stimulus for Breathing. In *Handbook Lung Biology and Disease Vol 71 Sleep and Breathing*. Edited by NA Saunders and CE Sullivan: pp 113-156.

OSBORNE, C.A., GARDNER, W.N., VARLEY, J.S. (1997). The range of end tidal PCO₂ measured noninvasively using an ambulatory capnograph in normal subjects. *European Respiratory Journal*, **10** (suppl 25), 47S.

PAGANI, M., LOMBARDI, F., GUZZETTI, S., RIMOLDI, O., FURLAN, R., PIZZINELLI, P., SANDRONE, G., MALFATTO, G., DELL'ORTO, S., PICCALUGA, E., TURIEL, M., BASELLI, G., CERUTTI, S., MALLIANI, A. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*; **59** (2): 178-93.

PAPP, L.A., MARTINEZ, J.M., KLEIN, D.F., COPLAN, J.D., NORMAN, R.G., COLE, R., ROSS, D., GETZ, R., GORMAN, J.M. (1997). Respiratory Psychophysiology of Panic Disorder: Three Respiratory Challenges in 98 subjects. *Am J Psychiatry*; **154** (11): 1557- 65.

PERINI, R., ORIZIO, C., BAZELLI, G., CERUTTI, S., VEICSTEINAS, A. (1990). The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*; **61** (1-2): 143-8.

- PERLINI, S., SOLDA, P.L., PIEPOLI, M., SALA-GALLINI, G., CALCIATI, A., FINARDI, G., BERNARDI, L. (1995).** Determinants of respiratory sinus arrhythmia in the vagotomized rabbit. *Am J Physiol*; **269** (3 pt 2): 909–15.
- PERNA, G., BARBINI, B., COCCHI, S., BERTANI, A., GASPERINI, M. (1995).** 35% CO₂ challenge in panic and mood disorders. *J Affect Disord*; **33**(3): 189-94.
- PERNA, G., BERTANI, A., CALDIROLA, D., BELLODI, L. (1996).** Family history of panic disorder and hypersensitivity to CO₂ in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*; **153** (8):1060-4.
- PERNA, G., COCCHI, S., BERTANI, A., ARANCIO, C., BELLODI, L. (1995b).** Sensitivity to 35% CO₂ in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*; **152** (4): 623-5.
- PHILLIPSON, E.A, BOWES, G. (1986).** Control of breathing during sleep. In *Handbook of Physiology: the Respiratory System*, ed. CherniackNS & Widdicombe JG, pp. 649–689. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.
- PIEPOLI, M., Sleight, P., LEUZZI, S., VALLE, F. (1997).** Origin of Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans. An Important Role for Arterial Carotid Baroreceptors. *Circulation*; **95**: 1813-1821.
- PLUM, F., BROWN, H. W., SNOEP, E. (1962).** Neurological significance of post-hyperventilation apnea. *Journal of the American Medical Association*; **181**: 1050-1055.
- PLUM, F., LEIGH, R. J. (1981).** Abnormalities of central mechanisms. In *Regulation of Breathing*, part II, ed. HORNBEIM, T., pp. 989-1067. Marcel Dekker Inc., New York.
- POMERANZ, M., MACAULAY, R.J.B., CAUDILL, M.A., KUTZ, I., ADAM, D., GORDON, D., KILBORN, K.M., BARGER, A.C., SHANNON, D.C., COHEN, R.J., BENSON, M. (1985).** Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*; **248**: 151-153.
- PRETER, M., KLEIN, D. F. (2008).** Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; **32**(3): 603–12.
- PRIBAN, I.P., (1963).** An analysis of some short – term patterns of breathing in man. *JPhysiol*; **166**: 425 –34.
- PROCTOR, D.F., HARDLY, J.B. (1949).** Studies of respiratory airflow. 1. Significance of the normal pneumotachogram. *Bull. John Hopkins Hosp*; **85**: 253-280.
- QUETELET, M.A, (1842).** A treatise on man and the development of his faculties. Cited by MEAH, J., 1963. Control of Respiratory Frequency. *J Appl Physiol*; **15**: 325-36.
- RAFFERTY, G. F., SAISCH, S.G.N., GARDNER, W.N. (1992).** Relation of hypocapnic symptoms to rate of fall of end – tidal PCO₂ in normal subjects. *Respir Med*; **86** (4): 335- 40.

- RAICLE, M.E., PLUM, F. (1972).** Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke*; **3**:566-75.
- RAMSAY, S. C., ADAMS, L., MURPHY, K., CORFIELD, D. R., GROOTOONK, S., BAILEY, D. L., FRACKOWIAK, R. S. J., Guz, A. (1993).** Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *JPhysiol*; **461**: 85-101.
- RAPEE, R. (1986).** Differential response to hyperventilation in panic disorder and generalized anxiety disorder. *J Abnorm Psychol*; **95**(1): 24-8.
- RAPEE, R.M., BROUN, T.A., ANTONY, M.M. BARLOW, D.H. (1992).** Response to hyperventilation and inhalation of 5.5% carbon dioxide enriched air across the DSM- III- R anxiety disorders. *J Abnorm Psychol*; **101**(3): 538-52.
- RAUX, M., FIAMMA, M.N., SIMILOWSKI, T. STRAUS, C. (2007).** Control of breathing: Physiology and functional testing in intensive care. *Réanimation*; **16**: 511-20.
- RECHLIN, T., WEIS, M., SPITZER, A., KASCHKA, W.R. (1994).** Are affective disorders associated with alterations of alteration of heart rate variability? *J Affect Disord*; **32**(4):271-5.
- RICE, R.L. (1950).** Symptom patterns of the hyperventilation syndrome. *Am JMed*; **8**(6): 691-700.
- RICHARDSON, D.W., KONTOS, H.A., RAPER, A.J., PATTERSON, J.L. (1972).** Systemic circulatory responses to hypocapnia in man. *Am J Physiol*; **223** (6): 1308-12.
- RIMOLDI, O., PIERINI, S., FERRARI, A., CERUTTI, S., PAGANI, M., MALLIANI, A. (1990).** Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*; **258** (4 pt 2): 967-76.
- RYBAK. I., A. , ABDALA, A. P.L., MARKIN, S.N., PATON, J.F.R, SMITH, J.C. (2007).** Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. *Prog Brain Res*; **165**: 201–20.
- ROLL, M., ZETTERQUIST, S. (1990).** Acute chest pain without obvious organic cause before the age of 40 years: Response to forced hyperventilation. *J Intern Med*; **228**(3): 223-8.
- ROY-BYRNE, P.P., STANG, P., WITTCHEN, H.U., USTUN, B., WALTERS, E.E., KESSLER, R.C. (2000).** Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry*; **176**: 229-35.
- SAKAKIBARA, M., HAYANO, J. (1996).** Effect of Slowed Respiration on Cardiac Parasympathetic Response to Threat. *Psychosom Med*; **58** (1):32-7.
- SALCOVSKIS, P.M., JONES, D.R., CLARK, D.M. (1986).** Respiratory control in the treatment of panic attacks: replication and extension with concurrent measurement of behaviour and pCO₂. *Br J Psychiatry*; **148**:526-32.

- SALTZMAN, H.A., HEYMAN, A., SIEKER H.O. (1963).** Correlations of clinical and physiologic manifestation of sustained hyperventilation. *N Engl J Med*; **268**: 1431-6
- SASANO, N., VESELY, A.E., HAYANO, J., SASANO, H., SOMOGYI, R., PREIS, D., MIYASAKA, K., KATSUYA, H., ISCOE, S., FISHER, J.A. (2002).** Direct effect of PaCO₂ on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* ; **282** (3): 973-6.
- SAUTY A., PROSPER, M. (2008).** The hyperventilation syndrome. *Rev Med Suisse*; 19; 4 (180): 2502-5.
- SCHWARTZ, G.E., GORTZ, R.R., KLEIN, D.F., ENDICOT, J., GORMAN, J.M. (1996).** Tidal volume of respiration and “sighing” as indicators of breathing irregularities in panic disorder patients. *Anxiety*; **2**(3): 145-8.
- SHEA S.A. (1996).** Behavioral and Arousal-Related Influences on Breathing in Humans. *Exp Physiol*; **81** (1): 1-26.
- SHEA, S. A., ANDRES, L. P., PAYDARFAR, D., BANZETT, R. B., SHANNON, D. C. (1993).** Effect of mental activity on breathing in congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol*; **94** (3): 251-63.
- SHEA, S. A., MURPHY, K., HAMILTON, R., BENCHETRIT, G., Guz, A. (1988).** Do the changes in respiratory pattern and ventilation seen with different behavioural situations reflect metabolic demands? In *Wenner-Gren International Symposium Series, vol. 50, Respiratory Psychophysiology*, ed. VON EULER, C. & KATZ-SALAMON, M; MacMillan Press, Basingstoke, UK: pp 21-28.
- SHEA, S.A., BENCHETRIT, G., GUZ, A. (1990).** The persistence of a respiratory personality in stage IV of sleep in man. *Respir Physiol*; **80**: 33 -44
- SHEA, S.A., BENCHETRIT, G., PHAM-DINH, T., HAMILTON, R., GUZ, A. (1989)** The pattern of breathing of identical twins. *Respir Physiol*; **75**: 211 –24.
- SHEA, S.A., WALTER, J., PELLELY, C., MURPHY, K., GUZ, A. (1987).** Evidence for individuality of the pattern of breathing in resting healthing man. *Respir Physiol*; **68** (3): 331-44.
- SHEA, S.A., WALTER, J., PELLELY, C., MURPHY, K., GUZ, A. (1987b).** The effect of visual and auditory stimuli upon resting ventilation in man. *Respir Physiol*; **68** (3): 345-57.
- SHYKOFF, B.E., NAQVI, S.S., MENON, A.S., SLUTSKY, A.S. (1991).** Respiratory sinus arrhythmia in dogs. Effects of phasic afferents and chemostimulation. *J Clin Invest*; **87** (5): 1621–7.
- SKATRUD, J. B., DEMPSEY, J. A. (1983).** Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol*; **55** (3): 813-22.

SMITH, J.C., ABDALA, A.P.L, RYBAK, I.A., PATON, J.F.R. (2009). Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. *Phyl Trans R Soc Lond B Biol Sci*; **364** (1529): 2577-87.

SMITH, J.C., ELLENBERGER, H., BALLANYI, K., RICHTER, D.W., FELDMAN, J.L. (1991). Pre-Bötzinger complex: a brain stem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*; 254 (5032):726–9.

SNEDECOR, G., COCHRAN, W. (1980). Statistical Methods, 7th Edition. Anes, Iowa: *Iowa State University Press*.

SPIELBERGER, C. D., GORSUCH, R. L., LUSHENE, R., VAGG, P. R., JACOBS, G. A. (1993). Manuel de l'inventaire d'anxiété état-trait forme Y (STAI-Y) (M. Bruchon-Schweitzer & I. Paulhan, adapt. française). Paris : *Editions du Centre de Psychologie Appliquée*.

SPIEBERGER, C.D. , RICKMAN, RL (1991). Assesment of State and Trait Anxiety. In N. Satorius, V.Andreoli, G. Cassano, L.Eisenberg, P. Kielholz, P.Pancheri & G.Racagni (Eds), Anxiety, Psychobiological and clinical perspectives. Washington: Hemispheres / Taylor & Francis: pp 69 – 83.

SPINHOVEN, P., ONSTEIN E.J., STERK P.J. (1993). Hyperventilation: non a cause of panik attack. *Ned Tijdschr Geneeskd.* **137**(45):2315-8. [Dutch]

STAUSS, H.M. (2003). Heart rate variability; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; **285** (5): 927- 931.

STEIN, M.B., SIMMONS, A.N., FEINSTEIN, J.S., PAULS, M.P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*; **164**: 318–327.

STEIN, M.B., TANCER, M.E., UHDE, T.W. (1992). Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*; **49** (4): 311-7.

STOOP, A., DE BOO, T., LEMMENS, W., FOLGERING, H. (1986). Hyperventilation syndrome: measurement of objective symptoms and subjective complaints. *Respiration*; **49**(1): 37-44.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretations, and Clinical Use. *Circulation*; 93: 1043- 1065.

TAYLOR, J.A., CARR, D.L., MYERS, C.W., ECKBERG, D.L. (1998). Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*. Aug 11; **98**(6):547-55.

THYER, B., PASDORF, J., and WRIGHT, P. (1984). Physiological and psychological effects of acute intentional hyperventilation. *Behav Res Ther.* **22**: 587-590.

- TOBIN, M. J., CHADHA, T. S., JENOURI, G., BIRCH, S. J., GAZEROGLU H. B., SACKNER, M. A. (1983).** Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest*; **84**: 286-294.
- TOWARDOUS, F.D., ELDRIDGE F.L. (1974).** Posthyperventilation breathing patterns after active hyperventilation in man. *J Appl Physiol*; **37**: 353-356.
- VAN DE BORNE, P., MONTANO, N., NARKIEWICZ, K., DEGAUTE, J.P, MALLIANI, A., PAGANI, M., SOMERS, V.K. (2001).** Importance of ventilation in modulating interaction between sympathetic drive and cardiovascular variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; **280**: 722- 729.
- VAN DEN HOUT, M. A., HOEKSTRA, R., ARNTZ, A., CHRISTIANSE, M., RANSCHAERT, W., SCHOUTEN, E. (1992).** Hyperventilation is not diagnostically specific to panic patients. *Psychosom Med*; **54** (2), 182-191.
- VAN DIEST, I., THAYER, J.F., VANDEPUTTE, B., VAN DE WOESTIJNE, K.P., VAN DEN BERGH, O. (2006).** Anxiety and respiratory variability. *Physiol Behav*; Sep 30; **89**(2): 189-95.
- VAN DUINEN, M.A., NICCOLAI, V., GRIEZ, E.J. (2010).** Challenging anxiety: a focus on the specificity of respiratory symptoms. *Curr Top Behav Neurosci*; **2**: 229-50.
- VAN DEN AARDWEG, J.G., KAREMAKER, J.M. (2002).** Influence of Chemoreflexes on Respiratory Variability in Healthy Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*; Volume **165** (8): 1041-47.
- VEIN, A.M. (1998).** Autonomic Disorders, red. Medical Informative Agency. Moscow [Russian].
- VEIN, A.M., MOLDOVANU I.V. (1988).** Neurogenic hyperventilation, Chisinau red. «Stiinta» [Russian].
- VEIN, A.M., KAMENETSKAIA, B.I., KHASPEKOVA, N.B., KUTERMAN, E.M., SPERANSKAIA, M.S. (1987).** [Heart rhythm in cardiovascular disorders of neurotic origin]. *Kardiologiya*. **27**(9):85-90. [Article in Russian]
- VERBURG, K., GRIEZ, E., MEIJER, J., POLS, H. (1995).** Discrimination between panic disorder and generalized anxiety disorder by 35% carbon dioxide challenge. *Am J Psychiatry*; **152** (7): 1081-3.
- VLEMINCX, E., VAN DIEST, I., LEHRER, P.M., AUBERT, A.M., VAN DEN BERG, O. (2010).** Respiratory variability preceding and following sighs: A resetter hypothesis. *Biol Psychol*; **84**: 82-7.
- VON EULER, C. (1986).** Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. In: CHERNIACK, N.S., WIDDICOMBE, J.G., editors. *Handbook of Physiology, section 3, The Respiratory System, Control of Breathing*. part 1. II. Bethesda, MD, USA: American Physiological Society: pp 1-67.

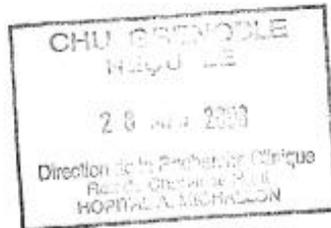
- WATSON, H.L., POOLE, D.A., SACKNER, M.A. (1988).** Accuracy of respiratory inductive plethysmographic cross-sectional areas. *J Appl Physiol*; **65**: 306-308.
- WEIMANN, G., KORSCHINSKY, H. (1970).** Durchführung und Bewertung des Hyperventilationsversuchs. *Medische Klinik*; **65**: 56-62 [Article in German]
- WILHELM, F. H., GERLACH, A.L., ROTH, W.T. (2001).** Slow Recovery From Voluntary Hyperventilation in Panic Disorder. *Psychosom Med*; **63**: 638 – 649.
- WILHELM, F.H., GEVIRTZ, R., ROTH, W.T. (2001a).** Respiratory dysregulation in anxiety, functional cardiac, and pain disorders. Assessment, phenomenology, and treatment. *Behav Modif*; **25**: 513–545.
- WILHELM, F.H., TRABERT, W., ROTH, W.T. (2001b).** Characteristics of Sighing in Panic Disorder. *Biol Psychiatry*; **49**: 606-614.
- WILHELM, F.H., GROSSMAN, P., COYLE, M.A. (2004).** Improving estimation of cardiac vagal tone during spontaneous breathing using a paced breathing calibration. *Biomed Sci Instrum*; **40**:317-24.
- WOODS, S.W., CHARNEY, D.S., LOKE, J., GOODMAN, W.K., REDMOND, D.E., HENINGER, G.R. (1986).** Carbon dioxide sensitivity in panic anxiety. Ventilatory and anxiogenic response to carbon dioxide in healthy subjects and patients with panic anxiety before and after alprazolam treatment. *Arch Gen Psychiatry*; **43**:900–9.
- WYSOCKI, M., FIAMMA, M., STRAUS, C., POON, C., SIMILOWSKI, T. (2006).** Chaotic dynamics of resting ventilatory flow in humans assessed through noise titration. *Respir Physiol Neurobiol*; **153**: 54–65
- YASUMA, F. (2004).** Respiratory Sinus Arrhythmia. Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm? *Chest*; **125**: 683-90.
- YERAGANI, V.K., RADHAKRISHNA, R.K., TANCER, M., UHDE, T. (2002).** Nonlinear measures of respiration: respiratory irregularity and increased chaos of respiration in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*; **46**: 111–20
- ZANDBERGEN, J., LOUSBERG, H.H., POLS, H., DE LOOF, C., GRIEZ, E.J. (1990).** Hypercarbia versus hypocarbia in panic disorder. *J Affect Disord*; **18**: 75-81.
- ZANDBERGEN, J., STRAHM, M., POLS, H., GRIEZ, E.J. (1992).** Breath-holding in panic disorder, *Compr Psychiatry*; **33**(1): 47-51.
- ZANDBERGEN, J., VAN AALST, V., De LOOF, C., POLS, H, GRIEZ, E. (1993).** No chronic hyperventilation in panic disorder patients. *Psychiatry Res*; **47**(1): 1-6.

Annexe 1 Avis favorable du CPP

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES Sud Est V

Grenoble le, 22/05/2008

Président :
B. HABOZIT
Vice-Président :
J.L. CRACOWSKI
Trésorier :
J. JUGE
Secrétaire :
J. GRUNWALD



Promoteur :
Monsieur E. SVAHN
Directeur de la Recherche Clinique
C.H.U. de Grenoble

Double au coordonnateur :
Dr R BRIOT
Pôle Anesthésie Réanimation
C.H.U. de Grenoble

Réf. CPP 08-CHUG-11

Réf. Etude : 0804 – version 1.0. du 27/02/2008 et version 1.1 du 11/04/2008

Réf. AFSSaPS : 2008- A00273-52

Objet : Avis favorable

Monsieur,

Secrétariat :
CPPSudEst5@chu-grenoble.fr

F LUCZAK
04 76 76 57 83
04 76 76 51 77

Le Président du Comité, a donné un avis FAVORABLE, en date du **14 Mai 2008**, pour le protocole intitulé :

Validation d'outils d'étude de la respiration et de ses interactions avec la circulation et la déglutition (ValApPhl)
après consultation des rapporteurs et examen par le Comité en ses séances **02/04/2008** et **14/05/2008**.

Domiliation :

Adresse postale :

CHU de Grenoble
Comité de Protection des Personnes
Service de Médecine Légale
R.C. Haut
Hall Vercors
B P 217
38043 GRENOBLE
Cedex 9

Adresse géographique :
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale
Titulaires :
Dr BONAZ Bruno
Dr HABOZIT Bernard
Dr MOREAU GAUDRY Alexandre
Suppléants :
Dr Daniel ANGLADE
Dr KUENTZ François
Mme KERLAN-PARIS Adeline
Mme NUIRY Laurence
2 - Médecin généraliste
Titulaire : Dr FAURE Alain
3 - Pharmacien hospitalier
Titulaire : M. TROUILLER Patrice
4 - Infirmier
Néant

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"
Titulaire :
Dr CRACOWSKI Jean Luc
Suppléant : M. Christophe RIBUOT
6 - Psychologue
Titulaire : M. GRUNWALD Jean
Suppléant : Mme Bernadette NAEGELE
7 - Travailleur social
Néant
8 - Personnes qualifiées "juridique"
Titulaire :
Mme DUCKI Myriam
9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé
Titulaire :
Mme PELLOUX Colette
Mme VEYRET Chantal

Le promoteur est le CHU de Grenoble - BP 217 – 38043 GRENOBLE cedex 9 et le principal investigateur est le Dr Raphaël Briot, Anesthésie Réanimation - N° ADELI : 381061985.

Je vous prie de croire, **Monsieur**, à l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président,
Docteur Bernard HABOZIT

08-CHUG-11/ Avis. -1/1

Annexe 2 Autorisation d'un lieu de recherches biomédicales



Préfecture de la région Rhône Alpes

Direction régionale
des affaires sanitaires et sociales
Affaires suivies par :
INSPECTION RÉGIONALE DE LA SANTÉ
Docteur C. BONNARD
CDCC N° 2008
Téléphone : 04 72 34 31 90 ou 41 21
Télécopie : 04 72 34 31 08
Mail : catherine.bonnard@santep.fr

1^{er} 0⁶ JUIN 2008

08 - 301

ARRETE N°

Objet : autorisation d'un lieu de recherches biomédicales

**Le préfet de la région Rhône Alpes
Préfet du Rhône
Chevalier de la légion d'honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite**

VU le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1121-1 alinéa 2 et R. 1121-13 à R.1121-14,

VU le décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires),

VU la demande du promoteur adressée au Préfet de la région Rhône Alpes le 15 janvier 2007,

VU le rapport d'enquête du médecin inspecteur de la santé en date du 19 juin 2008,

ARRÊTE

ARTICLE 1^{er} – L'autorisation de lieu mentionnée à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique est accordée au lieu de recherche :

Laboratoire Techniques de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition (TIMC),
Equipe de physiologie cardio-respiratoire théorique et appliquée (PRETA)
Pavillon Taillefer, faculté de Médecine
38706 La Tronche cedex

pour effectuer des recherches biomédicales dont l'investigateur principal est madame Pascale Calabrese dans les conditions prévues de l'article 1121-1 alinéa 2.

...

ARTICLE 2 - Cette autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans à compter de la date de notification pour les recherches biomédicales envisagées par le promoteur, décrites dans le dossier de demande

ARTICLE 3 - Cette autorisation devient caduque dans la mesure où les recherches biomédicales envisagées ne sont pas entreprises dans l'année suivant sa délivrance.

ARTICLE 4 - Le préfet de la région Rhône Alpes, le directeur régional des affaires sanitaires et sociales de Rhône Alpes et le directeur départemental des affaires sanitaires et sociales de l'Isère sont chargés, chacun en ce qui le concerne de l'exécution du présent arrêté, qui fera l'objet d'une notification individuelle au promoteur et sera publié au recueil des actes administratifs de la région Rhône Alpes.

18 JUL. 2008

Fait à Lyon, le

Le Préfet
de la région Rhône-Alpes
et du département de Rhône
Le Secrétaire Général

Marc CHALLEAT

Résumé L'objectif du travail était l'étude des effets ventilatoires et cardiovasculaires de l'hyperventilation volontaire (HV) ainsi que psychophysiologiques chez les sujets sains et les patients souffrant de trouble panique. Nous avons mené deux études : la première sur des sujets sains sur lesquels le débit ventilatoire, les mouvements du thorax et de l'abdomen, le pourcentage de CO₂ dans l'air expiré (F_{ET}CO₂), l'électrocardiogramme (ECG) ont été enregistrés au cours de deux tests d'hyperventilation : l'un à la fréquence de repos (THV) et l'autre à la fréquence de 20 cycles par minute (THV20). La deuxième étude a porté sur un groupe de sujets sains (groupe contrôle) et un groupe de patients souffrant du trouble panique (TP) sur lesquels le débit ventilatoire et l'ECG ont été enregistrés et les niveaux d'anxiété (Spielbergher), de dépression (Beck), du stress (Holmes), des symptômes de troubles fonctionnels (Profil Végétatif) et des symptômes produits par l'hyperventilation ont été évalués. Les variables ventilatoires classiques ont été calculées cycle par cycle. La forme des cycles ventilatoires a été étudiée en calculant les asters (représentation vectorielle des quatre premières harmoniques d'une décomposition en série de Fourier de chaque cycle respiratoire) ainsi que les triads (complexe trivarié: volume courant Vt, temps d'inspiration Ti et d'expiration Te). Les asters et triads ont été comparés dans les différentes conditions en utilisant un test statistique multi-varié (test de similarité). Les composantes du spectre de la période cardiaque, les périodes cardiaques moyennes et les coefficients de variation de la période cardiaque ont été calculés à partir des intervalles RR de l'ECG.

Les résultats du test de similarité montrent que la forme du cycle ventilatoire de repos est modifiée au cours de l'hyperventilation volontaire, mais que la forme cycle à l'HV est conservée à un an d'intervalle et aussi pour les périodes d'HV des deux tests THV et TVH20. L'hyperventilation volontaire modifie significativement les caractéristiques de la ventilation (variables et forme du cycle). Cependant, au cours de l'hyperventilation volontaire ces caractéristiques sont conservées à un an d'intervalle et il semble que la personnalité ventilatoire de repos ne se conserve pas au cours de l'HV, mais l'on retrouve une personnalité « différente » au cours de l'HV. Les variables ventilatoires et leurs coefficients de variation sont modifiés pendant toutes les périodes des deux tests d'hyperventilation. Les variables ventilatoires du groupe contrôle ne sont significativement différentes du groupe TP qu'au cours des trois premières minutes de récupération. La variabilité cardiaque est significativement modifiée au cours des périodes des tests d'hyperventilation volontaire. La variabilité cardiaque est significativement plus faible chez les patients TP que chez les sujets sains et l'analyse des composantes spectrales de la période cardiaque permet de déduire que les patients semblent présenter au repos et pendant l'HV, une activité cardio-vagale plus faible et une activité sympathique plus élevée que les sujets sains. Les patients TP ont des niveaux plus élevés d'anxiété et de dépression que les sujets du groupe contrôle. Au cours des trois premières minutes de récupération après l'hyperventilation volontaire à la fréquence de repos, la ventilation est plus élevée chez les sujets présentant une anxiété élevée que chez ceux présentant une anxiété normale à moyenne. Le nombre de symptômes fonctionnels et produits par l'hyperventilation volontaire est aussi plus élevé chez les sujets présentant une anxiété élevée.

Ventilatory and cardiac effects of the voluntary hyperventilation- study in healthy volunteers and patients with panic disorder

Abstract: The aim of this research was the evaluation of the ventilatory and cardiovascular effects the voluntary hyperventilation (HV) and psychophysiological peculiarities in healthy subjects and patients with panic disorder. We performed two studies: we recorded the airflow, thoracic and abdominal movements, percent of the CO₂ in expired air (F_{ET}CO₂), electrocardiogram (ECG) in a group of healthy subjects during the two voluntary hyperventilation tests: at rest frequency (THV) and at 20 breaths per minute (THV20). The second study was performed on the healthy subjects (control group) and panic disorder patients (TP): airflow and ECG were recorded and the levels of anxiety (Spielbergher), depression (Beck), stress (Holmes), functional symptoms (Vegetative Profile) and symptoms generated by voluntary hyperventilation were evaluated. The classical respiratory variables were calculated cycle by cycle. The shape of ventilatory cycles were studied by calculation of asters (vectorial representation of the first four harmonics obtained by Fourier transformation of each respiratory cycle) and triads (trivariate complex tidal volume - Vt, inspiratory - Ti and expiratory - Te times). The asters and triads were compared in different conditions using statistical multivariate test (similarity test). The components of heart periods spectre, mean cardiac periods and their variation coefficients were determined from the RR intervals of ECG.

The results of the similarity test show the change of respiratory cycle shape during voluntary hyperventilation compared with rest, but the shape of the cycle during HV is conserved during one year interval and between periods of HV of two tests THV and THV20. Voluntary hyperventilation changes significantly ventilatory characteristics (variables and shape of cycle). However, these characteristics are conserved during voluntary hyperventilation after one year interval and the rest ventilatory personality is not conserved during HV, but the different personality appears during HV. Ventilator variables and their variation coefficients are modified during all periods of the two hyperventilation tests. The ventilatory variables of the control group compared with TP group differ only during first three minutes of recovery. Heart rate variability is significantly modified during all periods of hyperventilation test. Heart rate variability is significantly diminished in TP patients compared with healthy subjects and the analysis of spectral components of cardiac period allows affirming a weaker cardio-vagal activity and higher sympathetic activity compared with the healthy subjects. The TP patients compared with control group have higher levels of anxiety and depression. The ventilation during three minutes of recovery after voluntary hyperventilation at rest frequency is higher in subjects with high anxiety level compared with subjects with normal and mean level of anxiety. The number of functional symptoms and symptoms caused by voluntary hyperventilation is also higher in subjects with high anxiety.

Hyperventilation volontaire, analyse harmonique du pattern respiratoire, personnalité ventilatoire, variabilité du rythme cardiaque, sujets sains, trouble panique, inventaire d'anxiété ETAT-TRAIT de Spielbergher, inventaire de dépression de Beck, inventaire du stress de Holmes, inventaire de symptômes fonctionnels Profil Végétatif de Moldovanu, symptômes produits par l'hyperventilation.

Thèse préparée au laboratoire TIMC-PRETA, Faculté de Médecine de Grenoble, France et au laboratoire de physiologie de l'Université de Médecine et Pharmacie « Nicolae Testemitanu », République de Moldova.