Oxygénation en conditions hypoxiques : rôle de la chémosensibilité sur la tolérance à l'altitude, plasticité et amélioration par pression positive expiratoire

Hugo Nespoulet

▶ **To cite this version:**

Hugo Nespoulet. Oxygénation en conditions hypoxiques : rôle de la chémosensibilité sur la tolérance à l'altitude, plasticité et amélioration par pression positive expiratoire. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENS041 . tel-01681036v2

HAL Id: tel-01681036
https://theses.hal.science/tel-01681036v2

Submitted on 12 Jan 2018

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.

UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Modèles, méthodes et algorithmes en biologie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Hugo NESPOULET

Thèse dirigée par **Patrick LÉVY** et codirigée par **Bernard WUYAM.**

Préparée au sein du **Hypoxie PhysioPathologie INSERM U1042**, dans **l'École Doctorale Ingénierie de la Santé, la Cognition et l'Environnement.**

Oxygénation en conditions hypoxiques : Rôle de la chémosensbilité sur la tolérance à l'altitude, plasticité & amélioration par pression positive expiratoire.

Thèse soutenue publiquement le **21 septembre 2011**,
devant le jury composé de :

Monsieur le Pr Jean-Paul RICHALET
Pr des Universités, Médecin, Hôpitaux de Paris. Président, Rapporteur
Monsieur le Pr Gianfranco PARATI
Pr des Universités, Médecin, Milano, Italie. Rapporteur
Monsieur le Pr Patrick LÉVY
Pr des Universités, Médecin. Membre du Jury
Monsieur le Dr Bernard WUYAM
MCF, Médecin. Membre du Jury

Résumé

A l'éveil comme au cours du sommeil, en plaine comme en haute altitude, le maintien d'une oxygénation artérielle stable et élevée est un marqueur essentiel d'une bonne réponse physiologique de l'organisme. L'intolérance à l'altitude regroupe des pathologies graves voire fatales dont le développement est en lien direct avec le taux d'oxygénation artériel des sujets. D'autre part, en plaine, la prévalence élevée du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) incite les chercheurs au développement de modèles d'études spécifiques, permettant d'investiguer les conséquences du principal stimulus du SAOS : l'hypoxie intermittente.

La chémosensibilité pourrait avoir un impact important dans ces deux pathologies, ayant pour rôle le maintien des gaz du sang à des valeurs normales, en adaptant la ventilation aux conditions externes ou internes à l'organisme.

Les objectifs de ce travail étaient de comprendre l'impact de la chémosensibilité (avec d'autres mécanismes décrits dans la littérature) sur l'oxygénation et la tolérance à l'altitude, d'étudier les effets de la résistance expiratoire sur l'amélioration de l'oxygénation, ainsi que les conséquences de l'hypoxie intermittente chronique sur la plasticité du chémoréflexe.

Il en ressort que la chémosensibilité périphérique à l'hypoxie a un impact majeur sur le développement de l'intolérance à l'altitude. Cela semble en outre être un facteur prédictif de la survenue de ces pathologies. En hypoxie, une amélioration efficace de l'oxygénation a été obtenue par l'utilisation d'une résistance expiratoire calibrée à 10 cm H_2O permettant l'amélioration de la diffusion alvéolo-capillaire. L'exposition à l'hypoxie intermittente chronique nocturne a provoqué une fragmentation du sommeil ainsi qu'une intensification de la chémosensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

Ainsi, une altération de la réponse des corps carotidiens à l'hypoxémie participerait au développement du mal aigu des montagnes et de ses complications, tout en facilitant sa prédiction avant ascension. L'utilisation d'une résistance expiratoire pourrait permettre de combler la désaturation exagérée retrouvée chez les sujets sensibles à l'altitude lors d'un séjour en haute montagne. Il apparaît également que la chémosensiblité périphérique et centrale (CO_2 et O_2) fasse preuve d'une plasticité importante en réponse à l'hypoxie intermittente nocturne chez des sujets sains.

Abstract

At awakening and during sleep, at sea level or in high altitude, maintaining a high level in arterial blood oxygenation is a marker for an adaptated physiological response external and internal factors.

High altitude illness encompasses pathologies, that sometimes could be fatal, and which seems to be correlated with the level of arterial oxygenation in hypoxia.

Secondly, at sea level and in general population, the high prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) encourage scientists to develop new models for studying consequences of the main OSAS' stimulus: intermittent hypoxia.

Chemosensitivity could play an important role in those two different diseases, with regulation of blood gases and homeostasis by controlling ventilation.

Our objectives was to investigate (1) impact of chemosensitivity on blood oxygenation and tolerance to high altitude, comparatively to other physiological factors commonly involved, (2) effects of using positive expiratory pressure in order to improve oxygenation in hypoxia, and (3) consequences of chronic exposure to nocturnal intermittent hypoxia on chemoreflexe plasticity.

We found that peripheral chemoresponse to hypoxia play a crucial role in high altitude illness development. Moreover, this variable seems to be a predictive factor for those diseases. In hypoxic conditions, using a positive expiratory pressure (10 cmH_2O) lead to a significant improve in arterial oxygenation, by increasing pulmonary diffusion. Finally, nocturnal intermittent hypoxia induced significant sleep disturbances and major changes in chemoresponse to hypoxia and hypercapnia.

Je voudrais adresser mes plus sincères remerciements,

A mes directeurs de thèse :

A Monsieur le Professeur Patrick Lévy.

Patrick, tu m'avais conseillé d'entreprendre cette voie l'année suivant le bac. Depuis, tu m'as toujours compris, suivi et soutenu malgré un emploi du temps hors du commun, même dans un projet hors de la pure productivité scientifique (« les jeudis de l'altitude »). Un grand Merci à toi pour tout ça, et bien sûr pour avoir pris la direction de cette thèse !

A Monsieur le Docteur Bernard Wuyam.

Bernard, tu as également été directeur de cette thèse. Tu as pris ce travail à cœur, et je veux te remercier pour ta très grande disponibilité, tes encouragements et ta présence dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Je suis heureux d'avoir mené ce projet avec toi.

Aux rapporteurs de ce travail :

A Monsieur le Professeur Jean-Paul Richalet

Jean-Paul, je suis honoré et vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Vous m'avez fait découvrir la physiologie de l'altitude en Master de biologie à Lyon/Tamaris. Me voici maintenant devant vous pour vous présenter ce travail, merci pour votre accueil.

A Monsieur le Professeur Gianfranco Parati

Gianfranco, je suis heureux et honoré que vous soyez présent pour évaluer cette thèse. Nous nous sommes rencontré à Milan pour échanger au sujet de nos travaux de recherche. Avec toutes vos aventures à la cabane Margherita, vous m'avez donné l'envie d'aller voir un peu plus haut. Je serai donc au refuge Vallot pour préparer cette soutenance.

Aux invités de ce jury :

A Monsieur le Docteur Renaud Tamisier

Renaud, mon cher Renaud, merci pour tout. Ta patience, ta disponibilité, ton humour, ta gentillesse, et nos discussions oscillant entre rêves de montagnes, goûts musicaux, et science. Tu m'as beaucoup appris, ce fut un plaisir, et ce n'est pas fini !

A Madame la Doctoresse Sandrine Ollagnier de Choudens

Sandrine, je suis très heureux que tu sois disponible pour cette soutenance de thèse. Ta grande expérience de l'altitude ne pourra que renforcer l'aspect concret qui est le réel objectif de ce travail, et nous aurons enfin l'occasion de discuter montagne.

A mes collègues, pour leur participation directe ou indirecte à ce travail :

Aux experts de l'exercice et de l'altitude,
A Madame la Doctoresse Anne Favre Juvin, un grand merci à toi pour les moments partagés, et pour ce projet des « jeudis de l'altitude ».
A Monsieur le Dr Bruno Tollenaere, The Great Bruno… Rien d'autre à dire. Merci pour ta pèche et tous les moments inoubliables passés en ta compagnie. Ne change rien !
A Monsieur le Dr Michel Guinot. Ce fut un plaisir de te côtoyer ces années. Merci pour tes conseils et ton intérêt.
A Mesdames de l'équipe médico-technique de médecine du sport, Béatrice, Marie-Jo, Gigi, Maggy, Cécile. Merci à vous pour votre aide et votre disponibilité, je suis très heureux d'avoir travaillé avec vous.
A Mesdames Dominique Roux et Monique Dastugue pour votre organisation sans faille et votre aide.
A Monsieur le Docteur Marc Jubeau, merci à toi pour les bons moments de travail et de détente passés ensemble !
A Monsieur le Docteur Thomas Rupp, c'est un plaisir de travailler à tes côtés, et ce n'est pas fini. Merci aussi pour les bons moments de détente, ça n'est pas fini non plus.
Aux futurs docteurs Damien Bachasson, Monique Mendelson et Thomas Léti : Merci vous pour tous ces moments ensemble, intra- et extra- CHU ! Damien, merci pour ton aide précieuse sur Hypex. Monique, merci pour tes conseils anglophones et tes nombreuses relectures d'article !
A Monsieur le Docteur Patrice Flore, personnalité du 3è étage Sud, merci pour ton dynamisme, ton humour et tes conseils de scientifique aguerri.
A Madame la Doctoresse Véronique Bricout, c'est avec toi que j'ai commencé la recherche. Bravo et merci, ça m'a plu !
A Monsieur le Docteur Samuel Vergès, merci pour ta disponibilité et tous les conseils que tu as sur me prodiguer. Bravo pour tes deux réalisations de cette année. A te rapprocher comme ça du Paradis, tu vas finir par toucher le ciel.
A Monsieur le Docteur Paul Robach, je suis heureux d'avoir fait ta connaissance. Merci pour tes qualités humaines, scientifiques, et ces bons moments passés à Lake Louise.

Aux spécialistes du sommeil et des EFR
A Monsieur le Professur Jean-Louis Pépin. Merci pour tes conseils avisés et ta pédagogie dans la transmission de tes connaissances.
A Madame la Doctoresse Sandrine Launois. Je suis très heureux d'avoir pu travailler à tes côtés sur le projet Hypoxie Intermittente. Merci pour ta simplicité dans ce monde parfois tordu.
A toute l'équipe des ARCs. On a peu travaillé ensemble, mais merci pour ces bons moments de discussion dans les couloirs des EFR.
A Madame Nadine Bidet, un grand merci pour ta disponibilité, ton organisation et ton aide sur de nombreux aspects de cette thèse.
A Mesdames les techniciennes des EFR, merci à vous pour votre aide sur les mesures du protocole ALT, ainsi que votre patience et votre confiance à mon égard.

A l'équipe du laboratoire du sommeil :
Martine, Corinne, Béatrice, Manu, Marie-Ange et Jean-Paul. Un grand merci à vous pour les bons moments et tout le travail effectué ensemble, de jour comme de nuit et la lecture des 54 PSG ! Jean-Paul, repose en paix, ça a été un plaisir de te connaître.

Aux spécialistes de l'intermittence hypoxique :
Merci à toutes et tous pour les chouettes moments passés ensemble ! Monsieur le Professeur Christophe Ribuot, Madame la Doctoresse Diane Godin-Ribuot, Madame la Doctoresse Marie Joyeux-Faure, Monsieur le Professeur Maurice Dematteis, M^{lle} Doctorante Laureline Poulain (poursuis bien ta thèse et les balles de golf), Madame la Doctoresse Claire Arnaud (après toutes ces aventures maternelles, c'est impressionnant de voir comme tu as repris tes esprits et la recherche), ainsi que l'équipe technique du laboratoire HP_2 : Sandrine, Marie et Emilie.

A Madame Nathalie Arnol, Merci pour ta disponibilité, ton aide et tes éclaircissements du monde des statistiques.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel Lejeune. Ca a été pour moi un réel plaisir de te rencontrer, autour de la médecine de montagne, de quelques manips, et de tous ces bons moments.

A Monsieur le Docteur Denis Monneret, merci pour ta disponibilité et ton implication dans le projet ALT, ça a été un plaisir de travailler avec toi.

A Madame la Doctoresse Carole Saunier, Merci pour ton humour et la qualité de ton travail, ce fut un réel plaisir de travailler avec toi sur ces échographies !

A Monsieur le Professeur Olivier Chabre, merci à toi pour ta disponibilité, tous tes conseils d'expert de l'ADH, et ton état d'esprit, qui fait plaisir.

Aux agents sanitaires hospitaliers de Nord et de Sud. Merci pour votre travail indispensable !

Bien sûr, à tous les volontaires des trois protocoles. Merci pour votre motivation, sans vous rien n'aurait été possible !

A mes amis gravitant aussi dans les sphères hospitalières,
Jul & Auré : Alala, quelles aventures ces thèses… Alors oui, on ne s'est pas assez vu cette année. On va rattraper tout ça maintenant, et voir grandir le petit Ugo. Merci pour votre pèche, vos conseils, votre amitié, tous ces moments mémorables passés ensemble, et tous ceux à venir.

Dr Juju : Je crois qu'on a une hivernale à la face N du Cervin en suspend… et puis on doit aller retrouver ton appareil photo. Merci pour tous ces moments forts ensemble et tes conseils de cardiologue !

Claire : Vivement une prochaine sortie à la Grave, sur une falaise, une session musique ou barbecue ! Merci pour tout.

A mes amis, avec moi de près ou de loin pendant cette thèse, un très grand merci à toutes et à tous !

A Paul & Simone Keller, merci pour ces moments d'amitié autour de la montagne. Paul, Tu partages ton expérience en montagne avec une joie et une passion communicative. Il est clair que tu n'as pas été étranger au choix de ce sujet de thèse.

Arnaud Drouet,
Tu es parti, trop tôt bien sûr, la montagne t'a gardé. Tu avais en toi cette sérénité communicative et tu ne la partageais jamais aussi bien que dans ton élément, la montagne. Tu m'as aussi aidé à choisir cette voie.

A ma famille,
A mes grands parents et mes parents, vous m'avez suivi, encouragé, soutenu, aimé depuis tout ce temps, merci ! Ce projet est aussi le vôtre.

A Chris et Jo, merci pour votre soutien et tous ces instants ensemble.

Fanny, Chloé, mes 2 sœurs, au moment où j'écris ces lignes, l'une est au Laos, l'autre au Chili, mais je sais qu'on se voit bientôt. Merci pour votre soutien inconditionnel, je vous aime.

Coralie, cette fin de thèse ça n'était pas de la tarte. Merci pour ta compréhension, ton rire, ton soutien indéfectible, tes mots justes et ton amour. Enfin, les vacances !

"Mieux vaut un piton de plus qu'un alpiniste en moins"

Georges Livanos

INDEX

I. INTRODUCTION GENERALE 11

II. REVUE DE LITTERATURE 15
1. ENVIRONNEMENT & HAUTE ALTITUDE 15
2. CONTROLE DE LA VENTILATION 18
3. LE SOMMEIL 42
4. SOMMEIL & ALTITUDE 53
5. LE SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL 56
6. L'HYPOXIE INTERMITTENTE COMME MODELE D'ETUDE DU SAOS. 59
7. INTOLERANCE A L'ALTITUDE 61
   a. *Mal Aigu des Montagnes et Œdème Cérébral de Haute Altitude 62*
   b. *Œdème Pulmonaire de Haute Altitude 77*
   c. *Traitement non-médicamenteux de l'intolérance à l'altitude 81*

III. TRAVAIL EXPERIMENTAL 86
1. PROBLEMATIQUES DE RECHERCHE ET HYPOTHESES : 86
2. LE PROTOCOLE 'ALT' 87
   a. *Méthodes 87*
   b. *Résultats 101*
   c. *Discussion 120*
   d. *Article Inséré 126*

DISCUSSION 145
3. HYPEX 157
   a. *Méthodes 157*
   b. *Résultats 171*
   c. *Discussion 188*
4. HYPOXIE INTERMITTENTE : 198
   a. *Méthodes 198*
   b. *Résultats 207*
   c. *Discussion 213*
   d. *Article Inséré 219*

IV. CONCLUSION GENERALE 228

V. PERSPECTIVES 233

VI. ANNEXES 236
1. SOMMEIL ET ALTITUDE – GUIDES, LA REVUE. 237
2. LES JEUDIS DE L'ALTITUDE 244

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 246

I. Introduction générale

Avec le développement des loisirs, les séjours en moyenne et haute altitude se multiplient. Les moyens technologiques modernes démocratisent l'accès aux hauts sommets pour des individus souvent naïfs par rapport à cet environnement. Ainsi, des sportifs entraînés en plaine, sans réelle notion de ce qu'est l'intolérance à l'altitude, se lancent fréquemment dans des treks en haute altitude sans difficulté technique. De même, chez les alpinistes aguerris, l'effet de groupe ou la volonté d'arriver au sommet « coûte que coûte » prévaut parfois sur le bon sens, qui aurait imposé un demi-tour bien plus tôt dans l'ascension. En dehors de ces aspects essentiellement comportementaux, l'intolérance à l'altitude touche également nombre de montagnards précautionneux et bien préparés.

L'étude des mécanismes physiopathologiques et biologiques de l'intolérance à l'altitude ainsi que des facteurs prédictifs associés prend alors tout son sens. Ces pathologies ont en effet une prévalence élevée et nombre de décès en altitude y sont liés. Des accidents pourraient être évités par une meilleure anticipation de leur développement, une compréhension affinée de leurs mécanismes ainsi qu'un élargissement de ces connaissances au grand public.

Historiquement, le texte le plus ancien évoquant le mal des montagnes qui nous soit parvenu remonte à 30 ans avant Jésus-Christ. Un historien chinois décrit « le mal étrange auquel sont confrontés ceux qui cheminaient dans les hauteurs himalayennes ».

Puis, en 1519, Hernán Cortés, conquistador espagnol au Mexique, envoie Diego Ordaz faire l'ascension du Popocatepetl (volcan actif de la région de Mexico, interdit d'accès aujourd'hui, 5452 mètres). Ce dernier rapporte : « Pour accroître encore la difficulté, la respiration dans ces hauteurs devient si difficile que chaque effort s'accompagne d'une vive douleur dans la tête et dans les membres. »

L'histoire française s'accélère en 1786, où Jacques Balmat est le premier à atteindre le sommet du Mont Blanc (4807 m) avec deux compagnons, dont le Docteur

Michel-Gabriel Paccard. Ils attribuent les malaises ressentis au cours de l'ascension « à la chaleur et à la stagnation de l'air ».

A cette époque, on estime fréquemment que l'intolérance à l'altitude est liée à des paramètres extérieurs (digestifs, psychologiques, pathologies antérieures, etc.). Par exemple, les cas d'œdèmes pulmonaires sont généralement considérés comme dus à une pneumonie. Cette croyance subsiste aujourd'hui, souvent chez les sujets s'exposant à l'altitude sans connaissance préalable de ces pathologies, et serait responsable de nombreux accidents.

En 1898, Angelo Mosso, professeur de physiologie à Turin, entreprend la construction du laboratoire d'altitude de la 'Capanna Regina Margherita', au sommet du Mont Rose (4553 m). Ce dernier pense que le mal aigu des montagnes (MAM) est dû à la baisse de la P_aCO_2 en altitude.

Il faut pourtant attendre la seconde partie du XIXe siècle pour que la recherche en physiologie et physiopathologie de l'altitude se développe significativement. Des expéditions scientifiques sont ainsi organisées et des laboratoires d'altitude sont construits (Observatoire Vallot 4358 m Massif du Mont Blanc ; Margherita Hut 4556 m Massif du Monta Rose ; White Mountain Research Station 4348 m, Silver Hut 5800 m Himalaya). La recherche s'effectue également dans des laboratoires situés en plaine, grâce aux caissons hypobares et à la capacité de certains appareils à délivrer un air hypoxique. Il est ainsi mis en évidence que l'hypoxie joue un rôle central dans le développement du mal aigu des montagnes, bien que l'hypobarie semble en accentuer les symptômes.

La survenue du mal aigu des montagnes et de ses complications apparaît liée à une oxygénation anormalement basse pour une altitude donnée. Cependant, certaines personnes y sont sensibles pendant que d'autres supportent bien l'altitude. Par ailleurs, ces symptômes peuvent apparaître soudainement chez un alpiniste expérimenté n'ayant jamais subi ces troubles jusqu'alors.

En France, l'association pour la recherche en physiologie de l'environnement (ARPE) est particulièrement active dans la compréhension des mécanismes sous-jacents à l'intolérance à l'altitude. Depuis 1982, cette association propose d'étudier la « susceptibilité individuelle » au mal aigu des montagnes à des sujets partant en haute

altitude et dispense des formations (conférences, brochures) à destination du grand public.

Autour de l'intolérance à l'altitude, plusieurs questions se posent et sont encore débattues aujourd'hui : Peut-on prédire efficacement l'intolérance à l'altitude ? Pourquoi ne sommes-nous pas égaux face à ces pathologies ? Quels en sont les mécanismes majeurs ? Peut-on limiter leur développement en altitude, ou même faire régresser ces pathologies par des mécanismes respiratoires externes ?

Au cours de cette thèse, nous avons cherché à répondre à ces questions à travers deux protocoles de recherche clinique effectués au sein du CHU de Grenoble (210 m d'altitude).

L'ensemble de ces interrogations prévaut lors de l'exposition de sujets à un environnement d'hypoxie continue tel que l'altitude. Cependant, d'autres types d'hypoxie peuvent avoir des effets majeurs sur notre organisme. L'établissement de modèles adaptés peut permettre l'étude de pathologies y étant liées, telles que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).

La forte prévalence du SAOS dans la population ainsi que son incidence sur la santé cardio-vasculaire et le métabolisme des patients font de cette pathologie un enjeu récent de santé publique. Physiologiquement, le SAOS se traduit par un collapsus pharyngé responsable d'une obstruction des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. Ainsi, on constate une augmentation de l'effort respiratoire au cours du sommeil associée à une fragmentation du sommeil importante et à une alternance de phases d'hypoxie et de ré-oxygénation. Ce dernier paramètre est appelé hypoxie intermittente (HI).

L'hypoxie intermittente permet de caractériser ce syndrome de façon unique. Bien que ses effets sur le système nerveux et le système cardiovasculaire soient aujourd'hui relativement connus, la plasticité du système chémosensible en réponse à une exposition chronique à l'hypoxie intermittente reste à approfondir.

Dans ce cadre-là, nous avons étudié l'effet d'un nouveau modèle d'hypoxie intermittente chronique nocturne sur la plasticité de la réponse chémoréflexe à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Ce travail a été associé à l'étude du comportement ventilatoire nocturne ainsi qu'à la fragmentation du sommeil.

1ère partie

Revue de la Littérature

II. Revue de littérature

1. Environnement & haute altitude

Jusqu'à environ 80 km d'altitude, la composition de l'air reste relativement homogène. La seule variation significative dépend de l'hygrométrie et de la température. Ainsi, l'air sec est composé de 78% de diazote, 21% de dioxygène, et 1% de gaz rares. Les données détaillées de la composition de l'air sec sont présentées dans le tableau 1.

Nom	Formule	Proportion
Diazote	N_2	78.08 % mol
Dioxygène	O_2	20.95 % mol
Argon	Ar	0.934 % mol
Dioxyde de carbone	CO_2	382 ppmv
Néon	Ne	18.18 ppmv
Hélium	He	5.24 ppmv
Monoxyde d'azote	NO	5 ppmv
Krypton	Kr	1.14 ppmv
Méthane	CH_4	1.7 ppmv
Dihydrogène	H_2	0.5 ppmv
Protoxyde d'azote	N_2O	0.5 ppmv
Xénon	Xe	0.087 ppmv
Dioxyde d'azote	NO_2	0.02 ppmv
Ozone	O_3	0.01 ppmv
Radon	Rn	6.0×10^{-14} ppmv

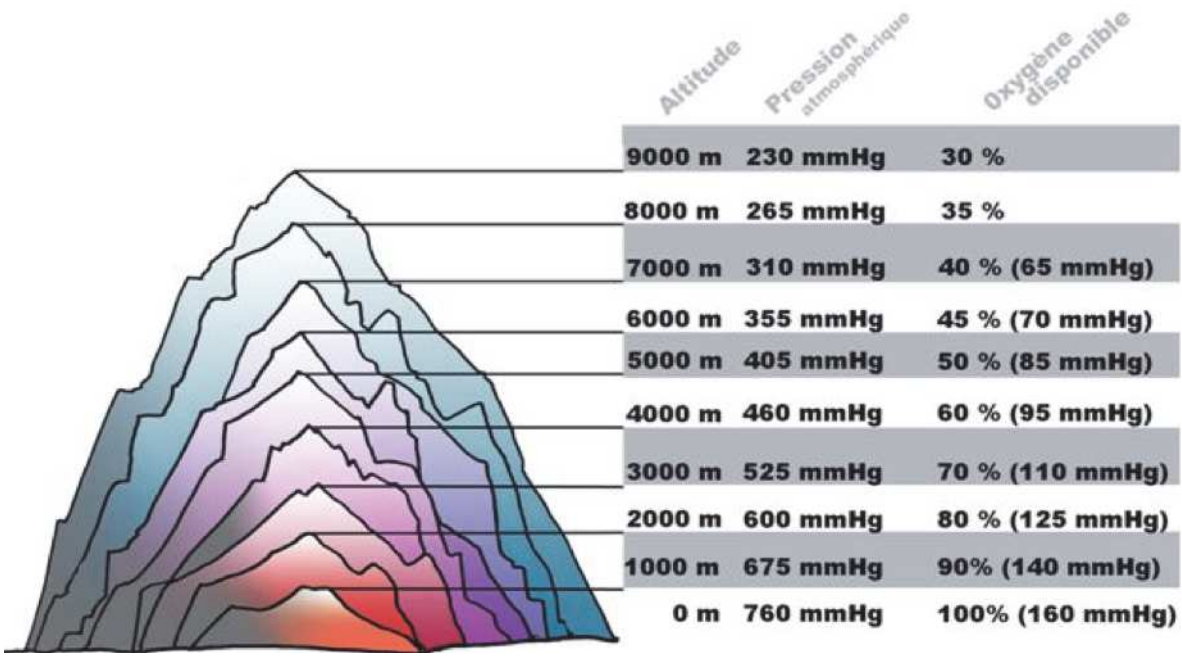
Tableau 1. Composition de l'air atmosphérique. Inspiré de (association, 1999)

Avec l'augmentation de l'altitude, la pression atmosphérique diminue suivant une fonction exponentielle. La composition de l'air ne varie pas. La baisse de pression partielle en O_2 dans l'air inspiré (induisant l'hypoxie) résulte donc de la diminution de pression atmosphérique.

La loi de Dalton définit la pression partielle d'un gaz (Pp). Elle est égale au produit de la pression totale du mélange par sa concentration.

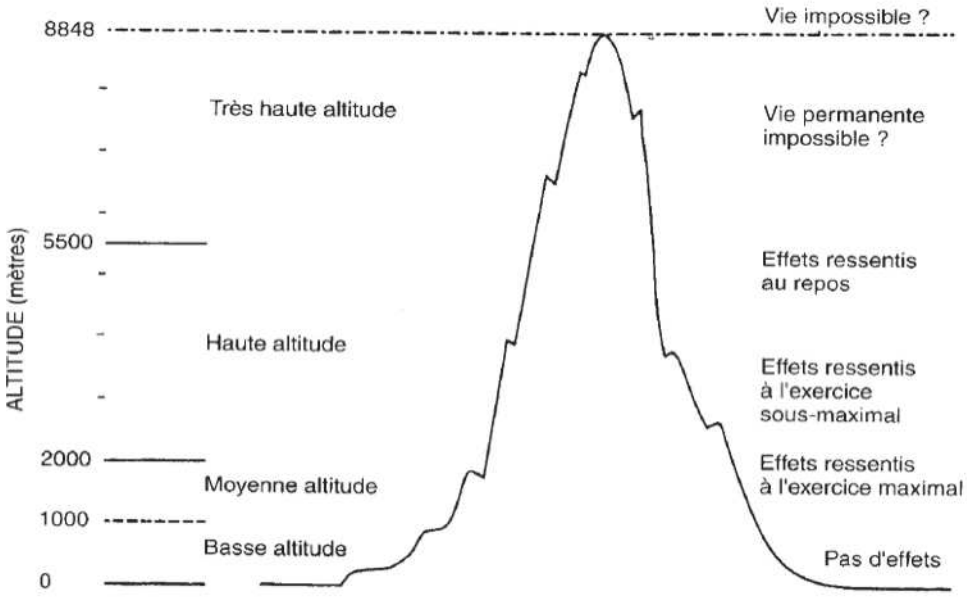
Pp = pression d'un gaz donné (mmHg) * % de ce gaz dans le mélange inspiré

Figure 1: La pression atmosphérique et la pression inhalée en oxygène en fonction de l'altitude. (Marieb, 2010)



En fonction de l'importance des répercussions biologiques et physiologiques de l'altitude, différents niveaux ont pu être définis. On retrouve la ***moyenne altitude*** (1000-2000m), la ***haute altitude*** (2000-5500m) et **la très haute altitude** (plus de 5500m) (figure 2). (Richalet, 2006)

Figure 2 : Définition biologique de l'altitude. (Richalet, 2006)



Comparée aux valeurs retrouvées au niveau de la mer (niveau référence 0 mètre), la pression partielle en oxygène diminue de moitié à 5500 m, et n'en vaut plus que le tiers au sommet de l'Everest (8848 m). Signalons également que la relation entre la pression atmosphérique et l'altitude varie en fonction de la latitude, de la saison, des conditions météorologiques et de la température. En effet, à altitude égale, la pression est plus basse en hiver, en cas de mauvais temps. Il en est de même si l'on s'éloigne de l'équateur (diminution de l'épaisseur de l'atmosphère). Ainsi, plus un haut sommet est distant de l'équateur, plus il sera difficile à gravir (du point de vue physiologique de la réponse à l'altitude) comparativement à un sommet qui en est proche, à profil ascensionnel et difficultés équivalents.

Au-delà de 2500 m, la pression partielle en O_2 dans l'air inspiré diminue de manière significative. Dès 5 minutes passées à une altitude donnée apparaît une chute de la pression artérielle en oxygène (P_aO_2), ou hypoxémie. Cette situation biologique étant difficilement acceptable par l'organisme, plusieurs mécanismes compensatoires vont être mis en place dans le but (1) de limiter l'hypoxémie et (2) de mieux la tolérer.

2. Contrôle de la ventilation

a) Introduction

La ventilation est une contraction phasique des muscles respiratoires, à l'éveil comme au cours du sommeil, permettant les échanges gazeux à l'étage pulmonaire. La composante neurovégétative de cette commande provient principalement du tronc cérébral, et plus spécifiquement de la partie rostro-ventro-latérale du bulbe rachidien (Bianchi et al., 1995). Un second stimulus ventilatoire prend son origine au niveau des aires corticales (contrôle volontaire et comportemental de la ventilation) et permet des actions sans finalité d'échange gazeux, telles que le rire, le chant ou la parole. D'autres stimuli corticaux sont impliqués dans la ventilation à l'exercice, où se réalise une co-activation des muscles locomoteurs et ventilatoires à l'étage du cortex moteur primaire (Fink et al., 1995). De plus, des aires du contrôle ventilatoire se trouveraient également dans le cortex limbique, l'amygdale, et pourraient influer sur la réponse au CO_2 (Corfield et al., 1999). Bien que la chémosensibilité hypoxique puisse impliquer les structures centrales, nous nous attacherons d'abord à décrire les principaux éléments du contrôle bulbo-pontique de la ventilation.

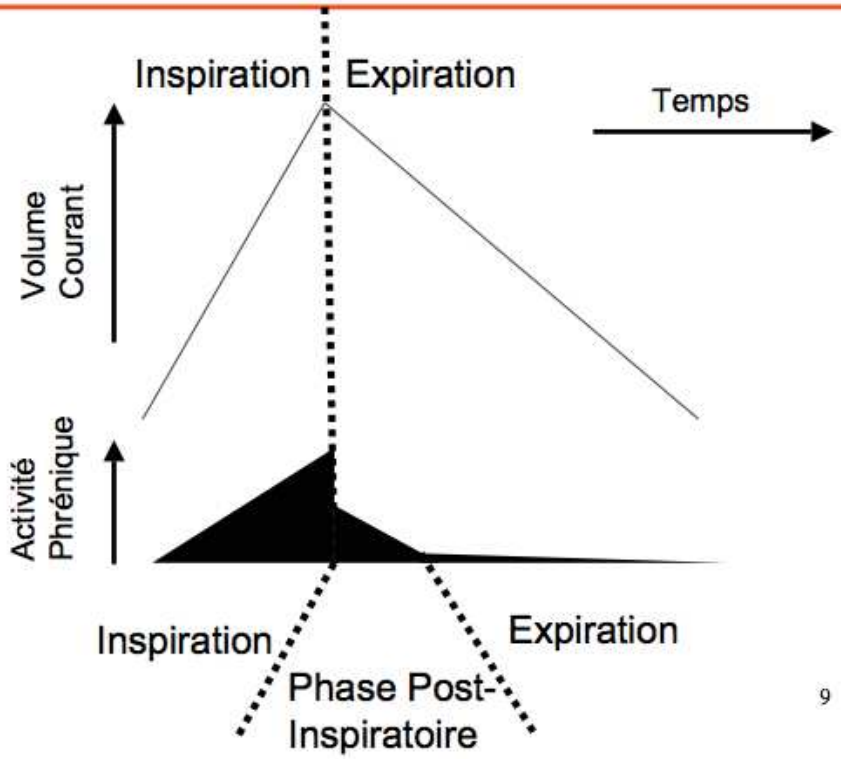
b) Organisation spatio-temporelle

Toute commande ventilatoire est adressée aux muscles de la cage thoracique, de l'abdomen et des voies aériennes supérieures (VAS). Trois phases composent le cycle ventilatoire : l'inspiration, la phase post-inspiratoire, l'expiration.

L'inspiration concerne en premier lieu les muscles dilatateurs des VAS, puis le diaphragme et le reste de la cage thoracique, (Hilaire and Pasaro, 2003). La phase post-inspiratoire correspond à un freinage du débit inspiratoire par la persistance d'une activité phrénique (Remmers, 1998). La phase expiratoire représente l'abolition de ce freinage, accompagnée éventuellement de la mise en jeu des muscles expiratoires lors d'une ventilation forcée.

Figure 3 : Organisation temporelle de la ventilation. (Aubier M, 2009)

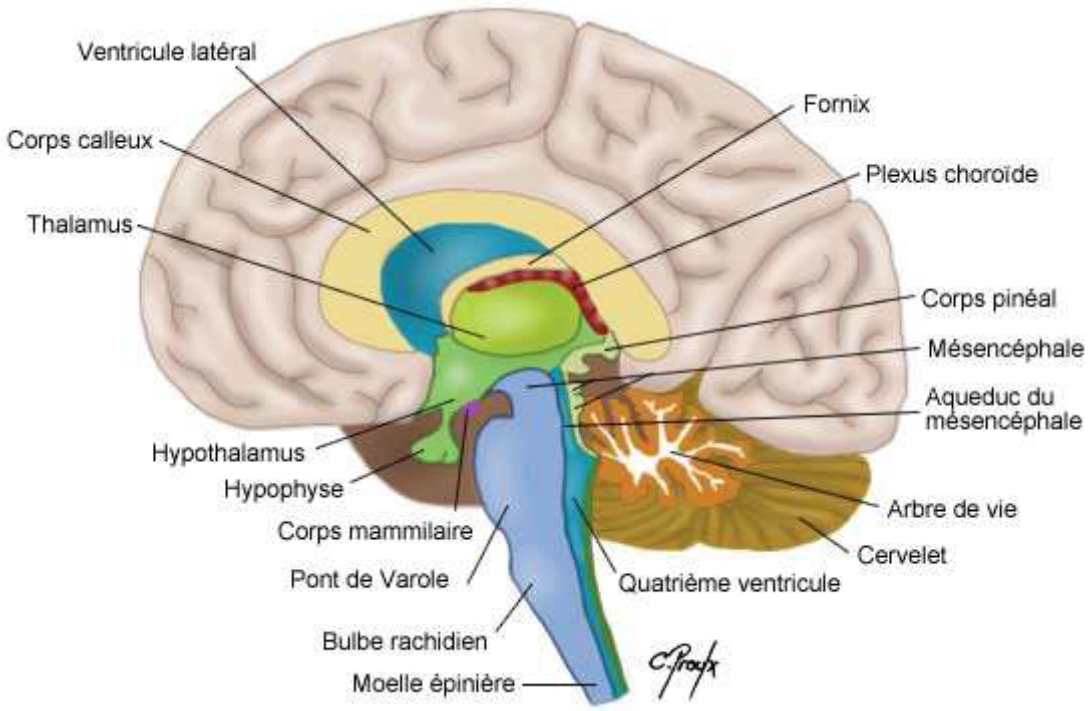
Organisation temporelle de la commande



9

c) Régulation de la ventilation

Figure 4 : Structure du tronc cérébral et centres respiratoires (Marieb, 2010)

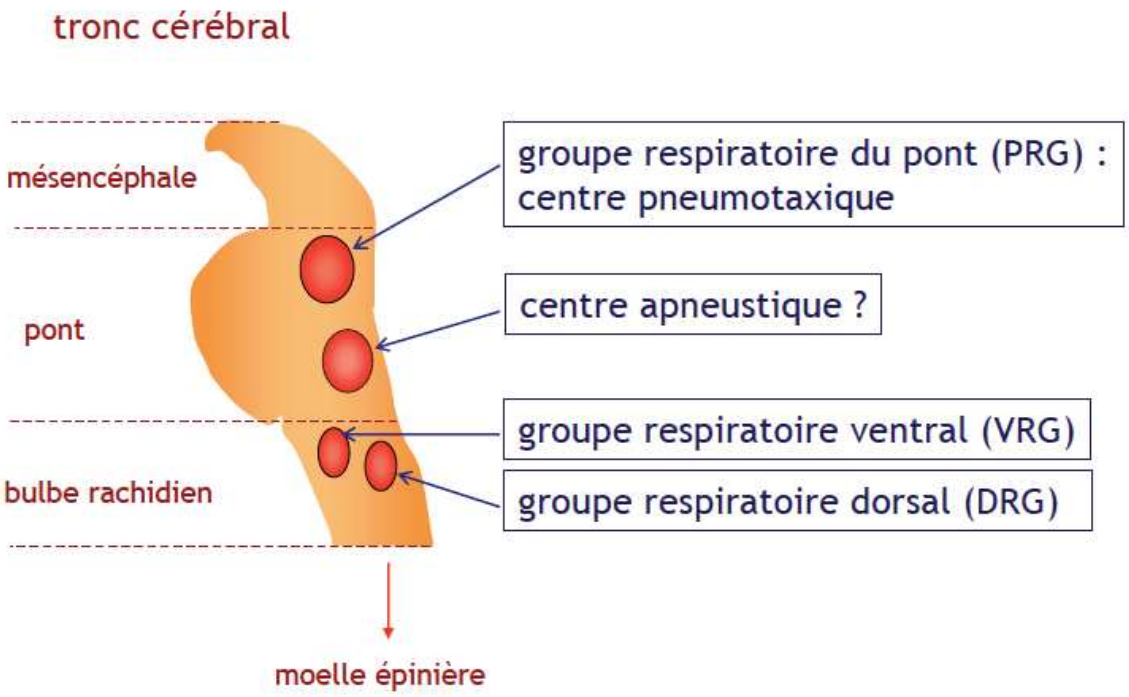


Organisation nerveuse de la ventilation

Les centres nerveux contrôlant la ventilation spontanée se trouvent dans le tronc cérébral. Ils se composent essentiellement de trois groupes de neurones situés :

- dans la portion dorsale de la *medulla oblongata* (ou bulbe rachidien),
- dans la portion ventro-latérale de la *medulla oblongata*,
- ainsi que dans le pont (centres pneumotaxique et apneustique) (Benditt, 2006) (Guyton, 2011).

Figure 5 : Centres de régulation de la ventilation du tronc cérébral. (Guyton, 2011)



Nous allons maintenant nous intéresser de plus près à ces centres de la commande ventilatoire, en partant du groupe respiratoire dorsal pour remonter jusqu'au centre pneumotaxique.

Le Groupe Respiratoire Dorsal (GRD)

Situé dans la région ventro-latérale du noyau du faisceau solitaire (NTS), il reçoit des afférences des IX^{ième} et X^{ième} paires de nerfs crâniens et projette des efférences en direction des motoneurones phréniques (contrôle du diaphragme) ainsi que vers le groupe respiratoire ventral. Le GRD serait le point de convergence des afférences périphériques du système ventilatoire, tout en assurant l'acheminement des informations vers le groupe ventral et les motoneurones respiratoires de la moelle épinière.

En fonction de leur réponse aux stimuli périphériques, deux types de neurones inspiratoires ont été décrits au sein du GRD :

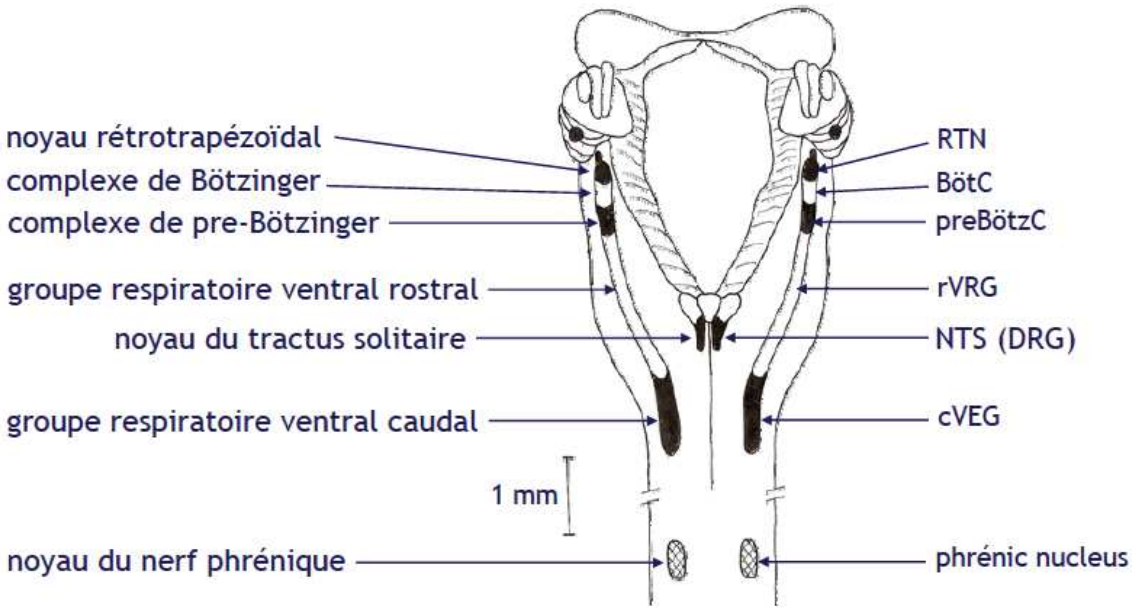
- Des neurones dits générateurs de rampe inspiratoire, Inspα, dont la décharge croît progressivement tout au long de l'inspiration. Ils permettent un recrutement progressif des fibres du diaphragme, des muscles intercostaux externes, et des neurones inspiratoires du GRV.

- Des interneurones à décharge Inspiratoire Inspß qui reçoivent les informations des mécano-récepteurs pulmonaires. Ils sont capables d'interrompre l'activité des neurones Inspα, aboutissant ainsi à l'expiration.

Le Groupe Respiratoire Ventral (GRV)

Localisé au niveau des noyaux para- et rétro-ambigus, il renferme une région limitée appelée complexe pré-Bötzinger. Celle-ci semble contenir des neurones de type pace-maker, c'est-à-dire se dépolarisant spontanément à l'instar des cellules du nœud sinusal, responsables du rythme cardiaque. Cette région serait à l'origine de la rythmogénèse respiratoire. Elle est située en position caudale par rapport au noyau rétro-facial, en position ventrale par rapport au noyau ambigu et en regard de l'émergence des racines du douzième nerf crânien (Ramirez et al., 1998, Koshiya and Smith, 1999).

Figure 6 : Vue postérieure des structures de contrôle de la ventilation. Modifié d'après (Feldmann, 1995)



vue dorsale du tronc cérébral et de la moelle épinière cervicale

Le groupe respiratoire ventral contient également des neurones inspiratoires et expiratoires dont les axones se projettent sur les motoneurones des muscles intercostaux internes et les abdominaux. Les neurones inspiratoires du GRV reçoivent les influx nerveux en provenance des neurones inspiratoires du GRD et des neurones du complexe pré-Bötzinger. A leur tour, ils se connectent aux motoneurones inspiratoires induisant la contraction des muscles inspiratoires. Les neurones expiratoires sont situés dans la partie inférieure du GRV et jouent un rôle majeur lors d'augmentations de la ventilation (exercice, etc.). Ces groupes de neurones fonctionnent par inhibition réciproque, permettant une alternance de fonction efficace lors d'une augmentation de la ventilation.

Centre pneumotaxique.

Le centre pneumotaxique (PNT) est localisé dans la partie supérieure du pont au niveau du noyau parabrachialis médian et du noyau de Kolliker-Füse. Ce

centre modifie le seuil d'excitabilité du système d'interruption de l'inspiration et jouerait un rôle dans la ventilation eupnéique, soit par affinement du moment d'arrêt de l'inspiration, soit par modulation de la réponse à divers stimuli, tels que des variations de la P_aO_2 ou de la P_aCO_2 (St-John, 1998b, St-John, 1998a).

Centre apneustique.

Le centre apneustique est une zone de la partie inférieure du pont dont l'activité est modulée par le centre pneumotaxique. Cette zone serait une source d'influx synaptiques en direction des neurones inspiratoires bulbaires (Kahn and Wang, 1967). Cependant son impact secondaire dans la ventilation fait que peu d'études s'y sont intéressées. Son implication dans la régulation ventilatoire n'a pas été récemment réaffirmée.

Rythmogenèse de la ventilation

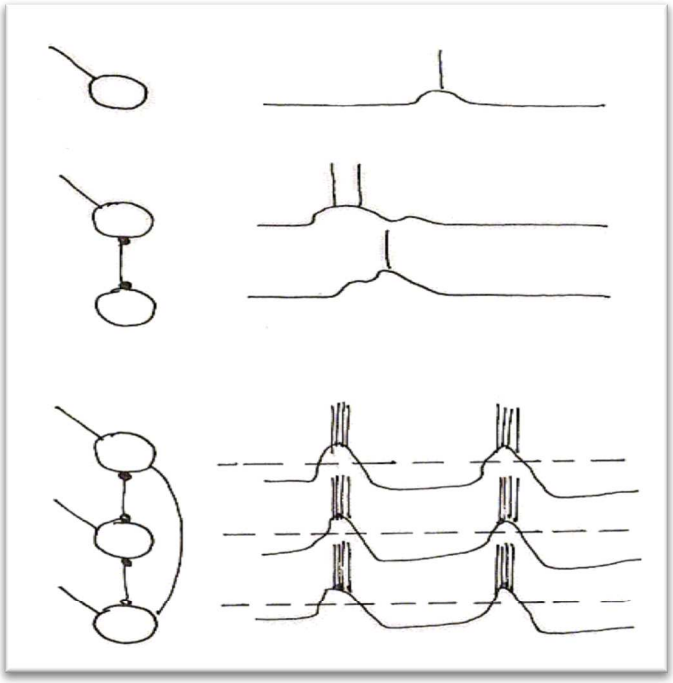
La plupart des études s'accordent à montrer que la partie rostro-ventro-latérale du bulbe rachidien est le siège du contrôle de la ventilation (Bianchi et al., 1995). Il est suggéré que des neurones pace-maker soient à l'origine de la rythmogenèse inspiratoire (cf ci-dessus). Ces neurones seraient connectés les uns aux autres par des synapses excitatrices impliquant le récepteur non-NMDA du glutamate (Koshiya and Smith, 1999). La dépolarisation spontanée de ces neurones dépend de la persistance d'un courant soit sodique, soit calcique (Pena et al., 2004, Feldman et al., 2003). Ces neurones pace-maker occupent une région définie du bulbe rachidien : le complexe pré-Bötzinger (Smith et al., 1991). Ils sont également caractérisés par la co-expression, à leur surface, de récepteurs aux opioïdes de type μ et de récepteurs de la substance P de type NIK1 (Gray et al., 1999). McKay et coll ont récemment mis en évidence la survenue d'apnées au cours du sommeil chez des rats dont ces neurones étaient détruits. Ainsi, il se pourrait qu'une dégénérescence du complexe pré-Bötzinger soit à l'origine de certains syndromes d'apnées du sommeil d'origine centrales (McKay et al., 2005). Cependant, aucune étude n'a pu confirmer ce résultat chez l'homme.

Un second groupe de neurones pace-maker du bulbe rachidien contrôle l'expiration. Ces neurones sont situés en position rostrale et ventrale par rapport au complexe pré-Bötzinger, au niveau du groupe respiratoire para-facial (Onimaru et al., 1997, Janczewski et al., 2002). Contrairement aux neurones du complexe pré-Bötzinger, les neurones du groupe respiratoire para-facial présentent une activité pré-inspiratoire et sont sensibles aux opioïdes (Takeda et al., 2001).

Un couplage fonctionnel entre le groupe respiratoire para-facial et le complexe pré-Bötzinger a été mis en évidence par Mellen et coll (Mellen et al., 2003). Cette hypothèse dite 'pace-maker' de la genèse du rythme ventilatoire correspond ainsi à une succession de décharges neuronales individuelles auxquelles vient s'ajouter une synchronisation partielle par connexion interneuronale.

L'implication de neurones pace-maker dans la rythmogénèse respiratoire reste encore débattue. Del Negro et coll posent la question d'une rythmogenèse provenant d'un réseau de neurones sans rythmicité intrinsèque, mais présentant des interactions réciproques (Del Negro et al., 2002). Dans ce réseau, une décharge neuronale individuelle serait impossible, toute décharge étant synchronisée et due aux connections interneuronales (voir figure 7).

Figure 7 : Modèle de ryhtmogénèse ventilatoire par interaction réciproques. (Del Negro et al., 2002)



Légende : En haut : Indépendamment les uns des autres, aucune décharge n'est possible pour ces neurones. En bas : L'interaction réciproque mise en place, la rythmogénèse de la ventilation est maintenant possible.

La première théorie exposée reste plus communément acceptée, et il semble que l'organisation spatio-temporelle globale de la commande ventilatoire dépende d'un réseau complexe d'inter-neurones dont l'activité est rythmée par les neurones pace-maker (Bianchi et al., 1995). Ces inter-neurones seraient donc liés les uns aux autres par un système de connexions synaptiques mettant en jeu plusieurs neurotransmetteurs qui interviennent dans le contrôle de la ventilation (Glycine, acide Gamma-aminobutyrique ou GABA, sérotonine, noradrénaline, acétylcholine et TRH) (Haji et al., 2000).

d) Régulation chémosensible de la ventilation

Mécanisme clef du maintien de l'homéostasie, la ventilation est régie par plusieurs signaux afférents. Ainsi, le générateur central de la commande ventilatoire est continuellement renseigné sur l'état du système respiratoire en recevant des informations provenant de mécano- et de chémorécepteurs. Les mécanorécepteurs sont sensibles à l'étirement du thorax et ont une action inhibitrice des neurones

inspiratoires lors d'un étirement pulmonaire particulièrement important. Ce mécanisme est appelé réflexe de Hering-Breuer (Moore, 1927). Il existe également des récepteurs juxta-capillaires qui pourraient jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle pulmonaire en hypoxie par leur effet stimulant sur la ventilation, en réponse à une élévation de la pression capillaire ou artérielle du poumon (Majid, 2006).

Dans ce travail, nous nous intéresserons principalement aux chémorécepteurs, sensibles aux variations de P_aO_2, de P_aCO_2 et de pH. Ils sont à l'origine de la totalité de l'augmentation ventilatoire en réponse à une hypoxémie artérielle et pourraient être particulièrement impliqués dans la réponse à l'altitude. On distingue des chémorécepteurs préiphériques et centraux.

(a) Chémorécepteurs périphériques

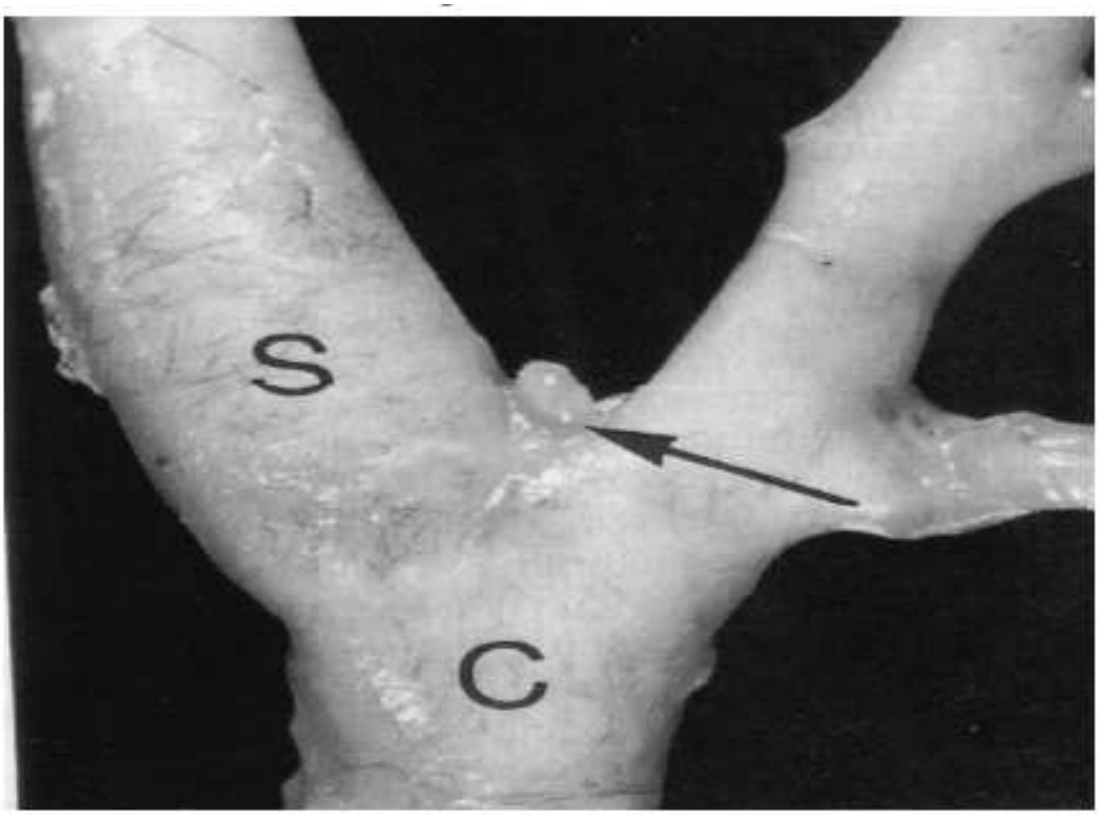
Deux types de récepteurs périphériques ont été décrits. Ils sont situés (1) au niveau de la crosse de l'aorte et (2) de la bifurcation carotidienne :

- Les corps aortiques sont localisés à la face inférieure de la partie ascendante de la crosse de l'aorte. Leur vascularisation est assurée par une branche de l'artère coronaire. Les fibres nerveuses, originaires des corpuscules aortiques suivent les nerfs Laryngés Récurrents avant de rejoindre le nerf Vague. Leur action reste secondaire par rapport à celle des corps carotidiens, mais leur fonctionnement est sensiblement identique (Gonzalez et al., 1994).

- Les corps carotidiens sont localisés à la division de chaque artère carotide primitive en carotides externe et interne, ils reçoivent leur importante vascularisation de l'artère occipitale ou de la carotide interne. Le débit sanguin y est le plus élevé de tout l'organisme (2 litres par minute et par gramme de tissu). Ce sont de petits nodules rosés mesurant 3,5 x 2 x 1,7 mm et pesant 18 mg chez l'homme (voir figure 8). Ce sont les chémorécepteurs périphériques les plus importants, leur activation est transmise prioritairement par les afférences du nerf Glosso-Pharyngien, notamment le nerf du Sinus Carotidien. Ils possèdent un large panel de sensibilités, et répondent principalement à l'hypoxie, l'hypercapnie, les variations de pression, l'acidose,

l'hyperkaliémie, et l'hypoglycémie (Nurse, 2005, Kumar and Bin-Jaliah, 2007)

Figure 8 : photo des corps carotidiens chez l'homme (Harris, 1986).

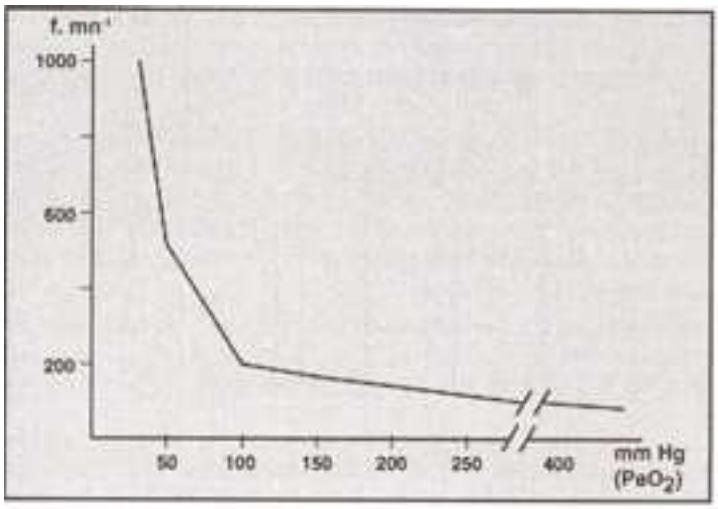


Ces récepteurs se composent de cellules épithélioïdes de type 1 et 2. Elles possèdent des terminaisons nerveuses en contact avec le sang artériel, issues des nerfs sympathique cervical et glosso-pharyngien. En cas d'activation, ces cellules augmentent leur fréquence de décharge de potentiels d'action en direction du groupe respiratoire dorsal. Les cellules de type 1 libèrent également des neuromédiateurs permettant une transmission plus efficace de la commande ventilatoire en direction des centres respiratoires ainsi que du système nerveux autonome (Shirahata et al., 2007, Iturriaga and Alcayaga, 2004). Cette innervation sympathique servirait à contrôler le débit vasculaire au niveau des corpuscules (Schultz et al., 2007). Les principaux neuromédiateurs libérés par les corps carotidiens sont : acétylcholine, dopamine, norépinephrine, sérotonine, histamine, substance P, endothéline, angiotensine 2, GABA, purine ATP, monoxyde de carbone et monoxyde d'azote (Teppema and Dahan, 2010, Lahiri et al., 2006).

Chémosensibilité périphérique à l'O_2

L'oxygène est le stimulus le plus important des chémorécepteurs périphériques. L'enregistrement des potentiels d'action au niveau des fibres nerveuses efférentes montre que ceux-ci ne disparaissent que pour une P_aO_2 supérieure à 500 mmHg (Figure 9).

Figure 9 : Relation entre la P_aO_2 et la fréquence de décharge des chémorécepteurs périphériques vers le groupe respiratoire dorsal. (Feldmann, 1995)



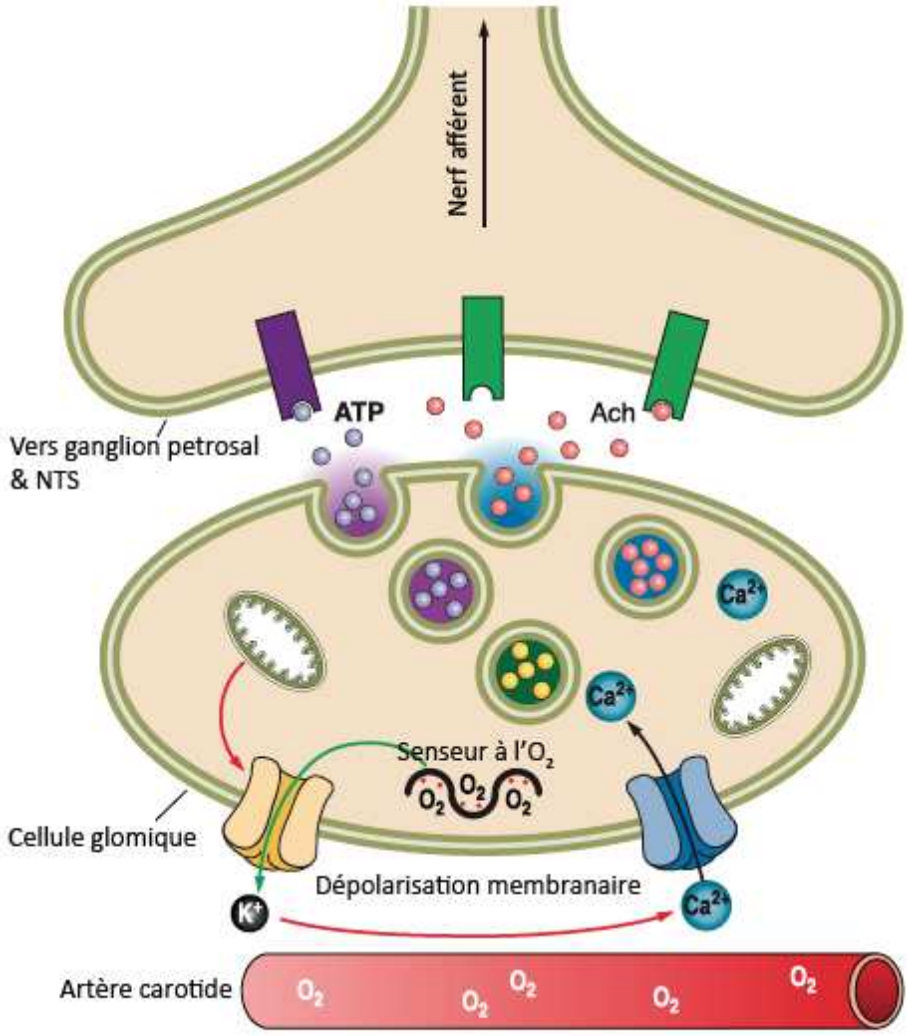
La réponse ventilatoire à l'hypoxie est initiée par les corps carotidiens. Ils sont en effet stimulés physiologiquement par une diminution de la P_aO_2 (P_aO_2 < 60 mmHg). Au delà de ce point, toute réduction supplémentaire de la PO_2 artérielle entraîne une hyperventilation réflexe importante. Cette hypoxémie augmentant la fréquence de décharges des récepteurs, il en découle une augmentation du nombre de potentiels d'action transitant dans les fibres nerveuses et allant stimuler les neurones inspiratoires bulbaires. Cette sensibilité « tardive » à la baisse de la P_aO_2 (nécessité d'une diminution de P_aO_2 de 35 mmHg pour une réponse ventilatoire adaptée) s'explique par le fait que la capacité de transport de l'oxygène par le sang n'est pas significativement réduite tant que la P_aO_2 reste supérieure à 60 mmHg.

En termes de cinétique de la réponse ventilatoire à l'hypoxie, la ventilation va augmenter de façon continue pour atteindre son maximum entre 3 et 5 minutes (Teppema and Dahan, 2010) après le début de l'exposition. On note aussi qu'en réponse à une hypoxie ou une hypoxémie chronique, la taille des corps carotidiens augmente de façon très significative (Kusakabe et al., 2003). Il est également intéressant de remarquer que le vieillissement ne semble pas être un facteur de diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie. En effet, la plupart des études ne montre aucune différence de RVH entre sujets jeunes (20-30 ans) et sujets âgés (60-79 ans) (Smith et al., 2001, Pokorski et al., 2004).

Concernant les mécanismes de sensibilité à l'oxygène des corps carotidiens, deux hypothèses cohabitent :

- L'hypothèse membranaire, qui fait actuellement référence, est basée sur le fait que l'hypoxie réduise la probabilité d'ouverture des canaux potassiques de la membrane cellulaire, provoquant ainsi sa dépolarisation. S'en suit un flux entrant de Ca_2^+ extracellulaire via les canaux Ca_2^+ voltage-dépendant, aboutissant à la libération des neuromédiateurs permettant la transmission du message nerveux (Weir et al., 2005, Lopez-Barneo et al., 2009, Lopez-Barneo et al., 2008, Lopez-Barneo et al., 2004, Lopez-Barneo, 1996).

Figure 10 : Représentation schématique de la transduction du signal dans les cellules O_2-sensibles des cellules de type 1 du corps carotidien placé en hypoxie. (Weir et al., 2005)



La diminution de la P_aO_2 est d'abord détectée par des senseurs capteurs ? à l'O_2 communiquant avec les canaux potassiques (les mitochondries peuvent également avoir ce rôle). Cela aboutit à la fermeture de ces canaux, induisant une dépolarisation membranaire et une rentrée massive de Ca_2^+ via des canaux spécialisés. S'en suit une libération de neurotransmetteurs provoquant l'excitation des terminaisons nerveuses du nerf du sinus carotidien.

- D'après l'hypothèse metabolique, les enzymes contenues dans le cytosol des protéines d'hème (hème-oxygénase 2 (HO-2), NADPH oxygénase et NO-synthase) interviendraient en tant que détecteur de l'oxygène. Leur rôle exact est encore méconnu mais Adachi et al. (Adachi et al., 2004) ont montré que l'absence d'heme oxygenase-2 dans les corps carotidiens induit une diminution significative de la réponse ventilatoire à l'hypoxie poïkilocapnique chez le rat (Gonzalez et al., 1994).

Chez l'homme adulte, la réponse ventilatoire à l'hypoxie est biphasique.

Comme expliqué ci-dessus, au cours d'une exposition à une hypoxie, la ventilation augmente pour atteindre un pic maximal environs 5 minutes après le début de l'exposition. La deuxième phase consiste en une décroissance de la ventilation jusqu'à atteindre un état stable. Ce niveau se situe entre 25 et 40 % au-dessus des valeurs de ventilation de repos en normoxie. Cette stabilisation est effective entre 15 et 20 minutes après le début de l'exposition à l'hypoxie (Dahan et al., 1996). Cet aspect de la réponse ventilatoire à l'hypoxie est appelé « dépression ventilatoire en réponse à l'hypoxie », ou « déclin ventilatoire hypoxique » (DVH). Le DVH est dépendant de plusieurs facteurs tels que le sexe, l'âge, et l'état de veille ou de sommeil. Il semble également que le DVH soit plus marqué lors de tests de réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique, en comparaison avec des tests réalisés en hypoxie poïkilocapnique (Ainslie and Poulin, 2004). Reste aujourd'hui à savoir si ce déclin ventilatoire est dû à un acclimatement rapide des corps carotidiens (mécanisme uniquement périphérique), ou si le signal afférent des corps carotidiens est modifié secondairement par le réseau ventilatoire du système nerveux central (Robbins, 1995). Bascom et al proposent une explication purement périphérique du déclin ventilatoire en réponse à l'hypoxie, en montrant que la dépression des corps carotidiens provoque une diminution plus marquée du DVH que de la réponse au CO_2 (Bascom et al., 1990).

L'autre hypothèse concerne uniquement la phase d'éveil : la majeure partie du DVH serait due à une modulation de l'activité excitatrice glutamatergique au sein du NTS, provoquant l'inhibition partielle de l'inspiration. Cette thèse est corroborée par le fait qu'une suppression du stimulus périphérique provoquée par la diminution du taux de dopamine, acteur majeur de la réponse ventilatoire à l'hypoxie par les corps carotidiens, ne semble pas avoir d'effet sur le DVH au cours d'une exposition à l'hypoxie de 20 minutes (Dahan et al., 1996).

Chémosensibilité périphérique au $CO_2/[H^+]$.

Si l'on étudie la réponse chémosensible au CO_2 des corps carotidiens, cette réponse est linéaire à partir d'un niveau seuil de P_aCO_2. Cela vaut pour une P_aCO_2 comprise entre 20 et 50 mm Hg, à une P_aO_2 donnée. Si la P_aO_2 diminue, la réponse est augmentée et accompagnée d'une diminution du seuil de réponse ventilatoire (Lahiri and DeLaney, 1975b, Lahiri and DeLaney, 1975a). Comme dans le cas de la réponse

à l'O_2, les corps aortiques produisent une réponse de moindre intensité que les corps carotidiens (Fitzgerald and Dehghani, 1982).

L'augmentation de la P_aCO_2 au niveau des corpuscules carotidiens provoque une hyperventilation quasi-immédiate, mais peu intense. Ce phénomène apparaît pour des variations de P_aCO_2 de l'ordre de 3 mmHg. Toutefois, l'intensité de la réponse périphérique au CO_2 semble peu importante : son rôle semble être principalement de potentialiser la réponse à l'hypoxie. En effet, à un niveau d'hypoxémie donné, une variation de P_aCO_2 de +5 mmHg va induire une hyperventilation très significative, bien supérieure à l'augmentation de ventilation provoquée par cette seule hypercapnie. On explique ce phénomène par les effets directs du pH et du CO_2 sur la courbe dissociation de l'hémoglobine : une diminution du pH (ici, acidose respiratoire due à l'augmentation du taux de CO_2) décalera la courbe vers la droite, en direction d'une moindre affinité de l'Hb pour l'oxygène, et nécessitant donc une hyperventilation supplémentaire. Inversement, la réponse à l'hypoxie est significativement diminuée pour des valeurs do P_aCO_2 inférieures à 25 mmHg.

Ainsi, la baisse du pH au niveau des corps carotidiens provoque une augmentation de la ventilation, mais, comme pour le CO_2, cette réponse aux ions H^+ semble principalement avoir pour rôle de s'ajouter aux effets de l'hypoxie. Les corps aortiques, quant à eux, ne semblent pas sensibles aux ions hydrogènes mais seulement au dioxyde de carbone (Lahiri and Forster, 2003).

(b) Chémorécepteurs centraux

Les chémorécepteurs centraux sont situés à la surface ventrale du bulbe, près de la sortie des IX^e et X^e paires de nerfs crâniens. Ils sont sensibles à la composition chimique du liquide céphalorachidien (LCR) dans lequel ils baignent. Nous verrons tout d'abord leur implication dans la réponse à l'hypoxie, puis le rôle majeur qu'ils jouent dans le mécanisme de réponse ventilatoire au CO_2.

Chémosensibilité centrale à l'oxygène.

Lors d'une hypoxie modérée au niveau du système nerveux central,

l'excitabilité neuronale générale diminue. Cependant, certains neurones parviennent à se dépolariser en réponse à l'hypoxie et peuvent être qualifiés de détecteurs centraux sensibles à l'oxygène. Ces neurones se dépolarisent spontanément, indépendamment des afférences provenant des chémorécepteurs périphériques. Ils présentent une sensibilité plus grande aux variations d'O_2 que les autres neurones et facilitent une réponse cardio-respiratoire appropriée à l'hypoxie. Ce réseau neuronal est composé de la partie caudale de l'hypothalamus (indépendamment de l'intégrité du nerf du sinus carotidien), ainsi que des régions rostro-ventro-latérales du bulbe rachidien. Cette zone médullaire contient la région C1, du complexe de pré-Bötzinger et du noyau du faisceau solitaire (NTS) (Dillon and Waldrop, 1993). La région C1, en lien direct avec le système nerveux sympathique, va influer sur la vasomotricité ainsi que sur la régulation de la pression artérielle. L'hypoxie cérébrale influe sur la ventilation, mais cette action reste dépendante de l'activité des corps carotidiens (Solomon et al., 2000, LaManna et al., 1996).

La contribution de ces groupes de neurones à la réponse ventilatoire à l'hypoxie est aujourd'hui méconnue. Il semble toutefois que l'action soit négligeable tant que les chémorécepteurs artériels fonctionnent de manière optimale. Cependant, des études chez l'animal ont montré que lors d'une dénervation totale des corps carotidiens, 90 jours sont nécessaires pour retrouver une réponse ventilatoire à l'hypoxie fonctionnelle. Ce processus serait dû à une modification de l'expression de la tyrosine hydroxylase dans les zones du tronc cérébral contenant ces zones sensibles à l'oxygène, et témoigne de la plasticité du système chémosensible à l'hypoxie (Roux et al., 2000). De plus, ces neurones interviendraient dans les mécanismes d'acclimatation à l'hypoxie (Pepin et al., 1996). En effet, une étude menée in-vitro a montré que leur sensibilité à l'oxygène augmenterait de façon importante après 4 à 5 jours d'hypoxie continue (Neubauer and Sunderram, 2004).

Chémosensibilité centrale au CO2/[H+].

La barrière hémato-encéphalique (BHE) étant très perméable au CO_2 et peu perméable à H^+ et HCO_3^-, le stimulus initial d'origine sanguine est principalement le CO_2. En effet, lorsque la P_aCO_2 s'élève (inhalation d'un gaz hypercapnique par exemple), le CO_2 diffuse dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) où il forme

rapidement localement du H_2CO_3 qui se dissocie en H^+ et HCO_3^- selon la réaction ci-contre, régulée par l'anhydrase carbonique.

Réaction chimique de production de $H^+ + HCO_3^-$ à partir de $CO_2 + H_2O$

$$CO_2 + H_2O \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{<=====>}} H_2CO_3 \underset{k_{-2}}{\overset{k_{+2}}{<=======>}} H^+ + HCO_3^-$$

Avec k_{+1} et k_{-1}, respectivement constantes de vitesse d'hydratation et de déshydratation. A 37°Celsius dans du liquide physiologique, $k_{+1}=0.18\ s^{-1}$ et $k_{-1}=64\ s^{-1}$. k_{+2} et k_{-2} sont, respectivement, les constantes d'ionisation et de protonation de l'acide carbonique tels que $k_{+2}=4.7.10^{10}\ M^{-1}.s^{-1}$ et $k_{-2}=8.10^6\ s^{-1}$ (Forster, 1977).

Les variations de la P_aCO_2 cérébrale sont quasi-exclusivement détectées au travers des modifications de pH. La question est : comment et ou le pH est-il mesuré ? Comment l'acidification du cerveau stimule-t-elle la ventilation ?

Tout d'abord, en dehors des zones spécifiques de la chémosensibilité aux protons, il faut savoir que 30 à 60 % des neurones du cerveau sont sensibles aux variations de pH (Putnam et al., 2004).

Les centres nerveux de la rythmogénèse respiratoire sont peu sensibles aux variations directes du pH. Le chémoréflexe central est dû à des neurones spécialisés sensibles aux augmentations de la concentration du liquide céphalo-rachidien en ions hydrogènes.

Le noyau rétro-trapézoïde (RTN) contient l'essentiel des neurones chémosensibles. Il est situé sur surface ventrale de la medulla (Guyenet et al., 2008b, Guyenet et al., 2008a, Guyenet, 2008), voir figure 11.

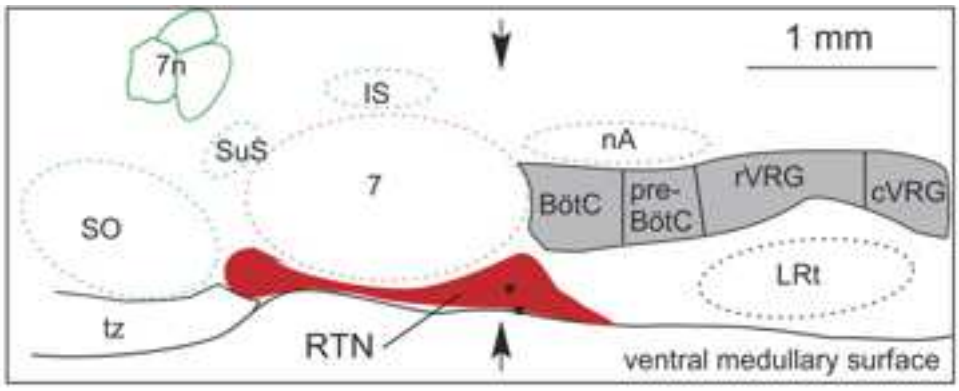


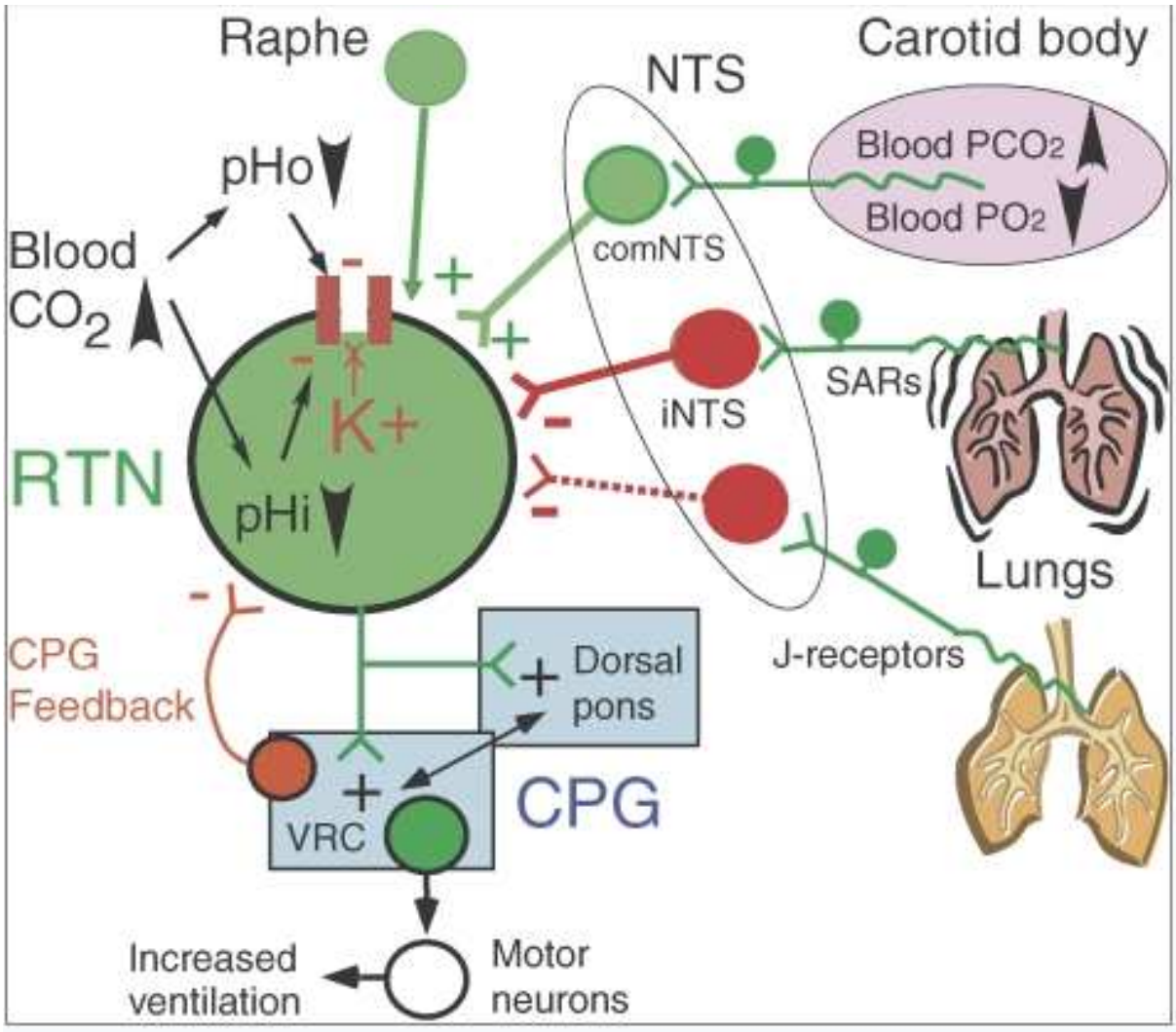
Figure 11 : localisation du noyau retro-

trapézoïde. (Guyenet, 2008)

Les 2000 neurones du RTN sont de type glutamatergique et innervent les régions du pont et du bulbe rachidien contenant les centres respiratoires (Mulkey et al., 2004b, Mulkey et al., 2004a, Moreira et al., 2007). Comme pour les corps carotidiens, leur sensibilité est liée à une activité potassique. L'inhibition de la conductance du potassium provoque leur activation.

Le rôle des neurones du RTN pourrait ne pas s'arrêter à la chémosensibilité puisque des études menées chez l'animal ont montré que leur inhibition provoque la suppression de l'activité phrénique (Takakura et al., 2006, Onimaru and Homma, 2003). Ainsi, la question du rôle du RTN dans le maintien de la rythmogénèse ventilatoire est posée (Guyenet, 2008).

Figure 12 : Schéma illustrant le rôle du système de commande de la ventilation. (Guyenet, 2008)



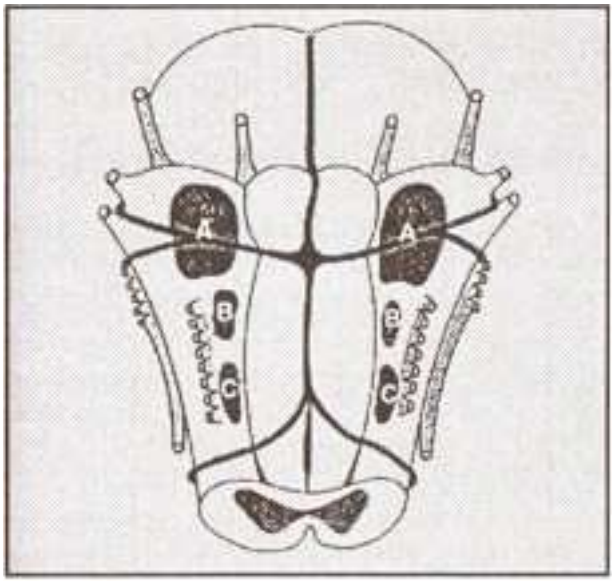
L'acidification du LCR active les neurones du RTN en réduisant la conductance potassique. A l'heure actuelle il n'a jamais été montré si ces canaux sont directement dépendants des ions hydrogènes. Ces neurones reçoivent également un stimulus excitateur oligosynaptique provenant des corps carotidiens, via le NTS.

Gourine et al ont montré au cours d'une étude récente (Gourine et al., 2010) que les astrocytes situés près de la surface ventrale du bulbe rachidien joueraient également un rôle important dans la réponse chémosensible centrale aux variations de pH. Ainsi, ces cellules sont sensibles aux diminutions du pH du LCR, et répondent par des augmentations du Ca_2^+ intracellulaire et par la libération d'ATP. Cela va ainsi activer les neurones chémosensibles et provoquer une augmentation de la ventilation.

D'autres zones pourraient être impliquées dans ces mécanismes. Certains auteurs (Nattie and Li, 2006, Feldman et al., 2003) font intervenir des

chémorécepteurs localisés sur la face antérolatérale du bulbe, donc à distance des neurones respiratoires. En effet, dans cette région, des applications de liquide cérébro-spinal artificiel provoquent des modifications importantes de la ventilation ce qui nous permet de supposer un lien avec le GRD. Récemment, on a pu étendre cette zone de façon plus caudale et la diviser en trois aires (figure 14) : deux qui sont directement sensibles au CO_2 (A et C sur le schéma), et une troisième placée entre les deux premières (B), qui n'est pas chémosensible mais dont la destruction fait disparaître presque entièrement la réponse ventilatoire au CO_2. Cette dernière pourrait donc être un centre de transmission obligatoire de la chémosensibilité centrale (Feldmann, 1995).

Figure 14 : Schéma représentant des aires chémosensibles centrales. D'après (Feldmann, 1995).



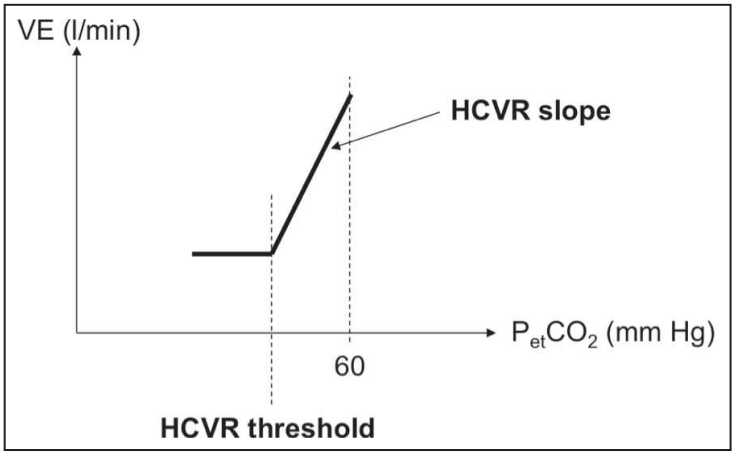
Le mécanisme d'action de la stimulation centrale fait intervenir la composition du liquide interstitiel cérébral (LIC), pratiquement identique à celle du liquide céphalo-rachidien. Le CO_2 étant librement diffusible, une augmentation de la P_aCO_2 entraînera très rapidement une augmentation du CO_2 du LCR et du LIC. Directement ou après transformation en ions H+, elle aura une action sur les chémorécepteurs. Lors d'une augmentation de la PCO_2, les centres respiratoires sont stimulés, induisant une augmentation de la ventilation permettant une élimination massive CO_2, autorisant le retour de la P_aCO_2 à une valeur physiologique (autour de 40 mmHg).

L'augmentation de la ventilation entraînant une baisse de la P_aCO_2, la réponse ventilatoire à un accroissement de la P_aCO_2 sera une hyperventilation. A l'inverse, face à une baisse de la P_aCO_2. l'inhibition des neurones respiratoires bulbaires. Induira une hypoventilation réactionnelle

Il faut noter que la part d'influence de l'aire chémosensible centrale sur le contrôle de la ventilation en réponse à une modification de la capnie est d'environ 70% (contre 30% provenant du chémoréflexe périphérique).

Ainsi, lors d'une exposition à l'hypercapnie, la ventilation augmente linéairement avec la pression partielle en CO_2 du sang artériel (P_aCO_2), et cela à partir d'un niveau précis de P_aCO_2.

Figure 15 : Schématisation de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie.



Les deux paramètres importants sont le niveau de $P_{ET}CO_2$ à partir duquel on observe une augmentation linéaire de la ventilation (HCVR threshold), et la pente de la réponse ventilatoire proporement dite (HCVR slope).

La chémosensbilité au CO_2 joue également un rôle important au cours de la réponse ventilatoire à l'hypoxie (poïkilocapnique). En effet, l'hyperventilation provoquée par la réponse des chémorécepteurs périphériques à la diminution de la P_aO_2 induit une élimination massive de CO_2. Celle-ci aboutit très rapidement à une limitation de la ventilation, prioritairement régie par le maintien de la P_aCO_2, malgré un risque d'oxygénation insuffisante.

Ces données sont valables à l'éveil, mais la sensibilité de certaines de ces structures varie en fonction de l'état de vigilance dans lequel se trouve le sujet. Il est en effet établi que la sensibilité des centres de régulation de la ventilation diminue au cours du sommeil. Ces aspects seront développés dans un chapitre dédié.

e) Le contrôle de la ventilation par les mécanorécepteurs

Nous ne parlerons ici que de l'influence des mécano-récepteurs pulmonaires : ils modulent l'activité des neurones respiratoires bulbo-pontiques par leurs messages afférents via le nerf vague. Jouant un rôle de protection et sensibles à l'étirement, ils peuvent interrompre la respiration. Cependant, ils ne semblent pas actifs lors d'une ventilation normale chez l'homme sain.

f) Le contrôle par le cortex

Aucun centre supérieur n'est spécialisé dans la régulation ventilatoire. Cependant, le cortex y exerce une influence significative, notamment lors d'activités telles que la parole, le chant, la toux volontaire, des efforts expiratoires importants, etc. Les motoneurones corticaux qui contrôlent la ventilation interviennent de deux façons :

- Indirectement, par projection dans la réticulée bulbaire,
- Directement, par des fibres efférentes descendant dans les faisceaux cortico-rubro-spinaux situés dans la partie dorsale des cordons latéraux de la moelle.

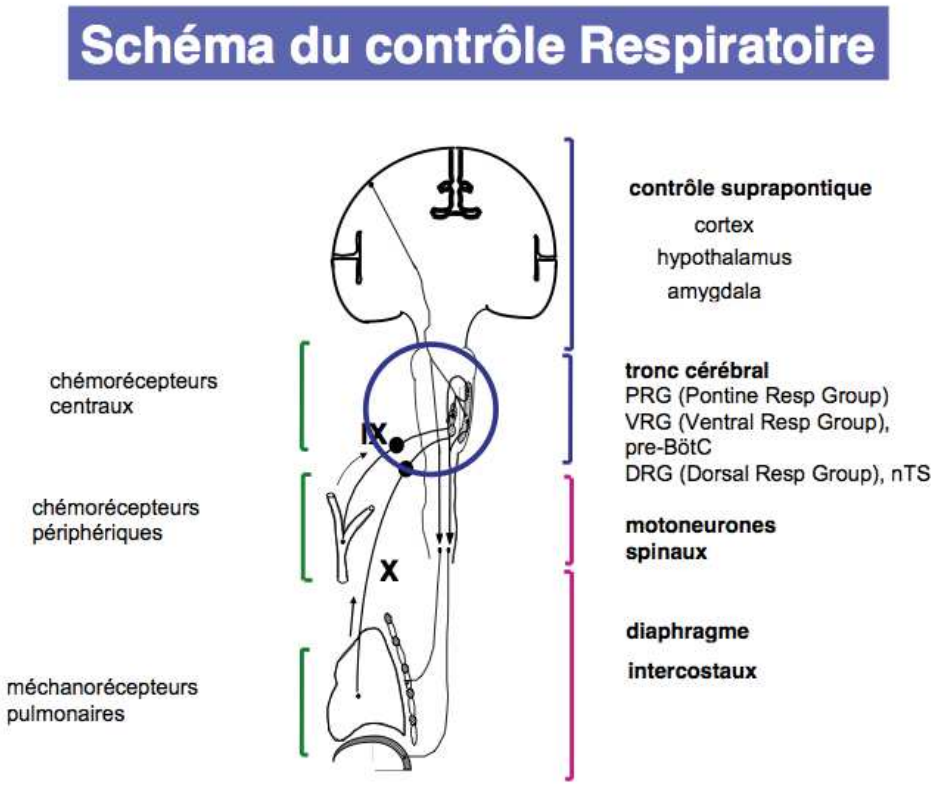
g) Les interactions avec le contrôle cardiovasculaire

Il existe de nombreuses interconnections entre les systèmes de contrôle cardiovasculaire et ventilatoire. Elles permettent un fonctionnement harmonieux de ces deux grandes fonctions physiologiques. Nous porterons une attention particulière

à l'une de ces inter-connexions car il en découle une activation des centres sympathiques du SNC par la stimulation du chémorécepteur périphérique. Il s'agit d'une projection directe de fibres issue du chémorécepteur périphérique sur les centres sympathiques du SNC.

h) Schéma résumé du contrôle de la ventilation

Figure 16 : Schéma résumé du contrôle de la ventilation

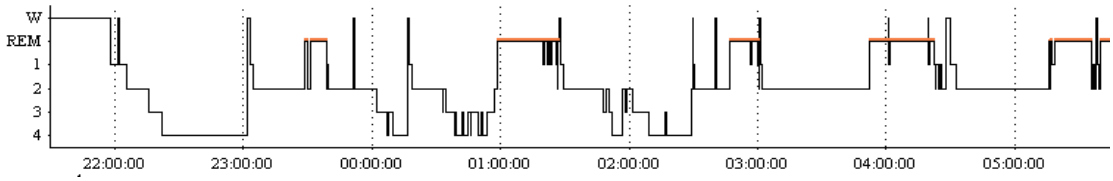


Suite à cet exposé des facteurs de régulation de la ventilation, nous allons maintenant nous intéresser au sommeil. Dans un premier temps, nous envisagerons le sommeil normal, ses différentes phases et paramètres de régulation. Puis nous étudierons les effets de l'altitude sur cet état physiologique. Enfin, nous discuterons du syndrome d'apnées obstructives du sommeil ainsi que de l'hypoxie intermittente nocturne.

3. Le sommeil

L'étude du sommeil normal sera ici présentée en suivant le déroulement d'une nuit chez un sujet sain. Ainsi, nous partirons de la phase d'endormissement, nous descendrons progressivement vers les différentes phases de sommeil puis nous remonterons jusqu'à la phase de réveil (voir figure 17).

Figure 17 : hypnogramme réalisé chez un sujet sain.



W : éveil ; REM : Sommeil paradoxal ; 1 : sommeil léger de stade 1 ; 2 : sommeil léger de stade 2 ; 3 et 4 : sommeil lent profond (les phases 3 et 4 ne sont aujourd'hui plus distinguées l'une de l'autre).

a) Transition de l'éveil vers le sommeil

La transition de l'éveil au sommeil est une phase d'instabilité du contrôle cardio-respiratoire. Les influences corticales disparaissent à l'endormissement ainsi que tous les stimuli liés à l'éveil. D'un point de vue ventilatoire, plusieurs mécanismes vont être down-régulés lors de l'endormissement. On retiendra une diminution du tonus des muscles lisses des VAS, une augmentation des résistances des VAS provoquant une réduction de la ventilation pour une commande ventilatoire équivalente (Berssenbrugge et al., 1983). Dans le cas d'une survenue particulièrement rapide de ces mécanismes inhérents à l'endormissement, des apnées et/ou hypopnées peuvent apparaître. L'ensemble de ces mécanismes est présent chez tous les sujets sains. Ainsi, les caractéristiques de cette instabilité ventilatoire lors de la transition de l'éveil vers le sommeil semblent reliées à l'instabilité cardiovasculaire, associée à la baisse de la sensibilité des chémorécepteurs (Anthony et al., 1932).

b) « Loop Gain » :

Comme nous l'avons vu, la ventilation est régulée dans un but de maintien des niveaux artériels d'oxygène et de dioxide de carbone. Ce contrôle est possible *via* une succession de boucles « feedback » impliquant, entre autres, les chémorécepteurs à l'O_2 et au CO_2 et les mécano-récepteurs intra-pulmonaires. Comme tout mécanisme régi par des boucles de régulation, la ventilation peu devenir instable. La « boucle de gain », ou « loop gain » décrit le gain général apporté par une boucle régulatrice en réponse à un stimulus. Plus le gain est élevé, plus le système répondra vite et fort à la perturbation. La « loop gain » peut être décomposée en deux variables : « controller gain » et « plant gain ».

Dans le cas de la ventilation, le « controller gain » correspond à la sensibilité des chémorécepteurs à l'hypoxie et à l'hypercapnie alors que le « plant gain » représente l'efficacité d'un niveau ventilatoire donné pour éliminer le CO_2 en excès. Ainsi, une faible augmentation de la ventilation qui permettrait d'éliminer massivement du CO_2 correspondrait à un « plant gain » élevé (voir figure 18) (Wellman et al., 2003).

Figure 18 : représentation schématique de la relation entre ventilation alvéolaire (V_A) et PCO_2 alvéolaire (P_ACO_2) à des niveaux de P_aCO_2 donnés.

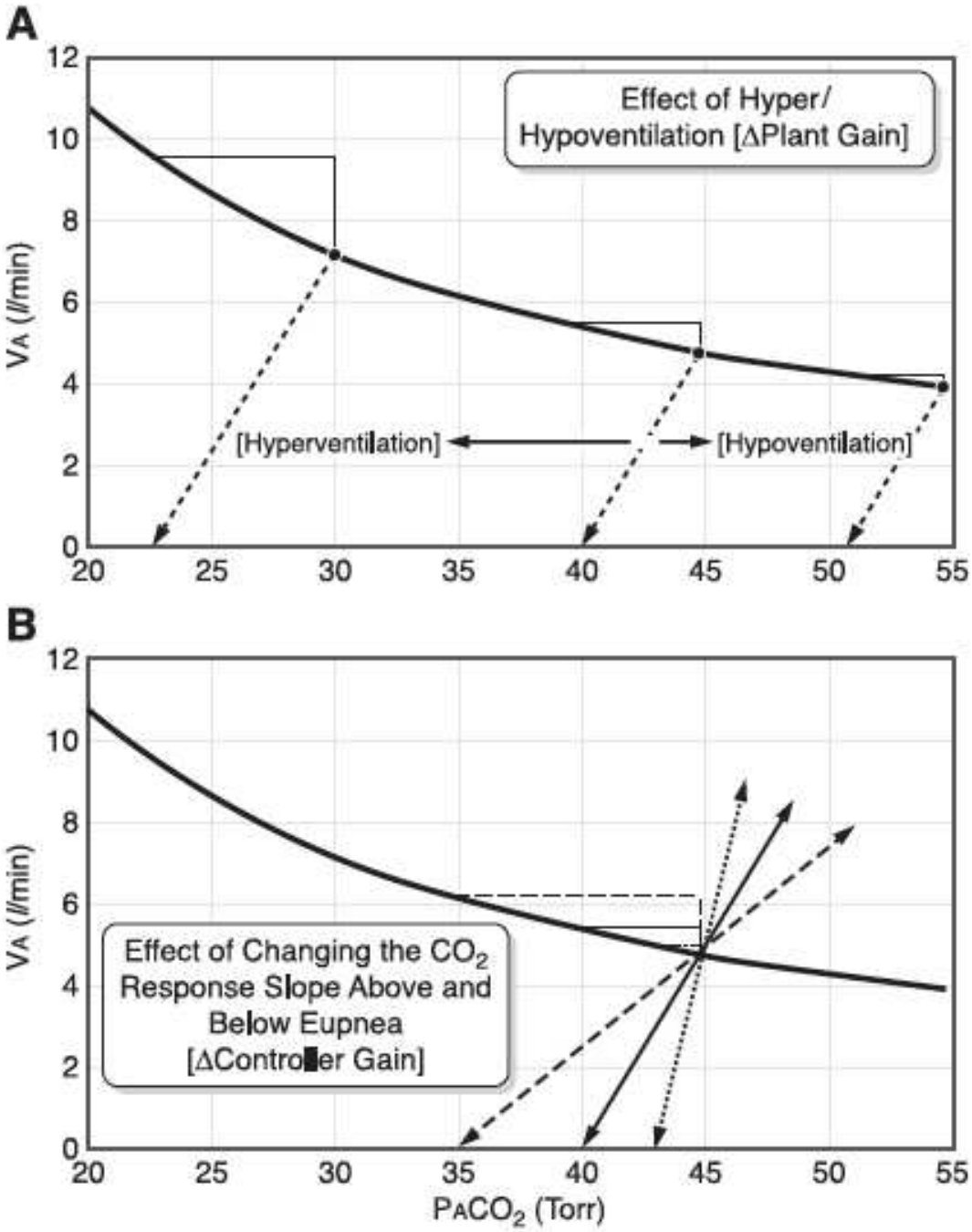


Figure A : effet de l'hyper/hypoventilation, et donc du plant gain sur la P_ACO_2. Figure B : effet de modification du controller gain, donc de l'intensité de la réponse au CO_2 sur la P_ACO_2. (Dempsey et al., 2010)

Pour que le système ventilatoire devienne instable, un délai plus ou moins important doit exister entre le récepteur et l'action de l'effecteur, tel le temps entre l'échange gazeux à l'étage pulmonaire et la détection par les chémorécepteurs (White, 2005). Tout paramètre influant sur ce délai aura un effet sur l'instabilité du système. Par exemple, un flux cardiaque diminué va favoriser une hyperventilation prolongée

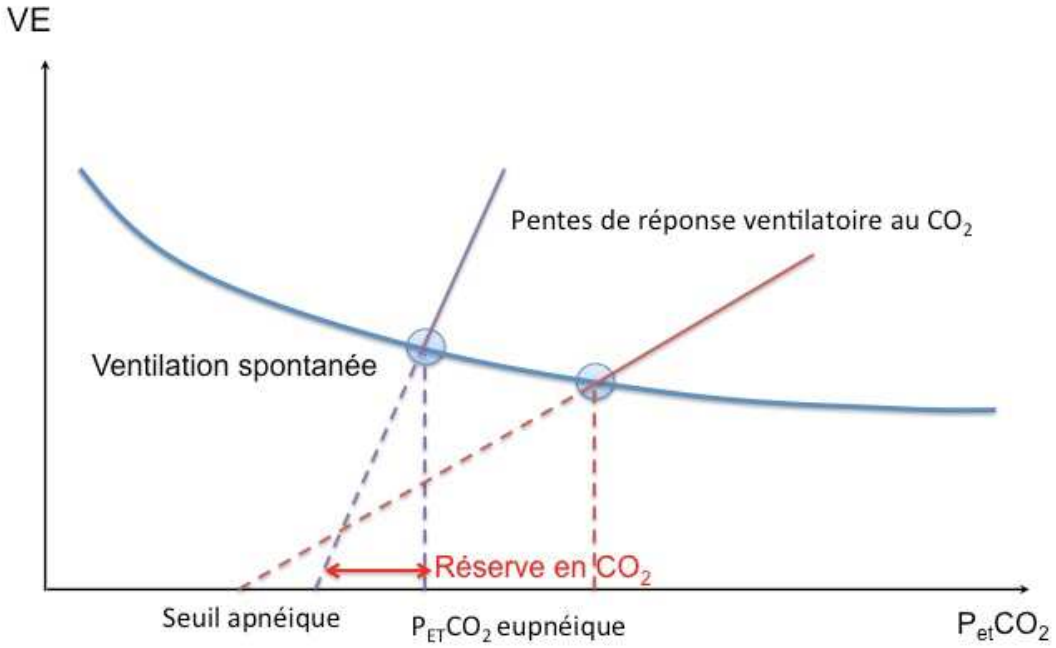
en réponse à l'hypercapnie induite, ce qui provoquera une hypocapnie plus marquée, facilitant la survenue de respirations périodiques au cours du sommeil (White, 2005, Khoo et al., 1982).

Le loop gain a ainsi des conséquences directes sur la stabilité ventilatoire au cours du sommeil. Ainsi, un 'loop gain' élevé induira de longues apnées apparaissant après un stimulus ventilatoire de courte durée, et inversement (Burgess, 2011).

c) Seuil d'apnée

A l'éveil, les influences corticales et autres compensations d'origine nerveuse sont efficaces pour empêcher la survenue de pauses respiratoires lors de diminutions marquées de la P_aCO_2. Au cours du sommeil ces mécanismes disparaissent. Ainsi, tout abaissement de la P_aCO_2 en deçà d'un certain niveau conduit à une disparition de la commande ventilatoire centrale, provoquant ainsi une apnée. On appelle ce niveau de P_aCO_2, le « seuil apnéique ». Il est généralement situé entre 2 et 6 mmHg en-dessous de la P_aCO_2 eupnéique au cours du sommeil, qui elle-même correspond à la P_aCO_2 eupnéique mesurée à l'éveil (Xie et al., 1997, Badr et al., 1994, Sutton et al., 1979). La figure 19 représente les liens entre réponse ventilatoire nocturne au CO_2 et seuil d'apnée au cours du sommeil. Plus la réponse au CO_2 est importante (pente élevée), plus la réserve en CO_2 est faible. Cette réserve correspond ainsi à la différence entre P_aCO_2 eupnéique et seuil d'apnée. Plus ce facteur est diminué plus la survenue d'apnées centrales chez un individu sera facilitée. En effet, toute augmentation de la ventilation pourra entraîner des troubles respiratoires au cours du sommeil.

Figure 19 : Réponse ventilatoire au CO_2 et seuil apnéique.



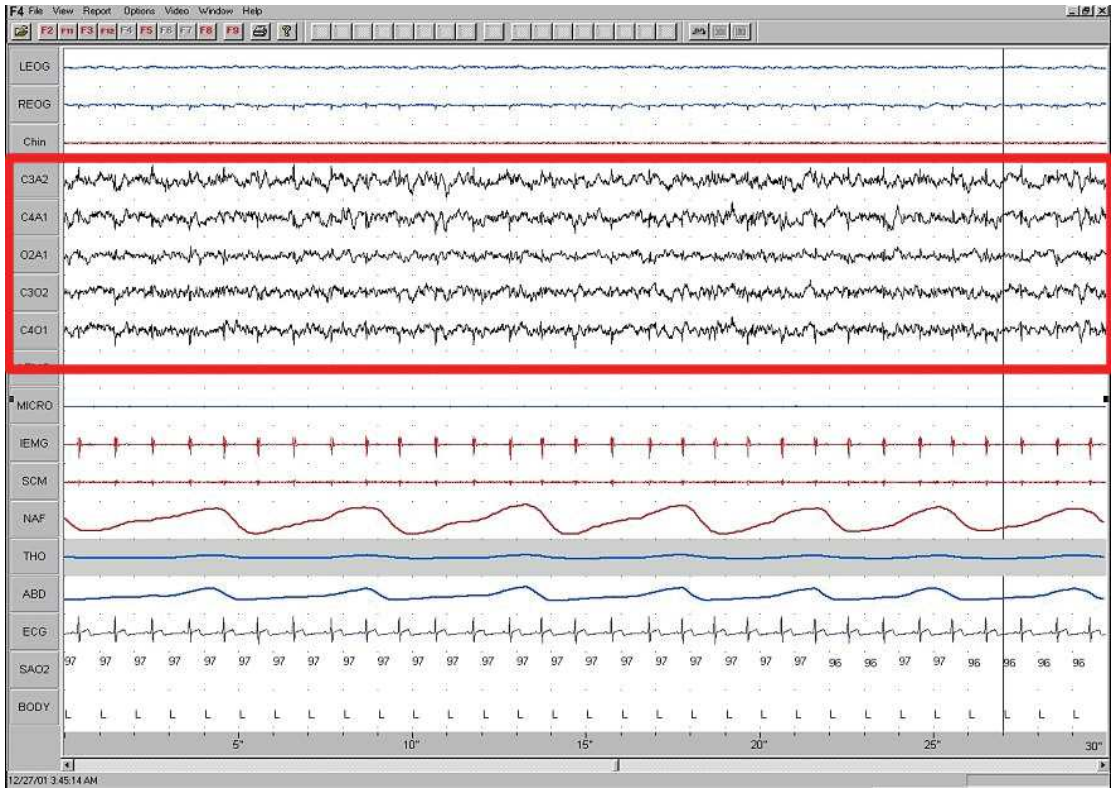
Aujourd'hui, le seuil d'apnée est mesuré d'après l'observation de la réponse ventilatoire au CO_2 au cours du sommeil (Dempsey et al., 2010, Dempsey et al., 2004). Aucune méthode n'a pour l'instant permis d'établir de corrélation entre la réponse ventilatoire à l'hypercapnie mesurée à l'éveil et le seuil d'apnée retrouvé durant le sommeil. De même, la réponse spécifique à l'hypocapnie en situation d'éveil reste à étudier.

d) Les Stades de sommeil

Partant de l'éveil calme, la classification internationale reconnaît les modifications d'électro-encéphalogramme (EEG) suivantes au cours du sommeil :

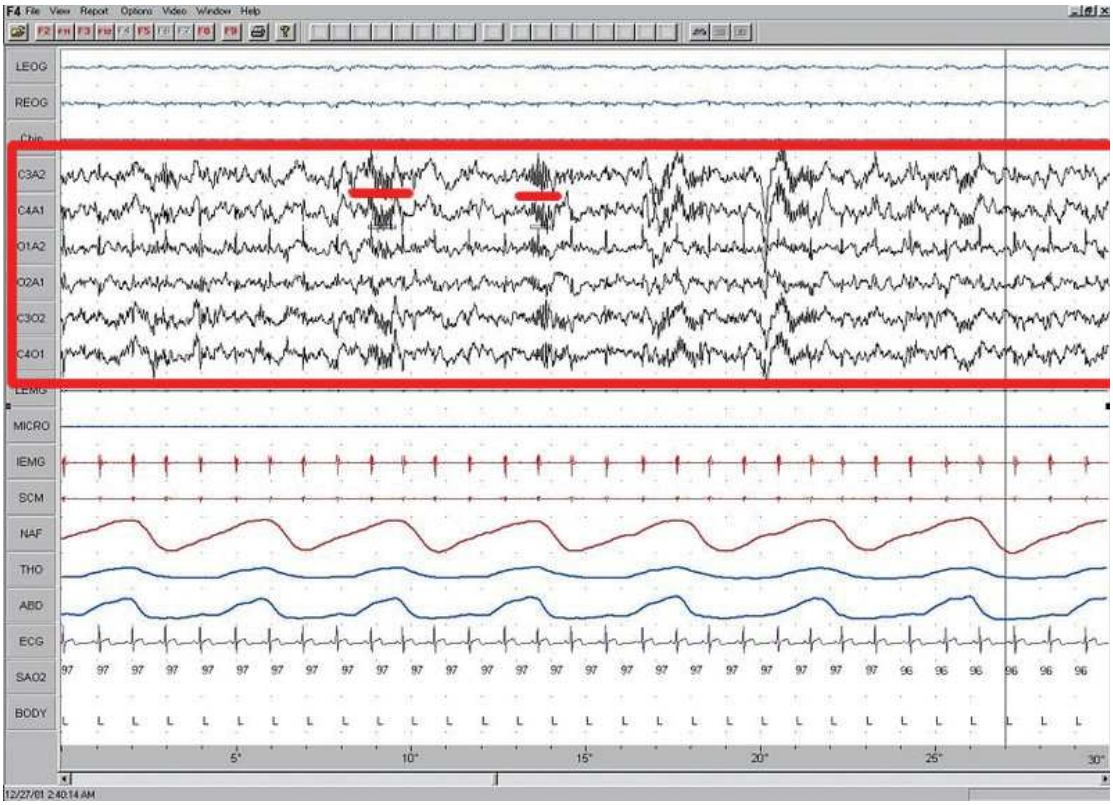
- le stade 0, ou veille calme avec présence d'activité alpha (8 à 13 Hz) et/ou de fréquences EEG dites mixte de faible voltage.
- Le stade 1, correspondant à des fréquences EEG mixtes de faible voltage associées à des ondes alpha lentes (8 Hz) et à des ondes thêta (3,1 à 7,9 Hz), normalement prédominantes.

Figure 20 : Extrait d'électro-encéphalogramme réalisé lors d'un examen polysomnographique. Ici, le stade 1 est représenté.



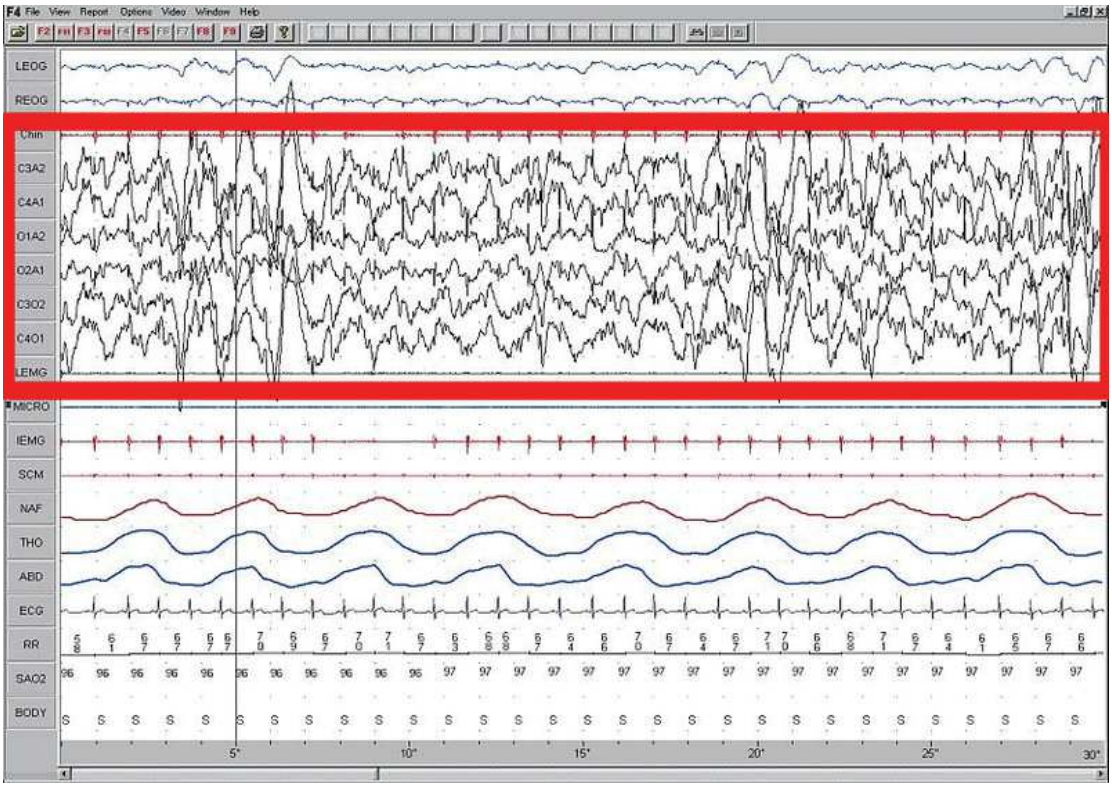
- Le stade 2 est défini par la présence de fuseaux de sommeil (12 à 14 Hz) d'une durée minimum d'une demi-seconde et/ou de complexes K, grandes ondes caractérisées par leur amplitude en micro-volts et leur aspect isolé, et moins de 20 % d'ondes lentes au cours de la période étudiée.

Figure 21 : Extrait d'électro-encéphalogramme réalisé lors d'un examen polysomnographique. Ici, le stade 2 est représenté.



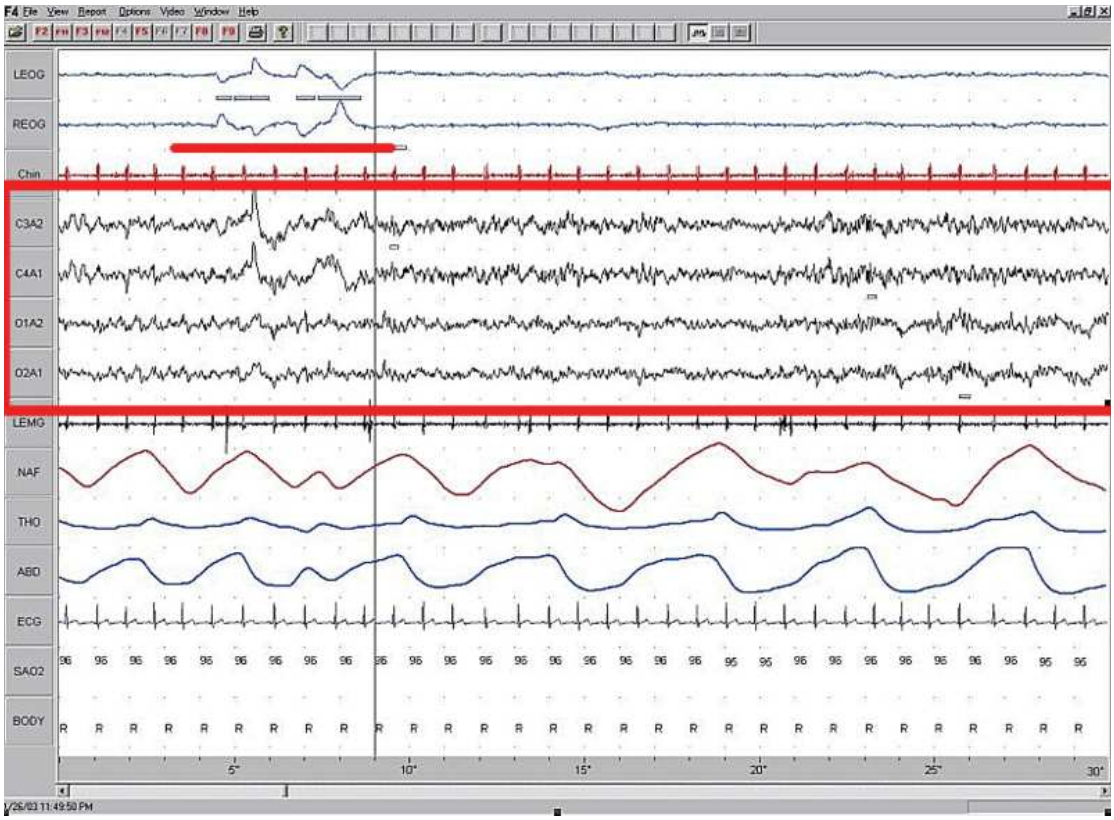
- Les stades 3 et 4 forment le sommeil à ondes lentes. On y retrouve une proportion importante d'ondes delta (0,1 à 2,9 Hz). Au cours du stade 3, on retrouvait 20 à 50 % de ces ondes lentes, contre plus de 50 % en stade 4. Ces stades de sommeil sont aujourd'hui confondus et réunis sous l'appellation stade 3, ou sommeil à ondes lentes.

Figure 22 : extrait d'électro-encéphalogramme réalisé lors d'un examen polysomnographique. Ici, le stade 3, ou sommeil à ondes lentes, est représenté.



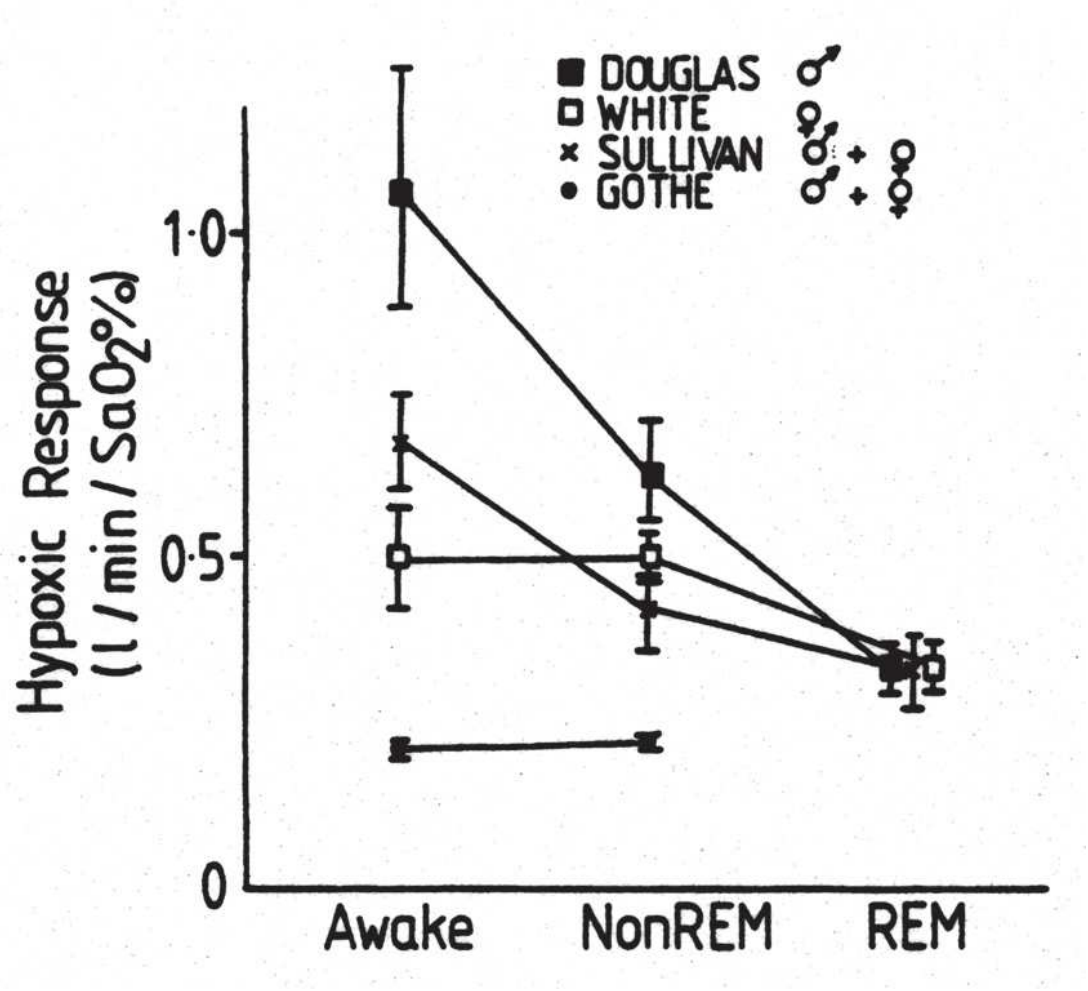
- Le sommeil paradoxal, ou « rapid eye movement sleep » (REM sleep) se définit par la présence d'un EEG de petite amplitude, avec un mélange d'ondes thêta, alpha lentes, l'absence de tonus musculaire des muscles du menton et la présence de mouvements oculaires rapides. L'EEG ressemble au stade 1 et est différencié par les mouvements et oculaires.

Figure 23 : Extrait d'électro-encéphalogramme réalisé lors d'un examen polysomnographique. Ici, le sommeil paradoxal est représenté. On voit également les mouvements occulaires.



C'est au cours du sommeil paradoxal que la réponse ventilatoire à l'hypoxie est le plus fortement altérée, ce qui renforce l'hypoxémie, paramètre clef de l'intolérance à l'altitude. La figure 24 résume 4 études menées sur l'évolution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie en fonction des différentes phases de sommeil. On note que la diminution de ce paramètre n'est pas systématiquement retrouvée en phases 1, 2 et 3 mais le devient durant le sommeil paradoxal.

Figure 24 : Réponse ventilatoire à l'hypoxie en fonction des différentes phases de sommeil (White et al., 1982a, Douglas et al., 1982).



e) Stabilité ventilatoire & phases du sommeil

Les différents stades de sommeil vont accentuer plus ou moins les perturbations de la ventilation qui apparaissent à l'endormissement. Lors du sommeil paradoxal notamment, comme nous venons de le voir, la chémosensibilité et la compensation ventilatoire due à l'augmentation des résistances des VAS diminuent encore (White et al., 1987, Weil, 2004, DeBacker et al., 1995). Ainsi, la ventilation s'abaisse, provoquant une remontée de la P_aCO_2 de 3 à 8 mmHg qui conduit à l'établissement d'un nouveau niveau référence de P_aCO_2 eupnéique. C'est un phénomène classiquement observé chez les sujets insuffisants cardiaques (Javaheri et al., 1996). En conséquence à cette nouvelle diminution de la chémosensibilité, le niveau hypoxémie s'accentue.

f) Transition vers l'éveil

La transition du sommeil vers l'éveil est un processus physiologique qui peut avoir un rôle protecteur. Par exemple, au cours des phases d'instabilité ventilatoire l'éveil permet un retour à la normale des échanges gazeux. Cependant, les micro-éveils peuvent également avoir un effet délétère sur la stabilité du contrôle ventilatoire puisqu'ils induisent des fluctuations significatives de la chémosensibilité, comme vu plus haut. Ainsi, la propension de l'organisme à développer des apnées ou hypopnées centrales est déterminée par deux critères : le seuil d'éveil, et la réponse ventilatoire à l'éveil.

g) Seuil d'éveil

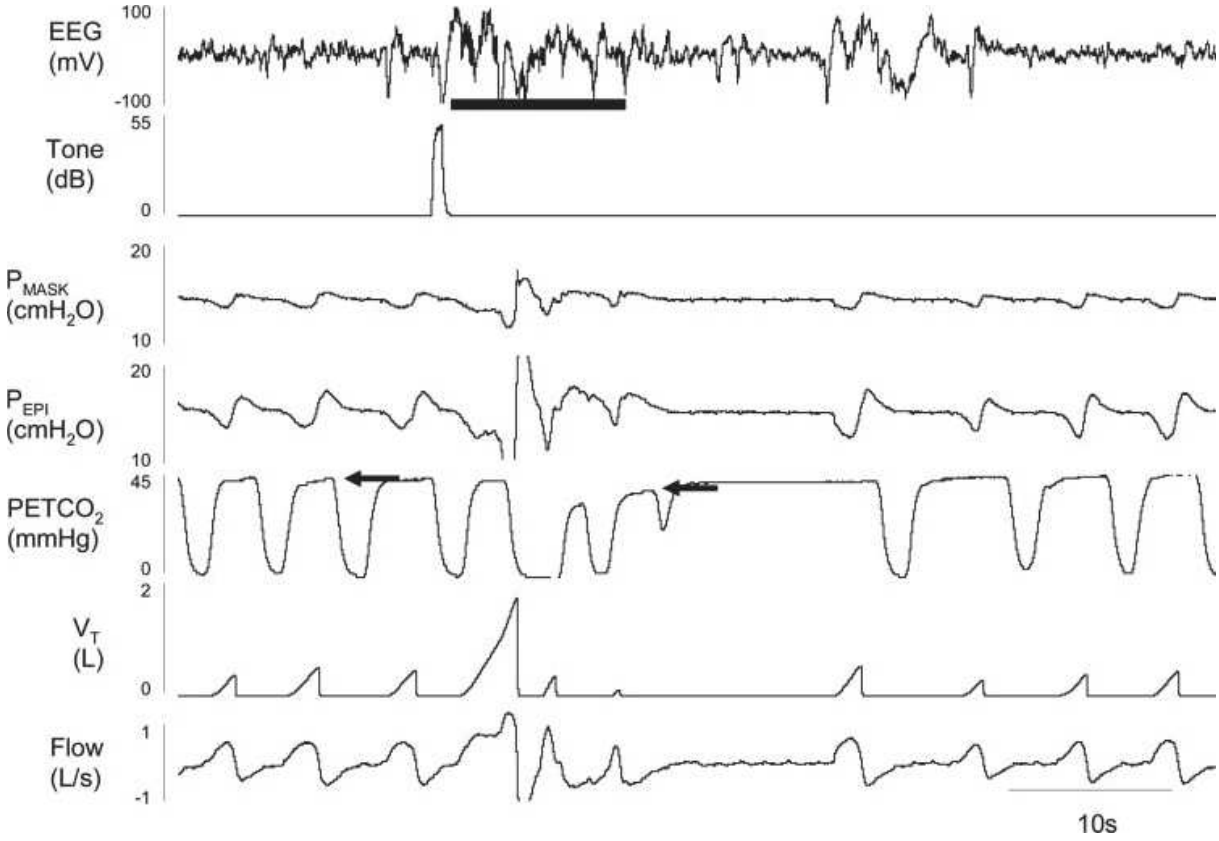
Un seuil d'éveil bas correspond à un individu se réveillant facilement (lors d'apnées, mouvements de jambes, etc.) et donc prédisposé à une fragmentation importante du sommeil. Combiné à un seuil d'apnée élevé, un seuil d'éveil abaissé facilite la survenue d'apnées centrales. Plus le stade de sommeil est profond, plus le seuil d'éveil est élevé, permettant de stabiliser la ventilation, ce qui favorise donc le maintien d'un sommeil à ondes lentes (White et al., 1982b). L'origine du sommeil lent est encore discutée : est-ce le fait d'une respiration stable qui permettrait le ralentissement des ondes cérébrales ? Existe-il un seuil respiratoire à partir duquel le sommeil profond se met en place ?

h) Réponse ventilatoire en phase d'éveil.

Lors de l'éveil, le contrôle cardio-respiratoire est le siège d'une réactivation rapide, provoquant une augmentation de la commande ventilatoire associée à une élévation de l'activité cardio-vasculaire. La résistance des voies aériennes supérieures (VAS) présente au cours du sommeil est ainsi levée. De plus, la P_aCO_2 eupnéique redescend pour atteindre une valeur normale d'éveil. Elle passe en effet d'environ 45 mm Hg (au cours du sommeil) à 40 mm Hg. Cette diminution de la P_aCO_2 est directement liée à l'intensité de la réponse ventilatoire à l'éveil. Si le niveau de P_aCO_2

croise le seuil d'apnée, cela provoquera une apnée centrale lors du réendormissement du sujet, figure 25 (Khoo, 2000).

Figure 25 : exemple d'éveil induisant une apnée centrale.



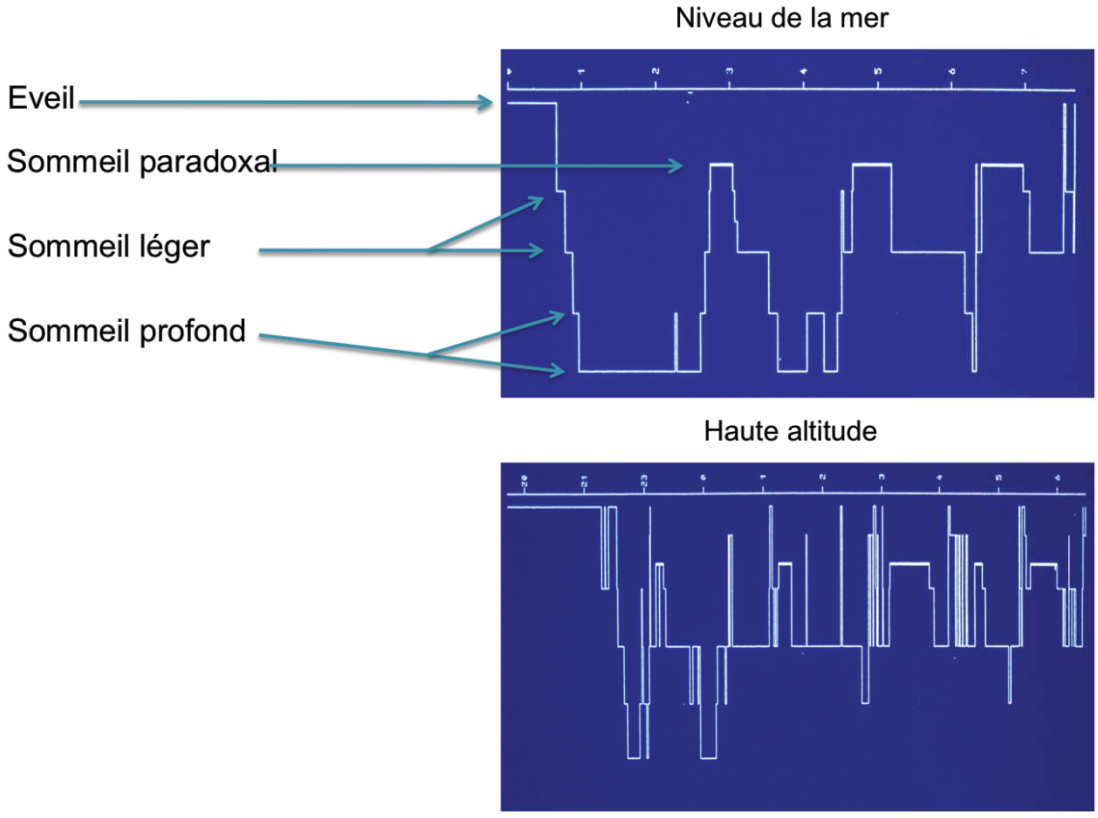
Au cours du stade 2, un son à 55 décibels provoquait un éveil chez un sujet. La réponse ventilatoire était brusque, la $P_{ET}CO_2$ dimiuée de 44 à 38 mmHg après ré-endormissement et suivie d'une apnée centrale d'environs 10 secondes.

4. Sommeil & altitude

En altitude ou lors d'une exposition à un bas niveau d'oxygène dans l'air inspiré les apnées sont généralement d'origine centrale. Ces apnées correspondent à

un arrêt de la commande ventilatoire provenant des centres bulbaires. Cela se fait donc sans effort respiratoire ni obstruction pharyngée (Berssenbrugge et al., 1983). Ainsi, dès 2500 m d'altitude le sommeil est perturbé et l'on observe une diminution significative de la saturation artérielle en oxygène nocturne (Muhm et al., 2009). Le développement de ces troubles respiratoires s'accompagne également d'une diminution de l'efficacité du sommeil, d'une augmentation de la latence d'endormissement, d'une diminution de la durée des phases de sommeil à ondes lentes ainsi que d'une augmentation importante des éveils intra-sommeil (Berssenbrugge et al., 1983) (figure 26).

Figure 26 : hypnogrammes réalisés au niveau de la mer et en haute altitude.



a) Respirations périodiques d'altitude

Les respirations périodiques d'altitude sont connues depuis environs 40 ans. La quantification de ces troubles a longtemps été limitée à l'analyse des oscillations de la S_aO_2. (Reite et al., 1975). En 1983, Berssengrugge et coll montrent que les respirations périodiques sont composées de clusters comprenant 2 à 5 cycles ventilatoires systématiquement suivis par une période d'apnée. Ces périodes d'apnée sont associées à des variations de la saturation nocturne avec un plus grand nombre de désaturations. Les respirations périodiques d'altitude peuvent être expliquées par des interactions négatives au sein du système de régulation de la ventilation. En effet, l'altitude provoque une hyperventilation, induisant à son tour une hypocapnie. Lorsque la P_aCO_2 s'abaisse en-dessous du seuil d'apnée, la ventilation est stoppée (ou diminuée d'au moins 50% dans le cas d'une hypopnée) jusqu'à ce que la P_aCO_2 remonte en-deçà du seuil où qu'un micro éveil cortical ne survienne. Comme nous l'avons vu, les principaux facteurs de l'instabilité du système ventilatoire au cours du sommeil sont le « loop gain » (s'il est élevé) et le délai augmenté entre les modifications de la ventilation et la détection des variations de pH par les chémorécepteurs. Ainsi, il apparaît que, plus que le niveau absolu de P_aCO_2 induit, c'est la proximité entre la P_aCO_2 eupnéique et la P_aCO_2 définissant le seuil d'apnée qui est principalement responsable de l'instabilité de la respiration (Dempsey et al., 2004). La diminution de la 'réserve de CO_2' (différence entre le niveau de PCO_2 eupnéique et le seuil d'apnée) semble être un facteur majeur de l'instabilité ventilatoire nocturne.

L'hypothèse selon laquelle la respiration périodique nocturne aggraverait la survenue des mal-adaptations à l'altitude (OPHA et Mal Aigu des Montagnes (MAM)) a été testée chez des sujets après ascension rapide en haute altitude. Il apparaît que le pourcentage de temps en respiration périodique n'est pas plus important en cas de maladaptation à l'altitude. Plus récemment, Bloch et al. ont montré que le nombre de respirations périodiques nocturnes augmente avec le temps (nombre de jours) lors d'une exposition chronique à l'altitude. Parallèlement à ce phénomène, qui semble témoigner d'une augmentation de la sensibilité des boucles de régulation chémosensible de la ventilation, il est intéressant de noter que la S_pO_2 moyenne nocturne augmente suite à cette exposition (Bloch et al., 2010). On peut donc se poser la question d'un éventuel effet protecteur des respirations périodiques

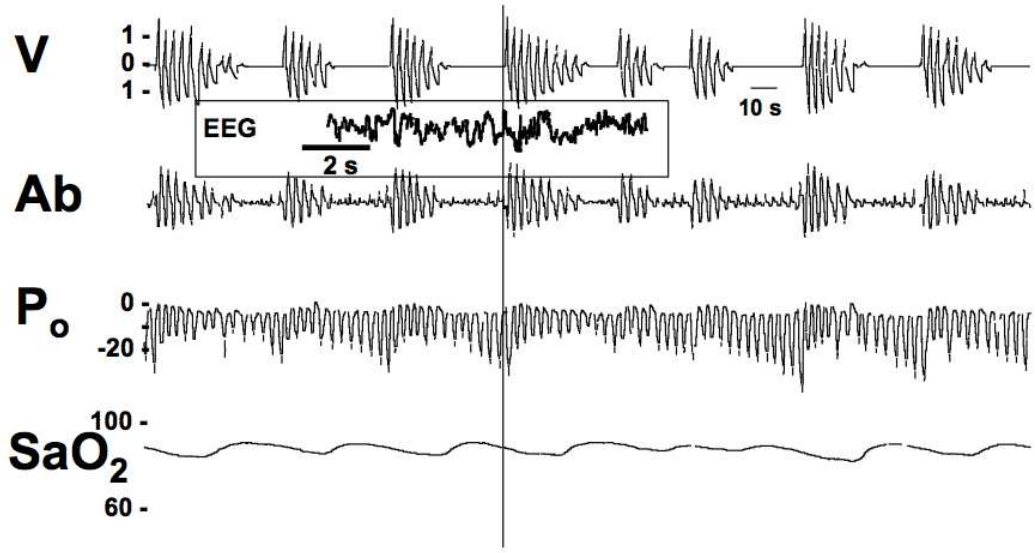
favorisant une S_pO_2 moyenne plus élevée. Cependant, il est impossible de distinguer les effets propres des respirations périodiques vis à vis des autres facteurs de l'acclimatation dont on connait l'impact sur l'amélioration de l'oxygénation artérielle. Ainsi l'impact réel des respirations périodiques sur la tolérance à l'altitude et l'oxygénation artérielle reste à explorer.

5. Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

a) Introduction et définition

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) est une pathologie définie en 1976, par Guilleminault et al. (Guilleminault et al., 1976). Ces derniers la présentent comme la survenue d'épisodes anormalement fréquents d'obstruction complète ou partielle des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. Ces troubles sont responsables d'asphyxies répétées. Le SAOS se définit aujourd'hui par l'association de signes cliniques et d'anomalies respiratoires nocturnes en nombre supérieur à 5 par heure de sommeil. Ces anomalies ventilatoires sont mises en évidence par l'enregistrement polygraphique ou polysomnographique (figure 27).

Fig 27 : Polysomnographie d'un patient SAOS.



V : ventilation ; Ab : mouvements abdominaux ; P_o : pression thoracique ; S_aO_2 : saturation artérielle en oxygène. Noter la répétition des apnées, d'une durée de 30 à 40 secondes. L'arrêt de la ventilation (indiqué par l'interruption des débits ventilatoires, V) s'accompagne de la persistance des efforts respiratoires (dont témoignent la motilité abdominale, Ab, et la pression intrathoracique, Po). Chaque apnée est suivie d'une chute de S_aO_2, témoin de l'hypoxémie. Noter aussi l'éveil à la fin de l'apnée,

indiqué par les modifications EEG, représenté en cartouche à une échelle de temps différente du reste de l'enregistrement.

Dans les pays occidentaux, plus de 5% des adultes sont porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) non diagnostiqué (Young et al., 2002, Young et al., 1993). Les études en population générale ont démontré que cette pathologie, même dans sa forme modérée, est associée à une altération de la vigilance et de la qualité de vie des patients, du fait principalement de la somnolence et des troubles attentionnels associés (Baldwin et al., 2001). Ces anomalies peuvent être à l'origine d'accidents de conduite ou d'accidents professionnels (Howard et al., 2004). Le SAOS sévère non traité est associé de manière indépendante à un risque augmenté de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (Marin et al., 2005).

b) Physiopathologie

Le syndrome d'apnées du sommeil correspond à des épisodes répétitifs de collapsus partiels ou complets du pharynx survenant au cours du sommeil. Ce collapsus se produit en regard du voile du palais et/ou en arrière de la base de la langue. Au cours de l'inspiration, la perméabilité du pharynx est normalement maintenue par la contraction des muscles dilatateurs du pharynx. Le collapsus apparaîtra lors d'un déséquilibre entre la force générée par la contraction de ces muscles dilatateurs et la pression négative inspiratoire qui tend à collaber le pharynx (Pepin et al., 1992). Il peut s'agir d'un collapsus complet (apnées) ou incomplet (hypopnées, événements de limitation inspiratoire de débit, ronflement) du pharynx survenant au cours du sommeil. Trois facteurs essentiels sont à l'origine de ce collapsus : le rétrécissement anatomique des voies aériennes supérieures (VAS) lié à l'obésité, à des anomalies squelettiques ou des tissus mous pharyngés, l'augmentation de la compliance du pharynx et la perte d'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx. Du fait du calibre pharyngé réduit chez ces patients et de la collapsibilité des voies aériennes supérieures, il existe à l'éveil une augmentation d'activité des muscles dilatateurs (compensation neuromusculaire). La baisse de l'activité musculaire liée au sommeil précipite les patients vers le collapsus du pharynx. Les mécanismes exacts

qui conduisent au collapsus pharyngé restent cependant méconnus (Tamisier et al., 2000, Pepin et al., 1995, Mayer et al., 1996).

c) Diagnostic

La *polysomnographie* est l'examen de référence pour documenter les évènements respiratoires anormaux survenant au cours du sommeil. Les méthodes d'enregistrement se sont simplifiées au fil des années. Certaines informations sont néanmoins indispensables pour permettre d'identifier les anomalies respiratoires nocturnes : quantifier la réduction plus ou moins importante du débit aérien, documenter l'augmentation de l'effort respiratoire et la fragmentation du sommeil (nombre de micro-éveils). La pression nasale représente actuellement le meilleur outil pour la mesure du débit. Les mesures de l'effort respiratoire font appel aux mouvements du thorax et de l'abdomen et idéalement à la pression œsophagienne ou au temps de transit du pouls[1]. Les micro-éveils correspondent à des éveils de très courte durée (3 à 15 secondes) non perçus par les patients, qui terminent les événements respiratoires et fragmentent le sommeil. Ils peuvent êtres détectés par l'électroencéphalogramme mais aussi par des marqueurs cardiovasculaires (fréquence cardiaque, temps de transit du pouls). Parmi les marqueurs de micro-éveils autonomiques, la variation de l'onde de pouls et le signal de tonométrie artérielle périphérique ont également été proposés (Pillar et al., 2002, Pepin et al., 2005, Levy and Pepin, 2003). Les apnées peuvent être obstructives (persistance d'un effort respiratoire), centrales (absence d'effort respiratoire) ou mixtes (début de type central et fin de type obstructif). Le nombre d'apnées et d'hypopnées (baisse de plus de 50% du flux inspiratoire ou de moins de 50% associée à une désaturation supérieure à 3% et/ou à un micro-éveil) durant plus de 10 secondes par heure de sommeil permet de calculer l'index apnées-hypopnées ou IAH (1999). Des mesures ambulatoires souvent restreintes aux capteurs cardio-respiratoires se sont développées ces dernières années et permettent d'optimiser la prise en charge des patients en accroissant l'accès au diagnostic.

[1] Le temps de transit du pouls exprimé en millisecondes représente le temps de propagation de l'onde de pouls entre l'ouverture des valves aortiques, répérée par l'onde R de l'ECG et l'arrivée en périphérie, déterminée par l'onde de pouls, en générale 50% de la partie montante de cette onde et mesurée par un capteur digital d'oxymétrie transcutanée.

d) Mécanismes en cause

Les quatre stimuli à l'origine des conséquences cardiovasculaires sont : la désaturation en O_2, l'élévation de la P_aCO_2, l'augmentation de l'effort respiratoire et le micro-éveil en fin d'apnée. Ceci conduit à des adaptations du système cardiovasculaire. Les principales sont une hyperactivité sympathique, un stress oxydant, le développement d'une dysfonction endothéliale et des modifications métaboliques telles que l'apparition d'une insulino-résistance. L'ensemble de ces modifications, dont les mécanismes moléculaires et cellulaires restent largement méconnus, conduisent à la morbidité cardiovasculaire. L'élévation de l'activité du système adrénergique est une des principales causes de la modification du système cardiovasculaire associé au SAOS (Fletcher, 2003). Une des hypothèses concernant cette élévation est l'augmentation de la sensibilité du chémorécepteur périphérique à l'hypoxie.

6. L'hypoxie intermittente comme modèle d'étude du SAOS.

L'hypoxie est un thème important en physiologie fondamentale et clinique. La connaissance de la réponse à l'altitude en est une application, l'étude des conséquence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil une autre. Aujourd'hui, de nombreux modèles sont développés en raison des problèmes d'obésité et d'augmentation de la prévalence des syndromes d'apnées du sommeil. Cependant, expérimentalement, aucune définition de l'hypoxie intermittente n'a été adoptée. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil se caractérise par une hypoxie intermittente, et présente une répétition de cycles d'hypoxie/réoxygénation au cours du sommeil. L'aspect 'intermittent' de l'hypoxie se retrouve à la fois dans ces cycles hypoxie-réoxygénation, et dans le fait que l'hypoxémie est uniquement associée à certaines heures définies du rythme circadien.

Chez l'animal, lors d'expériences sur l'hypoxie intermittente, des mécanismes tels que l'augmentation progressive de la ventilation ou la facilitation à long terme (LTF) ont été mis en évidence (Fregosi and Mitchell, 1994). Dans la littérature scientifique actuelle, les études menées sur l'homme en situation d'hypoxie

intermittente ont toujours porté sur des sujets éveillés, dont l'exposition était par exemple : 3 heures par jour pendant 10 jours. Une hypothèse a été émise, selon laquelle la LTF, chez l'homme, ne serait pas stimulée par l'hypoxie intermittente. Cette proposition fait suite à une étude où le modèle d'hypoxie intermittente était composé de 10 fois 2 minutes d'exposition hypoxique (McEvoy et al., 1996). Ainsi, les modèles d'exposition à l'HI, chez l'homme ou l'animal, diffèrent les uns des autres par la durée d'exposition, mais également par la fréquence des désaturations qu'ils imposent au cours de l'exposition (Lin et al., 2007, Kalaria et al., 2004). La principale limite des modèles d'HI est donc liée au nombre important de stimuli utilisés dans la littérature. L'effet sur l'architecture du sommeil est bien connu et généralement observé avec la plupart des modèles d'HI, bien que la fragmentation du sommeil n'ait été mise en évidence que dans certaines études (Polotsky et al., 2006). Au niveau ventilatoire, les modèles d'exposition à l'HI provoquent une tachypnée intermittente, correspondant à une hyperventilation marquée pendant les phases d'hypoxie, et une ventilation normale durant les phases de normoxie.

a) Effets sur la chémosensibilité

Jusqu'à récemment, les informations concernant les effets à long terme de l'hypoxie intermittente provenaient d'études menées sur des patients apnéiques. Actuellement, le développement de modèles animaux permet un accès nouveau à une connaissance spécifique à l'hypoxie intermittente.

Dans le cadre du SAOS, la réponse ventilatoire à l'hypoxie (HVR) est augmentée chez la plupart des patients. En revanche, aucune modification ventilatoire n'a été observée en réponse à l'hypercapnie (Peng et al., 2008).

A long terme, l'hypoxie intermittente (HI) chronique induira une plasticité des corps carotidiens différente de celle provoquée par l'hypoxie continue. Le mécanisme phare en est la facilitation à long terme (LTF) et correspond à un maintien de l'hyperventilation pendant une heure après une exposition à l'HI (Powell et al., 1998). Ce phénomène est très caractéristique de l'HI dans la mesure où il n'apparaît pas suite à une hypoxie continue.

Concernant les effets de l'HI sur le chémoréflexe, Ling et coll. ont montré en 2000 chez l'homme et le rat, que la réponse ventilatoire à l'hypoxie augmentait suite à une exposition à l'hypoxie intermittente qui simulait une montée en altitude suivie de la redescente au niveau de la mer. De plus, il semblerait que l'HI soit un critère nécessaire à l'augmentation de la sensibilité à l'hypoxie. En effet une étude portant sur l'homme exposé à 4h d'hypoxie continue fait état d'une diminution immédiate de la ventilation post-exposition. Or si l'exposition est répétée pendant plusieurs jours, la réponse ventilatoire à l'hypoxie augmente significativement (Duffin et al., 2000). Cela va conduire à un abaissement de la P_aCO_2 sous le seuil apnéique pour induire d'un nombre d'apnées plus élevé, ce qui pourrait expliquer la façon dont le SAOS entraîner parfois des apnées centrales.

7. Intolerance à l'altitude

Les maladaptations à l'altitude *('Altitude-related illnesses'*) regroupent des conditions médicales associées à la diminution de la disponibilité en oxygène à des altitudes modérées à sévères. Les formes aiguës touchent des sujets incomplètement acclimatés à l'altitude. Elles surviennent rapidement après l'exposition, généralement entre 6 et 10 h passées en montagne, voire parfois après 1h (Hackett and Roach, 2001). Il ne s'agit donc pas des maladies chroniques accompagnant la vie des populations exposées et vivant à haute altitude. Invalidantes au point d'imposer l'interruption du séjour en altitude, parfois fatales, 3 pathologies ont été identifiées :

- le Mal Aigu des Montagnes (MAM),
- l'Œdème Pulmonaire de Haute Altitude (OPHA),
- l'Œdème Cérébral de Haute Altitude (OCHA).

Ces conditions peuvent dans une certaine mesure être prévenues par le respect de règles simples de prévention. Cependant, le raccourcissement du temps de vacances, la pression des compagnies touristiques et les voyages en groupe, rendent ce type de voyages plus rapides qu'il ne le serait souhaitable. De plus, la diversification des publics visés oblige à reconsidérer les facteurs de maladaptation à l'altitude, pour la plupart établis chez des sujets jeunes et en bonne condition physique. Enfin, l'indidence de ces pathologies chez des sujets entraînés et

correctement préparés demeure majeure en haute altitude. Avec les conditions météo et de neige, l'intolérance à l'altitude est l'une des principales préoccupations des alpinistes, andinistes et himalayistes.

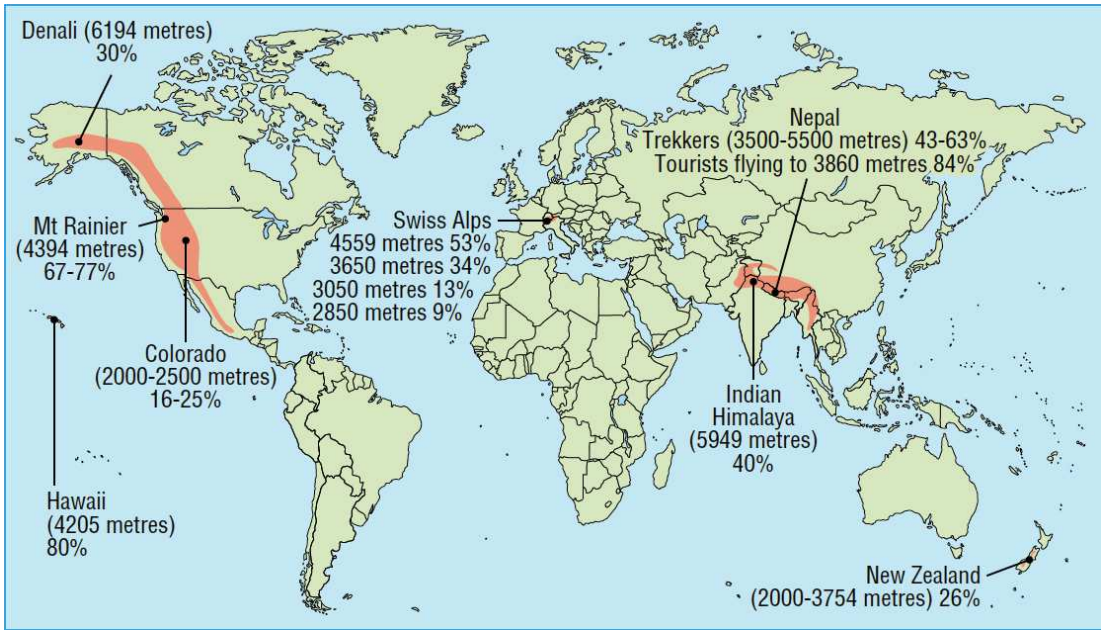
Nous discuterons dans un premier temps du MAM et de l'OCHA, dont les mécanismes physiopathologiques sont communs et représentent différents niveaux de gravité d'une pathologie similaire. Ensuite viendra une section dédiée à l'OPHA, dont la physiopathologie est en partie distincte de celle du MAM et de l'OCHA.

a. Mal Aigu des Montagnes et Œdème Cérébral de Haute Altitude

a) Epidémiologie

Le mal aigu des montagnes, l'œdème pulmonaire de haute altitude et l'œdème cérébral de haute altitude se développent d'autant plus fréquemment que l'altitude augmente. La carte ci-dessous représente la prévalence du MAM dans les différentes montagnes du monde. Elle souligne que les massifs qui comportent des altitudes élevées sont ceux où l'incidence du MAM est la plus forte (voir introduction). Cependant, plus que l'altitude atteinte, ce sont des facteurs de vitesse d'ascension, d'altitude à laquelle les individus passent la nuit et de susceptibilité individuelle qui déterminent l'apparition de ces pathologies.

Figure 27 : Cartoraphie de l'incidence du MAM à l'échelle mondiale. Source : (Barry and Pollard, 2003)



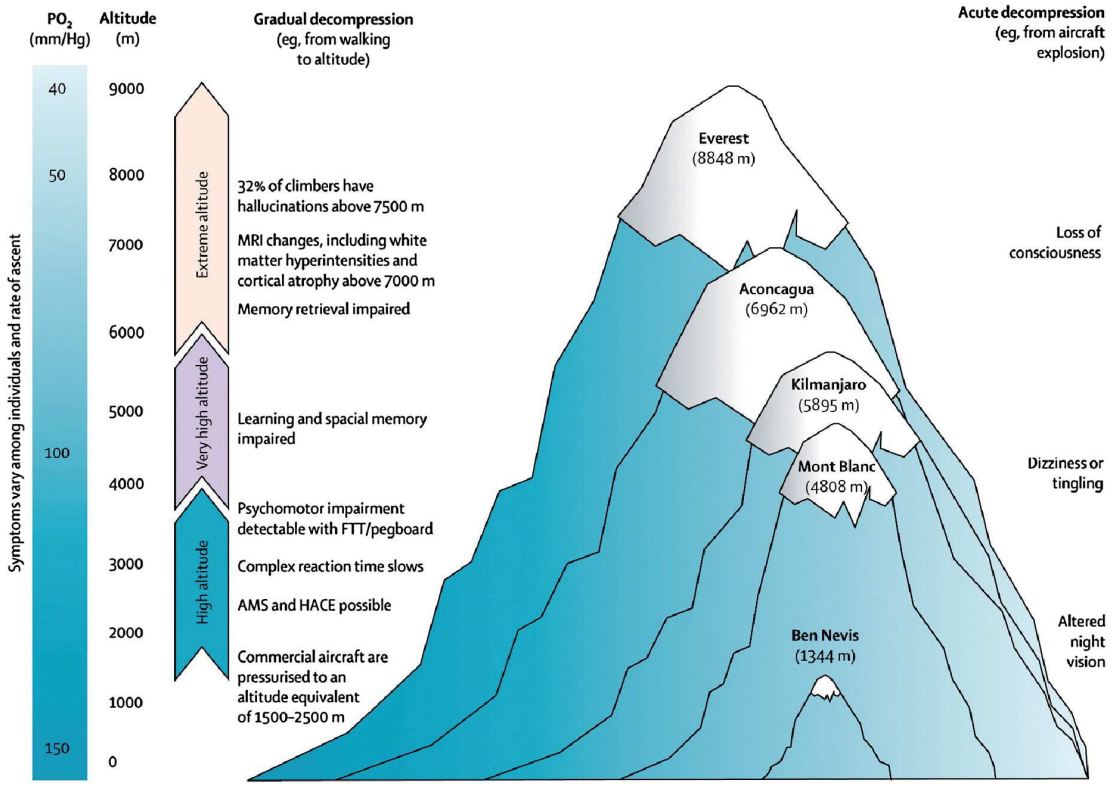
b) Symptômes

L'apparition de céphalées constitue le symptôme le plus caractéristique de la survenue du mal aigu des montagnes. Dans le MAM, les céphalées sont généralement associées à d'autres symptômes tels que nausées, anorexie, troubles du sommeil, vertiges, fatigue anormale ainsi qu'une diminution de la diurèse. On distingue les céphalées des migraines en altitude (fréquentes chez les femmes, et les individus souffrant de migraines à basse altitude) au cours desquelles il existe plus fréquemment des signes neurologiques associés (Silber et al., 2003). Cet élément est généralement combiné à d'autres symptômes tels que nausées, anorexie, troubles du sommeil, vertiges, fatigue anormale ainsi qu'une diminution de la diurèse. Ces signes d'intolérance à l'altitude s'aggravent parfois en fin de nuit et au petit matin (Wickramasinghe and Anholm, 1999, Burgess et al., 2004) et suite à un exercice physique en altitude. (Serrano-Duenas, 2007, Serrano-Duenas, 2005).

La progression du MAM vers le développement d'un œdème cérébral de haute altitude s'accompagne d'une altération significative des fonctions cérébrales (trouble de l'humeur, de la mémoire, mais surtout troubles de l'équilibre avec ataxie, parfois troubles visuels). A partir de l'apparition de ces symptômes spécifiques signant un élément de gravité, un état de coma peut survenir dans les 24h si aucune descente ou recompression par caisson hyperbare n'est effectuée.

La figure 28 suivante représente l'apparition des principaux symptômes du MAM et de l'OCHA en fonction de l'altitude atteinte (Imray et al., 2010).

Figure 28 : Symptomatologie du MAM et altitude (Imray et al., 2010).



c) Diagnostic et critères d'évaluations du MAM, OCHA

En théorie, le diagnostic de MAM est établi par l'anamnèse et l'examen clinique du patient, lequel doit s'adapter à l'environnement de montagne (Maggiorini et al., 1998). Des systèmes simplifiés ont été proposés pour la reconnaissance du MAM et de l'OCHA. Il s'agit de systèmes de "scoring" basés sur des questionnaires permettant une quantification des symptômes subjectifs ressentis par le patient. Leur groupement (exemple LLS > 3, voire ci dessous) est non seulement évocateur de Mal Aigu des Montagnes mais permet sa reconnaissance et sa quantification. Ainsi :

- L'Environmental Symptom Questionnaire (ESQ) a été introduit en 1979 par Sampson et Kobrick pour déterminer les réactions des patients dans différentes conditions environnementales comme l'altitude ou le froid (Sampson et al., 1983). Deux révisions (ESQ-II et ESQ-III) l'ont amélioré et il est à présent reconnu comme fiable pour déterminer la présence ou l'absence de MAM (Wright et al., 1985). Il comporte 65 questions dont 21 sont utiles pour déterminer le MAM.

- Le Lake Louise Scoring system (LLS) résulte d'un consensus établi en 1991 et réactualisé depuis (Savourey et al., 1995, Maggiorini et al., 1998, Bartsch, 1993b, Bartsch, 1993a). C'est la méthode de diagnostic du mal aigu des montagnes la plus utilisée.
- L'auto-questionnaire de Hackett est également utilisé par les pratiquants eux-même afin de faciliter l'évaluation des ces symptômes à l'aide d'un outil objectif.

Tableau 2. Score de Lake Louise.
Le diagnostic de MAM est établit lorsque le score de Lake Louise est supérieur à 3. Au delà de 6, le MAM est dit "sévère" et la descente ou la recompression sont nécessaires. Le complément clinique est parfois utilisé par une tierce personne pour détecter un OCHA (généralement accompagné de vomissements en jets).

Score de Lake Louise

1- Céphalées :

0. Absence de symptôme,
1. Léger,
2. Modéré,
3. Sévère, incapacitant.

2- Symptômes gastro-intestinaux :

0. Absence de symptôme,
1. Perte d'appétit et/ou nausées légères,
2. Nausées modérées et/ou vomissements,
3. Nausées sévères ET vomissements, incapacitant.

3- Fatigue et/ou état de faiblesse :

0. Pas fatigué et en forme,
1. Légère fatigue/faiblesse,
2. Fatigue ou faiblesse modérée,
3. Fatigue et/ou faiblesse importante, incapacitante.

4- Vertiges/étourdissements :

0. Pas de vertige,
1. Vertiges légers,
2. Vertiges modérés,
3. Vertiges forts, incapacitants.

5- Qualité du sommeil :

0. J'ai aussi bien dormi que d'habitude,
1. Je n'ai pas aussi bien dormi qu'à l'accoutumée,
2. Nombreux réveils, sommeil de mauvaise qualité,
3. Je n'ai pas pu dormir du tout.

Complément Clinique spécifique à l'OCHA

6. Modifications de l'état mental :

0. Aucune
1. Léthargie, lassitude
2. Désorientation
3. Etat de stupeur, semi-conscience

7. Ataxie (test de marche sur une ligne, "talon-pointe)

0. Aucune
1. Mouvements pour maintenir l'équilibre
2. Pas hors de la ligne
3. Chutes
4. Position debout impossible

8. Odeme périphérique:

0. Aucun
1. Une zone atteinte
2. Plusieurs zones atteintes

d) Prédire l'intolérance à l'altitude

Plusieurs facteurs prédisposent au développement du mal aigu des montagnes et de ses complications. La susceptibilité individuelle, la vitesse d'ascension et des antécédents de MAM, OCHA ou OPHA représentent les déterminants majeurs. A l'heure actuelle, aucune relation entre le MAM, l'âge, le sexe, la condition physique, l'alcool et le tabagisme n'a pu être établie (Pesce et al., 2005). L'obésité semble être un facteur prédictif (Ri-Li et al., 2003) de même qu'une désaturation exagérée au cours du sommeil en altitude (Burgess et al., 2004).

Deux principales méthodes co-existe dans l'évaluation de la susceptibilité individuelle au mal aigu des montagnes :

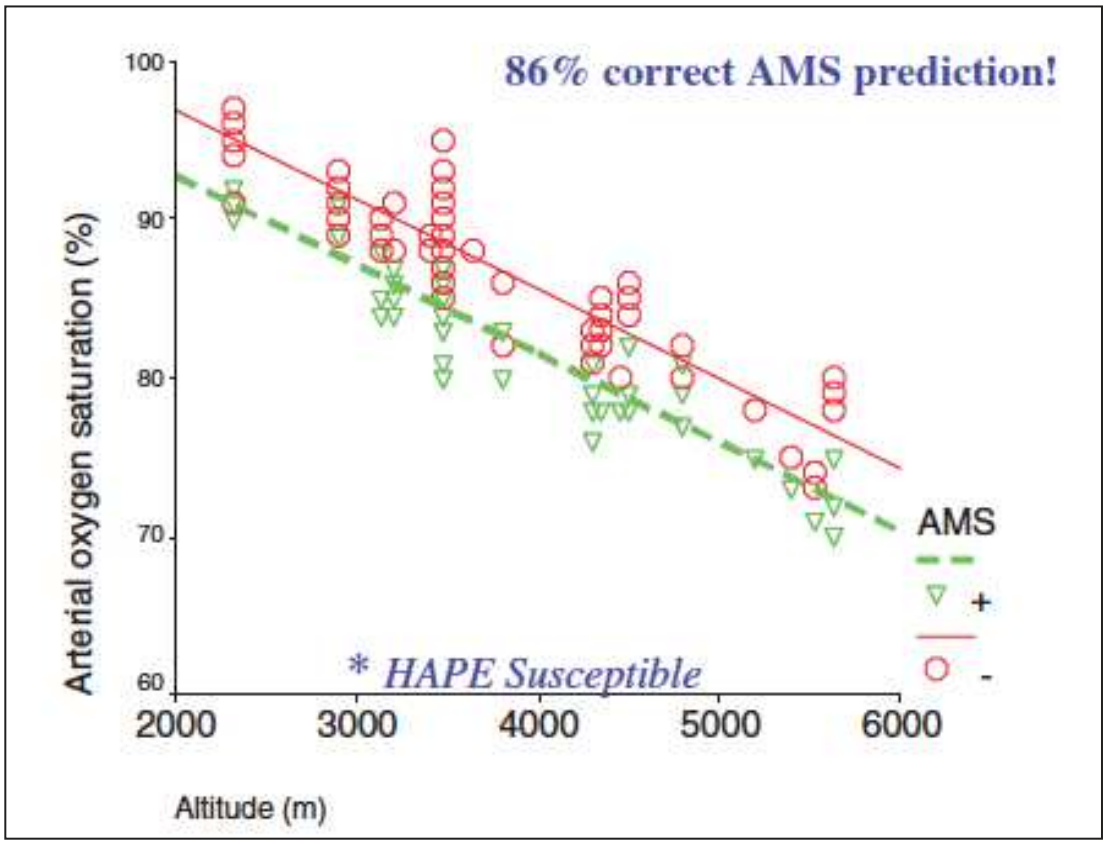
- La mesure de la S_pO_2 après une exposition hypoxique standardisée, en situation de repos.

- La prise en compte de l'intensité de la réponse ventilatoire afin d'obternir un niveau de S_pO_2 par comparaison avec la situation normoxique. Cela peut être évalué soit au repos puis à l'exercice, soit uniquement au repos.

Comme dit plus haut, une saturation artérielle en oxygène exagérément basse est corrélée au développement des phénomènes d'intolérance à l'altitude (Roach et al., 1998). C'est à partir de ce constat que des équipes ont développé un test de prédiction de l'intolérance à l'altitude (Roach et al., 1998, Burtscher et al., 2008, Burtscher et al., 2004). Le test se déroule comme suit : le sujet respire un air appauvri en oxygène (F_iO_2=0.12) durant 20 minutes. Le degré de désaturation atteint au bout de ce temps permet d'évaluer la capacité du sujet à maintenir une S_pO_2 élevée et ainsi de prédire sa susceptibilité à l'intolérance à l'altitude avec une sensibilité de 86%, figure 29. Ce test est particulièrement utilisé en outre-atlantique, mais son résultat étant le reflet d'une réponse physiologique globale, il ne permet pas de connaître l'origine de cette désaturation excessive. De ce fait, des traitements adaptés pourront difficilement être proposés.

Dans la même idée, Garofoli et al. ont cherché à associer la S_pO_2 mesurée en altitude, au repos et à l'effort, aux symptômes de MAM(Garofoli et al., 2010). Il apparaît que l'évaluation de S_pO_2 à 2700 à l'exercice associée à une mesure au repos à 4300m permet d'obtenir une valeur prédictive positive de 80% ainsi qu'une valeur prédictive négative de 97%. Dans un objectif de prédiction anté-ascension, les auteurs préconisent l'utilisation du paramètre S_pO_2 uniquement durant un exercice en hypoxie normobare.

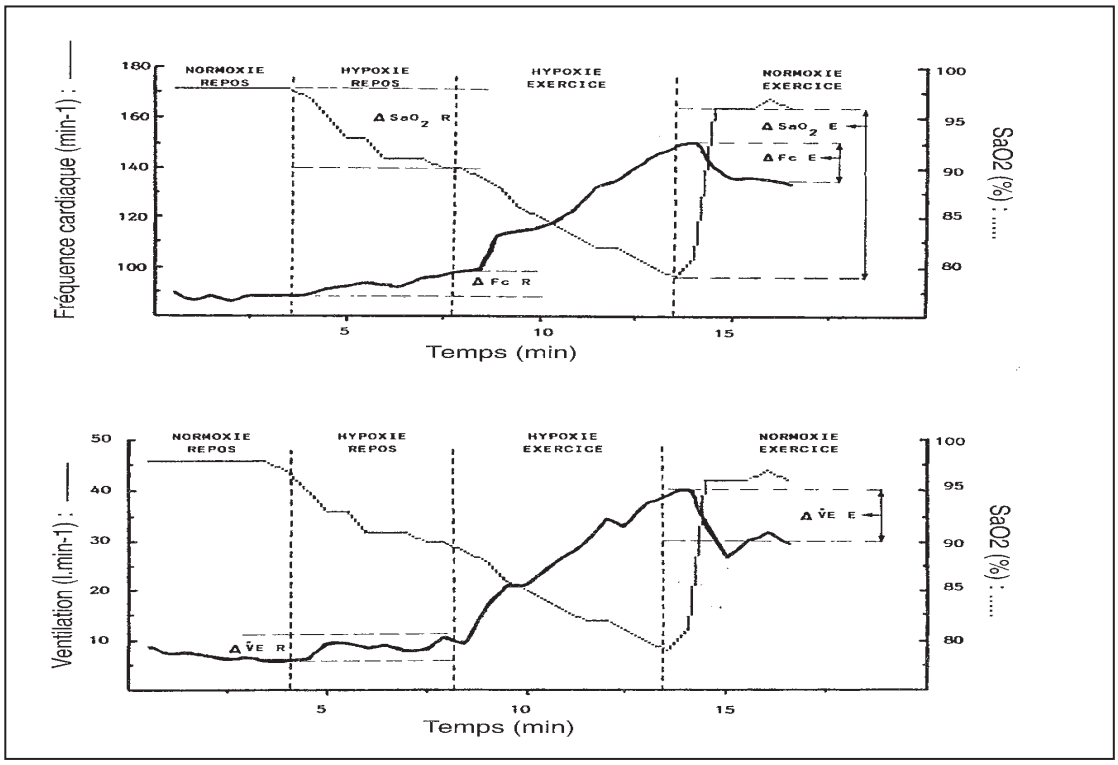
Figure 29 : Evaluation de la susceptibilité individuelle à l'intolérance à l'altitude. On constate chez les sujets MAM+ (AMS+), une S_pO_2 plus basse de 4% par rapport aux sujets bons répondeurs à l'altitude (Burtscher et al., 2008).



Le test de prédiction de l'intolérance à l'altitude le plus utilisé en France a été mis au point par Richalet et coll. (Richalet, 2006). Il comprend historiquement, 4 phases de 5 minutes chacune, ainsi qu'une 5ème phase plus récente, figure 30 :

1. Repos en normoxie
2. Repos en hypoxie (F_iO_2=0.12)
3. Exercice en hypoxie (30% de Pmax théorique)
4. Exercice en normoxie (30% de Pmax théorique)
5. Exercice en normoxie avec adaptation de la puissance permettant de retrouver la fréquence cardiaque mesurée en phase 3. Le but est ici d'évaluer la perte de puissance spécifiquement due à l'hypoxie.

Figure 30 : Test de réponse à l'hypoxie - Prédiction de l'intolérance à l'altitude. JP Richalet et JP Herry, médecine de l'altitude. Ed Masson. On retrouve sur cette figure le test mis au point par JP Richalet et al. La cinquième phase a été proposée plus récemment par son auteur (Bordeaux P2T 2010). L'analyse des résultats prend ici en compte les variations de réponse cardiaque (FC), de ventilation (VE) ainsi que de S_pO_2. L'index HVR correspond à la variation de débit ventilatoire rapportée à la variation de saturation artérielle en oxygène.



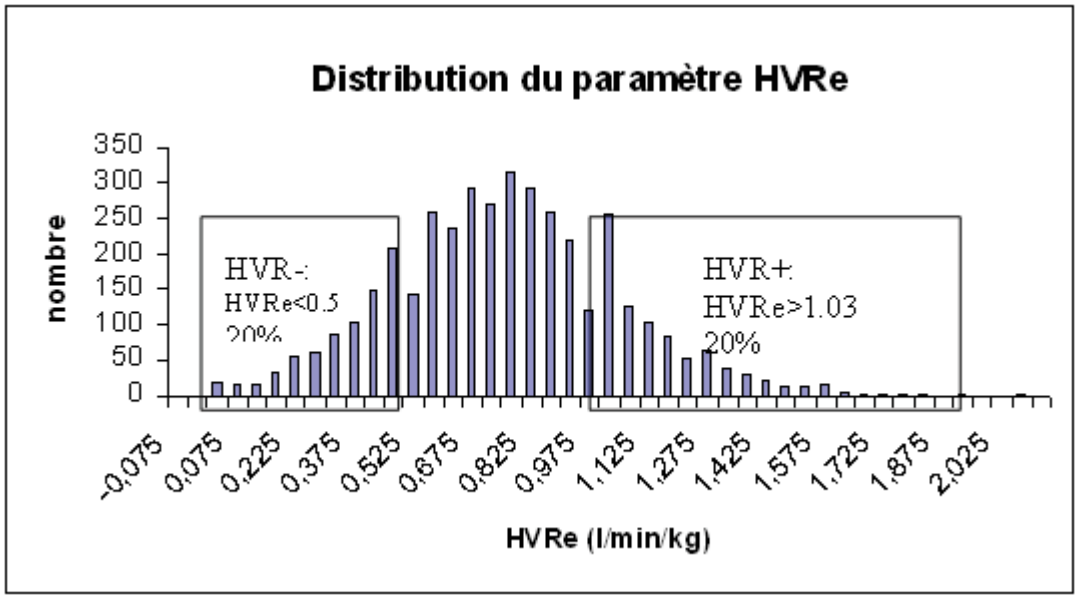
La réponse ventilatoire à l'exercice est ici considérée comme étant le paramètre le plus représentatif de la susceptibilité à l'intolérance à l'altitude. Une base de données particulièrement conséquente (figure 31) a permis de montrer la répartition des sujets en fonction de ce critère : les individus présentant une réponse ventilatoire < 0.5 l/min/kg sont les plus à même de développer des symptômes de MAM.

Ce test reste très sensible (capacité prédictive positive supérieure à 80%) et permet de mieux évaluer la cause des symptômes. Sauf exception, tous les sujets diagnostiqués à risque par ce test le seront réellement en altitude. Cependant certains sujets ne sont pas détectés comme étant susceptibles alors qu'ils le sont. La réponse ventilatoire semble être un paramètre efficace, mais en conditions de repos sa grande sensibilité aux facteurs externes (bruit, lumière) le rend difficilement exploitable.

Des conditions de test plus adaptées à la mesure de la ventilation de repos ET au cours de l'exercice pourrait être plus spécifique bien que semblant très délicat à mettre en œuvre dans des conditions acceptables et reproductibles.

Un des intérêts majeurs de ce test par rapport au test de mesure de la désaturation en hypoxie est sa capacité à distinguer des causes physiologiques individuelles au développement du MAM.

Figure 31 : Distribution du paramètre de réponse ventilatoire à l'hypoxie au cours d'un exercice sur cycloergomètre (D'après JP Richalet, Communication personnelle, Congrès P2T, Bordeaux 2010).



e) Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques exacts du mal aigu des montagnes restent incomplètement élucidés. Bien que les notions d'hypobarie et d'hypoxie soient liées en altitude, l'hypoxie environnementale semble être le facteur clef du développement du MAM favorisant l'hypoxémie (Hackett and Roach, 2001). Loeppky et alont récemment validé l'hypothèse selon laquelle l'hypoxémie résulte dans un premier temps d'une altération de la diffusion et de la perfusion pulmonaire, suggérée par une diminution de la capacité vitale et une augmentation de la fréquence respiratoire après 6h passées en altitude chez des sujets sensibles au MAM (Loeppky et al., 2008). Ainsi, lors d'une exposition aigüe à une altitude donnée (supérieure à 3000m), un individu sensible à l'altitude aura une S_pO_2 d'environ 4 à 5% plus faible qu'un sujet en bonne santé (Roach et al., 1998, Burtscher et al., 2008, Burtscher et al., 2004). Cet écart entre bons et mauvais répondeurs à l'altitude est dû à un ensemble de facteurs encore partiellement méconnus (dont diffusion pulmonaire, chémosensiblité, etc.) et se réduit

avec le temps (grâce à la plasticité du contrôle de la ventilation) : il passe de 4.8% à 3.1% S_pO_2 après 12h passées à 4880m, en altitude simulée (Loeppky et al., 2008). Cette hypoxémie relative semble donc être une étape clef du développement des pathologies liées à l'altitude. Cependant, les mécanismes causant ou suivant cette désaturation exagérée restent incomplètement précisés. Une altération de la diffusion pulmonaire et/ou du contrôle de la ventilation pourraient jouer un rôle prépondérant dans le développement du MAM.

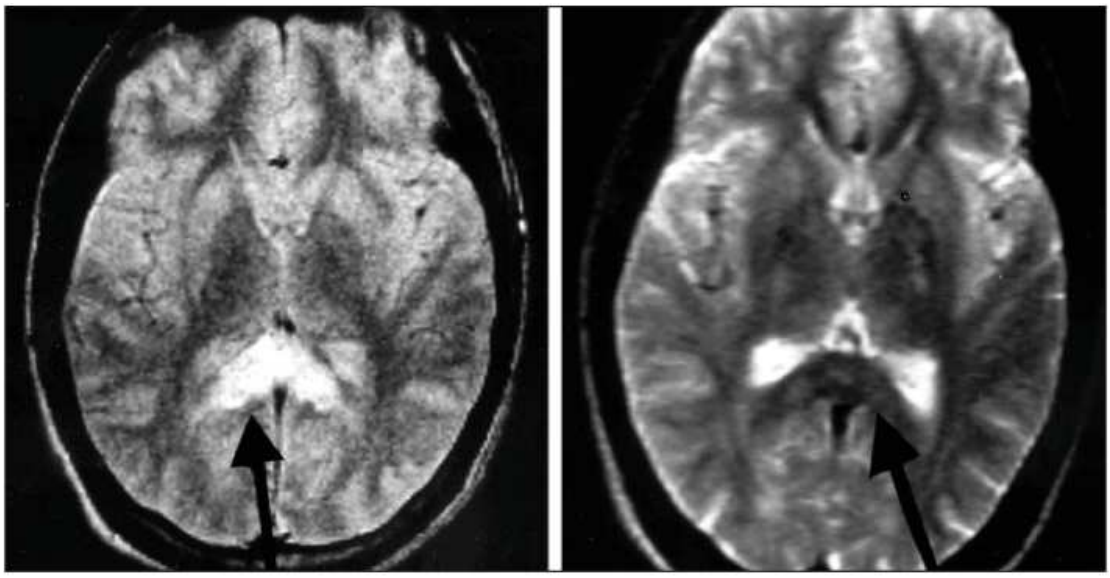
Si l'hypoxie induite par l'altitude présente un impact majeur sur l'apparition du MAM, quelques données plus récentes (Loeppky et al., 2005b) suggèrent un rôle additif de l'hypobarie. En effet, il est clairement établi que les symptômes du MAM sont plus sévères en hypoxie hypobariques qu'en hypoxie normobarique (Roach et al., 1996, Loeppky et al., 2005b). Une différence de S_pO_2 est constatée entre des individus soumis à un environnement hypoxie normobare ou hypobare (Self et al., 2011). Ainsi, l'hypobarie agirait particulièrement sur les mouvements d'eau entre les secteurs intra et extracellulaires (Loeppky et al., 2005b), ayant ainsi un impact important dans la pathogénie du MAM.

MAM : un sub-odème cérébral

Les courants scientifiques actuels tendent à montrer le rôle prédominant d'un sub-œdème cérébral non cardiogénique consécutif à l'hypoxémie *per se* dans le développement du mal aigu des montagnes et de ses complications.

Initialement, l'étude de Hacket et al. a montré que l'œdème cérébral de haute altitude se caractérise par un œdème réversible de la matière blanche généralement situé dans le splénium du corps calleux, figure 32. La matière grise ne semble pas atteinte. Notons que cet œdème n'apparaît ni chez les sujets sains, ni chez les sujets porteurs uniquement d'un œdème pulmonaire de haute altitude. Cette altération centrale ne semble ainsi concerner que les sujets atteints de MAM et d'OCHA. (Hackett et al., 1998).

Figure 32 : Gauche : Sur cette image IRM la fleche noire indique une augmentation significative du signal (oedèmeà dans le splénium du corps calleux) Image réalisée immédiatement suite à la redescnte du patient. Droite : Le meme patient, 6 semaines après la redescente présente un signal normal. (Hackett et al., 1998)



Plusieurs théories sur l'origine de cet oedème ont cours, bien qu'une cause vasogénique associée à l'augmentation de la perméabilité endothéliale semble la plus probante (Hackett et al., 1998). Ce phénomène mettrait en jeu un dysfonctionnement de l'autorégulation vasculaire, permettant aux augmentations de la pression systémique de se répercuter sur la pression capillaire et d'induire des lésions de « stress failure » conduisant à des altérations de la barrière hémato-encéphalique et s'accomagnant de micro-hémorragies (Van Osta et al., 2005). A partir d'une mesure d'hypoxie plus marquée retrouvée chez les sujets OCHA par rapport aux sujets uniquement atteints du MAM (Bailey et al., 2009), une hypothèse alternative avance l'idée d'un œdème cytotoxique (Hackett et al., 1998) correspondant à l'altération du fonctionnement de la pompe intracellulaire NaK dû à l'effet direct de l'hypoxie sur la cellule cérébrale (Hackett and Roach, 2004). Du fait que cette lésion ne surviendrait qu'à des niveaux de P_aO_2 en deçà de 19 mmHg et étant donné qu'un œdème cérébral peut se développer chez l'homme à des P_aO_2 bien supérieures (dès 60 mmHg, et fréquemment en deçà de 45 mmHg), ce raisonnement semble être le moins probant.

Ainsi, il est concevable que le MAM et l'OCHA partage les même mécanismes physiopathologiques avec au premier plan un œdème cérébral d'origine vasogénique, bien que modéré et non responsable de l'ensemble des symptômes du MAM. Dans le cas spécifique de l'OCHA une altération plus prononcée de la diffusion de l'O_2 pourrait faciliter encore l'augmentation du volume cérébral (Bailey

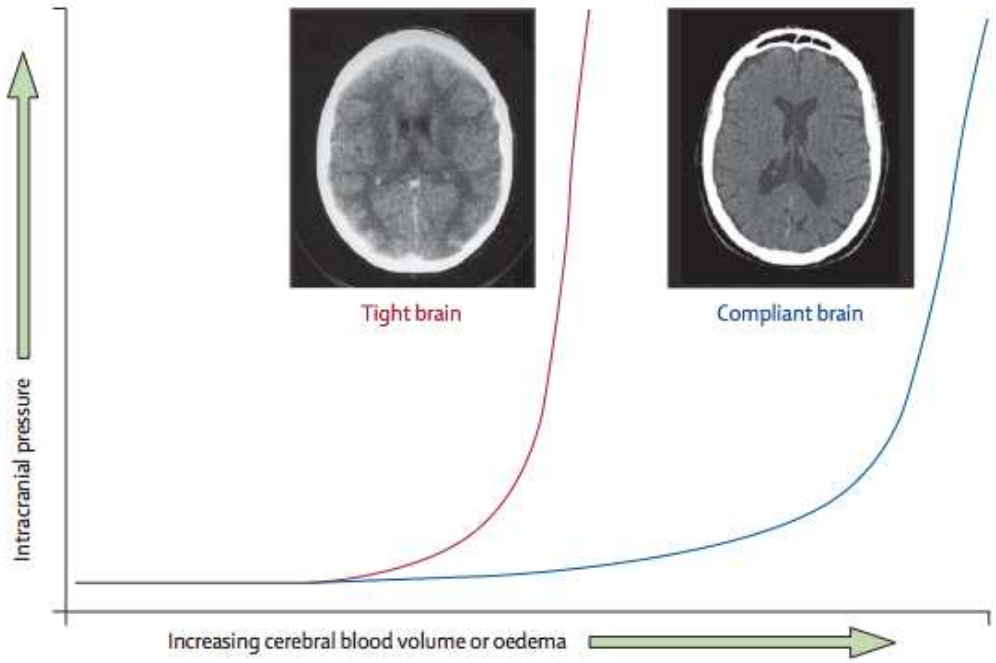
et al., 2009). Les céphalées caractéristiques du MAM et de l'OCHA correspondraient donc à une augmentation de la pression intracranienne (pression du liquide céphalo rachidien) secondaire à la présence d'eau extracellulaire (induisant une augmentation du volume cérébral) (Singh et al., 1969, Loeppky et al., 2005b).

MAM, OCHA et la théorie du « tight-fit brain »

L'hypothèse du « tight fitting brain » est proposée pour expliquer les différences entre bons et mauvais répondeurs à l'altitude, notamment en ce qui concerne les céphalées caractéristiques du MAM et de l'OCHA. L'analyse récente (2008) de résultats anciens (1985) par Wilson et al. (Wilson and Milledge, 2008) vient apporter les premières preuves objectives validant cette hypothèse : bien que le sub-œdème et l'œdème soient considérés comme la principale altération pouvant conduire à une augmentation de la pression intracrânienne, ce travail montre que d'autres altérations telles que l'augmentation du flux sanguin cérébral entrant ou de l'obstruction des flux veineux sortant de la boîte crânienne peuvent aussi provoquer cet accroissement de la pression intracrânienne et induire les céphalées caractéristiques du MAM et de l'OCHA (Wilson et al., 2009).

Les causes de ce tight fitting brain pourraient être d'origine anatomique et dépendre de la place allouée au cerveau au sein de la boîte crânienne. Ainsi, plus le cerveau dispose d'une marge importante pour une éventuelle hypertrophie, mieux le sujet sera protégé de ce phénomène (Hackett, 1999).

Figure 33 : illustration de l'hypothèse "tight-fit brain". On remarque, chez les sujets sensibles à l'intolérance à l'altitude, une prédisposition à une augmentation précoce de la pression intracraniale quand survient la formation d'un œdème ou l'augmentation du volume sanguin. (Wilson et al., 2009)



MAM, OCHA et chémosensibilité

D'autre part, la capacité d'un individu à maintenir une oxygénation artérielle élevée en altitude est importante dans le développement de l'œdème (Roach and Hackett, 2001). La chémosensibilité intervient dans ce processus par l'intermédiaire de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et au dioxyde de carbone, influençant le débit sanguin cérébral.

Une hypothèse complémentaire quant à l'origine de ce sub-œdème chez les sujets sensibles à l'altitude met en avant une hypoventilation relative, associée à une hypercapnie induisant une augmentation du débit sanguin cérébral. Ce mécanisme peut alors conduire à une atteinte cérébrale vasogénique.

L'hypothèse de l'origine chémosensible du MAM est très discutée, des résultats contradictoires ayant été rapportés. En effet, Jensen et al (Jensen et al., 1990) n'ont montré aucune différence de réponse ventilatoire à l'hypoxie entre sujets atteints de MAM et sujets sains. Cependant, avec des techniques de Doppler intracranien, Baumgartnter et al. (Baumgartner et al., 1994) et Jansen et al. (Jansen et al., 1999) ont associé une hypercapnie relative à une augmentation du débit sanguin cérébral à même de provoquer une altération d'origine vasogénique chez les sujets

MAM+. Ces derniers ont émis l'hypothèse selon laquelle cette hypercapnie était due à une faible réponse ventilatoire à l'hypoxie.

Associée à la chémosensibilité, la réponse ventilatoire hypoxique permet une réaction immédiate de l'organisme en réponse à l'hypoxémie (Bisgard, 1996). Malgré cela, plusieurs études ont rapporté l'absence de lien entre une faible réponse ventilatoire à l'hypoxie et le risque de développement d'un MAM. En particulier, Bärtsch et al. ont mis en évidence l'absence de corrélation entre le développement du MAM et la réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique (¡HVR) mesurée au niveau de la mer. Cependant, dès le premier jour passé en altitude, les sujets MAM+ ont montré une ¡HVR significativement plus basse que les témoins (Bartsch et al., 2002). Notons que certaines de ces études sont relativement anciennes et que les méthodologies de mesure de la réponse ventilatoire hypoxique ont bien évolué depuis (Powell, 2006). Les tests étaient parfois réalisés uniquement en hypoxie poïkilocapnique (Milledge et al., 1988), induisant une interférence de la réponse ventilatoire à l'hypocapnie et à l'hypoxie. De fait, la ventilation ne pouvait pas augmenter librement comme l'environnement hypoxique l'aurait induit lors d'une exposition à l'hypoxie isocapnique. De plus, ces tests étaient réalisés avec une méthode de rebreathing induisant une hypoxie progressive. L'apparition de mesure de la réponse ventilatoire lors d'une exposition hypoxique continue (état stable) permet une évaluation plus précise de la réponse chémosensible à l'hypoxie. Enfin, la mise en place de conditions standardisées (Consensus de Lake Louise) de mesure de la réponse ventilatoire à l'hypoxie permet de limiter la présence de biais dû à l'environnement et pouvant influencer la ventilation de repos. Il semble aujourd'hui nécessaire de réévaluer le rôle de la réponse ventilatoire à l'hypoxie dans le développement des phénomènes d'intolérance à l'altitude. C'est aujourd'hui possible grâce à la mise en place de méthodes récentes établie par la communauté scientifique du consensus de Lake Louise en 2006 (Powell, 2006).

MAM, facteurs hormonaux et rétention hydrique

Si la présence d'un œdème tissulaire était un composant critique de l'intolérance à l'altitude comme cela semble être le cas, alors la rétention hydrique pourrait favoriser le développement de ces symptômes (Loeppky et al., 2005b) (Loepkky 2005). Bien qu'une diurèse modérée soit reconnue en altitude chez les

sujets sains, des études ont montré la présence d'une rétention hydrique significative chez les sujets atteints par le MAM (Loeppky et al., 1993, Hackett et al., 1982). Une augmentation de la production d'aldostérone et de l'activité rénine-angiotensine (Milledge et al., 1989, Bartsch et al., 1988) semble en être à l'origine. L'hormone anti-diurétique pourrait également jouer un rôle clef dans ce phénomène en étant hyper-sécrétée en altitude (Loeppky et al., 2005b). Ce facteur de développement du MAM est encore peu reconnu bien que des observations cliniques de prises de poids importantes associées à l'anti-diurèse aient été faites chez des sujets présentant un MAM.

Il semble donc que le sujet qui s'adapte bien à l'hypoxie d'altitude présente une diurèse induite par l'altitude. Celle-ci s'accompagen généralement d'une natriurèse, d'une tendance à la baisse de la sécrétion d'aldostérone d'une baisse de sécrétion d'ADH, même quand l'osmolalité tend à s'élever. Par opposition le sujet qui développe un MAM se caractérise par une antidiurèse et une élévation de la secrétion d'ADH, alors même que sa natrémie et son osmolalité s'abaissent significativement . Cette hypersécrétion d'ADH, qui peut être qualifiée comme « inadaptée » à la natrémie du patient pourrait donc jouer un rôle dans l'apparition de l'antidiurèse caractéristique du MAM (Chabre, 2008).

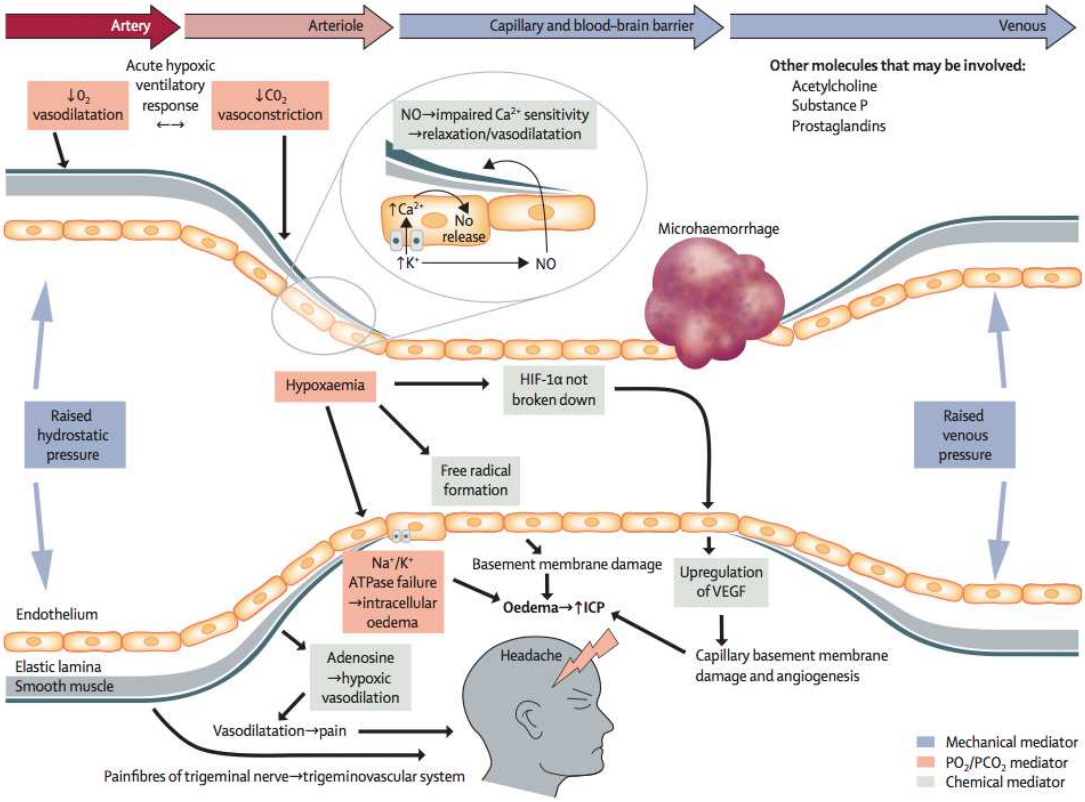
Autres facteurs potentiellement impliqués dans le MAM et l'OCHA.

Il a été montré que l'hypoxie hypobarique stimule la sécrétion de cortisol et d'ACTH (Heyes et al., 1982, Okazaki et al., 1984). Une stimulation de la sécrétion de noradrénaline a été rapportée (Ramirez et al., 1992). Et certains envisagent un lien entre cette stimulation directe du système sympathique par l'hypoxie, et la survenue d'une stimulation de la secrétion d'ADH et de rénine (Hackett and Roach, 2001).

Le facteur de transcription Hypoxia Inductible Factor 1 (HIF-1) pourrait également jouer un rôle pathogène. Normalement protecteur et produisant des effets importants dans l'acclimatation, il code entre autres pour le gène du VEGF ce qui pourrait influer sur les dommages membranaires (Wilson et al., 2009). Le facteur de transcription HIF-1 a un rôle majeur dans l'établissement des processus d'acclimatation à l'altitude. Cependant, en raison de la nature des études réalisées

dans le cadre de cette thèse, nous ne développerons ici ni son mode de fonctionnement ni son impact sur la réponse à l'hypoxie.

Figure 34 : représentation de la physiopathologie du MAM. (Wilson et al., 2009)

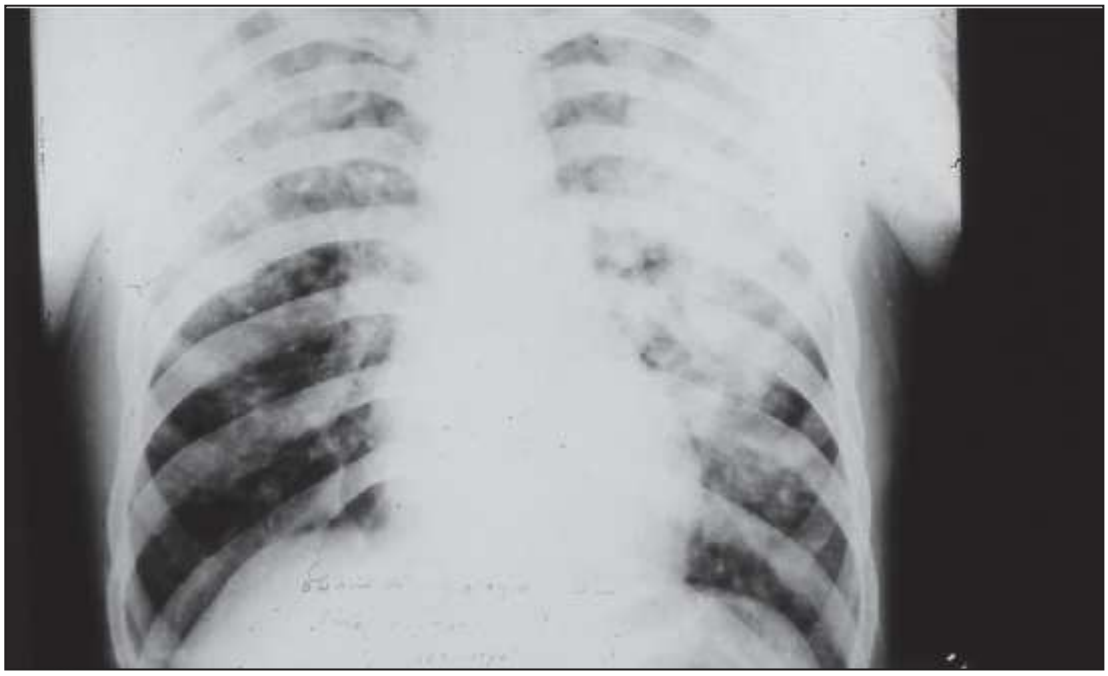


La lecture se fait depuis l'artère jusqu'à la veine, de gauche à droite.
Les facteurs mécaniques provoquent l'augmentation de la pression intravasculaire et induisent un oedème vasogénique ainsi qu'une altération de la paroi vasculaire. Cette pression pouvant se développer dans les artères (pression hydrostatique et augmentation du débit) comme dans les veines (en cas d'obstruction du débit). Les pressions partielles en O_2 et en CO_2 ont également des propriétés vasoactives, l'hypoxémie induisant une vasodilatation et l'hypercapnie la vasoconstriction. L'équilibre entre ces deux facteurs est contrôlé par la réponse ventilatoire à l'hypoxie.
Par ailleurs, une œdème cytotoxique peut résulter de l'altération hypoxique des pompes NaK ATPase. De nombreux médiateurs chimiques peuvent jouer un rôle, et la formation de radicaux libres va favoriser l'œdème vasogénique en s'attaquant directement aux parois vasculaires. L'accumulation de HIF-1α et la stimulation de VEGF qui suit peut également contribuer à endommager la membrane vasulaire. Un element important de l'OCHA est la micro-hémorragie qui peut avoir été cause par l'altération de la membrane vasulaire.

b. Œdème Pulmonaire de Haute Altitude

Particulièrement redoutable, l'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) est une forme d'œdème pulmonaire non cardiogénique qui se développe chez des sujets prédisposés, à des niveaux d'altitudes supérieurs à 2500 m (Hall et al., 2011). Malgré, l'amélioration de sa prise en charge prophylactique (ascension progressive, hydratation et efforts modérés dans les premières 24 heures), et les moyens thérapeutiques actuels (en particulier les possibilités de recompression), l'OPHA représente la cause de mortalité la plus fréquente lors d'un « Trekking ».

Figure 35 : Photos d'un OPHA survenu à 3700m, rapidement après l'arrivée à La Paz, Bolivie.



Les sujets susceptibles ou ayant déjà développé un OPHA présentent une réponse vasculaire pulmonaire exagérée lors de l'inhalation d'un mélange hypoxique (Coudert et al., 1985, Cucinell and Pitts, 1987, Kawashima et al., 1989) de même qu'une augmentation du débit cardiaque à l'exercice en normoxie (Eldridge et al., 1996). Cette augmentation excessive de la pression artérielle pulmonaire a été objectivée de façon directe lors d'une exposition en haute altitude chez des sujets qui présentaient un œdème pulmonaire. Ces résultats ont été obtenus avec des mesures invasives (Penaloza and Sime, 1969, Hultgren et al., 1971) ou non-invasives (Scherrer et al.,

1996) des pressions de l'artère pulmonaire (PAP). Cette hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) semble survenir avant la formation d'OPHA (Bartsch et al., 1991), même si l'élévation de la PAP est présente chez tous les sujets dans la phase initiale d'une exposition à très haute altitude (Oelz, 1990). La répartition hétérogène de la vasoconstriction hypoxique a été proposée pour rendre compte du développement de chiffres très élevée de PAP dans certains territoires, responsables de rupture mécanique ('stress failure') des capillaires pulmonaires (West, 2000). Cette hypothèse vient de trouver confirmation dans une étude IRM récente (Dehnert et al., 2006). De plus, il existe une relation entre susceptibilité à l'HAPE à altitude modérée (2000-3000 m) et l'existence d'une HTAP ou une réduction de la section vasculaire pulmonaire (artère fonctionnellement unique par exemple) chez des sujets prédisposés (Sebbane et al., 1997, Jerome and Severinghaus, 1996).

Deux études ont récemment établi une relation entre la diminution du NO, la réponse pressive artérielle pulmonaire et le développement d'un OPHA lors d'une exposition à l'hypoxie (F_IO_2 = 12 %, ou exposition à 4559 mètres d'altitude) (Busch et al., 2001, Duplain et al., 2000). Dans ces études, seuls les sujets ayant développé un OPHA avaient des quantités de NO exhalé diminuées par rapport à des conditions de normoxie, alors que chez les sujets indemnes d'OPHA, le NO exhalé n'était pas modifié. La particularité de ces études est de montrer la relation entre la susceptibilité à l'OPHA et la concentration de NO mesurée dans l'air expiré. Bien que la source anatomique du NO expiré n'ait pas été formellement identifiée, il semble que la contribution du NO produit par l'endothélium vasculaire s'établisse entre 8 et 20 % au maximum (Pietropaoli et al., 1999). Ainsi, la diminution de NO exhalé observée chez des sujets en OPHA dans les études citées ci-dessus (Duplain et al., 2000, Busch et al., 2001) pourrait trouver son origine pour partie dans les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi dans les cellules épithéliales du tractus respiratoire (où existe une NOS inductible). Cette hypothèse reste compatible avec les récentes conceptions concernant les effets hémodynamiques du NO sur la circulation pulmonaire. En effet, il a été récemment démontré que la ré-inhalation du NO produit et sécrété dans le tractus respiratoire modulerait les résistances vasculaires pulmonaires (Ide et al., 1999).

Des techniques utilisées en physiologie concernant la diffusion du CO et surtout du NO offrent de nouvelles possibilités d'investigations de la surface d'échange capillaire. En raison de sa diffusibilité élevée et de son affinité pour l'hémoglobine, la diffusion du NO est proportionnelle à la surface d'échanges (Rouatbi et al., 2006b, Rouatbi et al., 2006a). Cette mesure peut rendre compte de différences structurelles du lit capillaire pulmonaire. Les animaux adaptés génétiquement à l'altitude nés et élevés à haute altitude ont des volumes pulmonaires plus élevés que les adultes nés et élevés au niveau de la mer. Les différences persistent lors d'une ré-acclimatation au niveau de la mer. La mesure dans laquelle le volume capillaire (Vc) est associé à l'intolérance à l'altitude et sa contribution à une élévation de la réponse pressive à l'hypoxie reste inconnue.

c. Traitement non-médicamenteux de l'intolérance à l'altitude

a) La Pression Expiratoire Positive (PEP)

La PEP est utilisée fréquemment en réanimation médicale, en rééducation respiratoire, dans le but d'augmenter l'oxygénation artérielle. La pression expiratoire positive (PEP), souvent désignée par l'acronyme anglais PEEP (Positive End Expiratory Pressure) est un paramètre de ventilation mécanique. Selon le contexte, on utilise diverses expressions pour désigner cette pression mais malgré la variété des termes, le concept est inchangé. Il faut noter l'absence de différence entre la PEP, la Pression Positive Continue (Continuous Positive Airway Presure), ou la pression expiratoire positive (Expiratory Positive Airway Presure). Le principal effet de la PEP réside dans sa capacité à limiter le collapsus alvéolaire (rétraction systématisée d'un groupe d'alvéoles liée à une obstruction bronchique, ou à une rétraction non systématisée d'un groupe d'alvéoles liée à une compression extrinsèque du parenchyme pulmonaire). Permettant ainsi l'amélioration des échanges gazeux, elle est très utilisée chez les populations atteintes de broncho-pneumopathie chronique obstructive (Brochard, 2008).

Partant de l'hypothèse selon laquelle le maintien d'une S_aO_2 moyenne élevée serait garant d'une bonne tolérance à l'altitude, nous nous sommes penchés naturellement sur l'utilisation de cette valve PEP en altitude réelle et/ou simulée (hypoxie normobarique). Et ce d'autant plus que l'amélioration des capacités de diffusion pulmonaire lors de l'acclimatation à l'altitude a récemment été mise en évidence (Agostoni et al., 2011). Ainsi, en favorisant artificiellement ce mécanisme, il est probable que l'on puisse améliorer l'oxygénation artérielle et la tolérance à l'altitude.

En effet, afin de minimiser les symptômes du MAM en altitude, l'utilisation d'une PEEP semble être efficace (Savourey et al., 1998). Pourtant, des réponses significatives quant à l'augmentation de la S_aO_2 et la modification du travail ventilatoire n'ont pas pu être apportées.

La première étude ayant évalueé les effets de la pression expiratoire positive sur les échanges gazeux en altitude est celle de Schoene RB et al. en 1985 (Schoene et al., 1985). Les tests ont été effectués à 4400m d'altitude, dans la station de recherche du Mont McKinley. La population était composée de quatre patients sujets à l'OPHA et de treize sujets sains dont une femme. Chez les sujets « OPHA » on a constaté une

augmentation la S_aO_2 sans modification du débit ventilatoire. Cependant le volume courant (Vt) augmentait alors que la fréquence respiratoire diminuait, et ce pour les différentes modalités (conditions d'exercice et de repos pour le groupe sujets sains, condition repos pour le groupe de sujets OPHA, utilisation de résistances de 5 cm H_2O et 10 cm H_2O). Pour le groupe de sujets sains, on note une amélioration significative de la S_aO_2, accompagnée d'une augmentation de la ventilation. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse selon laquelle les effets positifs de la PEP sur l'oxygénation artérielle pourraient être uniquement dus à une augmentation de la ventilation. Cette hypothèse n'a jamais été contrediteet perdure encore aujourd'hui.

Launay et al. 2004 ont mis en évidence l'efficacité de la PEEP 5 cm H_2O pour prévenir l'apparition du MAM lors d'une ascension au Mont Blanc. Aucun groupe placebo (PEEP sham) n'a pu être mis en place afin d'assurer la sécurité des participants exposés à des conditions environnementales difficiles. Les paramètres physiologiques mesurés étaient la S_pO_2, la fréquence cardiaque ainsi que les pressions artérielles systoliques et diastoliques. Sur le terrain, l'utilisation de la PEP a ainsi permis une diminution significative de la symptomatologie du MAM, évaluée grâce au score de Lake Louise. Cette conclusion corrobore l'étude en chambre hypobarique réalisée par Savourey et al. en 1998 où les auteurs concluaient que l'utilisation d'une PEEP de 5 cm H_2O pourrait limiter le développement du MAM en altitude sans aucun effet secondaire. Cependant, bien qu'une amélioration des symptômes soit constatée, ces études n'ont pas pu mettre en évidence d'augmentation significative de la S_aO_2, contrairement aux résultats de Schoene et al. en 1985.

Il serait aujourd'hui intéressant de réévaluer ce dispositif en s'affranchissant des biais liés aux modifications de la ventilation lors de l'utilisation de la PEP, à différents niveaux de résistance. De plus les mécanismes sous-jacents n'ont pas été étudiés chez le sujet sain en hypoxie. L'évaluation des processus physiologiques engendrés par l'application d'une résistance expiratoire apporterait une meilleure connaissance des phénomènes d'intolérance à l'altitude et la mise en place de traitements et méthodes préventives plus ciblés.

b) La Respiration Lèvre Pincée

La respiration lèvre pincée (RLP) a commencé à être étudiée après avoir observé des patients atteints d'emphysème, qui respiraient spontanément à lèvres

demi-pincées dans le but de réduire leur dyspnée. Cette technique permet en effet de maintenir ou d'augmenter la pression alvéolaire, évitant ainsi le collapsus bronchiolaire dû à la perte de traction radiale et aux hautes pressions intra-thoraciques. La technique utilise des inspirations brèves et une expiration prolongée à « lèvres pincées ». Certaines études de la littérature discutent des effets physiologiques de le RLP (Mueller et al., 1970), bien que la plupart aient étés menées avec des patients atteints de pathologies respiratoires telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'emphysème, ou l'asthme à l'effort. Il a été montré que la RLP, induit une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant, au repos comme à l'exercice (Mueller et al., 1970). On constate aussi une augmentation de la S_aO_2, P_aO_2 et PCO_2 en situation de repos, mais aucune modification de l'oxygénation n'a été observée à l'exercice.

Le recrutement des muscles respiratoires est également modifié par l'uilisation de cette technique : parallèlement à une augmentation du travail effectué par les muscles intercostaux, abdominaux et accessoires, on remarque une diminution du travail diaphragmatique. S'en suit une diminution de la consommation d'oxygène et une moins grande fatigabilité du diaphragme, dans des conditions de repos (Breslin, 1992). Il est donc établi que la RLP permet au patient BPCO d'améliorer son efficacité ventilatoire et sa dyspnée dans les activités de la vie quotidienne. La RLP ne semble pas avoir d'effet positif au cours de l'exercice (Fregonezi et al., 2004).

Peu d'études se sont penchées sur les effets de la RLP chez des sujets sains (Spahija and Grassino, 1996). Au repos, cette technique prolonge l'expiration et le temps total respiratoire sans toutefois, entrainer la modification du recrutement des muscles inspiratoires. A l'exercice, l'activité des muscles intercostaux et accessoires est augmentée en parallèle au relâchement des muscles abdominaux (Spahija and Grassino, 1996). Menée dans le but de comparer les effets de la RLP et d'un système de valve PEEP, cette étude ne nous permet pas de tirer de conclusions significatives sur les conséquences physiologiques de l'utilisation de cette technique chez le sujet sain en condition d'exercice.

Si la RLP permet d'augmenter la S_aO_2 chez le BPCO, qu'en est-il chez le sujet sain exposé à une hypoxie normobarique ou à l'altitude? Partant de l'hypothèse que la tolérance à l'altitude dépend du maintien d'une S_aO_2 moyenne, on peut s'interroger sur l'utilisation de la RLP dans ces conditions. Cette question a fait l'objet d'une étude

de cas (Tannheimer et al., 2009) dont le résultat est une augmentation de S_pO_2 de +30 % (60 à 90 % de S_pO_2) après 30 minutes de RLP chez un sujet souffrant d'OPHA, à 4300 m d'altitude. Au vu de ces éléments, des investigations supplémentaires semblent nécessaires afin de mieux appréhender les effets et mécanismes sous-jacents de la RLP en hypoxie chez les sujets sains ou sensibles à l'altitude.

2ème partie

Travail Expérimental

III. Travail Expérimental

1. Problématiques de recherche et hypothèses :

Notre travail a concerné les mécanismes de sensibilité et d'adaptation de l'organisme à l'hypoxie rencontrée lors de l'exposition à l'altitude et l'hypoxie intermittente cyclique chronique appliquée au sujet sain (modèle d'apnée du sommeil) et les facteurs susceptibles d'améliorer les conditions d'oxygénation.

Etude n°1 : Le niveau d'oxygénation artériel est le facteur clef de la tolérance à l'altitude, à l'éveil mais aussi au cours du sommeil. Différents mécanismes sont proposés comme étant impliqués dans le développement de l'intolérance à l'altitude. Quelles différences physiologiques et biologiques existent entre des individus sensibles au MAM et d'autres tolérant bien l'altitude ? Quel impact la chémosensibilité à l'hypoxie a-t-elle sur la physiopathologie du MAM ? De plus, ce paramètre peut-il représenter un facteur prédictif spécifique de la tolérance à l'altitude ?

Etude n°2 : La descente (et la réoxygénation qu'elle induit) représente le traitement le plus efficace contre l'intolérance à l'altitude. L'utilisation d'une résistance expiratoire peut-elle conduire à une amélioration de l'oxygénation lors d'exposition en hypoxie normobarique ? Quels seraient les mécanismes sous-jacents à ce potentiel effet bénéfique ? L'amélioration de la diffusion pulmonaire par l'intermédiaire du gradient alvéolo-capillaire peut-elle jouer un rôle ?

Etude n°3 : Quels sont les effets d'une exposition à l'hypoxie intermittente nocturne chronique (14 nuits) chez des sujets sains ? Précisément, quel impact ce modèle expérimental peut avoir sur la plasticité du système chémosensible et sur la fragmentation du sommeil ?

2. Le Protocole 'ALT'

Etude des mécanismes biologiques & physiopathologiques de l'intolérance à l'altitude

a. Méthodes

Ce travail a été réalisé dans le cadre du protocole « ALT » qui a été organisé comme une étude de recherche physiopathologique. Le promoteur est le CHU de Grenoble, le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP Grenoble V) & l'AFSAPS. L'investigateur coordonnateur est le Dr Bernard Wuyam (responsable UF recherche exercice). L'investigation a été conduite au sein du Pôle Physiologie & Rééducation du CHU de Grenoble : UM Sports & Pathologies, secteur Médecine de Montagne, le Laboratoire du sommeil et le Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires du CHU de Grenoble

a) Population étudiée

Les populations d'intérêt sont des pratiquants de l'alpinisme, du trekking, tous sujets exposés à la haute altitude (> 3500 m). Un appel à volontaires a été fait sur les sites suivants : www.grenoble-montagne.com ; www.kairn.com ; www.ffcam.fr ; www.ffme.fr ; info-montagne.com.

Un total de 88 contacts en 6 mois ont été obtenus, pour lesquels les investigateurs (HN et parfois BW) ont caractérisé (1) les manifestions cliniques survenues, à l'interrogatoire, (2) les circonstances d'apparition du MAM (altitude, profil de la course, météo, écart depuis la dernière nuit, écart entre deux nuits, difficulté de la course, (3) les antécédents et l'expérience en montagne. Un entretien direct a été réalisé avec tous les sujets prenant contact par mail ou téléphone. Une estimation de la sévérité a été réalisée au cours de ce premier entretien puis l'auto-évaluation de la sévérité du MAM par le questionnaire de Lake Louise a été réalisée au cours d'un contact réel avec le sujet en présence des investigateurs.

Vingt-quatre sujets volontaires ont été finalement recrutés pour cette étude, et ont participé, après avoir donné leur consentement éclairé.

Deux types de sujets ont été spécifiquement recrutés : des sujets « Cas » montrant régulièrement des symptômes sévères d'intolérance à l'altitude (MAM sévère avec score de Lake Louise > 6. OPHA et/ou OCHA). Ces sujets développaient ces pathologies malgré l'absence d'erreur d'acclimatation. Le profil recherché était celui de sujets présentant des symptômes d'intolérance à une altitude 'seuil' (et des tableaux cliniques récurrents au-dessus de cette altitude). Ce profil a été retrouvé dans bon nombre de cas.

Des sujets « témoins », ayant une grande expérience de l'altitude sans jamais avoir souffert de signes d'intolérance à l'altitude. Précisément, les 2 groupes « cas : intolérants à l'altitude » et « témoins : sujets bien adaptés» sont ainsi composés de sujets appariés sur des critères d'âge, d'indice de masse corporelle, de condition physique (VO_2max), et d'expérience en altitude (nombre d'année de pratique, liste de course). La moitié de l'effectif total est composé de binômes pratiquant l'alpinisme ensemble sur des courses où l'un des 2 est régulièrement malade alors que l'autre ne ressent aucun symptôme. Quand cela n'a pas été possible (12/24 sujets) les témoins recrutés ont effectués les mêmes ascensions que les sujets cas, et ce dans des conditions similaires.

Aucun ne présentait de pathologie cardiovasculaire (absence d'anomalie anomalie lors de l'échographie cardiaque d'inclusion), neurologique ou respiratoire évolutive. Nous avons également exclus les sujets présentant un diabète ou tout autre pathologie chronique nécessitant un soin médical régulier. Par ailleurs, ont été également exclu de l'étude les sujets ayant présenté des erreurs manifestes lors de l'acclimatation (ascension > 500 m / jour : nuit en altitude à plus de 500 m de gain en altitude par rapport à l'altitude de la nuit précédente. efforts intenses avec dénivelé > 1000 m lors de la première journée de marche). Les femmes ayant participé à cette étude l'ont été durant la première semaine suivant leur menstruation afin de prévenir les effets endocriniens sur la fonction vasculaire et le MAM - de la respiration. Aucune n'était enceinte.

La sévérité des scores de symptômes observés sont regroupés dans le tableau 3

Tableau 3 : Altitude de survenue et sévérité des symptômes d'intolérance à l'altitude chez les sujets ayant participé au protocole ALT.

MAM + 'sujets sensibles au MAM' ou témoins appariés MAM-	Score de Lake Louise
MAM - (Altitude maximale atteinte = 4800 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 6700 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 5700 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 5000 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 4400 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 4800 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 5400 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 5100 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 5600 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 6800 m)	0
MAM - (Altitude maximale atteinte = 4800 m)	1
MAM - (Altitude maximale atteinte = 4800 m)	1
MAM + (MAM sévère récurrent et 1 OPHA à 4000m)	12
MAM + (MAM sévère récurrent à 3500m)	10
MAM + (sévère MAM. 3 OPHA entre 3500 and 4000m)	9
MAM + (MAM sévère récurrent à 3400m)	8
MAM + (MAM sévère récurrent et 1 OPHA à 3600m)	12
MAM + (MAM sévère récurrent à 3000m)	9
MAM + (MAM sévère et 2 OPHA à4000m)	10
MAM + (MAM sévère récurrent à 3500m)	8
MAM + (MAM sévère récurrent et 1 OCHA à 4800m)	12

MAM + (MAM sévère récurrent à 3000m)	6
MAM + (MAM sévère récurrent à 3500m)	12
MAM + (MAM sévère récurrent à 3600m)	8

MAM : Mal Aigu des Montagnes. OPHA/OCHA : Oedème pulmonaire/cerebral de haute altitude. Le degré de sévérité du mal aigu des montagnes était estimé à l'aide du score de Lake Louise.

Tous les sujets ayant participé à cette étude sont natifs de la plaine et n'ont pas atteints d'altitudes supérieures à 2000m durant les 2 semaines précédant leur inclusion. Les expériences réalisées se sont déroulées à l'altitude de Grenoble, soit 210m.

Les sujets ont tous reçu les informations nécessaires à la compréhension du déroulement de l'étude au cours d'un entretien individuel. S'ils ne présentaient pas de contre-indication à une exposition hypoxique, et après signature du formulaire de consentement de participation, les sujets étaient inclus dans l'étude. Le tableau xx représente la sévérité des symptômes de mal aigu des montagnes chez les sujets ayant participé au protocole, ainsi que l'altitude maximale atteinte.

b) Paramètres mesurés.

(1) Etude du sommeil en normoxie et hypoxie.

L'investigation nocturne a été réalisée en utilisant une tente adaptée (Hypoxico, Colorado). Reliée à un compresseur ayant pour rôle l'extraction de l'oxygène de l'air ambiant, un environnement hypoxique a pu être créé. La F_iO_2 a été monitorée en continu au cours de la nuit en utilisant un capteur d'oxygène (Maxtec OM-25MEI). Un débit continu d'air dans la tente a permis de limiter l'accumulation de dioxyde de carbone au cours de la nuit, sans altérer la F_iO_2 délivrée. Une polysomnographie (PSG) a été réalisée lors de chacune des 2 nuits. La première nuit été effectuée en

normoxie, et la seconde en hypoxie (F_iO_2=14.5%, soit 3000m). Les sujets n'avaient aucun moyen de savoir dans quelle condition environnementale ils se trouvaient. Au cours de la nuit, la saturation artérielle en oxygène était contrôlée en continu et enregistrée par un système d'oxymétrie portable (BlueNight, SleepInnov Technology, Moirans, France), permettant ainsi un monitoring en temps réel par les investigateurs. Lors de chaque nuit, un investigateur était présent et éveillé dans une pièce contiguë à celle de la tente et en possession des informations en temps réel de fréquence cardiaque, S_pO_2 et F_iO_2.

Les polysomnographies ont été réalisées avec un système ambulatoire (Cidelec®, Sainte-Gemmes sur Loire, France), et analysées manuellement avec le logiciel correspondant au matériel utilisé (Cidelec®. Sainte-Gemmes sur Loire. France).

Les signaux physiologiques incluaient 2 voies électroencéphalographiques (CZ-O1 et C3-A2). Un électromyogramme au niveau du menton ainsi qu'un electro-occulogramme. Les mouvements thoraciques et abdominaux ont été enregistrés par pléthysmographie par inductance, et la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls. Le débit respiratoire était monitoré à l'aide d'une canule nasale connectée à un transducteur de pression.

Les stades de sommeil ont été analysés manuellement en utilisant les critères standards AASM établis en 2005. Les micro-éveils ont été scorés manuellement en utilisant les critères ASDA. Les hypopnées ont été classées centrales ou obstructives selon les critères suivant : une hypopnée centrale était établie sur une diminution d'au moins 50% du flux respiratoire pendant au moins 10 secondes, associée à une diminution proportionnelle des mouvements thoraciques et abdominaux et en l'absence de limitation de débit et/ou d'opposition de phase. Dans le cas où les critères ci-dessus n'étaient pas respectés, une hypopnée obstructive a été scorée.

(2) Réponse ventilatoire au repos et à l'éveil.

Lors de cette étude nous avons investigué la réponse chémoréflexe centrale et périphérique à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

Lors de chaque test les conditions de repos ont été standardisées afin de permettre le maintien de la respiration eupnéique tout en évitant les effets confondants tels que le bruit, le stress, etc. Ainsi, aucune lumière artificielle n'était utilisée, les sujets étaient isolés du bruit, placés dans une position semi-allongée et avaient pour instruction de ne pas s'endormir. Tous les tests ont été réalisés des vendredis, entre 15h et 18h, limitant ainsi l'impact du rythme nycthéméral sur la ventilation. Les sujets respiraient à travers un embout buccal et portaient un pince-nez. Afin d'éviter l'influence d'un test sur l'autre, une phase de repos en normoxie d'une heure entre chaque test a été mise en place. L'ordre des tests a été randomisé afin de s'assurer de l'absence d'effet d'acclimatation. De plus, une mesure de $P_{ET}CO_2$ basale en normoxie avant le début de chaque test était réalisée pour limiter le risque d'une hyperventilation préalable à la mesure proprement dite.

(3) Test de réponse ventilatoire l'hypoxie poïkilocapnique et isocapnique :

Ce test a été réalisé selon les recommandations issues du 14ème consensus de Lake Louise (Powell, 2006). L'hypoxie été délivrée par un Altitrainer ® (SMTEC®, Switzerland), fonctionnant comme une chambre de mélange permettant l'ajout d'azote à l'air ambiant provoquant ainsi une diminution contrôlée de la F_iO_2. Pour la mesure des débits et gaz ventilatoire, un pneumotachographe (Medisoft) était connecté à une valve Hans-Rudolf à 3 voies permettant l'inhalation d'un air avec une F_iO_2 réduite à partir de l'altitrainer. Le circuit était connecté à une unité de mesure de la ventilation et des fractions inspirés et expirés d'O_2 et CO_2 (Medisoft, Dinant, Belgique). La saturation en oxygène était monitorée par des oxymètres de pouls (Medisoft and Biox model 3740, Ohmeda, Louisville, KY, USA) connectés à l'analyseur Medisoft.

(4) Réponse ventilatoire à l'hypoxie poïkilocapnique

Après que le sujet se soit habitué à l'embout, et ait respiré de l'air ambiant pendant 2 minutes, de l'azote était ajouté de façon contrôlé dans le système Altitrainer ® afin d'amener la F_iO_2 autour de 12%. La F_iO_2 était ajustée afin que la S_aO_2 du sujet se stabilise autour de 80%. Les conditions de mesure ont été standardisées de façon à

obtenir une ventilation spontanée eupnéique : sujet au repos complet (semi-allongé), dans un environnement calme. Ces conditions sont celles permettant de minimiser les stimulations non spécifiques de la ventilation (stress mental, anticipation de l'exercice, etc.) La durée d'exposition à l'hypoxie durait 20 minutes. Une courbe représentative de l'évolution de la ventilation est présentée en Figure 36. Comme habituellement dans la réponse ventilatoire à l'hypoxie en état stable, on observe une augmentation initiale entre 3 et 5 minutes de la ventilation, suivie d'une phase de déclin ventilatoire à l'hypoxie. L'analyse de ce test correspond à la variation de $P_{ET}CO_2$ (comme reflet indirect de l'hyperventilation) observée à 5 minutes et après 20 minutes d'exposition à l'hypoxie, soit ${}_pHVR_5$ et ${}_pHVR_{20}$.

$$\frac{P_{ET}CO_{2\ repos} - P_{ET}CO_{2\ 5/20\text{-}min}}{S_pO_{2\ repos} - S_pO_{2\ 5/20min}}$$

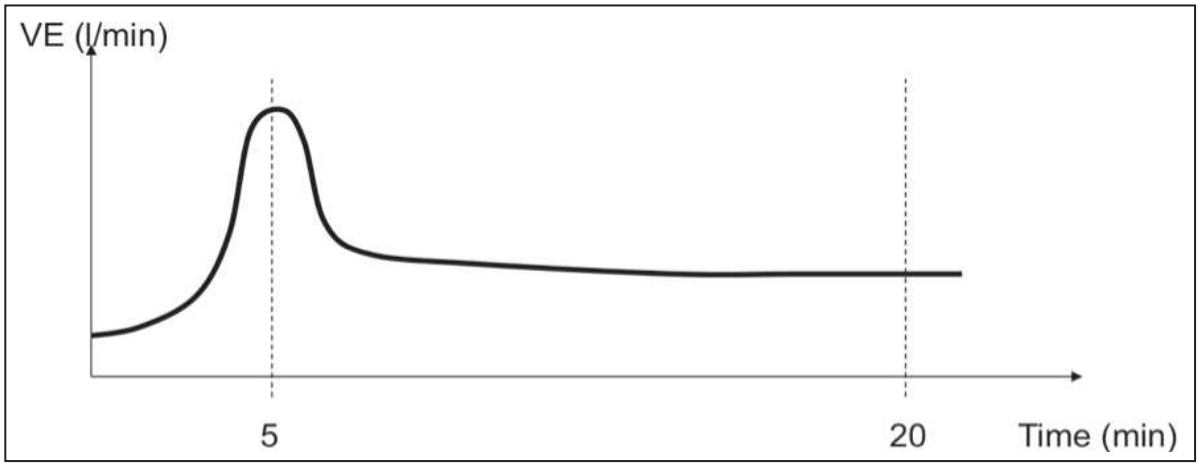
(5) Réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique :

Après que le sujet se soit habitué à l'embout, et ait respiré de l'air ambiant pendant 2 minutes, de l'azote était ajouté afin d'amener la F_iO_2 autour de 12%. La F_iO_2 était ajustée afin que la S_aO_2 du sujet se stabilise autour de 80%. Au cours de ce test, la $P_{ET}CO_2$ était maintenue entre 1 et 2 mmHg au dessus du niveau de la $P_{ET}CO_2$ eupnéique. Pour cela, du CO_2 pur était ajouté au mélange, en proportion contrôlable et adaptée au maintien de ce paramètre à un niveau stable. Le test durait 20 minutes. La réponse de la ventilation à une hypoxie isocapnique est habituellement plus intense qu'en hypoxie poïkilocapnique). Cependant, l'analyse de la réponse temporelle est identique dans les deux situations. L'analyse de se test correspond à la variation de VE observée à 5 minutes et après 20 minutes d'exposition à l'hypoxie, soit ${}_iHVR_5$ et ${}_iHVR_{20}$.

$$\frac{VE_{5/20min} - VE_{rest}}{S_pO_{2\ rest} - S_pO_{2\ 5/20min}}$$

La courbe-type de ventilation, attendue lors de ce test de réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique est représentée sur la figure ci-après. On remarque une augmentation importante de la ventilation qui culmine à t=5 minutes après le début de l'exposition à l'hypoxie. Puis, vient la phase de déclin ventilatoire où VE va se stabiliser à un niveau supérieur au niveau mesuré en normoxie durant 2 minutes avant la phase d'hypoxie.

Figure 36 : exemple type de réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique.



On remarque à t=5 minutes, le pic d'augmentation de la réponse ventilatoire à l'hypoxie. Puis vient le déclin ventilatoire, avec une ventilation stabilisée, au bout de 20 minutes, à un niveau supérieur au niveau de repos en normoxie.

(6) Réponse ventilatoire à l'hypercapnie.

Afin d'évaluer la chémosensibilité centrale au CO_2, un test de rebreathing hypercapnique hyperoxique a été utilisé (Katayama et al., 1998). Le sujet respirait librement à travers un embout buccal connecté à un circuit de rebreathing, lui même relié à un ballon de 10 litres contenant un mélange gazeux (7% CO_2, 93% O_2). Ainsi, le sujet respirant dans ce circuit devenait progressivement hypercapnique tout en restant hyperoxique. Ce circuit respiratoire était connecté à un analyseur de la ventilation et des fractions inspirés d'oxygène et de CO_2 (M'Vmax 229, SensoMedics. Yorha Linda. Ca. USA). Ce système nous a permis une mesure continue de la ventilation-minute ainsi que les fraction expirée d'O_2 et de CO_2. La saturation en

oxygène était monitorée par un oxymètre de pouls (Biox model 3740, Ohmeda, Louisville, KY, USA) connectés à l'analyseur M'Vmax.

Le test était terminé lorsque la $P_{ET}CO_2$ atteignait un niveau 20 mmHg supérieur au niveau eupnéique. L'hyperoxie permettait une anesthésie locale des corps carotidiens, permettant une réponse chémosensible exclusivement centrale. Comme le montre la figure ci-dessous, la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est composée de 2 parties :

- le seuil de réponse ventilatoire correspond au niveau de $P_{ET}CO_2$ à partir duquel la ventilation augmente au dessus de la ventilation de repos.
- La pente de réponse ventilatoire correspond aux variations de la ventilation en fonction de l'augmentation de $P_{ET}CO_2$ et traduit à la sensibilité ventilatoire à une augmentation de la PCO_2. Cette pente doit être linéaire lors d'un test correctement réalisé.

(7) Mesure de la VE et $P_{ET}CO_2$ eupnéique.

Comme indiqué, la ventilation et $P_{ET}CO_2$ ont été enregistrées durant une période de 2 minutes dans des conditions de repos standardisées, après adaptation à l'embout buccal, et après avoir atteint une ventilation stable. Cette mesure, répétée 3 fois chez chaque sujet, a été analysée. Le résultà obtenu est une moyenne des 3 mesures lorsque chacune d'entre-elles ne diffère pas de plus de 5% de la précédente.

(8) Echographies cardiaques par voie transthoracique (ETT)

Les sujets ont été exposés en normoxie et hypoxie pour l'étude du comportement vasculaire pulmonaire. Trois échographies étaient effectuées : au repos en air ambiant, à l'effort en air ambiant et au repos en hypoxie, après une heure d'exposition.

Un cathéter était mis en place par une infirmière avant la première échographie permettant d'effectuer des 'épreuves de bulles' au repos en normoxie et en hypoxie. Brièvement, le méthode consiste en une injection d'une solution physiologique comportant des microbulles en solution pour le dépistage de foramen ovale perméable en échographie (repos normoxie et repos hypoxie). Trois sujets peu échogènes ont du

être exclus de l'analyse échographique en normoxie (n=21), ainsi qu'un sujet supplémentaire lors de la phase d'hypoxie (n=20). L'ensemble des mesures échographiques à été réalisé par le Dr Carole Saunier, investigateur associé à cette étude.

Au cours des échographies, l'ensemble des paramètres suivants ont été évalués :

- Pression Artérielle Pulmonaire systolique (PAPs)
- Temps d'accélération pulmonaire.
- Résistances vasculaires pulmonaires (RVP) calculées à partir de l'équation de Abbas (Abbas et al., 2003).
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par méthode visuelle et méthode de Teicholtz.
- Débit cardiaque (DC) calculé d'après l'intégrale temps-vitesse (ITV) sous-aortique, le diamètre aortique (d) et la fréquence cardiaque (FC), selon l'équation $DC = \pi d^2/4 \times ITV \times FC$.
- La fonction diastolique du Venticule Gauche (VG) : flux mitral (onde E, onde A, rapport E/A). temps de relaxation isovolumétrique du VG (TRIVG), doppler tissulaire au niveau de l'anneau mitral (onde Ea, onde Aa, rapport E/Ea), durée de l'onde A pulmonaire (Ap).
- TAPSE, onde S à l'anneau, indice de TEI
- Evaluation de la pression dans l'oreillette droite (POD) par mesure de la veine cave inférieure (VCI).

Suite à cette échographie de repos en normoxie, les sujets effectuaient un test d'effort incrémental en position semi-allongée sur un ergocycle adapté à l'échographie. Un incrément de 20 W par paliers de 2 minutes était programmé. L'épreuve d'effort était maximale, sachant qu'elle pouvait être arrêtée par la cardiologue investigatrice si les mouvements du sujet rendaient l'échographie impossible. Au cours de cette phase d'effort, des mesures maximales de débit cardiaque, pression artérielle pulmonaire systolique et fréquence cardiaque étaient effectuées.

Après l'effort, les sujets étaient suivis durant 10 minutes afin de s'assurer du retour à des valeurs normales de tension artérielle, fréquence cardiaque et saturation artérielle en oxygène. Puis, les sujets disposaient d'un temps de 15 minutes pour se reposer.

Suite à cela, les sujets changeaient de pièce, et étaient installés en position semi-allongée durant 1 heure, portant un masque naso-buccal pour l'administration d'un air appauvri en O_2. La F_iO_2 était régulée pour une atteindre une S_pO_2 cible à 80%. L'hypoxie était réalisée à l'aide de l'extracteur d'O_2 utilisé pour les nuits en hypoxie. Un investigateur (HN) était présent en continu afin de contrôler la F_iO_2 de l'air inspiré, le niveau de S_pO_2 des sujets, ainsi que leur bien-être.

(9) Effets endocriniens de l'hypoxie nocturne

Le matin de chacune des 2 nuits était prélevé un échantillon sanguin, pour la détermination des paramètres endocriniens. Les prélèvements étaient effectués directement après le réveil des sujets, à qui il était bien précisé de rester allongé sans aucun redressement du buste (même en cas de réveil anticipé).

Les paramètres mesurés étaient :

- Vasopressine (ou ADH) et rénine, sur tube EDTA transporté et centrifugé à température ambiante.
- Aldostérone (prélèvement sur tube sec, transport dans la glace et centrifugation réfrigérée)
- Endothéline 1 (EDTA)
- Big-endothéline (EDTA)
- Ionogramme plasmatique (Na+, K+, HCO3-, Créatinine, etc.), prélevé sur tube hépariné.

Au total étaient prélevés : 6 tubes EDTA de 6 ml chacun. 1 tube héparine de 6 ml ainsi que 2 tubes secs avec gel séparateur de 5 ml chacun

Après prélèvement, les tubes étaient immédiatement stockés dans de la glace pilée (excepté 2 EDTA) et centrifugés dans les 10 minutes suivant. Le plasma surnageant était immédiatement transféré dans des tubes en polypropylène, placés à -80°C jusqu'à analyse.

Les dosages d'aldostérone, rénine et ADH ont pu être effectués en continu au département de biologie intégrée du CHU de Grenoble. Par contre, le dosage d'endothéline 1 était effectué à l'aide d'un kit commercial, sensible et spécifique, par immuno-essai enzyme sandwich (Biomedica. Vienna. Austria). La valeur médiane

des sujets était de 0.26 fmol/ml, et ce kit ELISA fonctionne pour des valeurs allant de 0.02 à 10 fmol/ml. La réactivité transversale de ce kit avec l'ET-3 était inférieure à 5%, et de moins de 1% avec la big-endothéline. Les coefficients de variation intra- et inter-analyse étaient respectivement inférieurs à 4% et 6%. Les dosages ont été réalisés en double chez tous les sujets.

Tableau 4 : Informations détaillées quant aux kits utilises pour les dosages biologiques.

Variable	Kit name	Brand.
Endothéline-1	Endothelin (1-21) ®. BI-20052	Biomedica Gruppe
Big-endothéline	Big endothelin®. BI-20082	Biomedica Gruppe
Aldostérone	DSL-8600 ACTIVE® Aldosterone Coated Tube RIA Kit	Diagnostic Systems Laboratories
Vasopressine	Vasopressin125I RIA Kit®	DiaSorin
Rénine	Renin III Generation®	IBL-America

Des prélèvements urinaires ont été effectués lors de chaque nuit, sur des périodes de 12h, allant de 19h à 7h le lendemain matin. Un ionogramme urinaire était réalisé. Une cantine de 2 l était donnée au sujet lors de son arrivée au laboratoire du sommeil (18h) pour la pose de la polysomnographie. Il lui était demandé d'aller « vider sa vessie » avant 19h, puis, jusqu'au lendemain matin, de recueillir l'urine dans la cantine (sèche, sans acide).

(10) Mesure de la diffusion pulmonaire

Des tests d'exploration fonctionnelle respiratoire (spirométrie, mesure de la diffusion du monoxyde de carbone et du monoxyde d'azote (DLCO/NO) ont été réalisés afin de déterminer la capacité pulmonaire de nos sujets, vérifier l'absence de maladie respiratoire ou autre, et ainsi que leur volume capillaire et conductance membranaire au niveau alvéolo-capillaire.

Les mesures de fonction pulmonaire et de capacité de diffusion pulmonaire ont été réalisées sur BodyBox 5500 (Medi-Soft. Dinant. Belgium). Pour la DLCO/NO, la procédure et les valeurs normales utilisées ont été celles proposes par Aguilaniu et al.

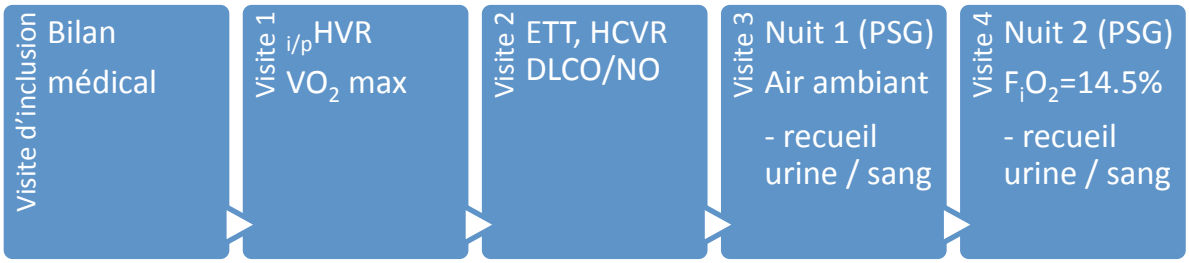
(Aguilaniu et al., 2008). Les mesures de coefficient de transfert du CO, de conductance membranaire et de volume capillaire pulmonaire en sont dérivées.

Par ailleurs, la condition physique des sujets était caractérisée au cours d'une épreuve d'effort avec mesure des échages gazeux. Brièvement cette épreuve était réalisée à l'aide d'un métabographe (Médisoft, Dinan, Belgique) relié à une ergocycle électromagnétique (Ergoline). Ces tests ont été réalisés de façon incrémentale avec incrément adapté (30 Watt/ 2min habituellement). Etaient mesurés : la puissance développée sur l'ergocycle, la fc maximale atteinte, la ventilation et les fractions d'oxygène et de CO_2.

(11) Déroulement du protocole ALT

L'ensemble de l'étude s'est déroulé à l'altitude de Grenoble, en laboratoire. L'organisation ce travail est représenté sur la figure ci-dessous.

Figure 37 : Déroulement du protocole ALT.



Brièvement, après une visite d'inclusion comportant un interrogatoire et un examen médical, Au cours de cet entretien direct avec le sujet, était déterminé le score de Lake Louise correspondant à la sévérité des symptômes de Mal des Montagnes. Une correspondance parfaite était vérifiée avec les informations données lors de l'entretien téléphonique ayant précédé l'inclusion dans le protocole, et ce afin de s'assurer du recrutement d'une population bien typée « sujets sensibles à l'altitude » vs. « sujets bons répondeurs à l'altitude ».

Une session expérimentale permettait la détermination des réponses ventilatoires hypoxiques et poïkilocapniques, ainsi qu'une épreuve d'effort maximale avec mesure des échanges gazeux (VO_2 max). Une seconde session a permis la détermination des

réponses vasculaires pulmonaires et cardiaques en normoxie et en hypoxie (ETT) et les tests pulmonaires (spirographie, réponse ventilatoire au CO_2 (HCVR) et mesure de la double diffusion CO/NO.

Les polysomnographies ont été réalisées au cours de deux nuits en normoxie et hypoxie, soit consécutivement (pour la moitié des sujets) soit au cours de deux nuits séparées de moins de 8 jours.

Cette étude a été réalisée à Grenoble (210m), et un soin important a été d'éviter le fait que les mesures soient influencées par une exposition préalable à l'altitude (acclimatation) ou à l'hypoxie (ordre des nuits par exemple). Ainsi, tous les sujets ont été étudiés à distance de leur épisode de MAM (3 à 6 mois) et de toute ascension en haute altitude.

(12) Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel NCSS (NCSS. Utah. USA). Les résultats sont présentés sous la forme "moyenne ± écart type". Pour les variables continues, les comparaisons entre sujets bons et mauvais répondeurs à l'altitude (cas vs. témoins) ont été effectuées avec des t test pour séries appariées ou des tests de Wilcoxon pour séries appariées, selon normalité. Une valeur de $p<0.05$ était considérée comme statistiquement significative. Des régressions logistiques conditionnelles univariées ont été réalisées pour déterminer des odds ratio. Les valeurs ont été recodées en rapport à la valeur médiane. Ainsi, pour une valeur supérieure à la médiane, l'odds ratio représente le facteur de probabilité d'être sensible au mal aigu des montagnes. Un ensemble de variables physiologiques indépendantes et potentiellement impliquées dans l'intolérance à l'altitude ont ainsi été étudiées. Les paramètres prédictifs ont été considérés comme significatif avec $p<0.05$ ainsi que des bornes inférieures et supérieures excluant la valeur 1. Dans le but d'évaluer si les sujets OPHA+MAM étaient différents du reste de la population étudiée pour des paramètres principalement liés à la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, comme généralement considéré dans la littérature, nous avons réalisé une analyse post-hoc spécifique incluant seulement les sujets OPHA et leurs témoins respectifs.

b. Résultats

a) Caractéristiques de la population étudiée :

Les caractéristiques physiques des 12 sujets montrant régulièrement des signes d'intolérance sévère à l'altitude (i.e. MAM sévère : Lake Louise Score = 9·7±2·0 ; combiné avec un OPHA : n=4 ; ou un OCHA : n=1) ainsi que des 12 sujets témoins appariés sont présentés dans le tableau 5. Aucun des sujets ne suivait un traitement pouvant interférer avec le système de contrôle de la ventilation. Un sujet était sous diurétiques (Lasilix®) en monothérapie pour traitement d'une hypertension artérielle (compensée) suite à un SAS positionnel obstructif. Il faut cependant noter qu'aucune différence n'a pu être observée au cours des mesures basales chez ce sujet par rapport au reste du groupe (excepté pour ce qui est de l'IAH au cours du sommeil en normoxie).

Tableau 5 : caractéristiques de la population étudiée.

	sujets cas (MAM +)	**sujets contrôles (MAM -)**	**p value**
Age (années)	46.0 ± 12.6	46.5 ± 11.0	0.3
Score de Lake Louise	9.7 ± 2.0	0.2 ± 0.4	< 0.00001 **
Genre	10 H - 2 F	10 H - 2 F	
Index de masse corporelle (kg/m^2)	23.5 ± 2.2	22.3 ♂ 2.1	0.2
VO_2 max (ml/kg/min)	52 ± 15	58 ± 9	0.2
CVF (% prédite)	102 ± 47	110 ± 15	0.2
VEMS (% prédite)	99.7 ± 46	99.8 ± 9	0.4

avec : CVF : capacité vitale forcée, VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde, VO_2 max : consommation maximale d'oxygène.

b) Sommeil, ventilation et oxygenation artérielle

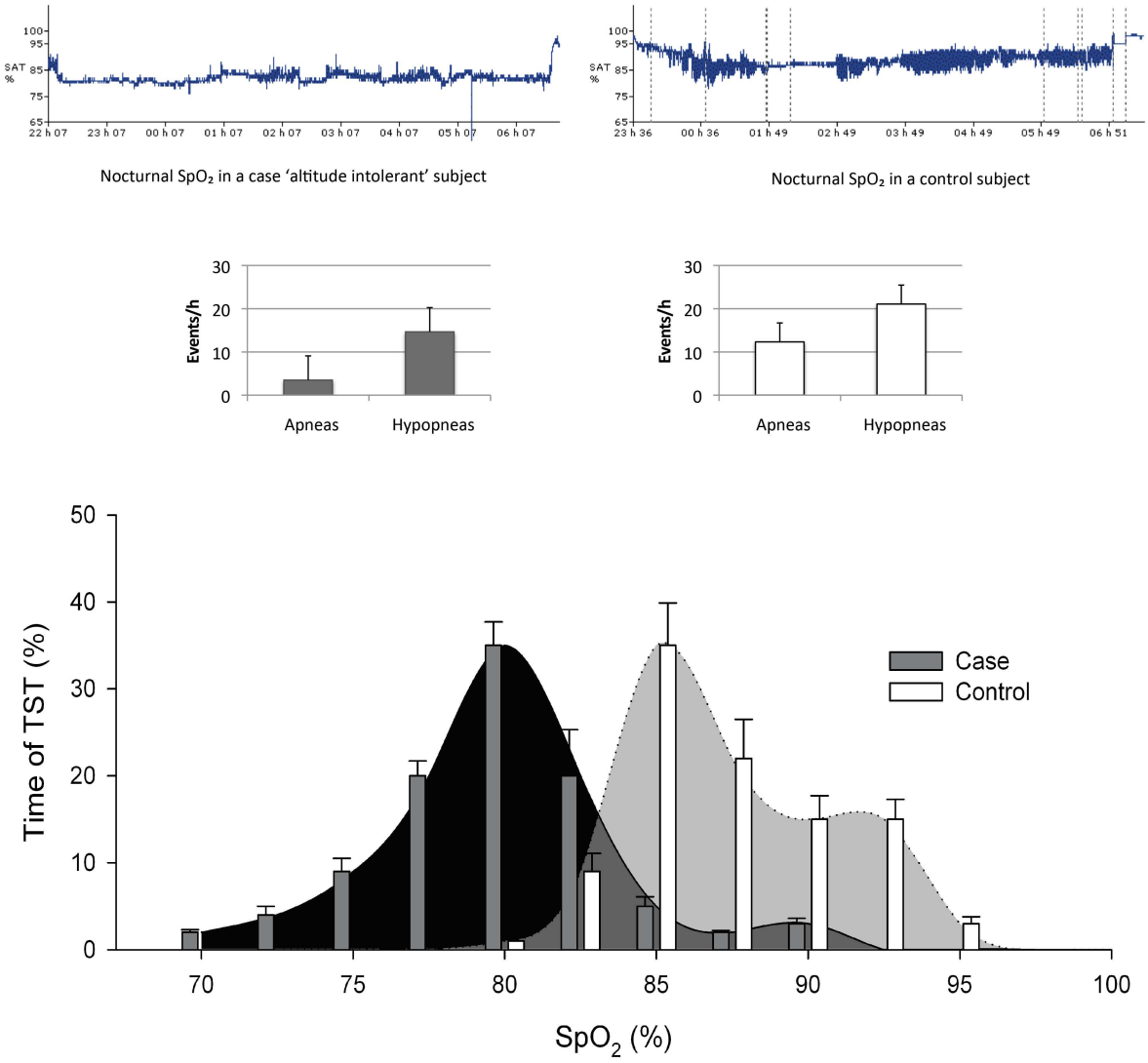
Conditions normoxiques :

A l'exception d'un sujet présentant un syndrome positionnel d'apnées obstructives au cours du sommeil (IAH=27/h en décubitus dorsal, IAH<5 événements /h dans les autres positions de sommeil), aucun autre volontaire n'a montré d'apnée au cours de la nuit en normoxie (IAH: 7±7 versus 9±9 Événements/h, p=0·3 ; S_pO_2 moyenne : 94±1 vs. 95±1, p=0.2, respectivement chez les sujets MAM+ et MAM-). Les deux groupes ont montré une structure et une efficacité du sommeil équivalente.

Conditions hypoxiques :

Contrairement à ce qui était attendu, les sujets MAM+ ont, en altitude simulée, développé un syndrome d'apnée du sommeil d'origine centrale moins sévère que les sujets MAM- (IAH : 18·2±18·1 vs. 33·4±24·8 événements/h. p=0·038). Cependant, cette plus faible prévalence de troubles respiratoires au cours du sommeil chez les sujets MAM+ par rapport au sujet MAM- était associée à une saturation artérielle en oxygène moyenne et minimale plus basse (81·6±2·6 vs. 86·0±2·4%, p<0·01 et 73·6±3·0 vs. 78·0±2·6%, p<0·01, respectivement). Ainsi, les durées passées à des bas niveaux de SpO2 au cours de la nuit sont plus élevés chez les sujets MAM+ que MAM-, voire figure 38.

Figure 38 : Représentations de l'oxygénation artérielle nocturne et du comportement ventilatoire des sujets MAM+ et MAM- en altitude simulée (F_iO_2=14.5%).



Haut : profils de S_pO_2 nocturne chez un sujet MAM+ (gauche) et MAM- (droite). On remarque un nombre plus bas de désaturations chez les sujets MAM-, associées à une S_pO_2 moyenne abaissée.

Milieu : cet histogramme représente les index d'apnées et d'hypopnées au cours de la nuit en hypoxie dans les deux groupes. Apnées et hypopnées sont ainsi plus présentent chez les sujets MAM-.

Bas : ce graphique représente le temps passé (en pourcentage du temps de sommeil total) à différents niveau de S_pO_2 pour les deux groupes. On remarque chez les sujet MAM+ un profil identique aux sujets bons répondeurs à l'altitude, mais abaissé de 5% de S_pO_2.

Parallèlement à cette moindre oxygénation associée à un IAH plus bas, l'efficacité du sommeil est moindre chez les sujets sensibles au mal aigu des montagnes que chez

leurs témoins respectifs (83·5±9·2% vs. 90·0±6·0%. p=0·02). Ainsi, malgré une fragmentation du sommeil plus importante et un nombre élevé de micro-éveils respiratoires (12·9±15·6 vs. 23·8±19·2 événements/h, p=0.04), les sujets MAM- parviennent à maintenir une meilleure efficacité de leur sommeil. Les résultats concernant la fragmentation du sommeil et la typologie des micro-éveils sont représentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Sommeil & fragmentation

Variables mesurées		**Moy ± SD**	**Analyse statistique**
			Valeur de p
Nb d'éveils intra-sommeil (>30s)	MAM +	29.8 ± 10.0	0.25
	MAM -	26.7 ± 12.4	
Temps cumulé des éveils intra-sommeil	MAM +	70.4 ± 45.1	0.03
	MAM -	44.9 ± 31.1	
Nombre de micro-éveils (/h)	MAM +	31.3 ± 17.3	0.1
	MAM -	39.1 ± 15.9	
Nombre de mouvements périodiques de jambes	MAM +	26.2 ± 65.3	0.44
	MAM -	30.5 ± 68.9	
Nb de micro-éveils liés à des mouvements de jambes	MAM +	19.8 ± 54.2	0.5
	MAM -	20.3 ± 50.5	
Nb de micro-éveils liés à des événements respiratoires (/h)	MAM +	12.92 ± 15.60	0.04
	MAM -	23.75 ± 19.25	

avec : MAM+ : sujets sensibles à l'intolérance à l'altitude , MAM- : sujets tolérants bien l'altitude.

L'analyse de la structure du sommeil montre que les sujets MAM+ ont passés moins de temps en stade I et en sommeil paradoxal (SP) que les sujets MAM- (Stade I : 10·8±5·9% vs. 14·8±7·9% du TST p<0·01 ; SP : 21·1±6·2 vs. 26·6±5·1% du TST, p<0·01). Les différences concernant le temps passé en stade II et en sommeil lent profond ne sont pas significatives. Le tableau 7 représente la répartition des apnées et hypopnées en fonctions des différentes phases de sommeil. On constate que ce sont les apnées totales, et non les hypopnées qui vont différencier les deux groupes.

Tableau 7 : répartition des troubles ventilatoires nocturnes en fonction des stades de sommeil, chez les sujets MAM- et MAM+. IAH : Index d'Apnées Hypopnées

Valeurs mesurées		**Moy ± SD**	**Analyse statistique**
			Valeur de p
IAH (events.h^{-1})	MAM +	18.2 ± 18.1	0.038
	MAM -	33.4 ± 24.8	
Index d'apnée (/h)	MAM +	3.5 ± 9.4	0.037
	MAM -	12.3 ± 13.7	
Stage 1 Index d'apnée /h	MAM +	8.24 ± 14.27	0.008
	MAM -	75.16 ± 82.30	
Stage II Index d'apnée /h	MAM +	15.73 ± 40.43	0.049
	MAM -	59.78 ± 76.85	
Stage III/IV Index d'apnée /h	MAM +	8.31 ± 27.23	0.16
	MAM -	0.12 ± 0.44	
Sommeil paradoxal, Index d'apnée /h	MAM +	0.43 ± 0.85	0.003
	MAM +	16.22 ± 15.94	
Nombre d'apnées (/TST)	MAM +	20.8 ± 51.4	0.026
	MAM -	78.9 ± 86.8	
Durée cumulée des apnées (%TST)	MAM +	1.1 ± 3.2	0.028
	MAM -	5.0 ± 5.9	
Durée moyenne de apnées (s)	MAM +	11.3 ± 5.6	0.16
	MAM -	13.8 ± 4.6	
Durée maximale des apnées (s)	MAM +	13.8 ± 7.1	0.04
	MAM -	20.6 ± 7.6	
Nombre d'apnées obstructives	MAM +	0.5 ± 1.4	0.028
	MAM -	2.4 ± 2.3	
Nombre d'apnées mixtes	MAM +	0.4 ± 1.4	0.17
	MAM -	1.6 ± 3.6	
Nombre d'apnées centrales	MAM +	19.8 ± 49.5	0.03
	MAM -	74.8 ± 85.5	
Index d'hypopnée /h	MAM +	14.7 ± 11.6	0.1
	MAM -	21.1 ± 14.2	
Stage 1, Index d'hypopnée /h	MAM +	27.24 ± 21.50	0.03
	MAM -	68.42 ± 66.49	
Stage II, Index d'hypopnée /h	MAM +	67.24 ± 60.69	0.14
	MAM -	95.36 ± 84.79	
Stage III/IV, Index d'hypopnée /h	MAM +	2.09 ± 3.40	0.097
	MAM -	10.59 ± 20.79	

Sommeil paradoxal, Index d'hypopnée /h	MAM +	53.21 ± 49.58	0.097
	MAM -	88.53 ± 70.41	
Nombre total d'hypopnées	MAM +	87.2 ± 68.5	0.07
	MAM -	135.2 ± 92.5	
Nombre d'hypopnées centrales	MAM +	49.8 ± 53.2	0.09
	MAM -	80.9 ± 90.7	
Nombre d'hypopnées obstructives	MAM +	34.1 ± 63.4	0.2
	MAM -	52.3 ± 61.8	
Index de limitation /h	MAM +	1.5 ± 1.5	0.3
	MAM -	1.9 ± 1.9	
IAH + limitations /h	MAM +	19.7 ± 36.4	0.03
	MAM -	35.3 ± 42.9	
IAH + limitations d'origines nasales /h	MAM +	19.5 ± 18.0	0.03
	MAM -	35.4 ± 24.9	
Nombre total de limitations	MAM +	9.2 ± 6.6	0.09
	MAM -	14.3 ± 8.5	
Ronflements /h	MAM +	67.0 ± 103.7	0.4
	MAM -	74.7 ± 114.3	

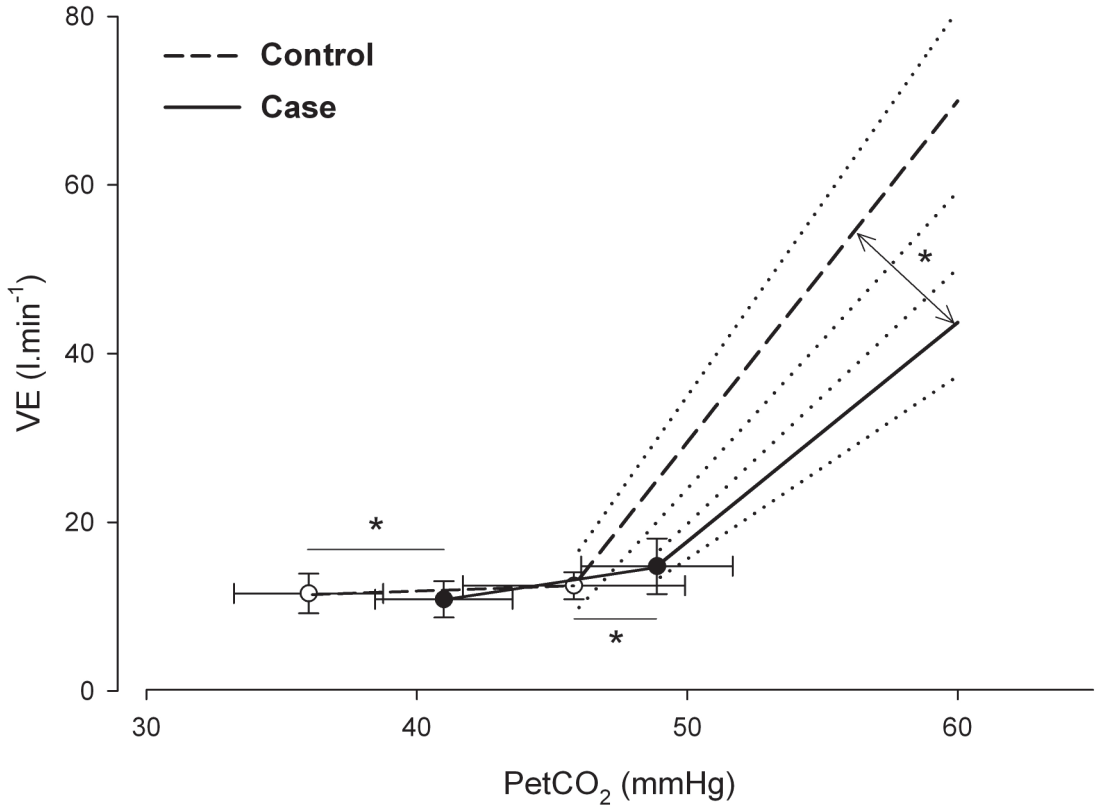
c) Chémosensibilité

Les mesures de réponses ventilatoires à l'hypoxie et l'hypercapnie ont montré des différences significatives entre sujets sensibles au MAM (MAM+) et sujets bons répondeurs à l'altitude (MAM-).

En effet, les sujets MAM + ont montré une moindre réponse chémosensible centrale à l'hypercapnie que leurs témoins. Cette différence s'est traduit par une baisse de l'intensité de la réponse ventilatoire (2·6±1·5 vs. 4·0±1·8 $l \cdot min^{-1} \cdot P_{ET}CO_2^{-1}$, p=0·02) ainsi qu'une augmentation du seuil de la réponse (48·9±2·8 vs. 45·8±4 mmHg, p=0·04). Ainsi, les sujets MAM+ semble avoir une réponse chémosensible centrale à l'hypercapnie, plus tardive et moins intense que les sujets bons répondeurs à l'altitude. De plus, il est intéressant de noter que les sujets MAM- avaient une $P_{ET}CO_2$ eupnéique significativement plus basse que les sujets MAM + (35·65±2·76

mmHg vs. 40·22±2·50 mmHg, p<0·0005). Pourtant, aucune différence ans les niveaux ventilatoires par elle-même n'a pu être observée, bien que la ventilation ait tendance à être plus élevée chez les MAM – (+1.3 l.min, p>0.05). Voir Figure 39.

Figure 39 : schématisation de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie hyperoxique.



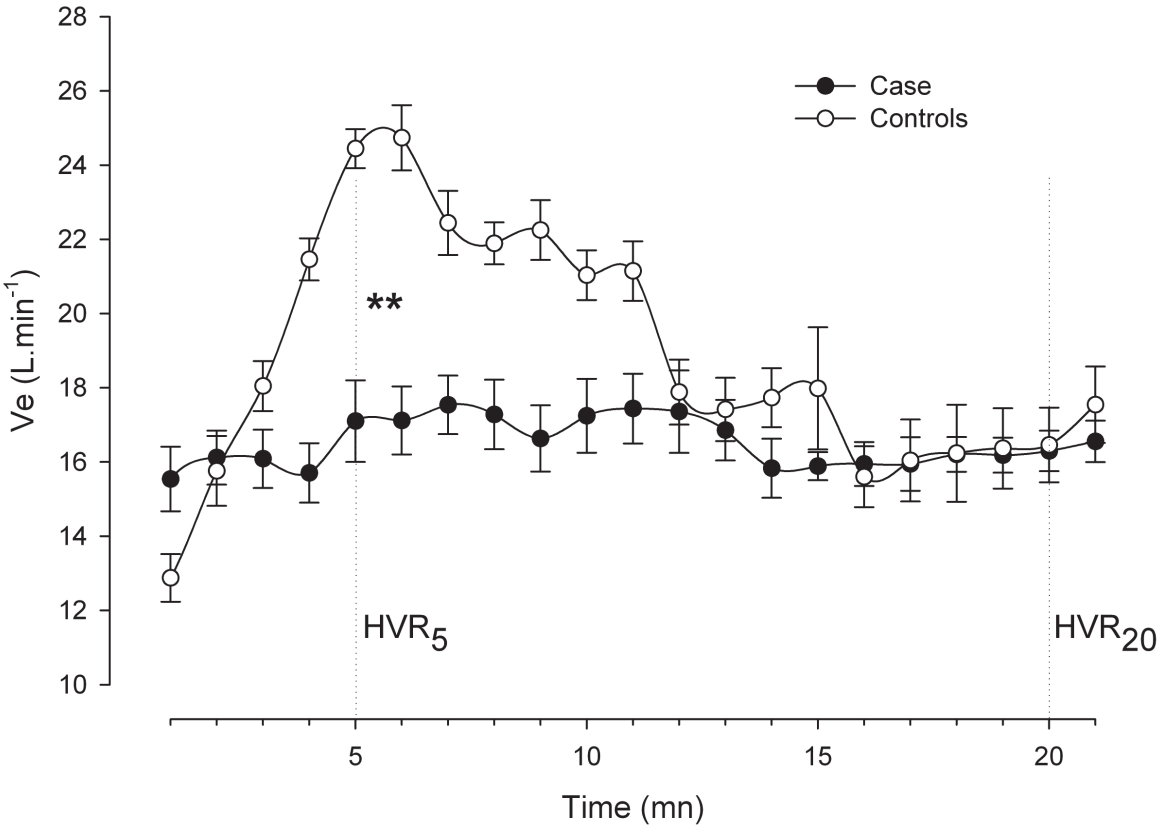
Noter que les pointillées de part et d'autres des courbes des sujets MAM+ (Case) et MAM- (Control) représentent l'écart type.

La réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique mesurée après 5 minutes d'exposition aigue était significativement plus faible les sujets MAM+ que les sujets MAM- (0·40±0·49 vs. 0·97±0·46 $l \cdot min^{-1} \cdot \%SpO_2^{-1}$, p<0·001), voir figure xx. Aucune différence significative n'était encore mesurable après 20 minutes d'exposition ($_iHVR_{20}$: 0·58±0·45 vs. 0·34±0·52, p=0·1. Ainsi, le déclin ventilatoire a été significativement plus élevé chez les sujets MAM- (0·97±0·46 à 5 min vs. 0·40±0·43

$l \cdot min^{-1} \cdot \%SpO_2^{-1}$ à 20 min, p<0·0001) que chez les sujets MAM + chez qui la réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique n'a pas évolué (0·40±0·49 à 5 min vs. 0·13±0·24 à 20 min. p=0·2).

La combinaison de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et de la réponse ventilatoire à l'hypocapnie (hypoxie poïkilocapnique, $_pHVR_{5/20}$) n'a pas montré de différence entre sujets MAM - et MAM + ($_pHVR_5$: 0·34±0·43 vs. 0·21±0·16 mmHg·$\%SpO_2^{-1}$, p=0·2 ; $_pHVR_{20}$:0·40±0·43 vs. 0·13±0·24·. p=0·2

Figure 40 : réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique chez les sujets MAM+ (Case) et MAM- (Controls).



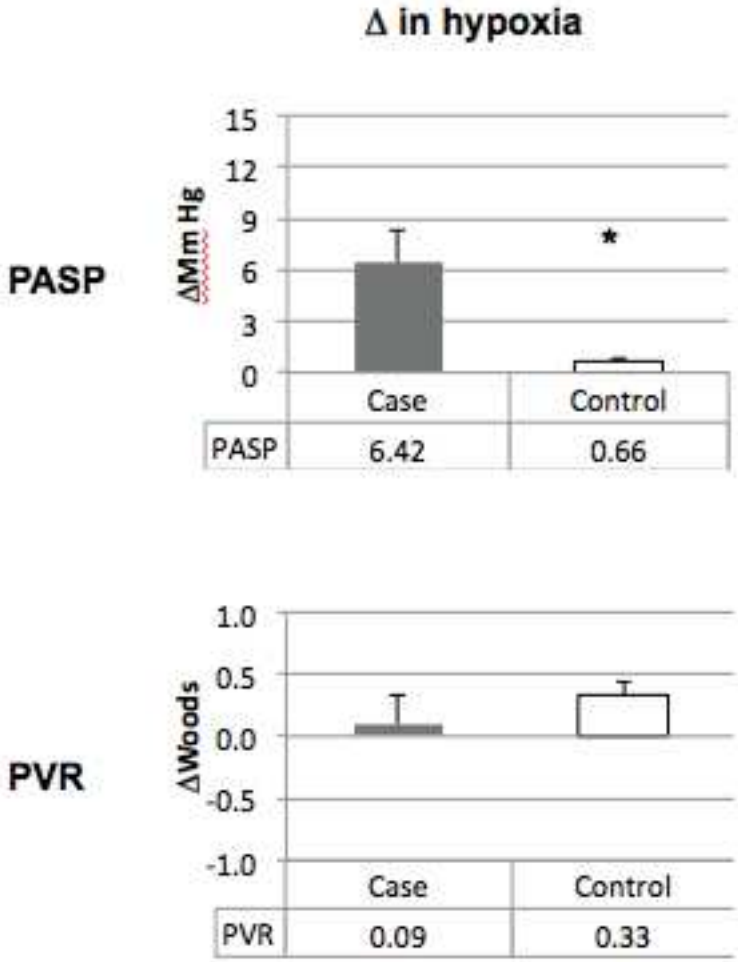
d) Vasoréactivité pulmonaire : Pression artérielle pulmonaire systolique et résistances vasculaires.

Evaluation normoxique au repos:

Aucune différence significative de pression artérielle pulmonaire systolique n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes (MAM + : 22±7 mmHg vs. MAM - : 27·3±6·6 mmHg, p=0·2). Bien que la différence entre les deux groupes ne soit pas significative, il faut noter que les valeurs physiologiques restent plus élevées chez les sujets MAM-. Les résistances vasculaires pulmonaires mesurées étaient significativement plus élevées chez les sujets MAM+ par rapport aux sujets MAM- (1·40±0·01 vs. 1·20±0·01 Woods, p=0·008), figure 41.

Figure 41 : Réponse pressive (PASP) et résistances vasculaires pulmonaire (PVR) en normoxie et après une heure d'hypoxie à iso-saturation chez les sujets MAM+ (case) et MAM- (control).

	Case	Control	p value
PASP (mm Hg)	22·0 ± 7·0	27·3 ± 6·6	0·2
PVR (Woods)	1·4 ± 0·1	1·2 ± 0·1	0·01 **



Evaluations suite à une heure d'exposition à l'hypoxie : S_pO_2 = 80 %

Après, une heure passée en hypoxie, où la F_iO_2 était adaptée, en fonction des sujets pour atteindre un degré homogène d'hypoxémie tel que S_pO_2 = 80%, les sujets MAM+ ont montré une augmentation de PAPs significativement plus élevée que les chez les sujets MAM- (+6·42±1·85 vs. +0·66±0·19 mmHg. p=0·04), voire figure xx. Là encore, les valeurs absolues de PAPs ne diffèrent pas entre les deux groupes.

L'absence d'augmentation de PAPs en hypoxie chez les sujets MAM- semble due à une valeur basale (normoxie) particulièrement élevée. Les variations de résistances vasculaires pulmonaires ne sont pas significativement différentes entre dans les deux groupes (+0.33 ± 0.12 Woods vs. +0.09 ± 0.29 Woods, p>0.05), figure 41. Cependant, la différence intrinsèque de PVR entre la normoxie et l'hypoxie est significative chez les sujets MAM+ est significative (p=0.03), cf tableau 8.

Une analyse complémentaire a été entreprise excluant les sujets ayant présenté un OPHA typique (dyspnée sévère, toux et expectoration mousseuse, images évocatrices en radiologie après la redescente, n=4 sujets) associé ou au décours d'un MAM sévère. Chez ces 4 sujets OPHA, les augmentations de PAPs en hypoxie étaient de : +4, +27, +10 et +8 mm Hg L'analyse distinguant les sujets ayant uniquement montré des symptômes de MAM sévère (MAM + OPHA-) et des sujets ayant également développé un ou des œdèmes pulmonaires (MAM + OPHA+) ne montre pas de différence significative dans la vasocontriction pulmonaire hypoxique. Ainsi, chez les sujets sensibles au MAM (même sans OPHA) par comparaison aux les sujets témoins, il existe une tendance à l'élévation de PAPs qui n'est pas statistiquement significative de +3.5 ± 2.8 mm Hg vs. +0.4 ± 4 mm Hg respectivement (p=0.09).

Evaluations à l'exercice incrémental en conditions normoxiques

L'augmentation de PAPS à l'exercice a été identique entre les deux groupes. Ainsi, la réponse à l'hypoxie semble ici être un facteur plus adapté que l'exercice normoxique. L'ensemble des résultats tirés des échographies est développé dans le tableau 8.

Tableau 8 : résultats détaillés des échographies de repos, en hypoxie et à l'exercice normoxique chez les sujets MAM+ et MAM-. Les valeurs de p significatives ont été mise en rouge.

Measurement	Group	Normoxia	Hypoxia	p	Exercise
VEF (Ventricular ejection fraction) visual method	MAM +	61.58 ± 6.96	67.44 ± 9.79	0.10	
	MAM -	70.17 ± 5.97	71.50 ± 8.65	0.34	
	p	0.003	0.04		
VEF teicholtz method	MAM +	60.75 ± 8.70			
	MAM -	66.82 ± 6.10			
	p	0.04			
LVSF (Left Ventricular Shortening Fraction)	MAM +	0.34 ± 0.08	0.38 ± 0.08	0.18	
	MAM -	0.37 ± 0.05	0.40 ± 0.06	0.01	
	p	0.18	0.35		
St Systolic myocardial peak velocity of the tricuspid annulus in pulse doppler tissue imaging	MAM +	16.99 ± 3.82	16.53 ± 3.21	0.33	
	MAM -	15.71 ± 2.73	15.60 ± 1.22	0.44	
	p	0.15	0.29		
E/A Pulse wave-doppler measurements of the early (E) and late (A) mitral inflow velocity)	MAM +	1.34 ± 0.57	0.97 ± 0.41	0.04	
	MAM -	1.44 ± 0.50	1.05 ± 0.25	0.003	
	p	0.39	0.29		
E/Ea Ea : early diastolic velocity of the medial mitral annulus in pulse doppler tissue imaging	MAM +	4.77 ± 1.02	4.58 ± 1.29	0.40	
	MAM -	5.81 ± 1.62	4.54 ± 0.54	0.02	
	p	0.01	0.50		
Heart Rate (HR)	MAM +	60.33 ± 11.40	68.56 ± 5.66	0.01	

	MAM -	56.27 ± 12.31	66.50 ± 14.78	0.04	
	p	0.17	0.46		
					Excercise
LV-TVI left ventricular outflow time-velocity integral	MAM +	18.95 ± 2.14	19.47 ± 2.57	0.44	24.90 ± 6.60
	MAM -	19.89 ± 3.26	19.64 ± 2.36	0.43	26.80 ± 4.73
	p	0.30	0.41		0.14
Stroke volume	MAM +	3.76 ± 1.02	4.16 ± 0.88	0.09	
	MAM -	3.82 ± 0.99	4.46 ± 1.05	0.13	
	p	0.39	0.40		
TVR (Maximal Tricuspid regurgitation peak velocity)	MAM +	2.01 ± 0.28	2.28 ± 0.56	0.02	2.50 ± 0.55
	MAM -	2.20 ± 0.24	2.37 ± 0.21	0.02	2.60 ± 0.58
	p	0.07	0.43		0.40
RV-RA gradient (right ventricle - right atrium)	MAM +	16.75 ± 5.14	21.82 ± 12.43	0.04	26.70 ± 10.40
	MAM -	20.33 ± 4.50	22.22 ± 4.29	0.13	27.50 ± 11.65
	p	0.09	0.44		0.31
PASP (pulmonary artery systolic pressure)	MAM +	22.00 ± 7.04	27.82 ± 11.83	0.03	31.70 ± 10.40
	MAM -	27.25 ± 6.63	27.22 ± 5.78	0.47	32.50 ± 11.65
	p	0.20	0.49		0.31
Right ventricular outflow time-velocity integral	MAM +	16.49 ± 2.57	14.69 ± 2.26	0.07	22.70 ± 2.51
	MAM -	19.33 ± 3.16	17.01 ± 2.86	0.06	23.80 ± 5.45
	p	0.04	0.03		0.37
Pulmonary vascular	MAM +	1.40 ± 0.14	1.71 ± 0.46	0.09	

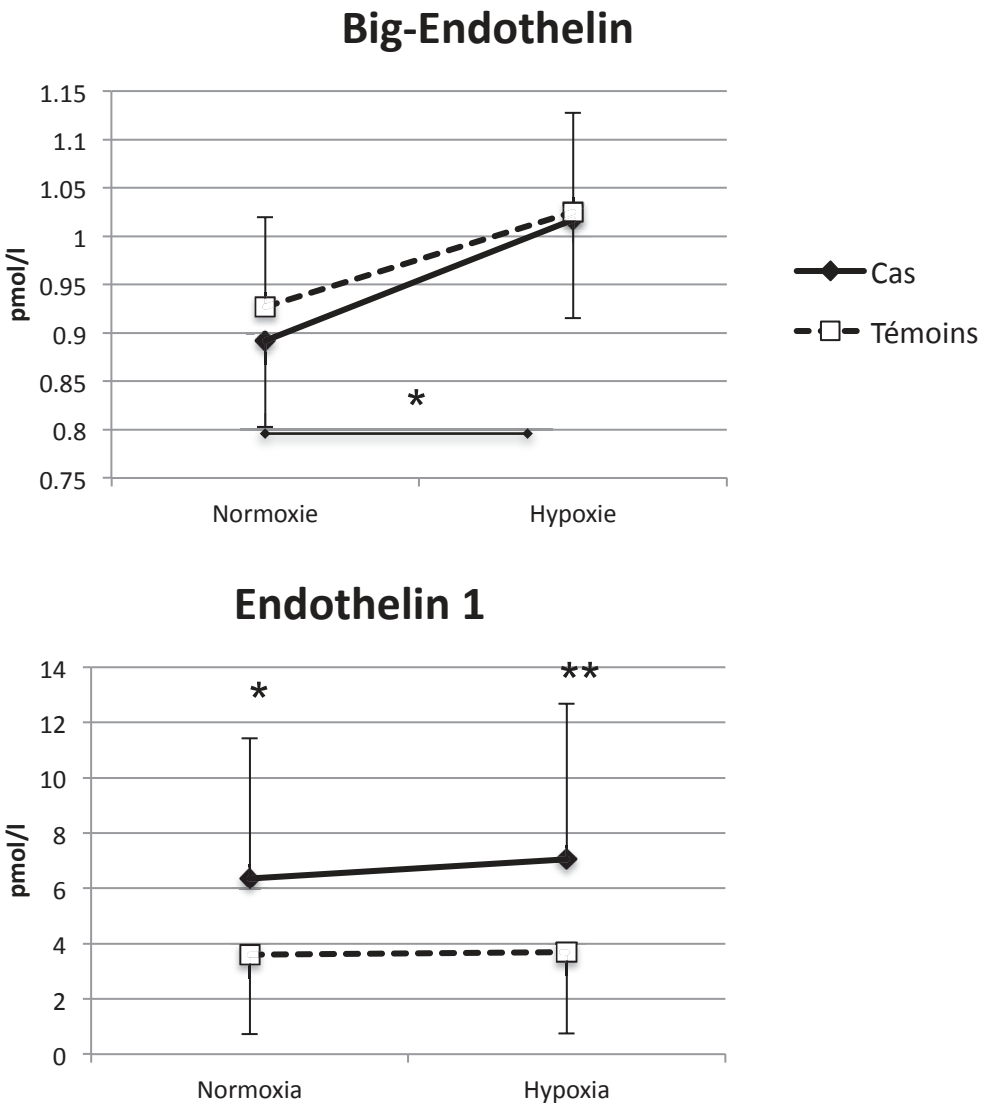
resistances (PVR)	MAM -	1.24 ± 0.13	1.57 ± 0.33	0.01
	p	0.01	0.16	

TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion)	MAM +	26.88 ± 3.27	26.81 ± 2.24	0.49
	MAM -	28.11 ± 7.51	26.00 ± 3.67	0.23
	p	0.26	0.44	

e) Marqueurs biologiques de la vasoréactivité pulmonaire

Les prélèvements sanguins effectués le matin de chacune des deux nuits ont permis de mettre en évidence des différences significatives entre les deux groupes. En effet, les niveaux d'endothéline-1 plasmatique se sont révélés être plus élevés chez les sujets MAM+ que MAM-, en normoxie (6·4±1·8 vs. 3·6±1·0 fmol/ml, p=0.02) et après la nuit en altitude simulée (7·1±1·9 vs. 3·7±1·1 fmol/ml, p=0.02). La Big-endothéline (BigET), précurseur de l'endothéline-1, sans être présente à des niveaux significativement différents entre les deux groupes, s'est retrouvée plus stimulée par la nuit en hypoxie chez les sujets MAM+ que les sujets MAM- (Différence entre nuit en hypoxie et en normoxie : 0·89±0·14 vs. 1·03±0·29 fmol/mL. p= 0.04).

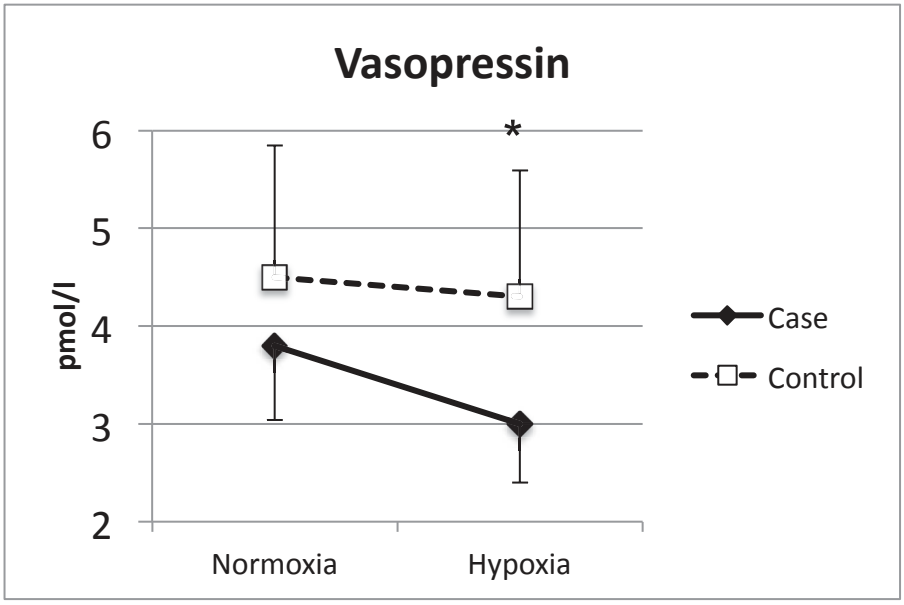
Figure 42 : Taux plasmatiques d'endothéline-1 et de big-endothéline au lendemain matin de chacune des deux nuits réalisée en normoxie et en hypoxie chez les sujets MAM+ et MAM-



f) Marqueurs biologiques de la rétention hydrique

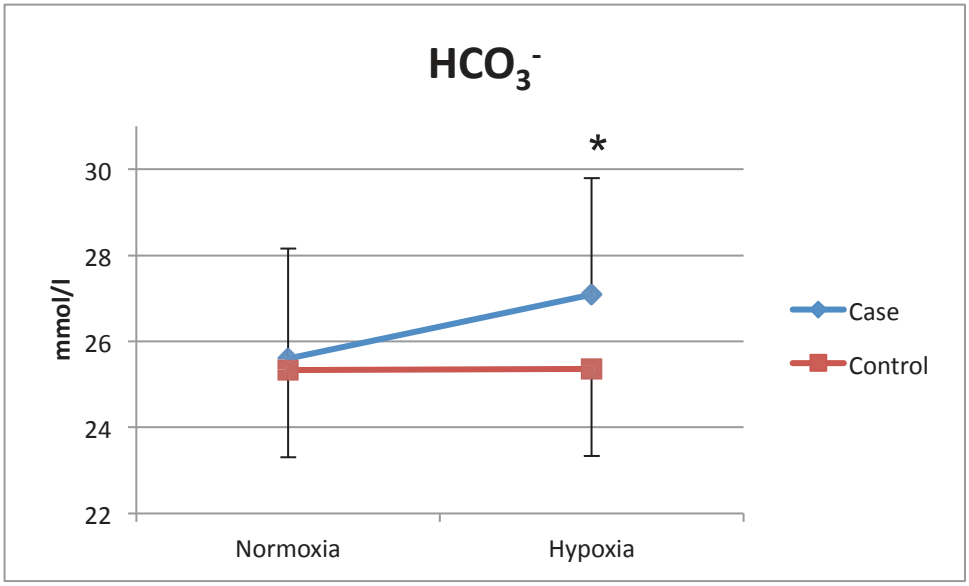
Aucune différence de taux plasmatique d'hormone anti-diurétique n'a été retrouvée entre les deux groupes le matin suivant la nuit en normoxie (3·8±1·4 vs. 4·5±1·8 pg/mL, p=0·12). Après la nuit en hypoxie, contrairement aux résultats attendus, le taux d'HAD était plus élevé chez les sujets MAM- (bons répondeurs à l'altitude) que chez les sujets MAM+ (4·3±2·5 vs. 3.0±2·4 pg/mL. p=0·04).

Figure 43 : taux plasmatique de vasopressine après chacune des 2 nuits en normoxie et hypoxie, chez les sujets MAM+ et MAM-



Parallèlement à ce résultat les sujets MAM + montraient des taux plasmatiques de bicarbonates plus élevés que les sujets MAM- après la nuit en hypoxie (27·1±1·7 vs. 25·4±2·6 mmol/l, p=0·02), cette différence pouvant être due à une moindre réponse ventilatoire à l'hypoxie. Aucune différence concernant les bicarbonates n'est apparue après la nuit en normoxie (25·6±2·5 vs. 25·3±1·7 mmol/l, p=0·2). Corroborant ces résultats les sujets MAM+ ont présenté un taux de bicarbonates urinaires plus élevé que les sujets MAM- après la nuit en hypoxie (27.1±1.7 vs. 25.4±2.6 mmol/l, p=0.02). Les niveaux plasmatiques de rénine et d'aldostérone n'étaient pas différents entre les deux groupes après aucune des deux nuits réalisées.

Figure 44 : Taux plasmatiques de bicarbonates après les nuits en normoxie et en hypoxie, chez les deux groupes de sujets.



g) Capacité de diffusion pulmonaire

En sus de l'altération de la circulation pulmonaire en hypoxie mise en évidence lors des mesures échographiques, des troubles de la diffusion ont été observé chez les sujets MAM+. En effet, les sujets sensibles au mal aigu des montagnes ont présenté un volume capillaire (Vc) abaissé par rapport aux sujets MAM-. Cette même tendance s'est appliquée à la diffusion du monoxyde de carbone (T_LCO), au coefficient de transfert du CO ainsi qu'au rapport T_LCO/NO, voir tableau 9. L'évaluation de la diffusion du NO et des capacités de conductance membranaires n'a montré aucune différence entre les deux groupes.

Tableau 9 : caractéristiques de diffusion pulmonaire des sujets MAM+ et MAM- mesurées au repos en air ambiant.

	MAM+	MAM-	p

T_LCO (% predicted)	90.1 ± 16.1	97.6 ± 20.7	0.045 *
KCO (% predicted)	79.4 ± 9.9	87.5 ± 8.9	0.02 *
T_LNO (% predicted)	102.0 ± 18.8	101.0 ± 21.4	0.3
Dm (% predicted)	101.8 ± 18.6	100 ± 18.6	0.3
Vc (% predicted)	86.2 ± 13.8	95.0 ± 22.8	0.02 *
T_LCO/NO	5.3 ± 0.2	4.9 ± 0.5	0.037 *

T_LCO : capacité de diffusion du CO ; KCO : coefficient de transfert du CO ; T_LNO : capacité de diffusion du NO ; Dm : conductance membranaire ; Vc : volume capillaire.

h) Facteurs prédictifs de l'intolérance à l'altitude

Après avoir étudié plusieurs facteurs admis comme étant potentiellement impliqués dans le développement de l'intolérance à l'altitude, nous avons effectué des régressions logistiques univariées sur des facteurs non corrélés les uns aux autres afin de mieux comprendre l'impact de chacun d'entre eux sur le développement des phénomènes d'intolérance à l'altitude, et leurs capacités individuelles en tant que facteurs prédictifs de ces pathologies.

Ainsi, ${}_{i}HVR_5$ a été le seul paramètre permettant de prédire une bonne réponse à l'altitude (Limite basse=0·016, limite haute=0·999, $p<0·05$). La valeur médiane de ce paramètre était 0·58 $l.min^{-1}.\%S_pO_2^{-1}$, avec un odds ratio mesuré à 0.125 pour un ${}_{i}HVR_5$ supérieur à la médiane. Cela correspond à une valeur prédictive de 80%. Tout sujet dont la réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique est supérieure à cette valeur semble avoir 80% de chance de ne pas être sujet au MAM. Les résultats complets sont exposés dans le tableau 10.

Tableau 10 : résultats des régressions logistiques univariées.

Variables (medians)	Odds Ratio	Low limit	High Limit	p-value
$P_{ET}CO_2$ eupnéique (>=38/<38)	7	0.861	56.895	0.0687
Seuil de rép. ventilatoire au CO_2 (>=46.8/<46.8)	4	0.849	18.836	0.0795
${}_{i}HVR_5$ (>=0.58/<0.58)	0.125	0.016	0.999	0.0499 *
${}_{i}HVR_{20}$ (>=0.37/<0.37)	1.5	0.251	8.977	0.6569
Vc (>=96/<96)	0.333	0.067	1.652	0.1785
Résistances vasculaires pulmonaires en normoxie (>=0.115/<0.115)	5	0.584	42.797	0.1418
Pression artérielle pulmonaire en normoxie (>=23/<23)	0.25	0.028	2.237	0.215
ET-1 après la nuit en normoxie (>=0.415/<0.415)	1	0.141	7.099	0.99
VEMS (>=65/<65)	0.143	0.018	1.161	0.0687
Pente de rép ventilatoire au CO_2 (>=3.25/<3.25)	0.429	0.111	1.657	0.2195

Parmi tous les paramètres évalués (tous en conditions basales de repos), seul ${}_{i}HVR_5$ semble montrer un pouvoir prédictif de l'intolérance à l'altitude

c. Discussion

Plusieurs résultats importants ont été acquis grâce au protocole ALT. Tout d'abord, il est confirmé qu'un haut niveau de saturation artérielle en oxygène au cours du sommeil est un facteur de différenciation entre un bon répondeur à l'altitude et un sujet sensible au mal aigu des montagnes. Une chémosensibilité à l'hypoxie élevée semble permettre le maintien de cette bonne oxygénation, en débit de l'apparition de nombreuses respirations périodiques nocturnes. De plus, $_{i}HVR_{5}$, index de la réponse chémosensible à l'hypoxie pure, représente un facteur prédictif important de la tolérance à l'altitude. D'autres mécanismes physiopathologiques, principalement liés à la circulation et la diffusion pulmonaire, sont impliqués dans les pathologies d'altitude mais ne semble pas utilisables en tant que facteurs prédictifs avant exposition à l'altitude.

L'augmentation de la survenue de respirations périodiques au cours du sommeil en altitude est aujourd'hui reconnue (Bloch et al., 2010). Cependant, l'impact que ce mécanisme va avoir sur la réponse de l'organisme à l'altitude reste discuté. Des études ont montré que les respirations périodiques favorisent le développement du MAM (Eichenberger et al., 1996) ou bien n'y sont pas liées (Erba et al., 2004). Contrairement à cela, nos résultats suggèrent qu'un haut niveau de respirations périodiques est associée à une oxygénation artérielle nocturne moyenne comparativement élevés au regard des sujets montrant peu de RP au cours du sommeil et hypoxie. De plus, cette S_pO_2 élevée est liée à la bonne tolérance de l'altitude. Ce mécanisme ventilatoire nocturne semble être témoin d'une forte chémosensibilité à l'hypoxie. Hackett et al. (Hackett et al., 1987) ont montré que l'almitrine, un stimulant de la ventilation agoniste des corps carotidiens, induit une augmentation de la S_pO_2 nocturne en parallèle du nombre de respirations périodiques. Ces modifications étaient directement liées à une augmentation de la réponse ventilatoire hypoxie consécutive à la prise d'almitrine. A notre connaissance, notre étude est la première a proposer des arguments directs en faveur de cette hypothèse, et ce par comparaison de sujets avec ou sans susceptibilité particulière au mal aigu des montagnes. Une étude récente menée par K Bloch et réalisée en très haute altitude tend à confirmer que la présence importante de respirations périodiques nocturnes

coïncide avec une meilleure oxygénation artérielle au cours du sommeil (Bloch et al., 2010). Cette relation semble due à l'hyperventilation induite par l'altitude et provoquant d'une part un meilleur niveau de S_pO_2, et d'autre part, une hypocapnie accentuée favorisant l'apparition d'apnées et d'hypopnées d'origine centrale par croisement du seuil d'apnée (Dempsey et al., 2004). Ainsi, ces résultats proposent une ré-investigation nouvelle des respirations périodiques d'altitude qui ont longtemps été considérées comme un facteur délétère en haute montagne. Ce mécanisme serait donc une conséquence d'une bonne réponse ventilatoire à l'hypoxie. Une question importance apparaît : si l'on supprime ces respirations périodiques sans influer sur la chémosensibilité à l'hypoxie et à l'hypocapnie, *quid* de l'oxygénation artérielle en altitude et de la survenue du MAM ? Est-ce un mal nécessaire ou un réel facteur protecteur ? Une étude utilisant l'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) semble montrer que la diminution du nombre de respirations périodiques est corrélée à une amélioration de l'oxygénation nocturne (Fischer et al., 2004). Une étude récente (Nussbaumer-Ochsner et al., 2011) menée chez des sujets SAOS en double aveugle et avec placébo montre également que, chez cette population spécifique, la prise d'acétazolamide en altitude diminue la survenue de respirations périodiques tout en améliorant l'oxygénation. Ces résultats restent à mettre en face de l'étude de Bloch et al (Bloch et al., 2010), menée par la même équipe et qui constate qu'avec l'acclimatation (avant et après ascension de la tour de Mustagh, Népal), le développement de respirations périodiques et majoré au cours du sommeil, et associé à une meilleure oxygénation. L'utilisation de méthodes non médicamenteuses chez le sujet sain, telles que le rebreathing passif par augmentation de l'espace mort, pourraient aujourd'hui apporter des résultats déterminants quant aux conséquences des respirations périodiques d'altitude, *per se*.

Au cours de notre étude, un sujet inclut présentait des hypopnées obstructives positionnelles au cours du sommeil en air ambiant. Cependant, nous avons poursuivi l'étude avec lui car son SAOS positionnel n'était pas lié à une désaturation nocturne exagérée (81% vs. 81.58 ±2.68% pour le reste du groupe). Ces résultats individuels n'ont montré aucune différence significative d'avec le groupe complet.

D'autre part, dans cette étude, la réponse chémosensible périphérique à l'hypoxie ($_iHVR_5$) semble être un facteur prédictif important de la tolérance à l'altitude. Néanmoins, considérer la réponse ventilatoire à l'hypoxie comme un marqueur de l'intolérance à l'altitude est très discuté (Moore et al., 1986). Comme suggéré par Roach et al (Roach et al., 1998), les études où la saturation artérielle en oxygène mesurée suite à une exposition à l'hypoxie est utilisée comme critère de prédiction de l'intolérance à l'altitude apportent des résultats cohérents. En effet, plus la S_pO_2 est basse, plus la sévérité du MAM ou de l'œdème sera grande. Cependant, les mesures de la réponse à l'hypoxie ont montré des résultats plus hétérogènes en partie dus à l'hypocapnie induite par l'hyperventilation, agissant comme un frein de la réponse ventilatoire à l'hypoxie pure (Burtscher et al., 2008). De plus, la durée de la réponse étudiée associait la réponse ventilatoire à l'hypoxie aigue proprement dite ainsi que le déclin ventilatoire (Moore et al., 1986), ce qui limite l'interprétation individuelle de la chémosensibilité périphérique à l'hypoxie. Dans notre étude, nous avons suivi le recommandations éditées à Lake Louise (Powell, 2006) proposant une séparation des deux parties de la réponse ventilatoire à l'hypoxie que sont : 1/ la réponse ventilatoire et 2/ le déclin ventilatoire. De même, la réalisation de tests hypocapniques et poïkilocapniques nous a permis de nous affranchir de tout effet de l'hypocapnie sur la ventilation (Duffin, 2007). Ainsi, cette étude souligne la pertinence de l'utilisation de cet index purement hypoxique de la chémosensibilité dans la prédiction de la tolérance/intolérance à l'altitude. Cela reste vrai en comparaison avec d'autres facteurs indépendants évalués ici (à savoir, déclin ventilatoire, Delta de PAPs entre hypoxie et normoxie, résistances vasculaires pulmonaires, niveaux plasmatiques d'endothéline-1 et/ou chémosensibilité centrale à l'hypercapnie.). Dans notre étude, le risque de développer un MAM est diminué de 80% (correspondant à une odds ratio de 0.125) dès lors qu'$_iHVR_5$ était supérieur à la valeur médiane de 0.58 $l.min^{-1}.\%S_pO_2^{-1}$.

Une élévation de la réponse chémosensible au CO_2 a également été observée chez les sujets bons répondeurs à l'altitude, par rapport aux sujets susceptibles au MAM. Cela représente un facteur supplémentaire pouvant affecter le contrôle de la ventilation. En effet, comme nous l'avons déjà vu, une pente de réponse ventilatoire au CO_2 élevée favorise une réduction de la réserve en CO_2 ainsi que l'atteinte rapide

du seuil d'apnée, et donc facilite la survenue de respirations périodiques nocturnes (Dempsey et al., 2004). Cependant, bien que cette relation ait été validée au cours du sommeil, la corrélation entre réponse ventilatoire hypercapnique à l'éveil et respirations périodiques nocturne n'a jamais pu être établie. Il convient donc de ne pas tirer de conclusion à ce niveau, d'autant que ce facteur ne semble pas jouer un rôle essentiel dans l'intolérance à l'altitude.

Un autre résultat important de cette étude est que la circulation pulmonaire était différente entre sujets MAM+ et sujets MAM-. Une augmentation de la pression artérielle pulmonaire systolique en réponse à l'hypoxie a été observée chez les sujets sensibles au mal aigu des montagnes (MAM+) (12). Bien que la variation observée soit inférieure aux donnés rapportées dans la littérature (Dehnert et al., 2005), il est important de noter que cette étude est la première à investiguer la réponse vasculaire pulmonaire hypoxique à iso-saturation. En effet, les précédentes études étaient réalisées à iso-altitude ou iso-F_iO_2 (Dehnert et al., 2005, Bartsch et al., 2005). Etant donné qu'il a été clairement démontré que les sujets intolérants à l'altitude (MAM, OPHA, OCHA) subissent une désaturation exagérée par rapport aux sujets sains (Roach et al., 1998), nous pensons que les variations de PAPs observées dans les études antérieures peuvent être influencées par un niveau de d'oxygénation artériel différent entre ces deux populations. En établissant une mesure à iso-saturation (80% S_pO_2), nous pensions favoriser l'étude de la circulation pulmonaire pour un niveau d'hypoxémie donné. Il serait maintenant intéressant d'étudier ce paramètre à différents niveaux de S_pO_2, ce qui permettrait d'affiner la compréhension des liens entre vasoconstriction pulmonaire hypoxique, altitude, F_iO_2 et hypoxémie artérielle.

Suite à nuit en hypoxie, les sujets MAM+ ont montré un niveau d'endothéline-1 plasmatique significativement plus élevé que les sujets MAM-. Cette différence pourrait être liée à l'altération de la vasoréactivité pulmonaire à l'hypoxie chez les sujets MAM+. Contrairement à ce qui était attendu (Loeppky et al., 2005a), les taux de vasopressine plasmatique était plus bas chez les sujets MAM+ que MAM-. Cela pourrait s'expliquer par une tendance à compenser l'excrétion plus importante de bicarbonates urinaires retrouvée chez les sujets bons répondeurs à l'altitude.

A l'état basal de ventilation spontanée au repos, les sujets MAM+ ont montré une $P_{ET}CO_2$ significativement plus élevée que les sujets MAM-. Il est possible que cette hypocapnie relative influence l'excrétion urinaire de bicarbonates, qui sera alors limitée par une augmentation de la sécrétion de vasopressine.

D'autres arguments proviennent de l'altération des capacités de diffusion pulmonaire retrouvée chez les sujets MAM+ vs. MAM-, à l'état basal, en normoxie et hors de portée de l'influence de tout séjour en altitude. Le volume capillaire semble être le paramètre le plus diminué chez les sujets MAM+. Des études précédentes ont montré que la limitation de l'augmentation de la diffusion du monoxyde de carbone, en altitude était fréquente chez les sujets MAM+ (Ge et al., 1997). Dans notre étude, ces troubles de la diffusion ont été observés chez cette même population dans des conditions de normoxie, au repos.

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, la volonté de combiner les différentes formes d'intolérance à l'altitude (MAM/OCHA et OPHA) peut être critiquée, en rapport avec les différents mécanismes physiopthologiques mis en jeu dans leurs développements respectifs. Cependant, la relation entre la physiopathologie de l'OPHA et les résultats de cette étude sont à considérer. En effet, l'analyse post-hoc de nos données a mis en évidence l'absence de différence : (1) de chémosensibilité à l'hypoxie, (2) au dioxyde de carbone, et (3) de comportement ventilatoire nocturne. Ainsi, les caractéristiques observées sur l'ensemble du groupe restent valables lors d'une analyse réduite aux sujets sans OPHA (uniquement MAM sévère/OCHA, n=8) et leurs témoins respectifs. Bien que l'augmentation de PAPs en hypoxie soit un facteur clef de l'apparition du l'OPHA (Dehnert et al., 2005), dans notre étude les sujets MAM+ sans OPHA montrent également une augmentation significative de la PAPs ($p=0.005$) après une heure d'exposition à l'hypoxie. Ce résultat peut traduire une vasoconstriction pulmonaire hypoxique plus marquée chez les sujets MAM+ que leurs témoins appariés ainsi qu'une réponse vasculaire identique à la stimulation hypoxique (iso-S_pO_2) entre sujets MAM+ et sujets MAM/OPHA.

Chez les sujets sensibles à l'intolérance à l'altitude les différences fonctionnelles de circulation pulmonaire observées en normoxie, ou l'augmentation

de PAPs en hypoxie restent des différences secondaires par rapport à la chémosensibilité hypoxique.

Comme nous l'avons déjà souligné, la nature protectrice des respirations périodiques nocturnes en hypoxie sur les symptômes d'intolérance à l'altitude doivent encore être investiguées, comme par exemple la capacité de l'acétazolamide à améliorer les symptômes et les respirations périodiques chez des sujets dont l'$_{i}HVR_5$ est inférieure au seuil proposé (0.58 $l.min^{-1}.\%S_pO_2^{-1}$).

Apparemment, l'association entre une réponse ventilatoire à l'hypoxie élevée et une bonne oxygénation artérielle nocturne, en dépit des respirations périodiques, apparaît comme étant un mécanisme clef dans la protection de l'organisme contre le mal aigu des montagnes et ses complications (œdème pulmonaire et cérébral de haute altitude).

d. Article Inséré

Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep

Hugo Nespoulet[1,2,3], Bernard Wuyam[1,2,3], Renaud Tamisier[1,2,3], Carole Saunier[2,3], Denis Monneret[1,2,3], Judith Remy[1,2,3], Olivier Chabre[2,3], Jean-Louis Pépin[1,2,3]& Patrick Lévy[1,2,3]

European Respiratory Journal – Accepté, révision Finale.

1) HP2 Laboratory, INSERM Unit 1042, Grenoble, France.
2) Faculty of Medicine, JosephFourierUniversity, Grenoble, France.
3) CHU Grenoble, Rehabilitation and Physiology Department (Exercise, Sleep and Physiology Clinic), Cardiovascular, Integrated Biology and Digidune departments, France.

Abstract

Altitude illness remains a major cause of mortality at high-altitude. Reduced chemosensitivity, periodic breathing leading to central apneas/hypopneas, and exaggerated pulmonary vasoconstriction may lead to altitude-related pathologies. We hypothesized that these factors could be associated in high-altitude susceptible individuals.

We compared twelve acute mountain sickness susceptible individuals (recurrent and severe symptoms) to control subjects by evaluating ventilatory responses, sleep breathing disorder and pulmonary circulation in simulated altitude.

In hypoxic conditions, a lower mean blood oxygen saturation during sleep (81·6±2·6 vs. 86·0±2·4%,p<0·01), a lower central apnea-hypopnea index (18·2±18·1 vs. 33·4±24·8 events/h,p=0·038) and a lower hypoxic chemoresponsiveness (0·40±0·49 vs. 0·97±0·46l·min^{-1}·%SpO_2^{-1},p<0·001) were observed in acute mountain sickness susceptible subjects vs. controls. Although they also exhibited a higher hypoxic pulmonary vasoconstriction, higher endothelin-1 level and a lower lung diffusing capacity at baseline, isocapnic hypoxic chemoresponsiveness represented the only independent predictive factor for altitude tolerance.

In conclusion, owing to their lower hypoxic chemoresponsiveness, acute mountain sickness susceptible subjects were more hypoxemic during sleep. Despite of secondary pulmonary pressure changes in response to hypoxia, the reduction in hypoxic chemosensitivity appears as the main causative factor for altitude illness.

Glossary:

AMS: Acute mountain sickness

HAPE: High altitude pulmonary edema

HACE: High altitude cerebral edema

SpO_2: blood oxygen saturation

$P_{ET}CO_2$: End-tidal carbon dioxide pressure

AHI: Apnea/hypopnea Index

${}_iHVR_{5/20}$: Isocapnic hypoxic ventilatory response at 5 or 20 minutes

${}_pHVR5/20$: Poïkilocapnic hypoxic ventilatory response at 5 or 20 minutes

HCVR: Hypercapnicventilatory response

Echocardiography

PASP: Pulmonary artery systolic pressure

PVR: Pulmonary vascular resistance

HPV: Hypoxic pulmonary vasoconstriction

Vc: capillary volume

Dm: membrane conductance

T_LCO/NO: Diffusion lung capacity for carbon monoxide and nitric oxide

KCO: carbon oxide transfer coefficient

VO_2: Oxygen consumption

The term of high-altitude illness encompasses Acute Mountain Sickness (AMS), High-Altitude Cerebral or Pulmonary Edema (HACE or HAPE). Although HAPE represents the major cause of mortality due to high altitude,[1] AMS is the most frequently encountered syndrome and seems to be an early stage of HAPE and HACE. When mountaineers rapidly ascend to 2,500 m, approximately 10% will suffer from AMS. When ascending to 4,500 m, the AMS incidence will exceed 60%[2]. 84% of people who fly directly to 3740 m without previous acclimatization are affected by high altitude illness. The best way to prevent high-altitude illness remains slow staged ascent. Still, these syndromes affect some people more than others, and those who experienced these illnesses once will most likely be affected in future ascents. Ability to predict AMS susceptibility in travelers is desirable, but no predictive test is currently unanimously accepted in the scientific community [3].

Although the biological and physiological determinants of high-altitude illnesses have been studied for many years, the causative mechanisms remain unknown. Characteristics of established AMS and HACE suggest that factors lowering blood oxygenation,[4, 5] such as relative hypoventilation [6], lowered lung diffusion capacity following altitude exposure [7] and/or early fluid retention accompanying vasopressin secretion are important[8]. Any factor interfering with these may promote individual susceptibility. Increase in intracranial pressure or other specific factors affecting the brain[9] contribute to the pathogenesis of AMS . Central chemosensitivity assessed by ventilatory responses to carbon dioxide [10] and the occurrence of nocturnal periodic breathing [11] (PB) do not appear to be associated so much with susceptibility to AMS. A key mechanism of HAPE seems to be exaggerated and uneven hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) [12] with increased endothelin-1 levels [13]and decreased exhaled NO in response to hypoxic conditions[14]. Additionally, hypoxic vasoconstriction in a less adaptable pulmonary circulation (e.g. with reduced vascular bed) could lead to greater pressure increase in response to hypoxia, and further promote the risk of HAPE in a situation where O_2 diffusion limitation may aggravate oxygen de-saturation. These factors have usually been investigated separately. It is, therefore, difficult to determine their

respective implication in high-altitude illness occurrence and their ability in predicting individual AMS sensitivity.

Our hypothesis was that altitude-illness susceptible individuals present a low hypoxic chemosensitivity, an increased pulmonary vasoreactivity and biological conditions favoring fluid retention compared with altitude well-adapted subjects. The contribution of periodic breathing during sleep was also studied.

Material and methods

Study population

A total of 24 mountaineers participated in the study. All participants gave their informed consent, and the study was approved by the Grenoble Ethics Committee (CPP Sud-Est V). Two clearly distinct subgroups of subjects were recruited for the study: 12 case subjects with recurrent and severe (Lake Louise Score ≥6) AMS despite correct acclimatization (i.e. AMS-susceptible subjects) and a 'control' group including 12 carefully matched subjects whose clear characteristic was to regularly feel well in similar altitude conditions (easily adaptable subjects). Subjects were recruited after information on specialized websites (International Federation of Mountain Guides Association, www.grenoble-montagne.com, French Alpine Club, French Federation of climbing and mountaineering), and all subjects were studied for the first time. Subjects' classification between AMS-susceptible and control group was made retrospectively from individual experience of previous ascents. Among 80 subjects initially volunteering to participate to the study, a structured phone interview was undertaken in all subjects by the investigators (HN and BW). All described their altitude experience. Clinical tolerance in altitude was assessed by asking specific questions in case of clinical manifestations occurring at high altitude. The five symptoms of AMS (headache, fatigue, sleep, vomiting and dizziness) led to specific questions and quotation in retrospect. Circumstances of occurrences were checked to ensure the absence of acclimatization mistakes. AMS sensitive subjects all have shown recurrent severe AMS (ie. Lake Louise

Score >6), mostly at the same altitude. The interview took place between 2 and 6 months after the last clinical event. Lake Louise Scores were additionally completed during the inclusion visit. Diagnosis of HAPE was based on clinical manifestations in retrospect (dry cough, hemoptoic sputum, highly disproportional breathlessness) as well as pulmonary alveolar images on X-ray immediately after descent (n=4). Case and control subjects were paired one to one with respect to age (±7 years), gender, body mass index (±2·5 Kg.m2), physical fitness (VO_2 max ±1·16 L/min, training duration per week ±2h) and experience of high altitude (list of ascents). All subjects were natives of low altitude and none had gone in altitude above 2,000 m during the two weeks before the study. All were free of significant cardiac, pulmonary or neurological complications at the time of the study. The delay between severe signs in altitude and the present study was at least of three months. All women completed the tests during the first week following menses. Measurements were made in Grenoble University Hospital (altitude=210m).

Measurements:

All subjects abstained from caffeine and other respiratory stimulants in all experimental sessions. Subjects were allowed to have regular light meals at usual time schedule before all sessions.

Sleep: Two full-night polysomnographic recordings were performed in normoxia then during hypoxia (F_iO_2=14·5%, corresponding to 3000m) on 2 consecutive nights (n=22/24) or within one week (n=2). Recordings were performed in a hypoxic tent, as previously described by Gilmartinet al.[16] Subjects were blinded to the studied condition (normoxia or hypoxia). Details of the sleep monitoring, and criteria used for scoring the apneas and hypopneas are reported in e-add 1 the online supplement.

Ventilatory responsiveness during wakefulness: Subjects were asked to stay supine in a quiet room. Conditions of resting ventilation were carefully standardized (complete motor rest without anticipation of exercise, absence of noise, light of moderate intensity…) Subjects breathed through a mouthpiece and wore noseclips. None reported any discomfort at any time after a few minutes of habituation. Dead space of the apparatus was kept at its minimum and was identical in all subjects in normoxia and hypoxia[15]. All tests were performed on Fridays, between 3 and 7h pm.

Hypoxicventilatory response(HVR) was assessed according to Lake Louise recommendations [16]. In a quiet environment, after habituation to a respiratory valve, subjects were asked to maintain spontaneous breathing during hypoxic conditions for 20 minutes. V_E S_pO_2 and $P_{ET}CO_2$ were recorded. Hypoxia was delivered by the Altitrainer® system (SMTEC, Switzerland). F_iO_2 was set to reach 80% S_pO_2. Acute HVR ($_{i/p}HVR_{5\text{-}min}$) and decline ($_{i/p}HVR_{20\text{-}min}$) were derived in isocapnic and poikilocapnic (ie. without control of capnia) conditions.

Hypercapnicventilatory response (HCVR): The HCVR testing protocol was based on the protocol of Katayama et al[17].Ventilation and CO_2 fraction were analyzed using M'Vmax 229 (SensorMedics, Yorba-Linda, Ca, USA). HCVR sensitivity was determined as the slope of minute ventilation plotted against $P_{ET}CO_2$ and the $P_{ET}CO_2$ threshold of the ventilatory response was also determined.

Eupneic $P_{ET}CO_2$: Eupneic V_E and $P_{ET}CO_2$ were recorded during a 2-minute period of spontaneous rest breathing after adaptation to the device (mouthpiece). Steady state ventilation was ensured.

Transthoracic echocardiography (TTE) was recorded in normoxia at rest in normoxia, and after one hour of hypoxic exposure (F_iO_2 set to reach 80% S_pO_2).

Targeting S_pO_2 permitted to avoid the effect of inter-individual differences in arterial oxygenation on measured variables. Pulmonary arterial systolic pressure (PASP) determination was made as described previously by Dehnert et al [12]. Pulmonary vascular resistances (PVR) were calculated using Abbas equation[18]. Three subjects were excluded from the analysis due to insufficient Doppler profiles on the echocardiography during exercise in normoxia (n=21), and four in hypoxia (n=20).

Biological analyses: Blood samples were taken in the supine position, upon awakening, after both nights. Endothelin-1 and Big-endothelin were assessed by ELISA kits. Renin, aldosterone and vasopressin were performed by radio-immunoassays kits (details are available in e-table 5 in online repository).

Lung function and lung diffusion capacity for carbon monoxide and nitric oxide (T_LCO/NO) measurements were performed in a BodyBox 5500 (Medi-Soft, Dinant, Belgium). For T_LCO and T_LNO; procedures and normal values were those reported by Aguilaniu et al.[19], from which transfer coefficient (KCO), membrane conductance (D_m) and capillary volume (V_c) were derived.

The whole study was conducted in a laboratory environment. First, subjects came for the inclusion visit with a medical check-up (Visit 1). On a second occasion we measured isocapnic and poikilocapnic hypoxic ventilatory response (overall hypoxic exposure of 1h) and VO2 max in normoxia (visit 2). Visit 3 consisted in transthoracic echocardiography measurements (normoxia, then 1h hypoxic exposure), hypercapnic ventilatory response, and diffusion lung capacity measurement. Visit 4 and 5 were the normoxic and hypoxic nights respectively, with blood sample and urine collection, see above. This design allowed us to avoid any influence of chronic acclimatization.

Statistical analysis was carried out with NCSS software (NCSS, Utah, USA). Results were expressed as the mean ± SD. For continuous variables, comparisons between 'AMS-susceptible subjects' and 'control' groups were performed using either paired t test or Wilcoxon paired test, depending on normality. A value of $p<0{\cdot}05$ was considered to be statistically significant. Univariate conditional logistic regressions were made to determine odds ratio. Values were recoded in relation with the median value. Predictive parameters were considered to be statistically significant with $p<0{\cdot}05$ and inferior/superior limits not including 1. In order to test whether HAPE and HACE and/or AMS were different as regards to ventilatory and circulatory response, we did a specific analysis, excluding HAPE subjects and their paired controls.

Results

Subjects:

Physical characteristic and fitness: 12 subjects with typical and recurrent altitude illness i.e. severe AMS (Lake Louise Score=9·7±2·0) and HAPE (n=4) or HACE (n=1) and matched controls are presented in table 1. None of the subjects were on regular medication affecting the control of breathing system, particularly hypnotic drugs. One subject was on diuretic therapy for hypertension during altitude exposure and normoxic/hypoxic test sessions similarly.

Table 1: **Physical characteristics, spirometric data and physical fitness of AMS-susceptiblevs.control subjects**.

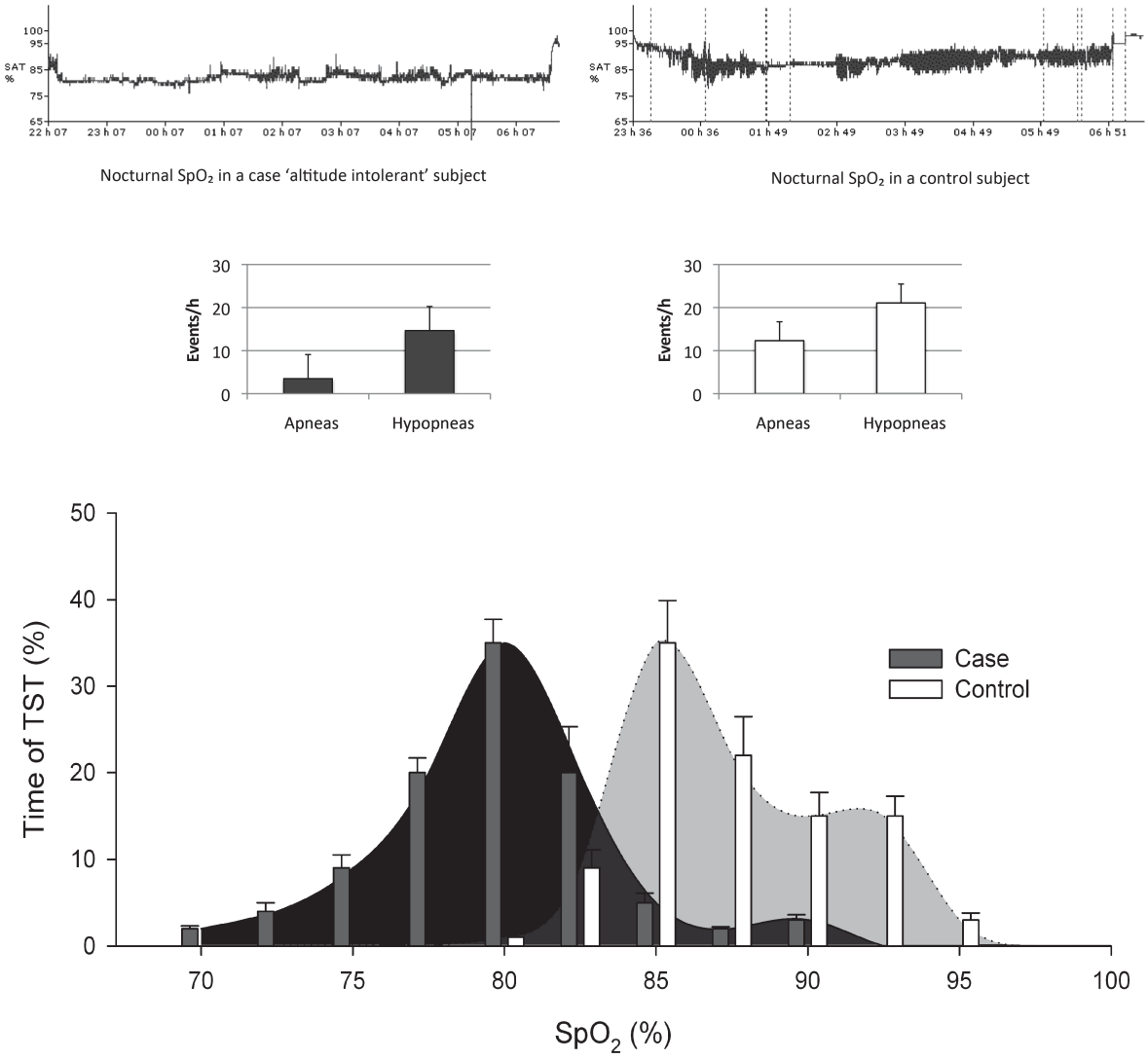
BMI : Body Mass Index, LLS : Lake Louise score of AMS symptoms (maximal = 12) . FVC: forced vital capacity. FEV_1: forced expiratory volume in 1 second.$VO_{2\ max}$: maximal oxygen consumption. *: p<0.05; ** : p<0.01 (see statistical analysis).

	Case subjects	**Control subjects**	**p value**
Age (years)	46.0 ± 12.6	46.5 ± 11.0	0.3
LLS	9.7 ± 2.0	0.2 ± 0.4	< 0.00001 **
Gender	10 M - 2 F	10 M - 2 F	
Body Mass Index (kg/m^2)	23.5 ± 2.2	22.3 ア 2.1	0.2
VO_2 max (ml/kg)	52 ± 15	58 ± 9	0.2
FVC (% predicted)	102 ± 47	110 ± 15	0.2
FEV_1 (% predicted)	99.7 ± 46	99.8 ± 9	0.4

Sleep, breathing and blood oxygenation.

Apart from one positional (obstructive) hypopneic subject (AHI=27/h), nocturnal ventilation was essentially normal in both groups during normoxia (mean AHI: 7±7 vs. 9±9 events/h, p=0·3, meanS_pO_2: 94±1 vs. 95±1, p=0.2, in altitude-intolerant and control subjects respectively). There was no difference in sleep architecture or sleep efficiency between groups. During sleep in hypoxic conditions, respiratory events increased with predominantly central events (64% and 74% of total events in altitude-intolerant and control subjects respectively). Unexpectedly, AMS-susceptible subjects had a significantly lower apnea-hypopnea index than controls (18·2±18·0 vs. 33·4±24·8 events/h, p=0·038) but significantly lower mean S_pO_2 and min S_pO_2 levels than controls (81·6±2·6 vs. 86·0±2·4%, p<0·01 and 73·6±3·0 vs. 78·0±2·6%, p<0·01, respectively). Time spent at low levels of S_pO_2 was higher in case subjects than in controls (Figure 1).

Fig 1: **Nocturnal blood oxygenation difference between AMS-susceptible (case) and control subjects in hypoxia**.



Top panels: Nocturnal SpO_2 in a representative AMS-susceptible (left) and tolerant (right) subject. Note the lower oscillations and mean SpO_2 in AMS-susceptible.

Middle panel: Mean AHI (apnea left panel, hypopnea: right panel) in AMS-susceptible (white bars) and controls (black bars).

Bottom panel: Mean distribution of nocturnal SpO_2 in AMS-susceptible (grey bars, black drawing) and tolerant (white bars, grey drawing) subjects.

Despite lower AHI, sleep efficiency was also lower in AMS-susceptible subjects compared with controls (83·5±9·2% vs. 90·0±6·0%, p=0·02) due to an increased intra-sleep arousal duration (44·9±31·1 vs. 70·4±45·1, p=0·03). Stage I (10·8±5·9% vs. 14·8±7·9% p<0·01) and micro-arousals associated with respiratory events (12·9±15·6 vs. 23·8±19·2 events/h) were nevertheless lower

in AMS-susceptible subjects. REM sleep was lower in controls than in case subjects (21·1±6·2 vs. 26·6±5·1% of total sleep time, p<0·01). See table 2. Details of sleep measurements are available in E-table 1 in online repository.

Table 2: **Sleep characteristics in hypoxia (F_iO_2=14·5%) in AMS-susceptible and control subjects**.

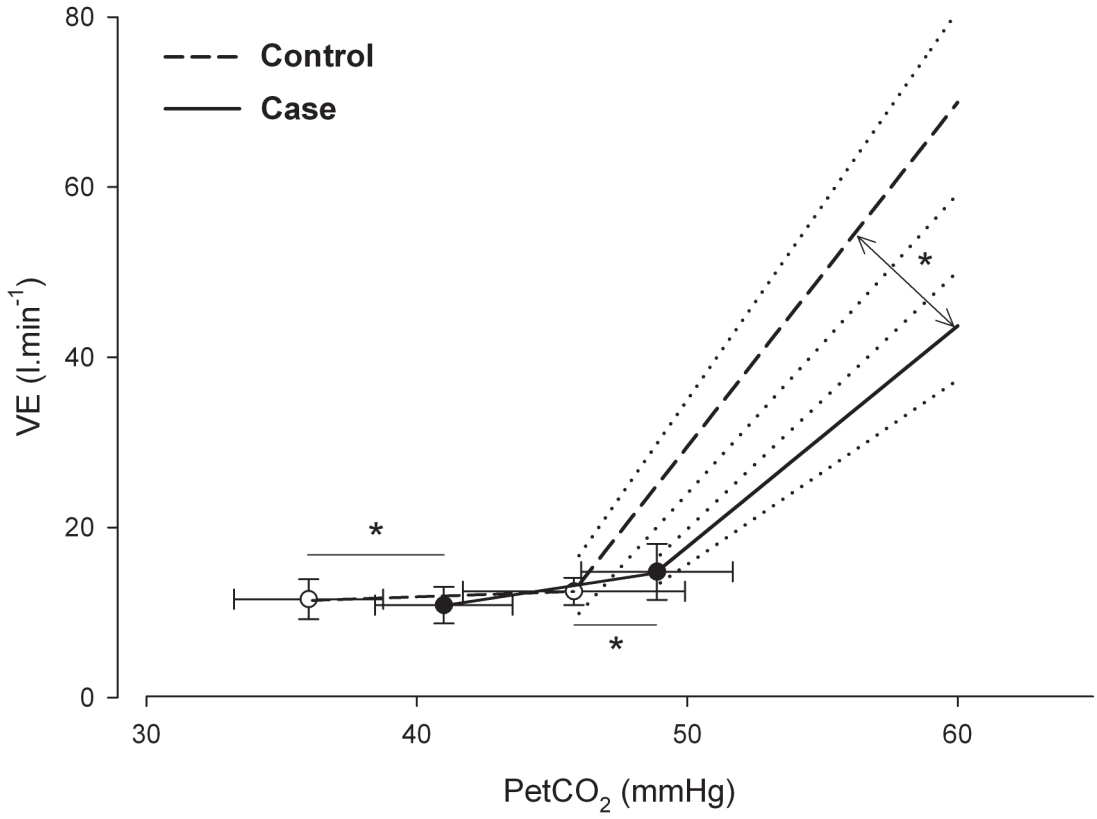
Note the reduction in sleep efficiency and shorter REM sleep in the more hypoxic 'AMS-susceptible' patients in comparison with controls (p<0·01).

	Case	Control	p value
Total Sleep Time (min)	354 + 65	394 ± 25	0.01 *
Sleepefficiency (%)	83.5 ± 9.2	90 ± 6	0.02 *
Stage I (% TST)	10.8 ± 5.9	14.8 ± 7.9	0.003 **
Stage II (% TST)	50.9 ± 9.2	45.1 ± 9.3	0.08
Stage III/IV (% TST)	17.3 ± 9	13.6 ± 6.1	0.16
REM sleep (% TST)	21.1 ± 6.2	26.6 ± 5.1	0.004 **
Micro arousal index (events/h)	31.3 ± 17.3	39.1 ± 15.9	0.1

Case subjects when compared with controls exhibited impaired central chemosensitivity with right shift of the response due to a lower slope (2·6±1·5 vs. 4·0±1·8 $l \cdot min^{-1} \cdot P_{ET}CO_2^{-1}$, p=0·02) and an increased $P_{ET}CO_2$ threshold (48·9±2·8 vs.

45·8±4 mmHg, p=0·04). Case subjects also had higher eupneic $P_{ET}CO_2$ (40·22±2·50 mmHg vs. 35·65±2·76 mmHg, p<0·0005) than controls (Figure 2).

Figure 2: **Schematic representation of differences in slope and threshold of the ventilatory response to CO2'**

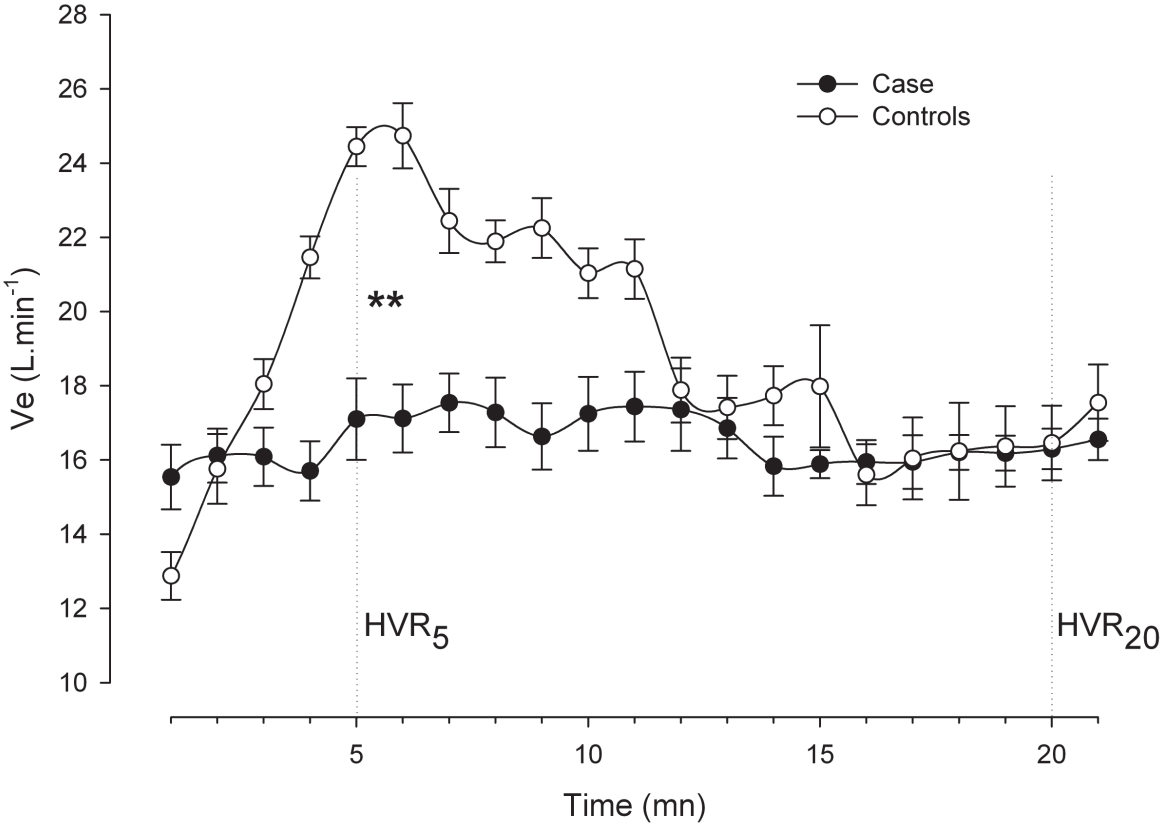


HCVR=hypercapnicventilatory response. $P_{ET}CO_2$=end tidal carbon dioxide pressure (mmHg).

Peripheral chemosensitivity assed by isocapnic hypoxic ventilatory response at 5-minute ($_{i}HVR_5$) was reduced in cases compared to control subjects (0·40±0·49 vs. 0·97±0·46 $l{\cdot}min^{-1}{\cdot}\%SpO_2^{-1}$, p<0·001), see figure 3. Hypoxic Ventilatory decline in isocapnic hypoxia was abolished in AMS-susceptible (0·40±0·49 at 5 min vs. 0·13±0·24 at 20 min, p=0·2) compared to control subjects (0·97±0·46 at 5 min vs. 0·40±0·43 $l{\cdot}min^{-1}{\cdot}\%SpO_2^{-1}$at 20 min, p<0·0001).

Poikilocapnicventilatory response at 5-minute ($_pHVR_5$: 0·34±0·43 vs. 0·21±0·16 mmHg·%SpO_2^{-1}, p=0·2), poikilocapnicventilatory decline ($_pHVR_{20}$: 0·40±0·43 vs. 0·13±0·24, p=0·2) and $_iHVR_{20}$ (and 0·58±0·45 vs. 0·34±0·52, p=0·1) were not significantly different.

Figure 3: **Mean of 'isocapnic' hypoxic ventilatory response in AMS-susceptible (black circles) and control (open circles) subjects**.



$HVR_{5/20}$=hypoxic ventilatory response at five and/or twenty minutes respectively.

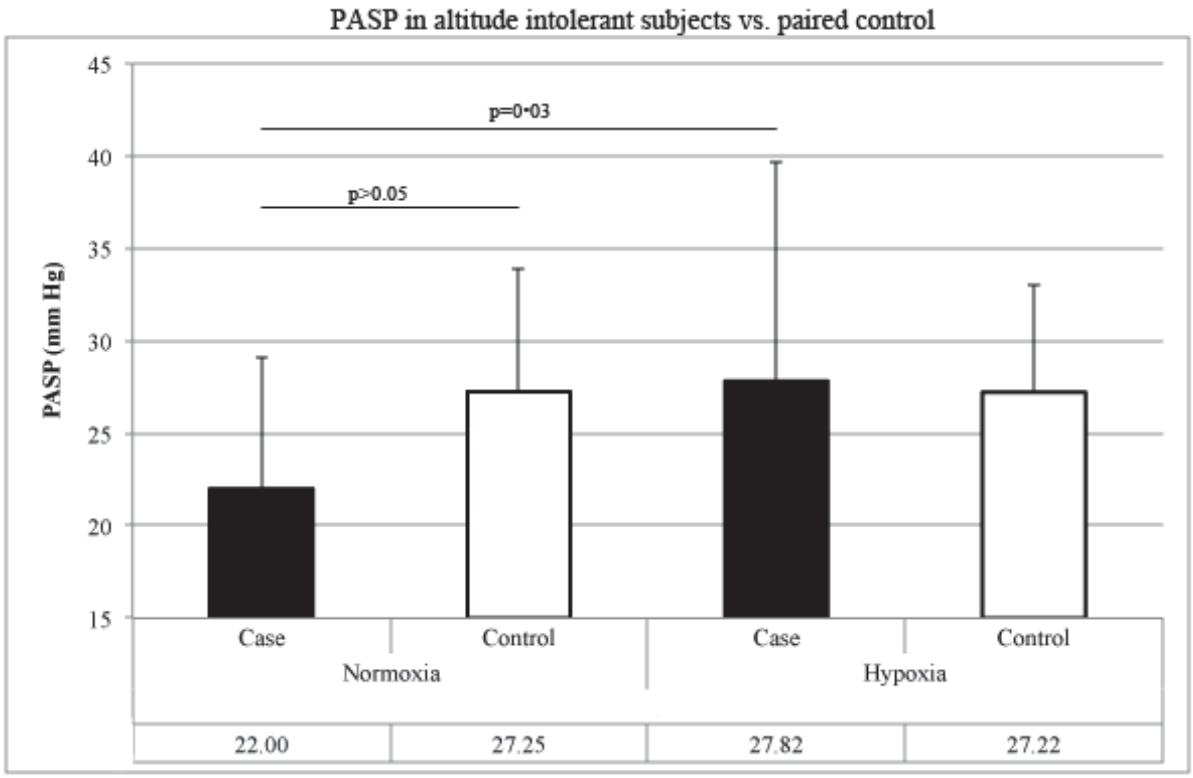
Among factors independently associated with high altitude susceptibility (hypoxic ventilatory response, capillary volume, change in pulmonary arterial pressure with hypoxia, left ventricular ejection fraction, central chemosensitivity), $_iHVR_5$ was the only significant parameter in univariate

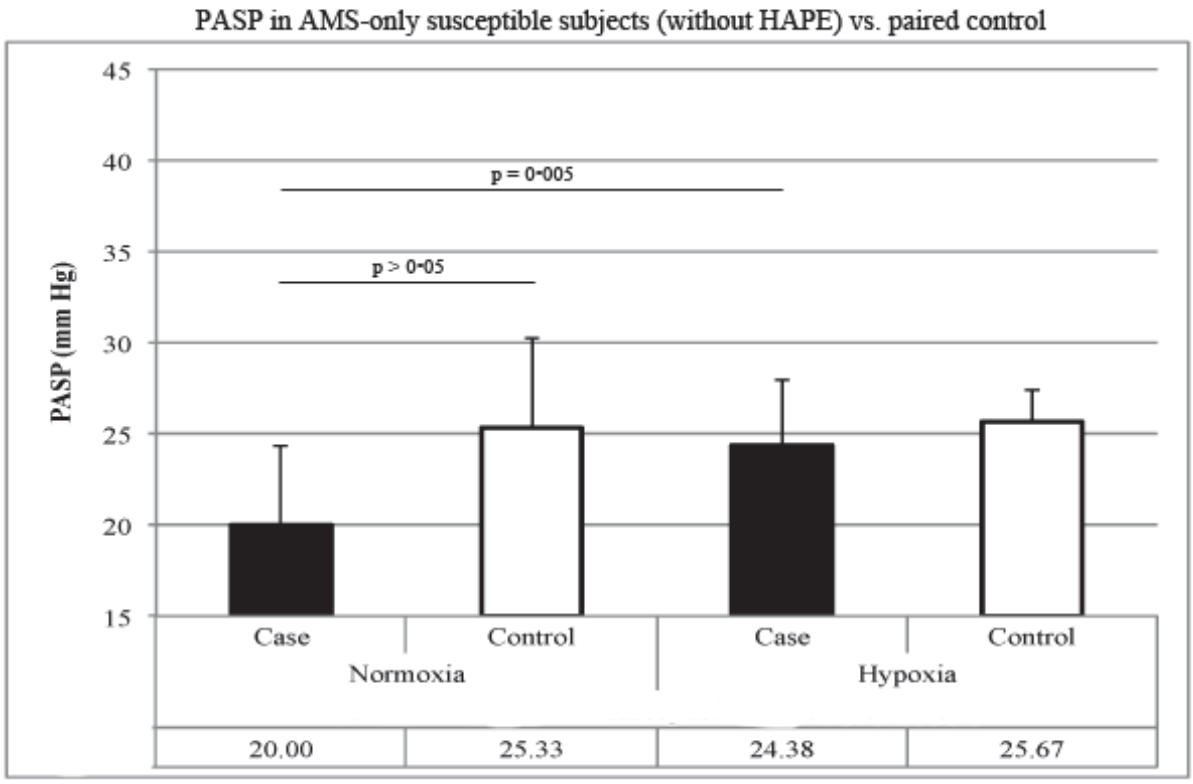
conditional logistic regression analysis, involved in AMS development, and working as a protective factor (low limit=0·016, high limit=0·999, and p<0·05). Above the median value of 0·58 $l.min^{-1}.\%SpO_2^{-1}$, an odds ratio for the occurrence of AMS of 0·125 was observed (p<0·05). All results of statistical analysis are available in E-table 4 in online repository.

Pulmonary vasoreactivity

When analyzing vascular reactivity to *hypoxia*, case subjects showed a significant increase in PASP in hypoxia versus normoxia (27·8±11·8 vs. 22·0±7·0 mmHg, p=0·03), which was not observed in controls (27·3±6·6 vs. 27·2±5·8 mmHg, p=0·47) see, figure 4. ΔPASP between hypoxia and normoxia was thus significantly higher in AMS-susceptible subjects, In 4 HAPE sensitive subjects PASP increase was: + 4, + 27, +10 and +8 mm Hg. In AMS sensitive (without HAPE) and non-sensitive subjects, mean ΔPASP were respectively +3.5 ± 2.8 mm Hg vs. +0.4 ± 4 mm Hg (p=0.09), table 4. Separate analysis of PASP between hypoxia and normoxia in AMS-sensitive with and without HAPE, showed a significant increase in both group, although less pronounced in AMS without HAPE, see figure 4. Full echocardiographic results are available in E-table 2 in online repository.

Figure 4: **PASP in normoxia and difference regarding hypoxia in AMS-susceptible and control subjects, with a distinct view of AMS-only (without HAPE) susceptible subjects vs. controls.**





PASP=pulmonary arterial systolic pressure.

Furthermore, differences in CO/NO diffusion characteristics were observed, see table 3. 'Case' i.e.-AMS-susceptible' subjects, had lower lung capillary volume, lower CO diffusion and lower transfer factor (KCO) than controls. Case subjects also had a higher T_LCO/NO ratio, which suggests the possibility of a vascular restriction.

Table 3: **CO-NO diffusion characteristics in 'AMS-susceptible' and control subjects**.

T_LCO: Transfer capacity for carbon monoxyde. D_LNO : Lung Transfer capacity for nitric oxide. KCO (T_LCO/VA) = Lung transfer coefficient. D_m=membrane diffusion capacity. V_c=pulmonary capillary blood volume.

	Case	**Control**	**p value**
T_LCO (% predicted)	90.1 ± 16.1	97.6 ± 20.7	0.045 *
KCO (% predicted)	79.4 ± 9.9	87.5 ± 8.9	0.02 *
T_LNO (% predicted)	102.0 ± 18.8	101.0 ± 21.4	0.3
Dm (% predicted)	101.8 ± 18.6	100 ± 18.6	0.3
Vc (% predicted)	86.2 ± 13.8	95.0 ± 22.8	0.02 *
T_LCO/NO	5.3 ± 0.2	4.9 ± 0.5	0.037 *

Specific analysis of AMS/HACE subjects, excluding HAPE subjects and their paired controls did not show any significant difference in delta PASP between hypoxic and normoxic exposure. The full analysis for comparison between AMS-

susceptible subjects vs. paired control and subjects who presented AMS/HACE without HAPE vs. paired controls is reported in table 4.

Table 4 :**Sub-analysis with exclusion of HAPE subjects**.

Left part of the table (AMS-susceptible vs. control subjects) refers to the entire group with severe AMS and possible signs of HAPE: hemorrhagic sputum, audible chest crackles and/or wheeze, positive chest X-ray after descent, n=4) vs. controls. Right part of the panel refers to the same analysis restricted to subjects with severe AMS without edema (AMS without edema vs. paired controls, n=8).

		AMS-susceptible (AMS – HAPE/HACE)	Control subjects	**p**	AMS without HAPE	Pairedcontrol subjects	**p**
	Number of subjects	12	12		8	8	
Chemosen-sitivity	$_{i}HVR_5$	0·4 ± 0·5	1·0 ± 0·5	0·0006	0·3 ± 0·4	1·0 ± 0·4	0·003
	Eupneic $P_{ET}CO_2$	40·2 ± 2·5	35·7 ± 2·8	0·0003	39·9 + 1·2	35·6 ± 2·7	0·006
	HCVR slope	2·6 ± 1·5	4·1 ± 1·8	0·02	2·9 ± 1·5	3·3 ± 1·1	**0·3**
	HCVR Threshold	48·9 ± 2·8	45·8 ± 4·1	0·04	49·5 ± 3·0	45·5 ± 4·9	**0·062**
Lung diffusingcapacity	T_LNO	102 ± 18·8	101 ± 21·4	0·3	99·5 ± 12·1	114·2 ± 10·9	**0·04**
	T_LCO	90·1 ± 16·1	97·6 ± 20·7	0·045	87·2 ± 8·6	108·3 ± 9·2	0·002
	Dm	101·8 ± 18·6	100 ± 18·6	0·3	99·2 ± 11·8	113·8 ± 10·6	**0·03**
	Vc	86·2 ± 13·8	95 ± 22·8	0·02	85·3 ± 7·1	103·2 ± 9·1	0·003
	T_LCO/NO	5·3 ± 0·2	4·9 ± 0·5	0·037	5·3 ± 0·2	5·0 ± 0·2	0·04
Sleep (normobaric hypoxia)	Mean nocturnal SpO_2	81·6 ± 2·6	86·0 ± 2·4	0·005	81·9 ± 2·9	84·9 ± 2·7	0·044
	AHI	18·2 ± 18·1	33·4 ± 18·0	0·038	17·5 ± 19·9	34·3 ± 22·4	0·047

Pulmonary circulation (normoxia)	PVR	1·40 ± 0·01	1·20 ± 0·01	0·008	1·4 ± 0·2	1·3 ± 0·1	**0·089**
	PASP	22·0 ± 7·0	27·3 ± 6·6	0·2	20·0 ± 4·4	25·3 ± 4·9	0·2
	Capillary volume	86·2 ± 13·8	95·0 ± 22·8	0·02	85·3 ± 7·7	97·3 ± 18·0	0·008
	Membrane conductance	101·8 ± 18·6	100·0 ± 18·6	0·3	99·7 ± 12·9	107·7 ± 19·3	0·004
Pulmonary circulation (hypoxia)	PASP Hypoxia	26·8 ± 11·8	25·7 ± 6·0	0·5	24·4 ± 3·6	25·7 ± 1·8	0·2
	ΔPASPNx-Hx	6·4 ± 7·2	0·67 ± 4·24	0·02	3·5 ± 2·8	0·4 ± 4·0	**0·09**

Pulmonary vaso-active biomarkers and fluid retention

Plasma endothelin level was markedly increased in altitude-intolerant subjects versus controls, both after the night in normoxia (6·4±1·8 vs. 3·6±1·0 fmol/ml, p=0.02) and after the hypoxic night (7·1±1·9 vs. 3·7±1·1 fmol/ml, p=0·02). Case subjects had a significantly higher increase in BigET with the normoxic night than controls (0·89±0·14 vs. 1·03±0·29 fmol/mL, p=0·04). There was no difference in the morning plasma vasopressin levels between groups in normoxia (3·8±1·4 vs. 4·5±1·8 pg/mL, p=0·12) and a lower level in cases compared to control subjects (3·0±2·4 vs. 4·3±2·5 pg/mL, p=0·04) in hypoxia. Case subjects had significantly higher plasmatic bicarbonate ions than controls (27·1±1·7 vs. 25·4±2·6 mmol/L, p=0·02) owing to reduced ventilation in hypoxia, which was not found after the normoxic night (25·6±2·5 vs. 25·3±1·7 mmol/L, p=0·2). No difference was found between groups in renin and aldosterone levels after both normoxic and hypoxic nights.

Discussion

The present findings demonstrate that a high mean level of S_pO_2 during sleep at high altitude is beneficial for altitude tolerance. A high chemosensitivity to hypoxia allows a higher P_aO_2 during sleep and this occurs in spite of significant periodic breathing, and $_iHVR_5$, an index of peripheral hypoxic

chemoresponsiveness, represents a high predictive factor for high-altitude tolerance in our study. AMS-susceptible subjects were thus exposed to more severe hypoxic conditions during sleep. Hyperventilation with subsequent better-preserved oxygenation does seem to protect against AMS in spite of more severe central apnoeas (i.e. with a greater AHI).

Periodic breathing during sleep increases with altitude[20], but its physiological impact on altitude tolerance is debated. Unlike the hypothesis suggesting that periodic breathing precipitates[11] or is unrelated with[21] AMS, our results suggest that a high level of PB is associated with an overall increase in nocturnal blood oxygen saturation and with better altitude tolerance. Experimental evidence had been previously reported by Hackett et al. who showed that almitrine led to a simultaneous increase in S_pO_2 during sleep at altitudes well as an increase in periodic breathing[22]. This phenomenon was correlated with the highly increased hypoxic ventilator response with almitrine. To our knowledge, our study is the first that brings direct arguments in favor of this hypothesis in subjects with and without severe AMS. Previous studies performed at very high altitude tend to confirm that the higher the AHI (presumably due to hypocapnia), the higher oxygen saturation achieved[20, 23], owing to hyperventilation. Incidentally, one subject presented with obstructive hypopneic events and snoring but his mean nocturnal saturation was not lower than the rest of the group (positional-OSA subject's mean S_pO_2: 81% vs. 81·58±2·68%).

In the present study, hypoxic peripheral chemosensitivity, i.e. $_iHVR_5$, seems to be a highly predictive factor of altitude tolerance. Nonetheless, using HVR as an AMS predictive factor remains controversial[24]. As suggested by Roach et al.[5], studies where *'S_aO_2 after hypoxic exposure'* was the criteria used to predict altitude tolerance led to coherent results (i.e. the lower the S_aO_2, the higher the severity of altitude intolerance). However, when ventilatory response to hypoxia was directly studied, this led to a less clear pattern, partly due to hypocapnia[25]

and to the time course of the response that associates ventilatory stimulation and decline[6]. Our HVR test followed Lake Louise recommendations[16] to separate these two parts of the response and differences in $_{i}HVR_5$ cannot be attributed to baseline conditions of $P_{ET}CO_2$[26]. We feel that such an index of purely hypoxic chemoresponsivness is of particular importance as being of greater predictive value for altitude tolerance (and intolerance) than any other independent physiological factor tested (i.e. ventilatory decline, Delta-PASP between hypoxia and normoxia and PVR in hypoxia (hypoxic pulmonary vasoreactivity), endothelin level, and/or central CO_2chemosensitivity). In our study, the risk to develop high-altitude illness was decreased of 80% (corresponding to OR=0·125) when $_{i}HVR_5$ was higher than the median value of 0·58 $l.min^{-1}.\%S_pO_2^{-1}$.

An enhanced CO_2chemosensitivity was also observed in control subjects and represents another factor affecting the control of breathing. Because of a steeper HCVR slope, prevailing nocturnal $P_{ET}CO_2$ could reached the apneic threshold faster, inducing more frequent apneas and facilitating nocturnal periodic breathing, as previously suggested by Dempsey et al[27]. This factor thus does not seem to play an essential role in high altitude illness susceptibility, since overall, more frequent apneas/hypopneas are observed in control subjects, and this does not entirely rule out the beneficial effect of hyperventilation in comparison with AMS-susceptible subjects.

Another important finding of our study is that pulmonary circulation was different between altitude-intolerant subjects and controls. A higher increase of PASP in response to hypoxia was observed in AMS-susceptible subjects[12]. Although the response was lower than previously reported, it is important to note that this is the first study about altitude intolerance in which PASP is investigated with a targeted S_pO_2 level in subjects, instead of iso-altitude or iso-FiO_2 as made in previous studies[12, 28]. The authors believe that this provides an interesting approach to hypoxic pulmonary vasoreactivity per se,

independently of the level of oxygen desaturation, which is known to be aggravated in AMS-susceptible subjects, and especially in HAPE-susceptible subjects[5]. Additional arguments stem from the reduced capillary volume and diffusion capacity observed in AMS-susceptible subjects. Previous functional studies have shown that the limitation in increasing TCO during altitude exposure was common to AMS-susceptible subjects[7]. In our study, diffusion defects of limited amplitude were observed in AMS-susceptible subjects in normoxia at rest at a distance of real altitude exposure (several weeks and/or months after AMS and possible HAPE), and combined NO/CO diffusion were in favor of a vascular involvement.

After the hypoxic night, AMS-susceptible subjects had a higher plasmatic ET-1 level than controls. This difference may be linked to an altered vasoconstrictive tone in AMS-susceptible subjects. As opposed to expected results,[8] vasopressin level was lower in AMS-susceptible than in control subjects, which would tend to compensate for an increased renal excretion of bicarbonates and diuresis.

The authors acknowledge limitations in their study. Combining several types of high-altitude illnesses is clinically relevant since severe AMS can subsequently lead to HAPE and HACE. However, the relationship between HAPE pathophysiology and the current results should be considered cautiously. Careful examination of our data (table 4) evidenced similar characteristics of chemical control of breathing and breathing during sleep whether the analysis was restricted to severe AMS without pulmonary edema (n=8) or included the whole group : severe AMS with HAPE in 4 (n=12). Although the increase in PASP in response to hypoxia is a key feature in HAPE[12] subjects with *severe AMS without overt signs of HAPE* still increased their PASP (p=0·005) after a 1h acute exposure to hypoxia in the present study. This may be indicative of an increased pulmonary vasoreactivity to hypoxia in AMS susceptible individuals and/or an identical vascular response to hypoxic stimulation (iso-S_pO_2) through a reduced capillary bed as suggested by the reduced T_LCO/NO. However, in susceptible

individuals, the functional differences observed in normoxia (Vc, T_LCO/NO) or the slightly greater pressure responses to hypoxia are to compare with a much larger difference in hypoxic chemoresponsiveness.

The protective nature of PB on AMS symptoms (e.g. the following day) has found some support in the efficacy of acetazolamide, almitrine and theophyllin. These drugs are known to improve AMS[29]. Detailed efficacy of the drug on PB has been reported in a placebo controlled study[30], with, however, different effects on baseline S_pO_2 (improved with acetazolamide but unchanged with theophylline). Further studies should investigate the ability of acetazolamide to improve AMS symptoms and PB in subjects whose ${}_iHVR_5$ is below our 'threshold' of 0·58 $l.min^{-1}.\%S_pO_2^{-1}$. Overall, the association between high hypoxic chemosensitivity and high mean nocturnal S_pO_2 (despite periodic breathing) appears to be the key protective mechanisms against high-altitude illness.

Conflict of interest statement:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements:
The authors are grateful to the DRCI CHU de Grenoble (PHRC Régional 2007 'ALT'), Conseil scientifiqueAGIRadom and Région Rhône-Alpes for financial support, Dr B Tollenaere, D Jean, and A Favre Juvin for helpful discussions, N Arnol for help in statistical analysis, M Mendelson (Toronto, Canada) for help in rereading, and subjects for their participation in this study.

Author contributions:

Literature search: H.N., B.W., O.C., R.T. JL. P. and P.L.

Study design: B.W., R.T., O.C., J.L.P., H.N and PL

Data collection: H.N, B.W, C.S

Data analysis: H.N, B.W, C.S

Data interpretation: H.N., B.W., C.S., D.M., J.R., O.C., R.T. JL. P. and P.L.

Figures: H.N. and R.T

Writing: H.N, B.W., D.M., R.T. JL. P. and P.L.

References

1. Basnyat B, Cumbo TA, Edelman R. Acute medical problems in the Himalayas outside the setting of altitude sickness. *High Alt Med Biol* 2000: 1(3): 167-174.

2. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, Roach R, Yip R, Houston C, Moore LG, Pearce P. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993: 118(8): 587-592.

3. Burtscher M, Flatz M, Faulhaber M. Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO2 values during short-term exposure to hypoxia. *High Alt Med Biol* 2004: 5(3): 335-340.

4. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001: 345(2): 107-114.

5. Roach RC, Greene ER, Schoene RB, Hackett PH. Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1998: 69(12): 1182-1185.

6. Moore LG, Harrison GL, McCullough RE, McCullough RG, Micco AJ, Tucker A, Weil JV, Reeves JT. Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J Appl Physiol* 1986: 60(4): 1407-1412.

7. Ge RL, Matsuzawa Y, Takeoka M, Kubo K, Sekiguchi M, Kobayashi T. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest* 1997: 111(1): 58-64.

8. Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D, Riboni K, Hinghofer-Szalkay H, Roach RC. Early fluid retention and severe acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2005: 98(2): 591-597.

9. Bailey DM, Bartsch P, Knauth M, Baumgartner RW. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cell Mol Life Sci* 2009: 66(22): 3583-3594.

10. Hohenhaus E, Paul A, McCullough RE, Kucherer H, Bartsch P. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1995: 8(11): 1825-1833.

11. Eichenberger U, Weiss E, Riemann D, Oelz O, Bartsch P. Nocturnal periodic breathing and the development of acute high altitude illness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996: 154(6 Pt 1): 1748-1754.

12. Dehnert C, Grunig E, Mereles D, von Lennep N, Bartsch P. Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude. *Eur Respir J* 2005: 25(3): 545-551.

13. Modesti PA, Vanni S, Morabito M, Modesti A, Marchetta M, Gamberi T, Sofi F, Savia G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Role of endothelin-1 in exposure to

high altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) study. *Circulation* 2006: 114(13): 1410-1416.

14. Wilkins MR, Aldashev A, Morrell NW. Nitric oxide, phosphodiesterase inhibition, and adaptation to hypoxic conditions. *Lancet* 2002: 359(9317): 1539-1540.

15. Maxwell DL, Cover D, Hughes JM. Effect of respiratory apparatus on timing and depth of breathing in man. *Respir Physiol* 1985: 61(2): 255-264.

16. Powell FL. Lake Louise consensus methods for measuring the hypoxic ventilatory response. *Adv Exp Med Biol* 2006: 588: 271-276.

17. Katayama K, Sato Y, Ishida K, Mori S, Miyamura M. The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998: 78(3): 189-194.

18. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003: 41(6): 1021-1027.

19. Aguilaniu B, Maitre J, Glenet S, Gegout-Petit A, Guenard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J* 2008: 31(5): 1091-1097.

20. Bloch KE, Latshang TD, Turk AJ, Hess T, Hefti U, Merz TM, Bosch MM, Barthelmes D, Hefti JP, Maggiorini M, Schoch OD. Nocturnal periodic breathing during acclimatization at very high altitude at Mount Muztagh Ata (7,546 m). *Am J Respir Crit Care Med* 2010: 182(4): 562-568.

21. Erba P, Anastasi S, Senn O, Maggiorirni M, Bloch KE. Acute mountain sickness is related to nocturnal hypoxemia but not to hypoventilation. *Eur Respir J* 2004: 24(2): 303-308.

22. Hackett PH, Roach RC, Harrison GL, Schoene RB, Mills WJ, Jr. Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude. Almitrine versus acetazolamide. *Am Rev Respir Dis* 1987: 135(4): 896-898.

23. Masuyama S, Kohchiyama S, Shinozaki T, Okita S, Kunitomo F, Tojima H, Kimura H, Kuriyama T, Honda Y. Periodic breathing at high altitude and ventilatory responses to O2 and CO2. *Jpn J Physiol* 1989: 39(4): 523-535.

24. Moore LG, Brodeur P, Chumbe O, D'Brot J, Hofmeister S, Monge C. Maternal hypoxic ventilatory response, ventilation, and infant birth weight at 4,300 m. *J Appl Physiol* 1986: 60(4): 1401-1406.

25. Burtscher M, Szubski C, Faulhaber M. Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude. *Sleep Breath* 2008: 12(2): 103-108.

26. Duffin J. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol* 2007: 584(Pt 1): 285-293.

27. Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, Chenuel B, Xie A, Nakayama H, Skatrud JB. The ventilatory responsiveness to CO(2) below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol* 2004: 560(Pt 1): 1-11.

28. Bartsch P, Mairbaurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 2005: 98(3): 1101-1110.

29. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2007: 102(4): 1313-1322.

30. Fischer R, Lang SM, Leitl M, Thiere M, Steiner U, Huber RM. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *Eur Respir J* 2004: 23(1): 47-52.

Travail Expérimental

Le Protocole ‘HYPEX’

Comme nous l'avons vu, le protocole ALT a permis de mettre en évidence, pour la première fois, le rôle clef de la chémosensibilité à l'hypoxie dans la prédiction et le développement des phénomènes d'intolérance à l'altitude, en comparaison des autres facteurs potentiellement impliqués dans ces pathologies. En agissant directement sur l'oxygénation artérielle, à l'éveil comme au cours du sommeil, l'importance de la chémosensibilité vient confirmer la qualité de l'indicateur « S_pO_2 ». En effet, comme décrit précédemment (Roach et al., 1998, Burtscher et al., 2004), les sujets présentant des signes d'intolérance à l'altitude montrent une désaturation exagérée à une altitude donnée, supérieure à 2500m, d'environ 4%. En repartant de ce constat, aujourd'hui largement accepté par la communauté scientifique, toute amélioration de l'oxygénation artérielle en altitude pourrait permettre de prévenir voire traiter les pathologies liées à l'altitude.

Dans ce but, différentes thérapeutiques sont déjà régulièrement employées telles que l'acétazolamide ou encore le caisson hyperbare. Cependant, le caisson hyperbare est un outil lourd (plus de 5kg) et encombrant ne convenant qu'aux ascensions type expéditions. L'acétazolamide, très utilisée sous la forme de Diamox ® présente des effets secondaires et ne semble pas efficace dans toutes les situations puisqu'elle ne fait que retarder les effets négatifs de l'altitude sans favoriser l'acclimatation. Le traitement idéal de l'intolérance à l'altitude reste un arrêt de la progression ascensionnelle voire une redescente de quelques centaines de mètres si cela est possible, en attendant que les symptômes disparaissent.

L'utilisation d'une résistance expiratoire dans le but d'améliorer l'oxygénation artérielle en altitude est étudiée depuis environs 1985, mais sans réel succès depuis. L'étude de Tannheimer et al mettant en avant l'efficacité de la technique de respiration lèvres pincées chez un sujet atteint d'œdème pulmonaire de haute altitude a relancé l'intérêt pour ces méthodes (Tannheimer et al., 2009). Même si ces situations sont bien connues dans les pathologies telles que la BPCO, les mécanismes sous-jacents et les effets réels sur les sujets sains restent peu étudiés. Dans l'optique d'une meilleure compréhension des effets physiologiques de l'ajout de résistances expiratoires chez des sujets sains soumis à un environnement hypoxique, nous avons mis en place le protocole HYPEX.

3. HYPEX

Amélioration de l'oxygénation artérielle : utilisation de résistances expiratoires

a. Méthodes

Ce travail a été réalisé dans le cadre du protocole « HYPEX : Oxygénation artérielle en hypoxie : effet de l'ajout d'une résistance expiratoire», dont le Promoteur est la société AGIRadom.

Les références de l'étude sont les suivantes

N° enregistrement AFSSAPS : 2010-A01075-34, Référence CPP : 10-AGIR-2, Titre court : HYPEX

Les dates d'avis favorable du CPP sont le 10/12/2010, l'avis favorable de l'AFSAPS le 29/12/2010, et autorisation d'inclure à cette date.

L'essai a été déclaré au Clinical Trials Register sous le numéro

Population étudiée

Seize sujets volontaires ont participé à cette étude, après avoir lu la note d'information détaillée et donné leur consentement éclairé par écrit, selon les 'bonnes pratiques' de la recherche clinique.

Les sujets ont été recrutés par appel à volontaire via internet sur les sites suivants: le Syndicat National des Guides Haute Montagne (SNGM), la Fédération Française de Montagne et d'Escalade (FFME). http://www.skitour.fr. http://www.info-montagne.com. le Club Alpin Français. Nous avons aussi imprimé des affiches destinées à la maison de la montagne et l'école de kinésithérapie de Grenoble. Les sujets devaient avoir été en altitude avec ou sans MAM préalablement et pratiquer régulièrement des activités d'alpinisme ou de ski de randonnée. Lorsqu'ils avaient présenté un MAM, un questionnaire spécifique rétrospectif a été présenté pour

évaluer sa sévérité. La plupart des sujets présentaient au moins en une occasion un tableau évoquant un MAM modéré à sévère. L'idée de se déplacer à Grenoble pour tester un dispositif d'aide à l'oxygénation artérielle a sélectionné, parmi les sujets intéressés, ceux ayant des raisons antérieures de s'informer sur les conditions d'amélioration de la tolérance en altitude. Bien que ceci ait pu constituer un biais de sélection, ceci n'est nullement en cause dans l'efficacité du dispositif par lui-même.

L'effectif envisagé était de 20 sujets (10 avec une tolérance à l'altitude et 10 ayant présenté des signes antérieurs de maladaptation). L'effectif de 10 sujets a été calculé à partir de l'étude de Launay et al. (Launay et al., 2004) ayant étudié l'effet d'une PEP sur les 'symptômes de MAM', un effectif de 10 sujets permettant de montrer une amélioration significative des symptômes lorsqu'une PEP est appliquée. L'inclusion de volontaires sensibles à l'altitude et d'autres n'ayant jamais montré de symptômes ne semble pas poser interférer avec une analyse commune. En effet, les études précédentes n'ont montré de différence entre les deux population que dans les cas où la pathologie était déjà déclarée (Schoene et al., 1985, Larson, 1985). Dans notre cas, l'exposition à l'hypoxie aigue est de trop courte durée pour pouvoir induire des symptômes d'intolérance à l'altitude.

Tous les sujets inclus dans cette étude ont répondu aux critères suivants :

- Hommes de plus de 18ans, les femmes étant exclues en raison des variations de leur réponse ventilatoire selon le cycle d'activité génitale comme un biais potentiel sur la réponse à la PEP en situation hypoxique.
- non-fumeurs
- Personne pratiquant une activité physique régulière (supérieure à 4 heures par semaine)
- ayant donné par écrit leur consentement libre et éclairé.

Ont été exclus de l'étude, tous les sujets présentant :

- des pathologies respiratoires, cardio-vasculaires, métaboliques, neuromusculaires pouvant interférer avec l'oxygénation artérielle en presence d'une pression positive continue.
- Les sujets alcooliques en raison de la possibilité de modifications vasculaires pulmonaires dans les syndromes hépato-pulmonaires (référence) compliquant

les cirrhoses, mais parfois les stéatoses hépatiques. De même les sujets obèses (BMI > 0 kg/m2) ou diabétiques ont été exclus.

- Egalement, selon les dispositions de la loi Huriet, les sujets mineurs (même s'ils étaient pratiquants aguerris) et, bien-sûr, mais ceci ne s'est pas produit, les sujets majeurs sous tutelle ou curatelle
- Personne participant à une autre étude de recherche clinique, ou en période d'exclusion.

Protocole expérimental

Les volontaires ont tout d'abord été interrogé et examiné un des investigateurs (BW) médecin investigateur coordonnateur de l'étude pour le dépistage de pathologies interférant avec la tolérance à l'altitude. Un investigateur établissait leur expérience en montagne (liste de courses, altitude maximale atteinte), l'existence potentielle de maladaptations à l'altitude ainsi que leur sévérité. En l'absence de contre-indication à leur participation, l'étude proprement dite pouvait suivre.

Après installation des différentes mesures (voire ci-dessous), les sujets étaient placés en hypoxie normobarique (F_iO_2=0.12) simulant une altitude d'environ 4400m, à l'aide d'un Altitrainer ® (SMTEC, Switzerland) fonctionnant par ajout d'azote à l'air ambiant délivré aux sujets, de façon contrôlée, par l'investigateur.

Figure 45 : photo de l'Altitrainer ® utilisé pour créer un environnement hypoxique.

Après une période de stabilisation de la ventilation de 3 minutes en normoxie, puis 20 minutes en hypoxie, différentes conditions de résistances expiratoires ont été appliquées dans un ordre aléatoire au repos puis à l'exercice :

- PEP 0 cmH_2O (le dispositif est placé sur la ligne expiratoire est une valve ‘seuil’ : le sujet expire à travers une valve seuil très faiblement résistive, le dispositif étant réglé pour que l’ouverture de la valve s’opère dès que la pression expiratoire devient sus-athmosphérique).
- PEP 5 cm H_2O : le sujet inspire sur une ligne inspiratoire normale, mais expire sur une valve expiratoire ‘seuil’ réglée à 5 cm H_2O de pression (positive : au dessus de la pression athmosphérique).Ce dispositif assure un effort expiratoire supérieur à 5 cm H_2O, et la pression intra-thoracique effectivment réalisée sera mesurée au moyen d’un ballonnet oesophagien (cf ci dessous) .

Figure 46 : modèle d'Ambu PEEP ® utilisé dans notre protocole.

- PEP 10 cm H_2O : le sujet expire sur une valve expiratoire 'seuil' réglée à 10 cm H_2O , et, là encoré, l'inspiration est libre et le pression expiratoire est au mínimum de 10 cm H_2O, et mesurée directement par ballonnet oesophagien. - 'Cible ventilatoire' est une situation où un feedback est donné au sujet sur le niveau de ventilation souhaité ('ventilez plus amplement' ou ventilez moins amplement, plus vite ou moins vite) de façon à reproduire la VE mesuré en PEP-10, sans résistance additionnelle. L'objectif est de pouvoir comparer l'oxygénation obtenue par pression positive par comparaison avec la situation en pression ambiante sans modification de la ventilation.
- Respiration lèvres pincées. Cette manœuvre a été utilisée spontanément par les sujets BPCO pour (pense-t-on) contrecarrer les effets de la pression positive intra-thoracique de fin d'expiration (PEEP intrinsèque). Cette manœuvre, facile à réaliser, constitue une source de pression positive à l'ouverture des voies aériennes. L'avantage est bien sûr d'être à la disposition de tous les montagnards au prix d'un très court apprentissage et tous les sujets ont été capables de réaliser la manœuvre.

Chaque condition était répliquée (appliquée à deux reprises) dans un ordre aléatoire au sein de l'ensemble des 6 conditions possibles, au repos et à l'exercice.

Le protocole dans son ensemble durait environs 120 minutes d'exposition hypoxique hors mise en place du setting expérimental.

Mesures réalisées

Saturation artérielle en oxygène

Afin d'effectuer une analyse précise du paramètre principal de cette étude (et prenant en compte le fait que les saturomètres du marché perdent en précision lorsque la S_pO_2 s'abaisse en-dessous de 80%), nous avons utilisé comme référence un oxymètre Nonin ® combiné a un système d'enregistrement Bluenight® (Voiron, France) permettant des mesures à une fréquence de 40 Hz. L'efficacité de ce système a été éprouvée au cours du protocole d'exposition à l'hypoxie intermittente nocturne (voire chapitre 1). L'utilisation de ce système a été couplée avec une mesure de S_pO_2 réalisée à l'aide d'un saturomètre Omeda®.

Figure 47 : oxymètre de pouls BlueNight ®. Permet un enregistrement continu de la $S_{p2}O$

Mesure du pattern ventilatoire et des gaz de la ventilation

Au cours de l'étude les sujets ventilent au travers d'un masque facial relié à un pneumotachographe constitué d'un anémomètre à fil chaud (non sensible aux variations de pressions de part et d'autre du fil) calibré. Le pneumotachographe était monté en série avec une valve T Hans-Rudolph définissant une ligne inspiratoire et expiratoire sur laquelleétait montée la valve. Une partie de l'air expiré était échantilloné au moyen d'un capillaire séchant (Permapure®) relié à des cellules rapides d'analyse d'oxygène et de CO2 (Sensormedics Vmax 229, Yorba Linda California). La ventilation a été mesurée en continu. Etaient enregistrés : la fréquence respiratoire (f_R), le débit ventilatoire ou ventilation externe (V_E), le volume courant (V_T), la saturation artérielle en oxygène (S_pO_2), la pression partielle en CO_2 en fin d'expiration courante ($P_{ET}CO_2$), la fraction inspirée d'oxygène et de CO_2 (F_iO_2, F_iCO_2), le temps inspiratoire (T_I) et temps expiratoire (T_E).

Les enregistrements en respiration lèvres pincées ont été adaptés, et notamment, la mesure du temps expiratoire en situation de respiration lèvres pincées : la RLP induit

un flux d'air expiré particulièrement directif, et naturellement orienté vers le bas. Ainsi, l'air expiré va d'abord percuter les parois du masque avant de sortir par la valve en passant au travers de l'anémomètre à fil chaud. La mesure de ce paramètre en est donc faussée. Afin de s'affranchir de cet artéfact, les résultats de $T_E$obtenus par l'intermédiaire du Vmax ont été comparés avec ceux obtenus par les capteurs de pressions placés sur le masque et associés aux sondes œsophagiennes et gastriques. Il ressort que, excepté en RLP, tous les paramètres sont mesurés correctement par le Vmax et l'anémomètre à fil chaud. La valeur du T_E en situation de RLP délivrée par le Vmax semble aberrante puisque non augmentée par rapport aux autres conditions. Pour l'analyse générale, elle sera remplacée par la valeur mesurée au niveau des capteurs de pression.

Tableau 11 : mesures comparesé de la mesure du Vmax et celle effectuée par le Capteur de pression.

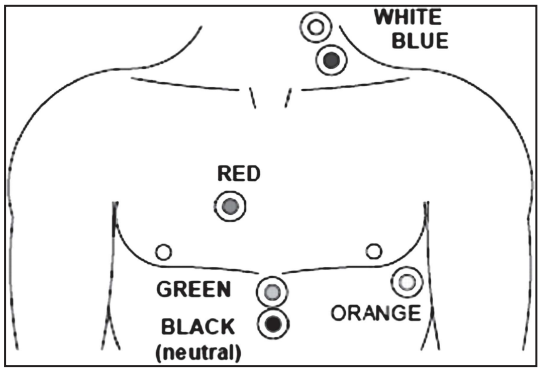
Condition	Te_{Vmax} (s)	$Te_{Pression}$ (s)	p value
PEP-0	3.56 ± 1.41	3.38 ± 0.84	0.7
PEP-5	3.58 ± 1.66	3.72 ± 1.27	0.8
PEP-10	4.01 ± 1.59	4.39 ± 1.35	0.5
Cible	3.47 ± 1.46	3.53 ± 1.72	0.9
RLP	4.02 ± 1.74	8.06 ± 4.66	< 0.01

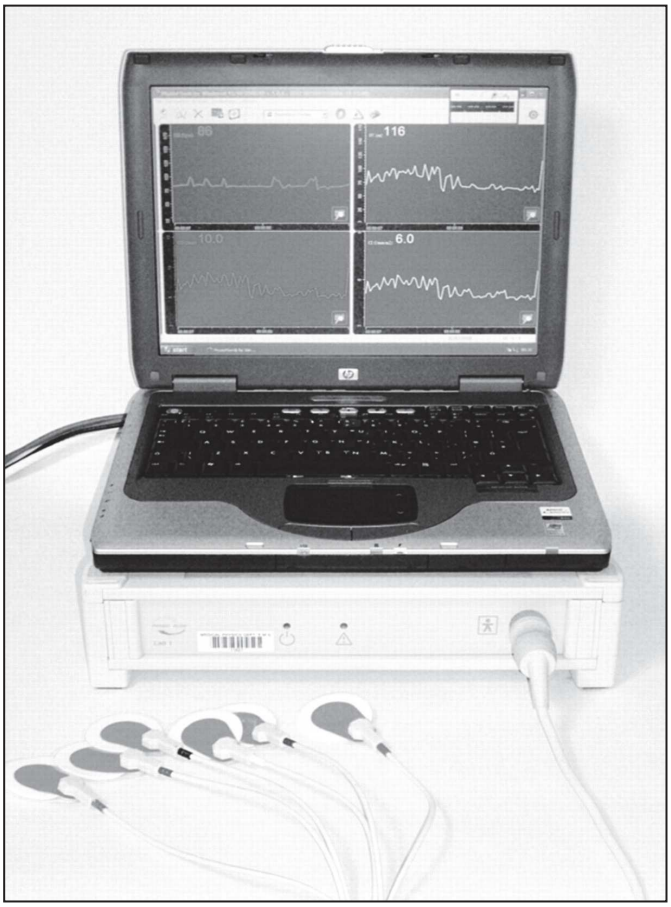
Mesure non-invasive du débit cardiaque

Au cours de cette étude, nous avons utilisé la technologie PhysioFlow ® fonctionnant par analyse morphologique du signal d'impédance cardiaque (SM-ICGTM). Le fonctionnement du PhysioFlow® est basé sur le principe selon lequel les variations de l'impédance vers des courant alternatifs de haute fréquence (75 kHz) et de basse intensité (1.8 mA) au travers du thorax au cours de la systole induisent une onde dont dont on peut déduire le volume d'éjection ventriculaire (Charloux A, ERJAP 2000). Le débit cardiaque est ensuite calculé en multipliant ce volume d'éjection par la

surface corporelle et la fréquence cardiaque (déterminée par l'intervalle R-R dérivée de l'analyse ECG) (Charloux A, ERJAP 2000). Comparativement à l'approche classique Sramek-Bernstein (REF), le PhysioFlow ® ne nécessite pas l'estimation de l'impédence thoracique basale. De plus, la position des électrodes n'a pas besoin d'être extrêmement précise pour avoir des mesures exploitables et justes. (Kemps JAP 2008).
Mise en place, figure 48 :
Après avoir nettoyé la peau, deux paires d'électrodes (FS50 Skintact, Innsbruck, Austria) étaient positionnées à la base de cou, du côté gauche et le long de l'os xiphoïde afin de recevoir et transmettre le courant électrique. Deux électrodes étiaent également mises en place sur la poitrine pour le signal ECG. La procédure d'autocalibration était lancée après une période d'au moins 5 minutes durant laquelle les sujets étaient immobiles. Le volume d'éjection systolique ainsi que le débit et l'index cardiaque étaient enregistrés battements par battements.

Figure 48 : placement des électrodes du PhysioFlow. Tracé des données.





Pression pulmonaire et travail des muscles respiratoires

Deux sondes, œsophagienne et gastrique, ont été mises en place par voie nasale chez chaque sujet en début d'expérimentation. Afin de minimiser l'inconfort nasal nous avons utilisé de la Xylocaïne ®, un anesthésique local légère des cornets et fosses nasales, lors de la mise en place. La sonde introduite par voie nasale est déglutie, puis placée dans l'estomac et l'eosophage respectivement. Le ballonnet est légèrement gonflé (1 cc) selon la courbe pression volume des ballonnets pour optimiser la transmission. Leur position est contrôlée par le tracé des pressions (pression négative inspiratoire pour le ballonnet oesophagien, pression positive pour le ballonnet gastrique). La pression résultant de l'action des muscles respiratoires sur les compartiments thoraciques et abdominaux ont été mesurés par ces ballonnets œsophagiens et gastriques. Il s'agit du dispositif habituellement utilisé pour l'enregistrement des pressions œsophagienne (Pes) (reflet de la pression pleurale) et gastrique (Pga) (reflet de la pression abdominale (Pab) et du travail respiratoire des muscles abdominaux) (Hayot et al. 2004).

Les différentes variables mesurées, à l'inspiration et lors de l'expiration, sont :

- Pes Intégrée : Pression oesophagienne intégrée au temps inspiratoire ou expiratoire. Reflet du travail inspiratoire ou expiratoire global.
- Pdi Intégrée : Pression transdiaphragmatique intégrée au temps inspiratoire ou expiratoire. Calculée selon l'équation Pdi=Pga-Pes. Cette variable est le reflet du travail inspiratoire diaphragmatique
- Pga Intégrée : Pression gastrique intégrée au temps inspiratoire ou expiratoire. Reflet du travail expiratoire des muscles abdominaux
- Pes de fin d'expiration : Représente la pression pleurale de fin d'expiration, et ainsi le volume pulmonaire opérationnel
- Pes Max-min à l'expiration : représente l'amplitude de la variation de pression pleurale au cours de l'expiration.
- Pes Maximale : pression œsophagienne maximale
- Pdi Maximale : pression transdiaphragmatique maximale
- Pga Maximale : pression gastrique maximale
- La pression oesophagienne 'médiane' au cours de l'expiration (calculée comme l'intégrale de la pression rapportée à l'unité de temps expiratoire)
- La pression gastrique 'médiane' expiratoire (là encore pression intégrée rapportée à l'unité de temps expiratoire).

Afin d'obtenir des valeurs fiables, nous avons choisi de faire l'analyse des cycles respiratoires de la dernière minute de chaque phase, après avoir montré qu'il n'existe pas de différence significative des paramètres ventilatoires et de saturation en fonction de la période d'analyse (dernière 1 minute ou dernières 30 secondes de chaque phase de 3 min).

Saturation tissulaire périphérique en oxygène

La spectroscopie proche infrarouge (NIRS) a été utilisée afin de mesurer l'effet de la PEP et de la RLP sur la saturation tissulaire en oxygène au niveau du quadriceps. Ce paramètre ne sera pas développé ici puisque les résultats ne sont pas disponibles actuellement.

Mesure de la pression artérielle :

Une prise de tension manuelle était effectuée lors de la dernière minute de chaque phase de 3 minutes, durant l'ensemble du protocole.

Evaluation subjective de l'inconfort général et de l'effort respiratoire induit par les différentes conditions

Après explication préalable du fonctionnement de l'Echelle Visuelle Analogique aux sujets, l'EVA a été utilisée afin d'évaluer ces deux paramètres. Au cours de la dernière minute de chaque phase, les sujets répondaient, à l'aide de l'EVA aux deux questions suivantes :

- « Comment vous sentez vous sur le plan du bien-être ? 0, tout va bien, comme avant le début du test ; 10, ça ne va pas du tout, vous souhaitez arrêter »
- « Comment vous sentez-vous sur le plan de l'effort respiratoire ? 0, aucun effort ; 10, effort insoutenable »

EFR et Capacité de diffusion pulmonaire au repos, en normoxie.

Des tests d'exploration fonctionnelle respiratoire (spirométrie, mesure de la diffusion du monoxyde de carbone et du monoxyde d'azote (DLCO/NO)) ont été réalisés afin de déterminer la capacité pulmonaire de nos sujets ainsi que leur volume capillaire et conductance membranaire au niveau alvéolo-capillaire. Ces mesures ont été réalisées afin de pouvoir étudier l'incidence de différents paramètres physiologiques de la

diffusion pulmonaire (conductance membranaire, volume capillaire et volume alvéolaire) sur les effets de l'utilisation d'une résistance expiratoire sur la saturation artérielle en oxygène. Comme au cours du protocole « ALT », les mesures de fonction pulmonaire et de capacité de diffusion pulmonaire ont été réalisées sur BodyBox 5500 (Medi-Soft, Dinant, Belgium). Pour la DLCO/NO, la procédure et les valeurs normales utilisées ont été celles proposes par Aguilaniu et al. (Aguilaniu et al., 2008). Les mesures de coefficient de transfert du CO, de conductance membranaire et de volume capillaire pulmonaire en sont dérivées.

La figure 49 représente un sujet au cours de la phase de repos du protocole HYPEX.

Déroulement de l'expérimentation

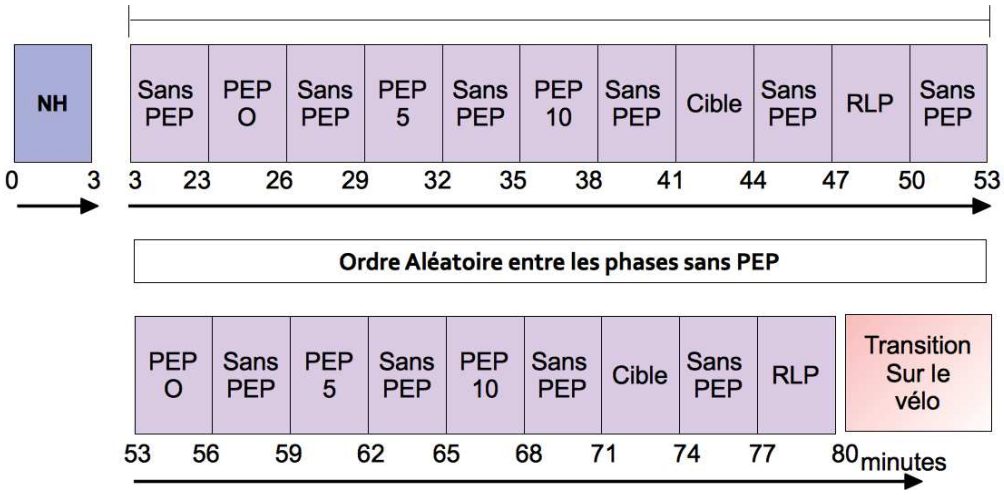
Le repos

Après mise en place et calibration des différents appareils, les sujets étaient

installés dans une position semi-allongée sur une table de consultation.
La figure 51 représente le déroulement de l'étude. La mesure débute par une première phase de 3 minutes en normoxie afin d'évaluer les constantes de base du sujet. Suivent 20 minutes d'exposition à l'hypoxie permettant de stabiliser les paramètres de ventilation et de S_pO_2 (phase de déclin ventilatoire, Powell FL 2006). En effet, vingt minutes en situation de repos (sujet en décubitus avec légère flexion du tronc) sont nécessaires pour évaluer la réponse poïkilocapnique et permettre une stabilisation de la ventilation (Powell, 2006). Le reste de l'étude se déroule en hypoxie normobare (F_iO_2=12%).

Chacune des phases qui suivent durent trois minutes et sont distribuées dans un ordre aléatoire : les phases à différents niveaux de PEP (0, 5, 10 cmH_2O) ainsi que la cible ventilatoire (il était demandé au sujet suivre une cible ventilatoire calibrée au niveau moyen de VE spontanément atteint par le sujet en phase PEP-10) et la respiration lèvre pincée. La cible ventilatoire a pour objectif d'être comparée avec les valeurs de PEP 10 afin de pouvoir investiguer plus précisément la possibilité que les effets de la PEP 10 sur la S_pO_2 soient liés à une augmentation du niveau de ventilation. Afin d'éviter une interaction entre les différentes modalités, les phases sont séparées par une phase de 3 min de « ventilation libre » (phase sans la présence du dispositif de la PEP ou de quelque autre résistance expiratoire). Cette séquence est répétée deux fois, soit 80 minutes en tout. Ces 2 séquences composées de différentes conditions expérimentales (PEP-0, 5 et 10, Cible et RLP) entrecoupées de phase sans PEP seront par la suite appelées « repos 1 » et « repos 2 ».

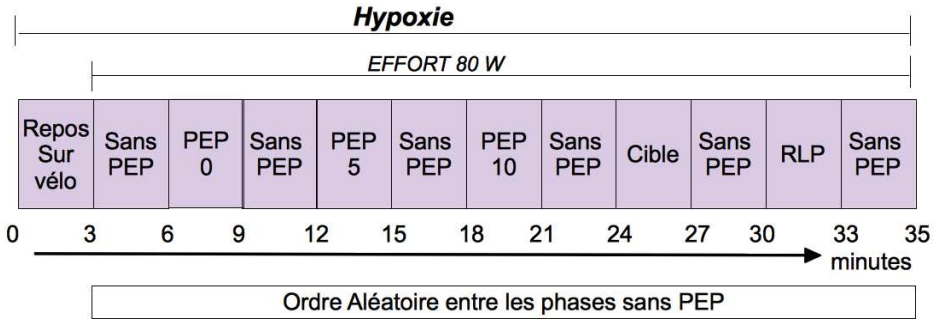
Figure 51: schématisation du protocole au repos.



L'exercice sur cycloergomètre.

Après transition progressive sur le vélo, suivi de la TA, recalibration de la NIRS et du PhysioFlow, vérification de la pression des sondes oesophagiennes et gastrique ainsi que de l'absence de fuite au niveau du masque, une séquence identique à celle de la situation de repos est réalisée à l'exercice (80W, afin d'être relativement proche en termes de sollicitation cardiorespiratoire d'un effort de marche en altitude).

Figure 52 : schématisation du protocole à l'exercice



légende:

NH : Normoxie

Sans PEP : « Ventilation libre ». Le sujet ventile dans le masque sans l'ajout du dispositif de pression expiratoire positive.

PEP: pression expiratoire positive

PEP 5. PEP 10: correspond aux niveaux de pression de 5 et 10 cmH_2O.

PEP 0 : le sujet respire à travers l'ambu PEP mais sans résistance expiratoire.

Cible VE de PEP 10: cible ventilatoire équivalente à une ventilation spontanée chez le sujet équipé d'une résistance expiratoire de 10 cmH_2O.

RLP: respiration lèvres pincées (sans ambu PEP).

Pour la PEP nous utilisons un Ambu PEP 10 valve, connecté à la sortie de la valve T. La résistance est modulée à l'aide d'une échelle graduée agissant sur un ressort (figure 10).

Analyse statistique des paramètres mesurés

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel NCSS ®. L'effet de la PEP-0 vs. phase de ventilation libre en hypoxie (effet placébo) a été évalué, à l'aide de t test pour séries appariées ou de test de Wilcoxon pour séries appariées, selon la normalité des données. Une valeur de $p<0.05$ était considérée comme statistiquement significative. L'effet comparé des différentes conditions par rapport à la PEP-0 a été évalué par analyses de variance à mesures répétées dès lors qu'au moins 3 des cinq paramètres suivaient une distribution normale. En cas de variance significative, une comparaison post-hoc à l'aide d'un test PLSD de Fischer a été réalisée afin d'étudier spécifiquement l'impact des différentes conditions sur la variable étudiée.

b. Résultats

a) Population étudiée

Au cours de cette étude, nous avons inclus seize sujets sains de sexe masculin, répondant aux critères d'inclusion évoqués précédemment. Les données anthropométriques sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12: Caractéristiques de la population étudiée

Variable	**Valeur (± SD)**
Nombre	16
Age (années)	38.1 ± 11.5
IMC (Kg/m^2)	22.1 ± 1.8
CVF (% de la prédite)	110.4 ± 11.4
Dm (% de la prédite)	96.8 ± 16.1
Vc (% de la prédite)	83.3 ± 15.2
VA (% de la prédite)	109.4 ± 24.4
VEMS (% de la prédite)	109.3 ± 11.9

Quatre sujets n'ont pas été en mesure d'effectuer le protocole jusqu'au bout et se sont arrêtés pendant la phase d'exercice (6 phases réalisée à l'exercice) dont un n'a fait que la phase de repos. Les causes de cet abandon sont une fatigue intense, associée à une chute de la tension artérielle. Le passage de la position semi-allongée à la phase de pédalage, bien qu'effectué en douceur a parfois posé ce problème. Au total, tous les sujets ont effectué au moins l'intégralité des phases de repos.

b) Résistance expiratoire, effet du dispositif expérimental et effet sham (PEP-0).

L'effet de la PEP-sham ainsi que toute modification induite, *per se,* par le dispositif expérimental correspond, dans notre étude, aux variations observées lors de

l'utilisation de la PEP calibrée à 0 cm H_2O (PEP-0). Ces modifications sont évaluées en regard de la situation de ventilation libre en hypoxie. Nous utiliserons le terme « PEP-0 » pour évoquer cette situation dans la suite de cette étude. L'effet du « dispositif » semble possible car même après calibration à 0 cm H_2O, la sensation d'ouverture de la valve seuil se fait ressentir à l'expiration. L'effet sham serait, lui, lié à l'impact cognitivo-comportemental de l'ajout d'un dispositif externe.

Sur la saturation artérielle en oxygène :

La S_pO_2, paramètre principal de ce protocole expérimental, l'administration d'une résistance sham au repos n'a montré aucune différence significative avec la phase de ventilation libre (76.1 ± 5.75% vs. 77.9 ± 6.9% p=0.12).

Sur la ventilation et le pattern respiratoire :

Le V_E a diminué de façon significative lors de l'utilisation de la PEP-0 vs. ventilation libre (8.97 ± 2.26 l/min vs. 11.27 ± 2.37 l/min, p<0.01). L'analyse du pattern ventilatoire a montré que le V_T tend à augmenter avec PEP-0 (0.83 ± 0.34 l vs. 0.93 ± 0.34 l, en ventilation libre et PEP-0 respectivement, p=0.06) tandis que la fréquence respiratoire diminue de façon significative (11.41 ± 3.82 vs. 15.36 ± 4.9 cycle/min, p<0.01). La $P_{ET}CO_2$ diminue de façon significative avec la PEP 0 par rapport à la condition de ventilation libre (35.70 ± 3.46 vs. 37.19 ± 3.05 mmHg p=0.02). Le temps inspiratoire tant à augmenter lors de l'application d'une résistance nulle (2.50 ± 1.00 s vs. 2.12 ± 1.04 s p=0.07). Cependant, la mise en place de la PEP0 a induit une augmentation significative du temps expiratoire (2.53 ± 1.35s vs. 3.56 ± 1.41s, p=0.01). On remarque ainsi un allongement de la durée des cycles respiratoires lors de la mise en place du dispositif, sans résistance réelle appliquée (PEP-0). Aucune modification significative de la consommation d'oxygène n'a été observée entre ces deux conditions (PEP0 vs. ventilation libre : 0.36 ± 0.2 L/min vs 0.35 ± 0.19 L/min p=0.98).

Sur le fonctionnement cardiaque :

Le dispositif expérimental (PEP-0) a induit une diminution significative du débit cardiaque (Q_C) et de l'index cardiaque (IC). La fréquence cardiaque tend également à diminuer. Cependant, aucun effet n'a été observé sur le volume d'éjection systolique (VES), tableau 13.

Tableau 13 : effets de la PEP-0 sur le fonctionnement cardiaque.

	Ventilation libre	PEP-0	p value
f_C ($.min^{-1}$)	68.94 ± 8.59	65.93 ± 9.42	0.05
IC ($l.min^{-1}.m^{-2}$)	2.59 ± 0.79	2.39 ± 0.55	0.03
Q_C ($l.min^{-1}$)	4.88 ± 1.48	4.50 ± 1.06	0.03
VES (ml)	70.84 ± 20.00	69.15 ± 17.51	0.17

Sur le travail respiratoire :

L'effet du dispositif expérimental se traduit par une tendance à l'augmentation significative du travail global expiratoire (p=0.057). L'activité abdominale est accrue significativement par rapport à la phase de ventilation libre. Aucune modification n'est induite par la PEP-0en phase inspiratoire.

Tableau 14 : effets de la PEP-0 sur le dispositif respiratoire

		Ventilation libre	PEP-0	pvalue
Inspi	Pes Int	3.97 ± 3.81	4.13 ± 3.04	0.4
	Pdi Int	26.16 ± 14.31	25.70 ± 19.58	0.4
Expi	Pes Int	2.84 ± 3.07	5.18 ± 4.58	0.057
	Pga Int	24.05 ± 14.69	33.88 ± 14.10	0.0012

Sur la pression oesophagienne de fin d'expiration :

L'application de la PEP-0 montre une augmentation significative de la pression œsophagienne de fin d'expiration par rapport à une condition de ventilation libre, (suggérant ainsi une pression positive de fin d'expiration associée au dispositif). Le mesure dans laquelle ceci est associée à une augmentation du volume pulmonaire opérationnel reste spéculatif (non mesuré).

Tableau 15 : effets de la PEP-0 sur la pression pleurale de fin d'expiration.

	Ventilation libre	PEP-0	P-value
Pes fin d'expiration	1.96 ± 1.97	3.51 ± 1.69	0.02

Au total, la condition de référence PEP-0 (PEP sham) semble être une condition valide de "ligne de base" pour l'étude de l'effet des pressions 5 et 10 cm H_2O. Elle se comporte comme une résistance additionnelle de faible importance, entraînant une modification du mode ventilatoire (baisse de la ventilation externe, allongement du temps expiratoire, augmentation du volume courant et du temps inspiratoire), associée à une baisse du débit cardiaque et une élévation de la pression positive expiratoire aboutissant à une possible augmentation de la pression de diffusion de l'oxygène et, au total, une S_pO_2 non modifiée par rapport à la situation 'Ventilation libre' malgré la diminution du VE.

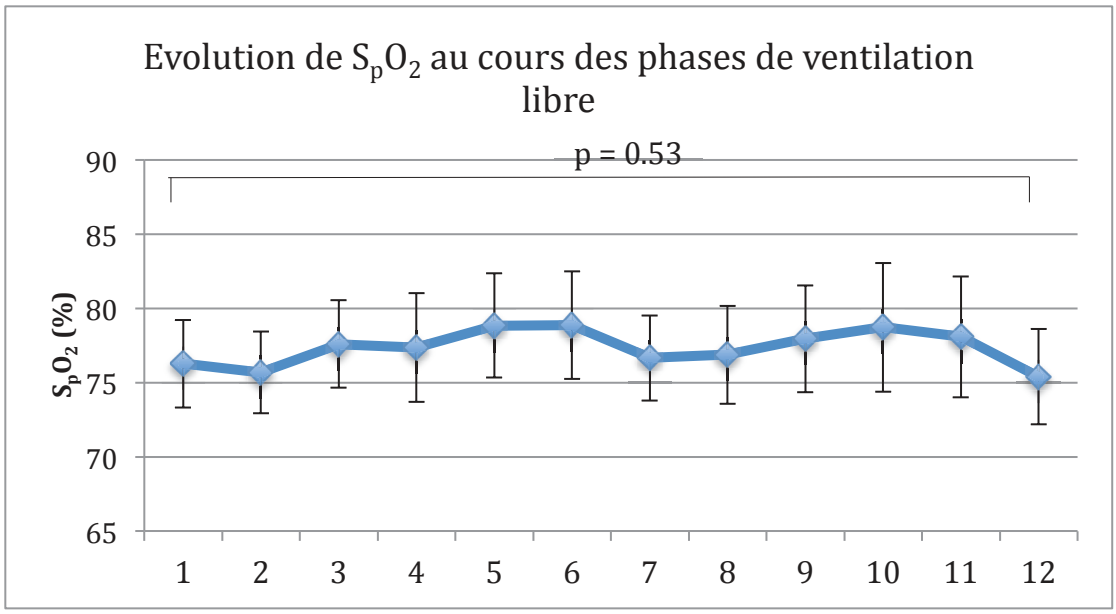
Dans la suite de l'analyse, l'effet des pressions sera, "par défaut" analysé par comparaison à la condition PEP0.

c) Analyse de la S_pO_2.

Evolution au cours des phases "sans PEP".

Les variations de S_pO_2 au cours des différentes phases sont présentées à la Figure xxx Aucune dérive (variation systématique de S_pO_2 fonction du temps) liée au déroulement de l'exposition à l'hypoxie n'apparait pour les phases "sans PEP" (ANOVA pour mesures répétées : p=0.53): Ainsi, l'effet de la durée d'exposition à l'hypoxie ne semble pas influer sur nos résultats.

Figure 52 : évolution des moyennes de la S_pO_2 au cours des phases "sans PEP" en hypoxie. Aucune modification significative de la ventilation entre les différentes phase de R au cours du protocole n'apparaît.



S_pO_2 repos 1 vs. repos 2.

De façon similaire, pour chaque condition testée (ventilation libre, PEP à, 5 et 10 cm H_2O, et respiration lèvres pincées) les sujets ont été exposées à deux reprises aux conditions expérimentales durant les enregistrements de repos. Ces phases sont qualifiées par repos 1 et 2. Aucune différence significative de S_pO_2 n'a été observée entre les phases « repos 1 » et « repos 2 », cf tableau 16. L'absence de différence nous permet de regrouper les valeurs recueillies lors des deux sessions applications de chaque condition (ventilation libre, PEP-0, 5, 10, RLP) réalisées dans un ordre aléatoire, et avec un intervalle inter-condition qui a été un retour à un niveau stable de S_pO_2 (cf supra). L'ensemble des résultats de la partie « repos » de cette étude correspond donc à la moyenne des phases repos 1 et repos 2 pour chacune des conditions expérimentales. Ce choix a été fait afin de limiter au maximum la

probabilité d'un biais du à la durée de l'exposition à l'hypoxie, et de l'ordre des différentes conditions : PEP-0, -5, -10, Cible, RLP.

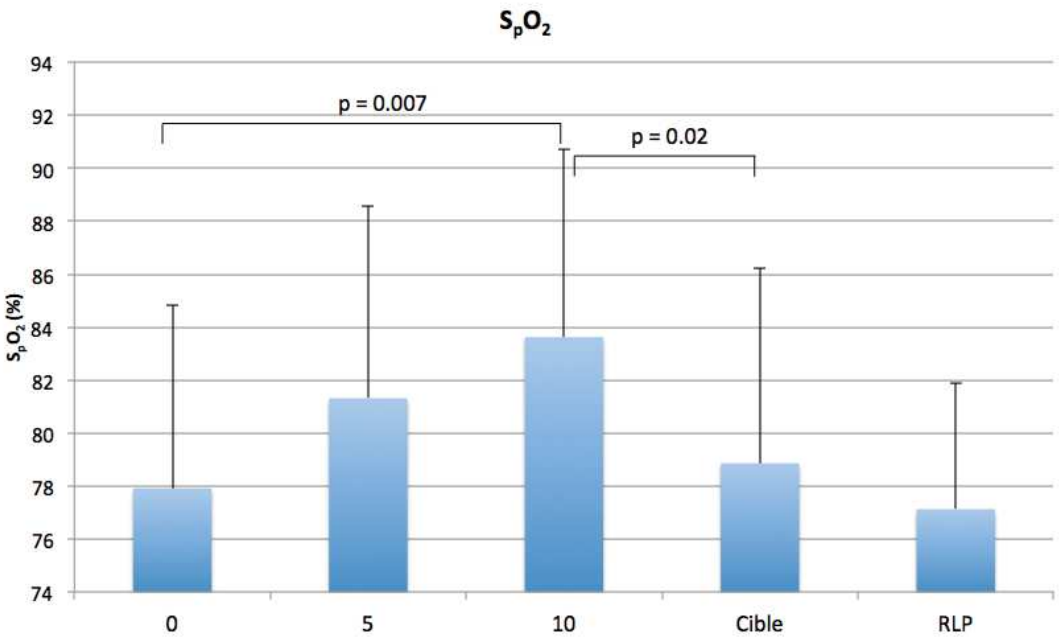
Tableau 16 : comparaison des valeurs de S_pO_2 au cours des deux phases de repos.

Condition	Repos 1	Repos 2	p value
PEP 0 (% S_pO_2)	77.8 ± 6.3	77.9 ± 8.1	0.9
PEP 5	80.6 ± 6.7	82.1 ± 9.8	0.49
PEP 10	82.3 ± 7.2	84.9 ± 8.6	0.18
Cible	78.1 ± 6.8	79.6 ± 9.7	0.48
RLP	77.5 ± 4.5	72.9 ± 6.8	0.66

Effets de l'ajout d'une résistance expiratoire sur la saturation artérielle en oxygène.

Ce résultat constitue le résultat principal de l'étude. L'effet de la pression appliquée sur l'oxygénation artérielle est représenté sur la figure 53.

Figure 53: effets sur la S_pO_2 des différents niveaux de PEP.



La PEP-10 a été l'unique condition permettant une **augmentation significative de la S_pO_2** vs. PEP-0 (83.6 ± 7% vs. 77.9 ± 6.9% p=0.007). Par contre la différence observée lors de l'ajout d'une résistance expiratoire calibrée à 5 cm H_20 (83.6 ± 7% vs. 81.3 ± 7.2% n'est pas significative (p=0.1). De même, si l'on compare l'effet de la PEP-0 vs. RLP il n'y a pas de différence significative (83.6 ± 7% vs. 74.7 ± 10.9% p=0.13).

Lors de la phase de 'cible' ventilatoire (ajustée à la valeur de VE mesuré avec la PEP-10), la S_pO_2 était significativement plus basse que durant la phase de PEP-10 (Cible et PEP-10, respectivement : 78.8 ± 7.3% vs. 83.6 ± 7% p=0.02).

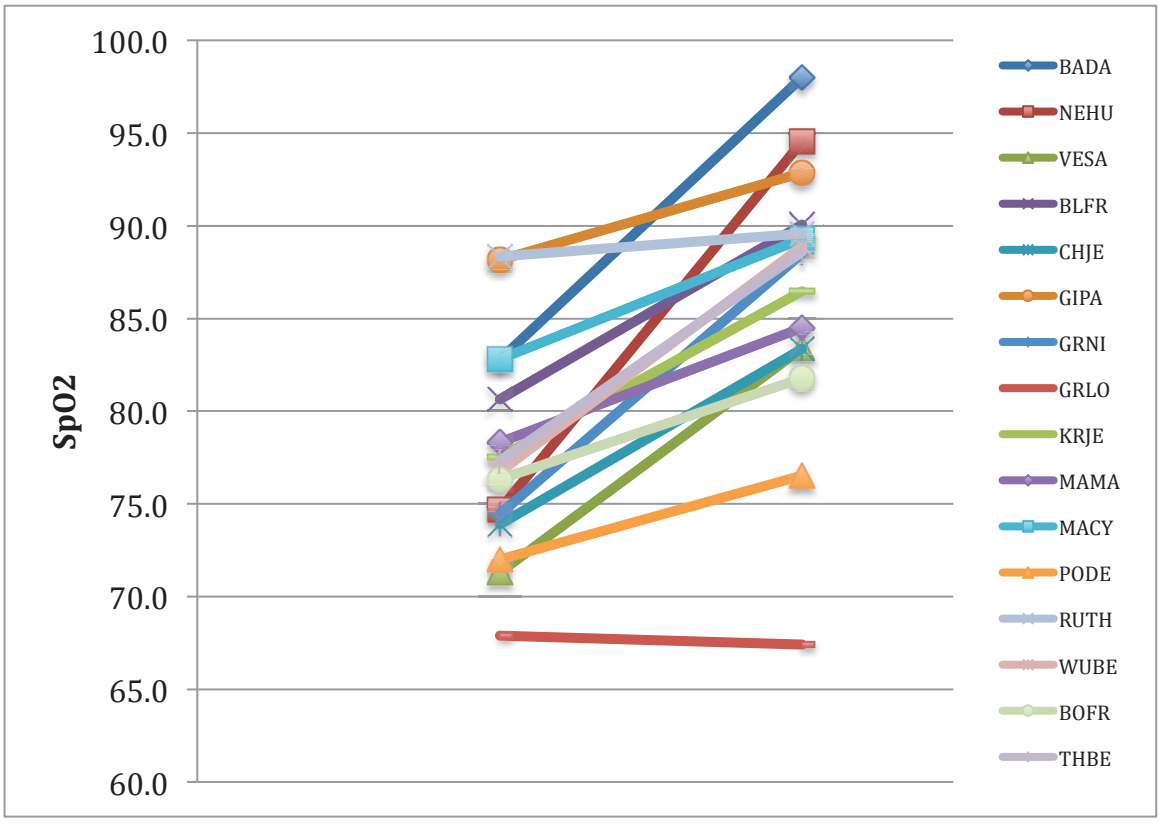
L'ensemble suggère une efficacité de la valve expiratoire pour un niveau de pression appliquée au moins égale à 10 cm H_2O, indépendant de modifications de la ventilation.

Efficacité individuelle de la PEP-10 sur la S_pO_2 :

La figure 54 représente le gain de S_pO_2 induit par l'utilisation d'une résistance expiratoire calibrée à 10 cm d'eau comparée à la condition de PEP-0. On remarque

que chez 14 des 16 sujets (correspond à 87.5 % des sujets), la PEP-10 permet une amélioration de S_pO_2 de plus de 4.5 %. Cependant, l'utilisation d'une PEP semble inefficace chez 2 sujets (+1.2 % ; -0.5 % S_pO_2).

Figure 54 : Gain de S_pO_2 apporté par la PEP-10 chez tous les sujets.



d) Analyse des paramètres ventilatoires.

Le Débit ventilatoire (VE).

Les différentes conditions de résistances expiratoires (PEP 5, PEP 10, RLP) n'ont montré aucune variation significative du VE par rapport à la PEP-0 et les unes par rapport aux autres (p=0.46). Cependant, on constate que le V_E augmente légèrement, de façon non significative, en parallèle de la résistance expiratoire (PEP0: 8.97 ± 2.26

L/min; PEP5: 9.53 ± 2.54 L/min; PEP10: 9.86 ± 3.6 L/min). Ces mesures ont été réalisées à l'aide d'une ANOVA prenant en compte les facteurs PEP-0, PEP-5, PEP-10, Cible et RLP. La PEP-0 a été comparée à la ventilation libre au moyen d'un test de Student pour séries appariées, voir figure 55.

Le mode ventilatoire (Vt, FR).

L'application de PEP10 n'entraine pas de modification significative du volume courant (Vt) vs. PEP-0 (1.07 ± 0.41L vs. 0.93 ± 0.36L, p=0.24) et vs. la condition cible (1.07 ± 0.41L vs. 1 ± 0.32L. p=0.53). De même, la cible n'influence pas significativement le Vt vs. PEP-0 (1.00 ± 0.32 l vs. 0.93 ± 0.36 l, p=0.58). Aucune différence significative n'est mise en évidence entre PEP0 et PEP5 (0.93 ± 0.36 l vs. 0.94 ± 0.33 l, p=0.97). On constate aussi, de manière non significative, que le volume courant augmente en parallèle à la pression expiratoire. Par contre le Vt augmente significativement en condition RLP vs. PEP-0 (1.26 ± 0.63 l vs 0.934 ± 0.36 l, p=0.0081), voir figure 58.

La $P_{ET}CO_2$ n'est pas significativement modifiée entre les différentes conditions (p=0.72). On observe cependant la valeur moyenne la plus haute en condition RLP (36.35 ± 4.71 mmHg) et la plus basse en condition PEP10 (34.65 ± 4.34 mmHg) (figure 56).

La Fréquence respiratoire par minute ne se trouve pas significativement modifiée entre les conditions (p=0.389). Nous pouvons noter cependant que la valeur moyenne la plus élevée se trouve en condition cible (11.7 ± 3.9) et la plus faible en condition RLP (10.12 ± 4.6), voir figure 57.

Figure 55 : Effets des différentes conditions expérimentales sur le débit ventilatoire. Il apparaît qu'aucune des conditions testées n'a pu permettre de modifications du débit ventilatoire.

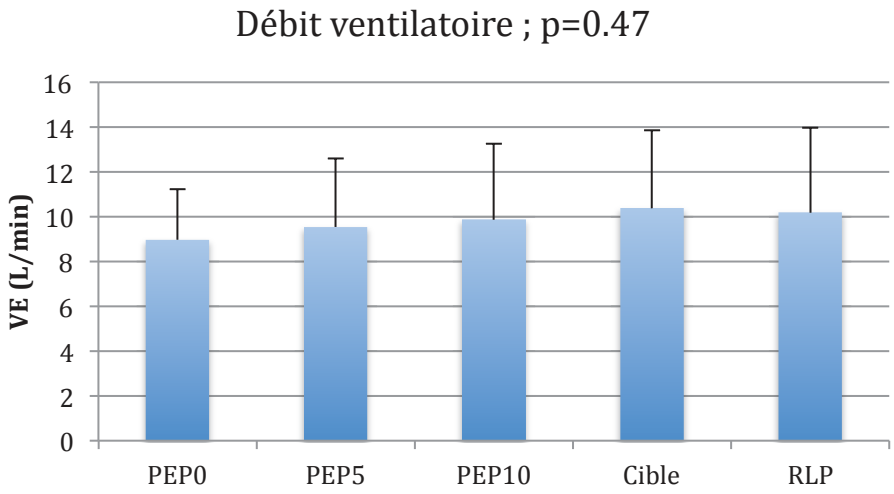


Figure 56 : Effets des différentes conditions expérimentales sur la $P_{ET}CO_2$. Il apparaît qu'aucune des conditions testées n'a pu permettre de modifications de la $P_{ET}CO_2$.

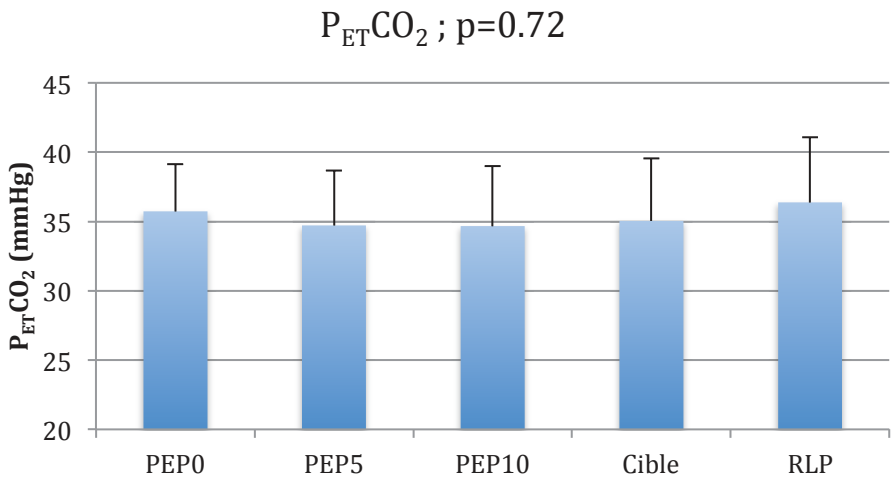


Figure 57 : Effets des différentes conditions expérimentales sur la fréquence respiratoire. Il apparaît qu'aucune des conditions testées n'a pu permettre de modifications de la FR.

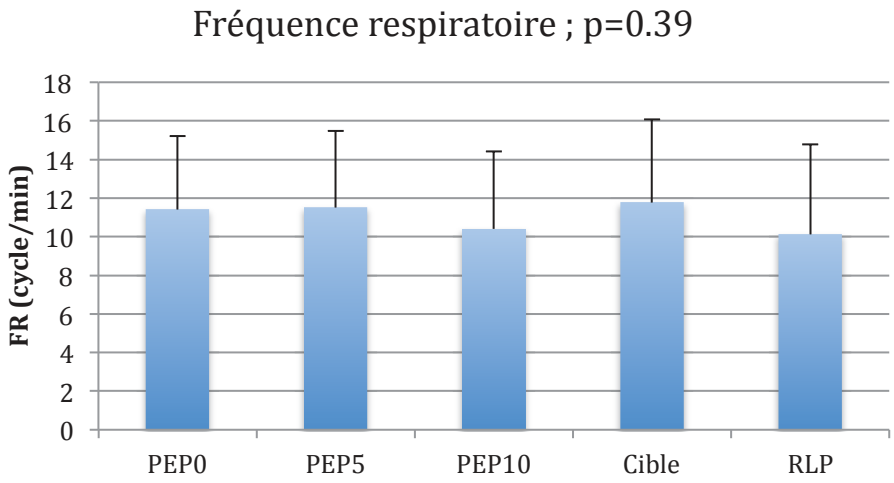
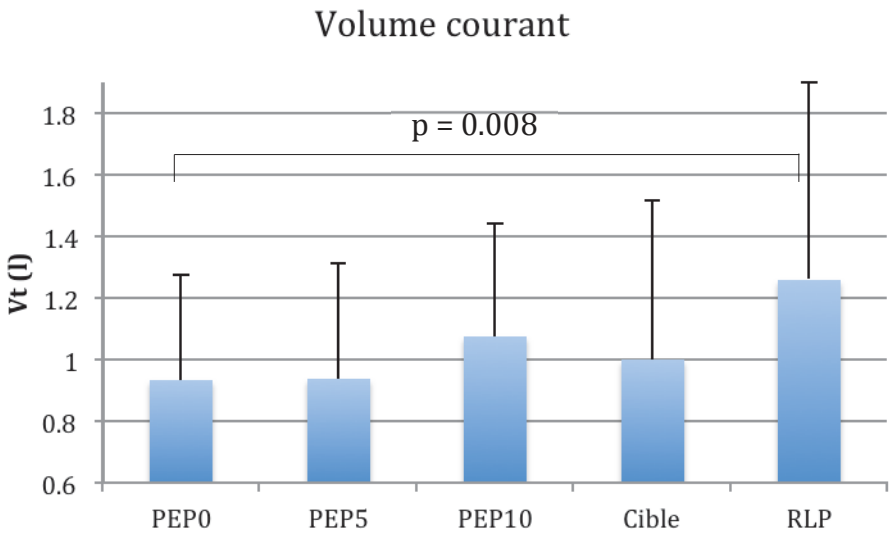


Figure 58 : Effets des différentes conditions expérimentales sur le volume courant.

Il apparaît que, parmi les conditions expérimentales investiguées, seule la RLP permet une augmentation significative du volume courant.



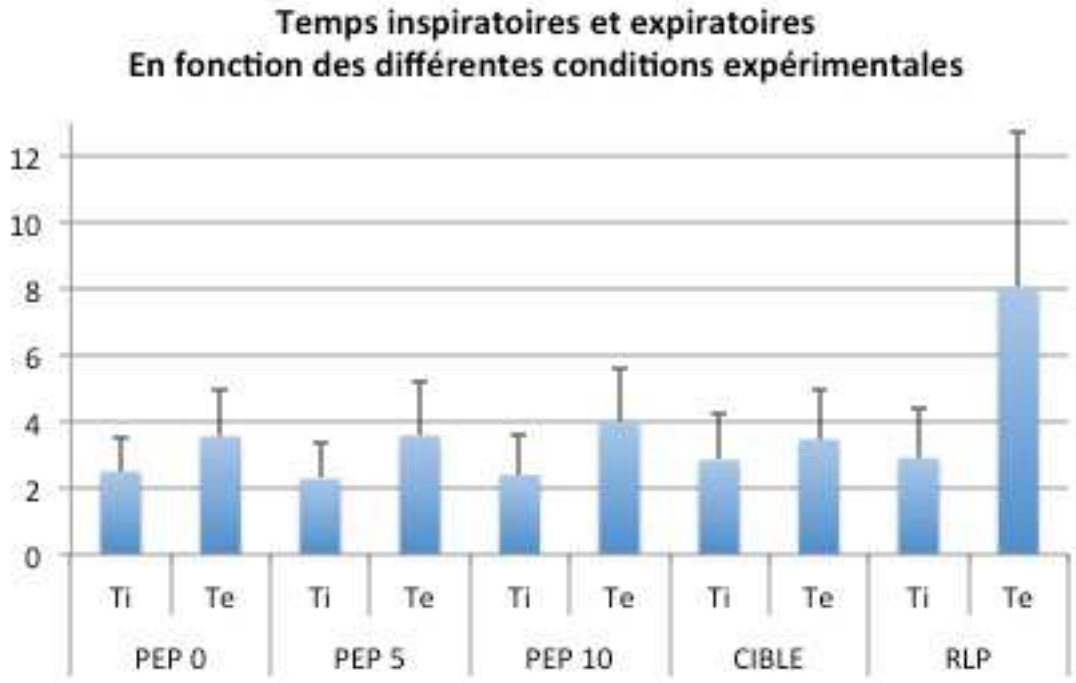
Les temps inspiratoire et expiratoire.

Le temps inspiratoire n'est pas significativement modifié entre les conditions (p=0.956) tout comme le temps expiratoire (p=0.051). On constate néanmoins une

tendance à l'augmentation du Te en condition PEP10 vs. PEP-0 (4.15 ± 1.92 vs. 3.65 ± 1.51s).

Comparée à la PEP0, la condition de respiration lèvres pincées n'a pas induit d'évolution significative du temps inspiratoire (2.49 ± 0.95 s vs 2.9 ± 1.48s. p=0.083). Cependant le temps expiratoire augmente significativement avec l'application de la technique de RLP (3.38 ± 0.84 s vs 8.06 ± 4.66s. p=0.001).

Figure 59 : Temps inspiratoires et expiratoires mesurés lors des différentes conditions par rapport à la mesure effectue en PEP-0.



La consommation d'oxygène (VO_2).

Aucune des conditions testées au cours de cette étude n'induit de modification significative sur la VO_2 (p=0.88).

Tableau 17 : effets des conditions expérimentales investiguées sur la consommation d'oxygène. Il faut noter ici que la VO_2 n'est pas modifié par les différentes conditions.

Condition	VO_2 (l/min/kg)
PEP-0	0.35 ± 0.20
PEP-5	0.30 ± 0.17
PEP-10	0.35 ± 0.17
Cible	0.32 ± 0.08
RLP	0.34 ± 0.08

Modifications cardiaques induites par la résistance expiratoire

Par rapport à l'utilisation de la PEP-0, aucune des conditions de résistance expiratoire testées ne semble avoir d'effet significatif sur le fonctionnement cardiaque, voire tableau 18. Cependant il est important de rappeler que par rapport à la condition de ventilation libre, PEP-0 induit des modifications significatives du fonctionnement cardiaque. Ainsi, par rapport à cette condition basale, PEP-5 et PEP-10 provoquent les mêmes modifications que PEP-0.

Tableau 18 : réponse cardiaque à l'utilisation d'une résistance expiratoire. Mesures comparées à la valeur PEP-0 de référence. FC : Fréquence cardiaque ; IC : Index Cardiaque ; QC : débit cardiaque ; VES : Volume d'éjection systolique.

	PEP 0	PEP 5	PEP 10	Cible	RLP	p-value ANOVA
FC (batt.min^{-1})	65.93 ± 9.42	65.24 ± 10.01	64.80 ± 10.37	65.18 ± 9.98	66.91 ± 9.33	0.16
IC (l.min^{-1}.m^{-2})	2.39 ± 0.55	2.36 ± 0.48	2.46 ± 0.40	2.39 ± 0.48	2.40 ± 0.56	0.84
QC (l.min^{-1})	4.50 ± 1.06	4.44 ± 0.92	4.56 ± 0.79	4.49 ± 0.95	4.51 ± 1.08	0.85
VES (ml)	69.15 ± 17.51	69.39 ± 16.03	71.65 ± 14.84	69.89 ± 15.85	68.00 ± 16.23	0.27

Diffusion pulmonaire :

Les principaux paramètres de la diffusion pulmonaire (Vc, Dm et VA) sont dérivés de la mesure de double diffusion NO/CO. Aucune corrélation n'a pu être trouvée entre le gain de S_pO_2 maximal lors de l'utilisation de PEP-10 et la distribution de l'une de ces

trois variables. Ainsi la mesure basale, en conditions normoxiques, de la diffusion pulmonaire ne permet pas d'estimer l'efficacité de la PEP, de même que la PEP ne semble devoir son efficacité à l'un de ces facteurs, spécifiquement.

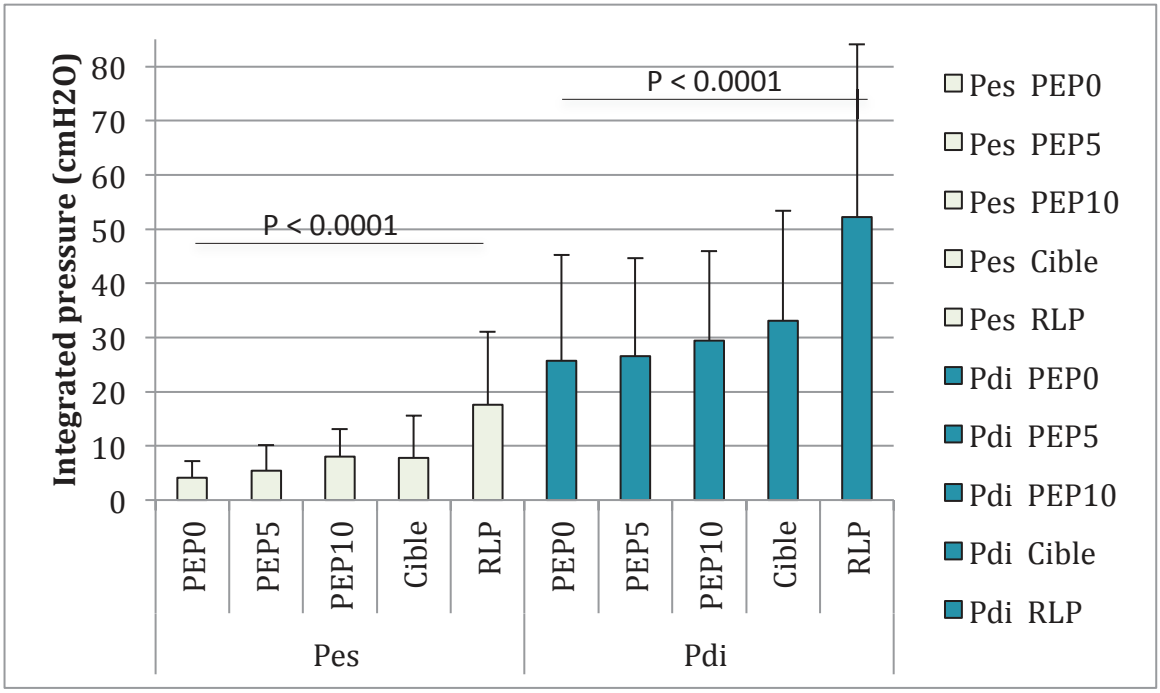
Tableau 19 : Paramètres physiologiques de la diffusion pulmonaire mesurés au repos en normoxie.

Variable (% de la prédite)	Valeur
Volume capillaire (Vc)	83.3 ± 15.2
Conductance membranaire (Dm)	96.8 ± 16.1
Volume alvéolaire (VA)	109.4 ± 24.4

Travail des muscles respiratoires :

La respiration lèvres pincées est la seule condition provoquant une augmentation significative du travail inspiratoire, que ce soit au niveau de l'activité spécifique du diaphragme ou de l'ensemble des muscles inspiratoires par rapport à la PEP-0 (respectivement 17.56 ± 13.45 vs. 4.13 ± 3.98, $p<0.0001$; 52.21 ± 32.35 vs. 25.70 ± 20.16, $p<0.0001$), Figure 60. On n'observe aucune différence entre la PEP10 et la condition de cible ventilatoire.

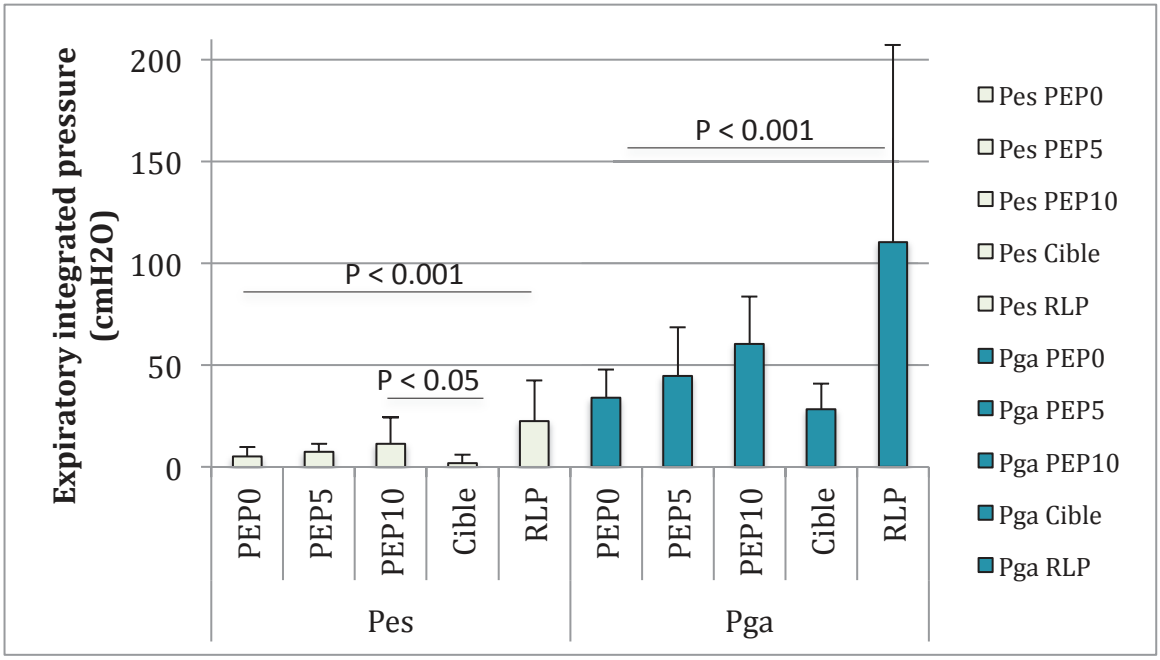
Fig 60 : Evaluation du travail inspiratoire entre les différentes conditions expérimentales.



Pes (Pression oesophagienne intégrée à l'inspiration), muscles extra-diaphragmatiques. Pdi (Pression diaphragmatique intégrée à l'inspiration), activité diaphragmatique. Il apparaît ici que seule la condition de respiration lèvres pincées provoque une amélioration significative du travail musculaire lors de l'inspiration.

Lors de l'expiration, le travail des muscles respiratoires est également augmenté par la respiration lèvres pincées (pour Pga et Pes, $p<0.001$), Figure 61. Aussi, on observe une différence significative entre la PEP10 et la condition de cible ventilatoire pour ce qui est de l'index correspondant au travail expiratoire total ($p<0.05$).

Fig 61 : Evaluation du travail expiratoire entre les différentes conditions expérimentales.



Pes (Pression oesophagienne intégrée à l'inspiration), muscles extra-diaphragmatiques. Pga (Pression gastrique intégrée à l'inspiration). Il apparaît ici que seule la condition de respiration lèvres pincées provoque une amélioration significative du travail musculaire lors de l'inspiration. On note également que la PEP-10 induit une augmentation de la Pes significativement plus élevée que la condition de respiration cible.

Resistance expiratoire et pression pleurale :

L'application d'une résistance expiratoire de 10 cmH_2O semble être la seule condition induisant une augmentation significative de la pression œsophagienne de fin d'expiration (p=0.008) par rapport à PEP0, suggérant ainsi une diminution du volume pulmonaire opérationnel ainsi qu'une augmentation de la pression pleurale de fin d'expiration figure 62.

La figure 63 nous montre également que l'index de pression pleurale moyenne au cours de l'expiration est significativement augmenté en PEP10 par rapport à PEP0 et par rapport à la cible ventilatoire. La PEP5 permet une augmentation au regard de la valeur mesurée en ventilation libre, mais pas à partir de la valeur de PEP0.

Figure 62 : pression œsophagienne de fin d'expiration mesurée lors des différentes conditions.

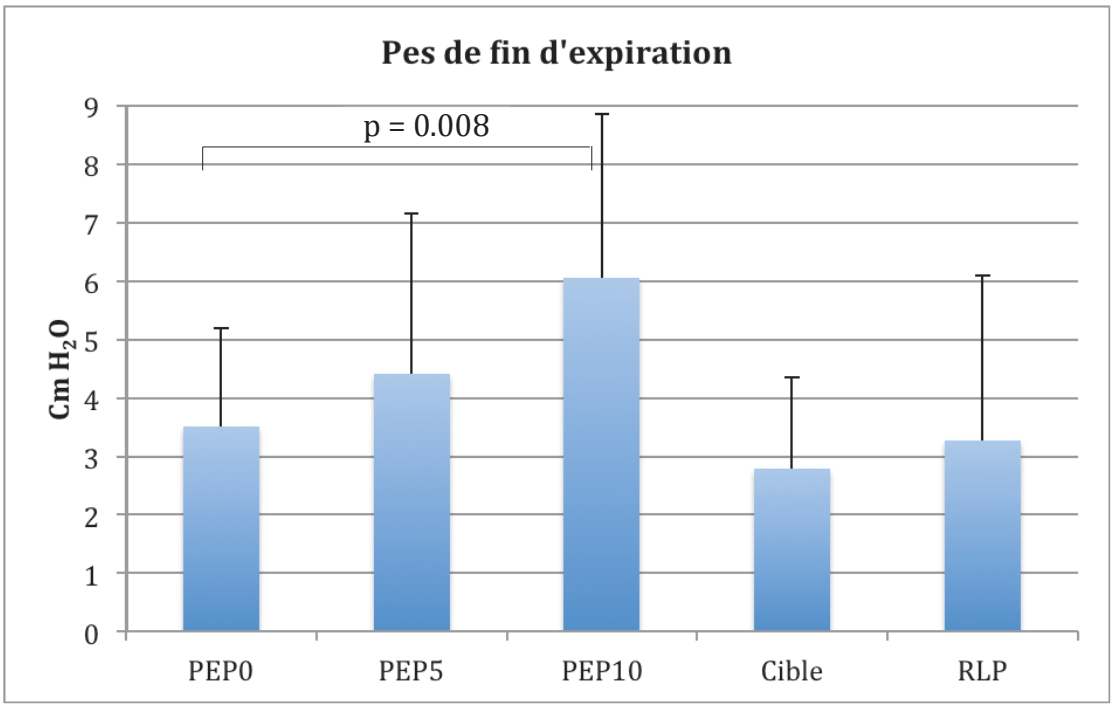
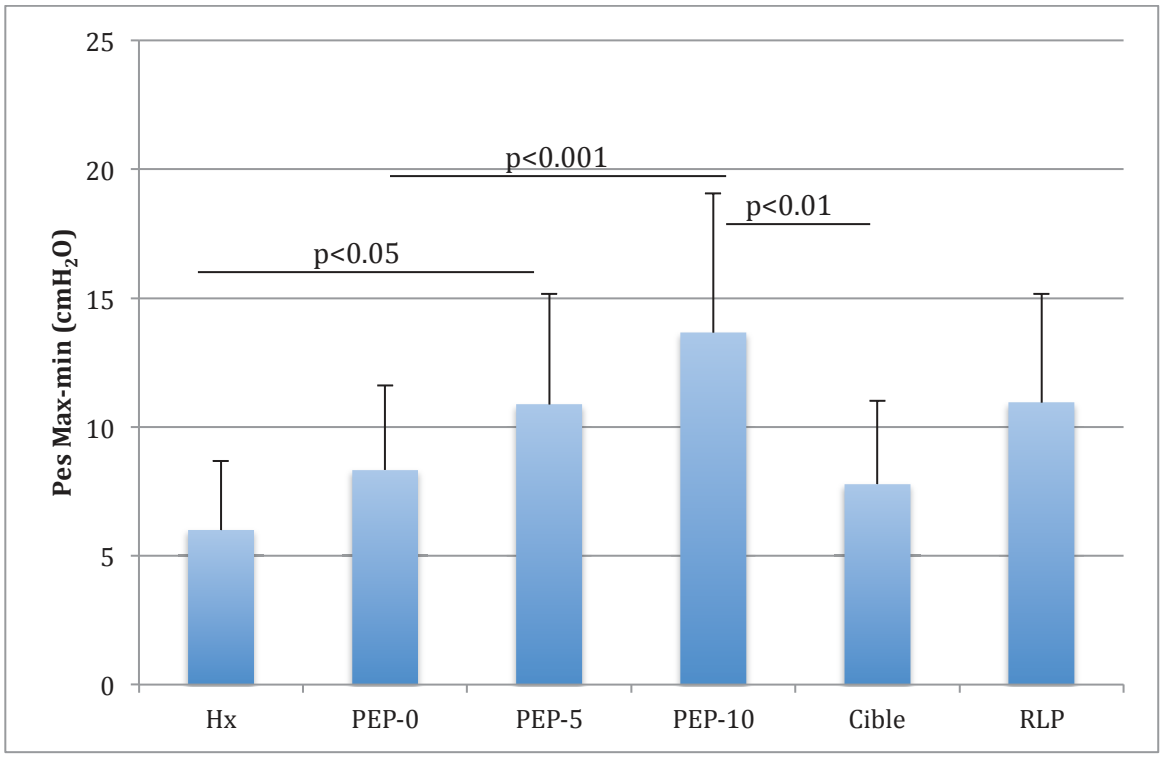


Figure 63 : Amplitude de l'augmentation de la pression pleurale, mesurée lors des différentes conditions à l'expiration.



c. Discussion

Rappel des résultats

Cette étude a montré que l'ajout d'une résistance expiratoire de 10 cm H_2O permet une amélioration significative de la S_pO_2 (+ 5.7 % S_pO_2) chez le sujet sain au repos, placé en environnement hypoxique normobare (F_iO_2=12%). L'amélioration de S_pO_2 semble suffisante pour compenser la désaturation exagérée retrouvée chez les individus sensibles à l'altitude. Cette augmentation significative de l'oxygénation artérielle survient sans modification des paramètres ventilatoire ni de la $P_{ET}CO_2$. Le débit cardiaque semble également inchangé, à l'instar des autres paramètres hémodynamiques. Le travail respiratoire n'est modifié significativement ni lors de la phase d'inspiration ni à l'expiration (PEP-10 vs. PEP-0). Cette amélioration de S_pO_2 en phase de PEP-10 semble associée à une augmentation significative de la pression pleurale, évaluée par l'intermédiaire de la pression œsophagienne de fin d'expiration. Cela pourrait favoriser l'amélioration de la diffusion pulmonaire et ainsi faciliter une meilleure oxygénation artérielle en hypoxie. L'utilisation d'une résistance inférieure (5 cm H_2O), d'une résistance placébo ou de la technique de respiration lèvres pincées ne permet pas d'amélioration significative de l'oxygénation artérielle ou de la pression pleurale.

Efficacité des différentes conditions expérimentales :

Au cours de cette étude, nous avons utilisé des résistances expiratoires calibrées à 0, 5 et 10 cmH_2O, et fait appel à la technique de respiration lèvres pincées. Nous allons discuter de l'effet de ces différentes conditions expérimentales sur les variables principales.

PEP-10 cm H_2O

L'ajout d'une PEP-10 a induit l'augmentation significative de la S_pO_2 sans toutefois modifier les paramètres ventilatoires. Ce résultat diffère de celui rapporté par Schoene et al. qui constate une augmentation significative du VE avec l'ajout d'une PEP-10 par rapport à la PEP-0, chez les sujets sains placés à 4300m (altitude réelle). Les

auteurs ne retrouvent pas cette augmentation de V_E parallèlement à l'augmentation de S_pO_2 chez des sujets sensibles à l'OPHA, ce qui suggère une meilleure efficacité de la PEP chez des individus susceptibles de développer un œdème pulmonaire de haute altitude. En revanche, et conformément à cette étude, nous n'observons aucune modification significative de la $P_{ET}CO_2$ chez des sujets sains, ce qui corrobore l'absence d'augmentation de la ventilation retrouvée dans notre protocole. Schoene et al. montrent également une augmentation de la fréquence cardiaque avec la PEP que nous n'avons pas non plus mise en évidence lors de l'ajout d'une résistance expiratoire.

Utilisation de la cible ventilatoire

Au cours de notre protocole, l'établissement d'une phase de cible ventilatoire durant laquelle les sujets ventilaient, sans résistance, au niveau de V_E atteint spontanément lors de la phase de PEP-10 a permis d'étudier les effets propres de la pression sur les variables mesurées. Ainsi, cette « cible » n'a induit aucune amélioration l'oxygénation artérielle par rapport à la PEP-0 ou même à la phase de ventilation libre. A l'inverse, il existe une différence significative de S_pO_2 entre la condition PEP10 et la condition Cible, suggérant un effet propre de la pression intra-thoracique. Ce résultat complète les observations de Schoene et al., selon lesquelles l'efficacité de la PEP-10 dans l'amélioration de l'oxygénation artérielle chez le sujet non sensible à l'OPHA semble lié à une modification de la ventilation (Schoene et al., 1985). Nos propres résultats démontrent que la pression appliquée à l'ouverture des voies aériennes (et la pression positive intrathoracique qui en résulte) améliorent l'oxygénation artérielle. Notre hypothèse est que l'augmentation de pression intra thoracique, et vraisemblablement de pression alvéolaire, augmentent la pression de diffusion de l'oxygène, et ce, en l'absence de variation de débit cardiaque mesurable. Si cette hypothèse fondée sur des observations obtenues en hypoxie normobarique est confirmée, on peut prédire que l'amélioration de S_pO_2 obtenue par l'application de résistances expiratoires en hypoxie hypobare pourrait être encore améliorée.

Autres conditions expérimentales

Concernant le niveau des résistances appliquées, nos résultats ne permettent pas de conclure à un effet positif de la PEP-5 sur la S_pO_2. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de précédentes études (Savourey et al., 1998, Launay et al., 2004). Il faut cependant noter qu'il existe une tendance de l'efficacité de la PEP-5 ($p=0.1$) à permettre une augmentation de la S_pO_2. Cela pourrait expliquer pourquoi ces auteurs ont pu observer une amélioration de la symptomatologie du MAM lors d'une ascension du Mont Blanc, et ce malgré l'absence d'une augmentation significative de la S_pO_2 (Savourey et al., 1998, Launay et al., 2004). Un effectif plus important nous aurait peut être pu permettre de mettre en évidence un effet significatif de la PEP-5 sur l'oxygénation artérielle.

Toujours en situation d'hypoxie hypobarique, Savourey et al. ont montré une augmentation significative du volume courant (+22%, $p<0.01$) induite par l'utilisation d'une PEP-5 par rapport à une condition de ventilation libre (Savourey et al., 1999). Cette modification n'était pas accompagnée d'une amélioration significative de la S_pO_2 ($p>0.05$). Cependant, l'absence d'utilisation de PEP-0 dans cette étude a pu limiter l'analyse de l'effet de l'ajout d'une résistance expiratoire sur le pattern ventilatoire. En effet, au cours de notre protocole, la PEP-0 a induit une augmentation du V_T de 12% tendant vers la significativité ($p=0.06$), par rapport à la condition de ventilation libre en hypoxie normobare. Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation du Vt en augmentant la résistance à 5 et 10 cm H_2O. Seule la condition de RLP a provoqué une augmentation significative du volume courant ($p<0.05$)

La Respiration Lèvre Pincée ne semble pas efficace dans notre étude, contrairement aux résultats obtenus par Tannheimer et al. en 2008 (+ 30% de S_pO_2 après 30 minutes de RLP à 4300m chez un sujet atteint de MAM (LLS=9)) (Tannheimer et al., 2009). Nous avons utilisé la même consigne ventilatoire (inspiration : 2 secondes ; expiration 8 secondes), mais nous constatons des écarts types élevés lors de l'analyse du pattern ventilatoire effectif durant cette condition. En plus de l'irrégularité des temps ventilatoires de nos sujets, cette discordance de résultat pourrait en partie s'expliquer par le fait que nous avons réalisé cette étude en hypoxie normobare chez des sujets ne présentant aucun symptôme d'intolérance à l'altitude lors des tests. Surtout, les pressions intra-thoraciques obtenues au cours de la

manœuvre sont significativement plus basses que celles obtenues pour PEP-10 et ce facteur (comme pour PEP 5) est un mécanisme possible expliquant l'absence d'efficacité. De plus, notre étude avait pour objectif d'investiguer les mécanismes physiologiques du fonctionnement de différents niveaux de résistances expiratoires chez les sujets sains, raison pour laquelle chaque condition était testée seulement 3 minutes. Une étude sur la cinétique des modifications de l'oxygénation artérielle lors de l'utilisation d'une résistance expiratoire serait une suite cohérente à donner à ce protocole.

Hypoxie normobarique et altitude réelle

Il est intéressant de noter que nous avons réalisé cette étude en hypoxie normobarique. Ce choix a été fait pour des aspects pratiques mais également dans le but de pouvoir étudier les effets et mécanismes sous-jacents de la PEP indépendamment des conditions de pression atmosphérique. Dans des conditions d'altitude réelle, l'effet de la PEP pourrait être plus marqué, par l'intermédiaire d'une compensation partielle de la répercussion de l'hypobarie environnementale à l'étage alvéolaire (Self et al., 2011, Savourey et al., 2003). En effet, les mécanismes de diffusion de l'O_2 sont altérés en altitude, principalement par le fait de la diminution du gradient alvéolo-capillaire. L'utilisation d'une PEP pourrait permettre de compenser, au moins partiellement, cette abaissement des capacités de diffusion pulmonaire. De plus, en situation d'OPHA, l'augmentation de la pression intra-thoracique pourrait favoriser la réversibilité de l'œdème en limitant le gradient de pression défavorable entre l'artère pulmonaire et les alvéoles.

Application à l'intolérance à l'altitude

L'effet de la PEP-10 sur la S_pO_2 (+5.7%) semble suffisante pour compenser la diminution exagérée d'oxygénation artérielle retrouvée chez les sujets développant un MAM ou un œdème de haute altitude par rapport à des sujets non symptomatiques (différence d'environs 4 % S_pO_2). Deux précédentes études comparant des sujets OPHA à des sujets sains n'ont montré d'effet significatif de la PEP-10 que chez les sujets malades (Schoene et al., 1985, Larson, 1985). 14 des 16 sujets investigués dans

notre protocole on vu leur oxygénation s'améliorer significativement (figure 54). Les 2 sujets chez qui l'efficacité a été nulle n'ont pas subit d'effet délétère. Des mesures statistiques montrent l'absence de corrélation entre les paramètres basaux de diffusion pulmonaire (Vc, Dm, VA) mesurés en normoxie et l'efficacité de la PEP-10. Ces résultats demandent ainsi à être confirmés en conditions réelles, mais demeurent encourageant pour leur application à des sujets sensibles à l'intolérance à l'altitude.

Resistance expiratoire et travail respiratoire

Notre étude ne montre pas d'augmentation significative du travail respiratoire lors de l'ajout d'une PEP-5 ou 10 cm H_2O par rapport à la mise en place de la PEP-0. Ce résultat est renforcé par l'absence de modification de la VO_2 entre les différentes conditions expérimentales, bien qu'il soit probable que l'impact d'une modification du travail respiratoire de repos soit négligeable sur la VO_2. Seule la phase de respiration lèvres pincées provoque un accroissement du travail, inspiratoire comme expiratoire ($p<0.001$). Cette absence de modifications entre les différents niveaux de PEP semble due à l'effet significatif de la PEP-0 par rapport à la ventilation libre sur l'augmentation du travail respiratoire. Il faut donc noter que, comparativement à la phase de ventilation libre (sans résistance ni dispositif expérimental en place) et lors d'une analyse de variance prenant en compte cette phase de ventilation libre, les PEP-0, -5 et -10 provoquent une augmentation significative du travail des muscles respiratoires ($p<0.05$). Ces résultats corroborent ainsi ceux de l'étude menée par Gibney et al en 1982, qui avait observé une augmentation significative du travail respiratoire lors de l'ajout d'une EPAP calibrée à 8 cm H_2O chez des sujets sains (Gibney et al., 1982).

Si l'on prend en compte uniquement l'effet de la PEP-10 par rapport à la PEP-0 (et donc l'absence de modification significative entre ces deux conditions), la différence de résultat avec l'étude menée par Gibney et al semblerait donc être due à un effet propre du dispositif (PEP-0) sur le travail respiratoire, paramètre non mesuré par Gibney et al. Ainsi, le fait que l'effet de la PEP-0 sur le travail des muscles respiratoires soit significatif par rapport à une situation de ventilation libre appuie l'hypothèse selon laquelle que la modification observée dans l'étude de Gibney pourrait en partie être due au fonctionnement du dispositif (ouverture de la valve

seuil) et/ou à un potentiel effet sham de la mise en place d'un dispositif censé améliorer l'oxygénation. L'absence d'augmentation du travail respiratoire lors de l'utilisation d'une résistance de 10 cm H_2O par rapport à PEP-0 semble ainsi être un résultat cohérent. Cependant, il faut noter que au regard d'une condition de ventilation libre et si l'on prend en compte l'effet du dispositif, l'ajout d'une PEP-10 induit une augmentation significative du travail respiratoire. Nous ne pensons pas que cet effet puisse être à l'origine d'une diminution significative de la P_aO_2, ou même de l'apparition d'une fatigue des muscles respiratoire pouvant limiter la performance en altitude et en hypoxie.

Effets de la résistance expiratoire sur la pression pleurale et la diffusion pulmonaire

L'utilisation de la PEP-10 cmH_2O semble avoir été la condition expérimentale la plus à même d'induire une augmentation significative de la pression pleurale. Ce résultat est à mettre en relation avec l'effet de la PEP-10 sur la saturation artérielle en oxygène. En effet, il est probable que l'augmentation de pression pleurale générée par la PEP-10, supérieure à celle induite dans les autres conditions, se soit répercutée au niveau alvéolaire, favorisant ainsi le transfert de l'O_2 depuis les alvéoles vers les capillaires, et permettant l'amélioration de la S_pO_2.

Il est intéressant de constater que malgré l'accroissement significatif du travail des muscles respiratoires en situation de respiration lèvres pincées, notre étude montre que l'effet de cette condition sur la pression pleurale (pression œsophagienne de fin d'expiration) et sur la S_pO_2 est inférieur à celui de la PEP-10 cmH_2O. Cela renforce ainsi l'idée selon laquelle l'augmentation du gradient de pression entre l'alvéole et l'artère induit par la PEP-10 a joué un rôle important dans l'amélioration de l'oxygénation artérielle des sujets. Par contre, nous n'avons pu mettre en évidence aucune corrélation entre la pression œsophagienne de fin d'expiration et le gain de S_pO_2. (r^2=0.03, p>0.05). Il serait maintenant intéressant de rechercher des liens avec la pression maximale expiratoire ou la pression moyenne-médiane de l'expiration, voire même de l'ensemble du cycle. Des mesures de diffusion réelle telles que réalisées pour l'étude n°1 ne sont pas réaliste, seule la mesure du gradient alvéolo-artériel d'O_2 pourrait approcher ces variations.

Effet de la résistance expiratoire sur le fonctionnement cardiaque

L'application du dispositif expérimental, sans pression réelle (PEP-0) a provoqué une diminution significative du débit, de la fréquence ainsi que de l'index cardiaque. Cependant, aucune modification significative du volume d'éjection systolique ne semble avoir été provoquée par la PEP-0 Lors de l'ajout d'une pression réelle (PEP-5, -10), cible ou RLP par rapport à PEP-0, nos résultats ne montrent aucun effet sur la fonction systolique du ventricule gauche, à l'instar de l'étude menée par Maestroni et al. (Maestroni et al., 2009). Ainsi des hypothèses de diminution du retour veineux pouvant limiter l'efficacité de la résistance expiratoire calibrée à 10 cm H_2O semblent, ici, contredites. Cela confirme également l'absence de tout effet délétère dû à l'application d'une résistance expiratoire (Schoene et al., 1985).

Conclusion & persecptives

Cette étude nous a donc montré que l'utilisation d'une PEP calibrée à 10 cm H_2O semble être efficace dans l'augmentation de l'oxygénation artérielle de sujets sains, au repos, placés en hypoxie hypobarique (F_iO_2=12%). Cette amélioration survient indépendamment de toute modification de la ventilation. Le fonctionnement cardiaque et le retour veineux n'étant pas perturbés par la PEP-10 tandis que la pressions pleurale augmente de façon significative, il semble que le mécanisme physiologique sous-jacent à l'efficacité de ce procédé soit une augmentation du gradient alvéolo-capillaire, favorisant la diffusion de l'oxygène depuis les alvéoles vers les artères. Il faut noter que ces effets positifs sur l'oxygénation ne sont pas contrebalancés par un travail ventilatoire accentué pouvant induire une fatigue ventilatoire précoce et délétère.

Il apparaît maintenant nécessaire de vérifier si une pression supérieure à 10 cm H_2O pourrait avoir un effet plus efficace sans pour autant induire de fatigue ventilatoire ou autres effets secondaires. De plus, des mesures sur une durée plus longue (30 minutes) permettront également de mieux connaître la cinétique du fonctionnement de cette résistance expiratoire, même si nos phases de 3 min se terminaient systématiquement par un plateau de S_pO_2. Enfin, une étude en altitude réelle permettra de confronter cette méthode au froid ainsi qu'à l'hypobarie avec,

maintenant, une meilleure compréhension préalable des effets qui seront observés. Dans cette optique, le projet « Vallot » aura eu lieu au mois de septembre 2011 et permettra de répondre à ces interrogations. Nous passerons 18 jours à 4353 mètres d'altitude et il est prévu la réalisation de test afin de valider en altitude réelle, les effets observés sur la PEP au cours de ce protocole.

Le Protocole ‘HI’

Nous avons vu que la chémosensibilité à l'hypoxie et le comportement ventilatoire au cours du sommeil sont des déterminants majeurs de l'oxygénation en hypoxie et de la tolérance à l'altitude.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'hypoxie intermittente nocturne chronique. Ce protocole en représente l'établissement d'un nouveau modèle adapté au sujet sain. Les 2 grandes questions que nous nous sommes posées dans le cadre de ce travail de thèse sont :

L'exposition de sujets sains à 14 nuits d'hypoxie intermittente fait-elle appel à une plasticité du système chémosensible à l'hypoxie et au CO_2 ?

Quelles sont les conséquences de ce modèle sur le comportement ventilatoire nocturne et la fragmentation du sommeil ?

4. Hypoxie Intermittente :

Effets de l'hypoxie intermittente nocturne chronique chez le sujet sain sur la chémosensibilité et le sommeil.

a. Méthodes

Ce travail s'inscrit dans le protocole de recherche clinique « Mise en Évidence du stress Cardiovasculaire induit par l'Hypoxie Cyclique Nocturne chez le sujet sain » dont le promoteur est le CHU de Grenoble et approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP) du CHU de Grenoble. Dans le cadre de cette thèse nous nous intéresserons plus spécifiquement aux effets de l'exposition chronique nocturne à l'hypoxie intermittente, chez le sujet sain, sur la chémosensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

Population étudiée

12 sujets répondant aux critères d'inclusion ont participé à cette étude. Ils ont été sollicités par voie d'annonce dans les campus universitaires. Conformément aux engagements de l'investigateur pour cette recherche de longue durée (14 jours d'exposition à l'hypoxie intermittente au cours du sommeil), les volontaires ont reçu une indemnité forfaitaire de 1000 euros chacun pour leur participation à totalité de l'étude.

Critères d'inclusion :

Les sujets inclus étaient tous des volontaires sains majeurs, femmes et hommes. Les sujets étaient exempts de symptômes de maladie cardiovasculaire, neurologique, respiratoire et de diabète. Ils n'étaient sous aucune thérapeutique médicamenteuse à l'exclusion du paracétamol et des thérapeutiques anticonceptionnelles. Ils avaient un examen clinique normal.

Critères de non inclusion :

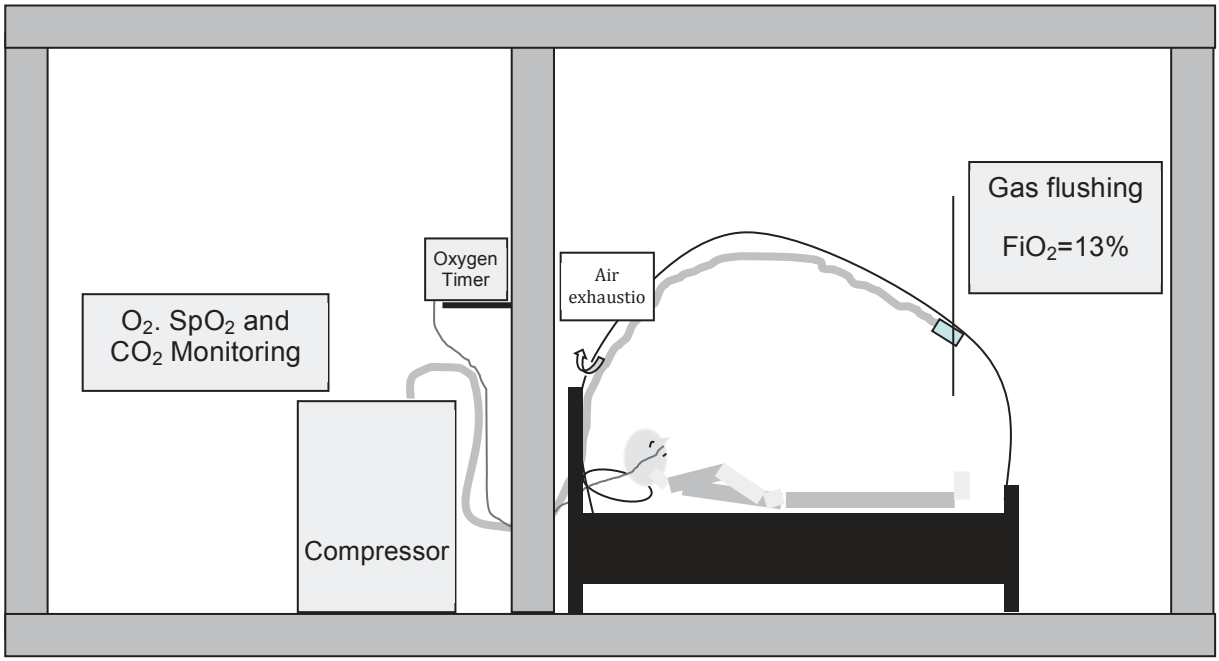
Tous les sujets ne devaient pas présenter de Syndrome d'apnée du sommeil (IAH > 15 événements/h), de pathologie cardiovasculaire (anomalie lors de l'échographie cardiaque d'inclusion), endocrinienne, neurologique ou respiratoire évolutive. Egalement, les femmes enceintes (test de grossesse urinaire positif), les mineurs, et les patients sous tutelle ou curatelle ne pouvaient être inclus dans cette étude. Enfin, les sujets ne devaient pas faire l'object d'une période d'exclusion d'une précédente étude de recherche clinique.

Les sujets ont tous reçu les informations nécessaires à la compréhension du déroulement de l'étude au cours d'un entretien individuel. S'ils ne présentaient pas de contre-indication à une exposition hypoxique, et après signature du formulaire de consentement de participation, les sujets étaient inclus dans l'étude.

Dispositif d'exposition à l'HI

L'un après l'autre, les volontaires ont été exposés à 14 nuits d'HI. Les nuits se sont déroulées au laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble, à l'intérieur d'une tente "étanche" Hypoxico (Colorado. Etats- Unis) au sein de laquelle était mis en place un environnement hypoxique normobare. Grace à l'utilisation d'un compresseur permettant l'extraction contrôlée d'une partie de l'oxygène contenu dans l'air ambiant, l'air contenu dans la tente était maintenu à une F_iO_2 constante de 13% (cf protocole ALT). Toutes les 2 minutes et pendant 15 secondes (débit = 1.5 $L.min^{-1}$), un bolus d'oxygène pur est délivré. Afin de s'assurer une re-oxygénation performante, cela se faisait à directement au niveau nasal à l'aide d'une lunette d'oxygénothérapie. Ce système permettait une oscillation de la saturation périphérique en O_2 entre 85 et 95%. Le dispositif d'exposition est schématisé par la figure 64.

Figure 64 : Schéma du dispositif expérimental d'hypoxie intermittente nocturne



Ce dispositif a été introduit dans le Laboratoire HP2 et le Laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble par le Dr Renaud Tamisier et correspond au modèle publie d'hypoxie intermittente cyclique du sujet sain (Gilmartin et al., 2010).

Déroulement de l'étude

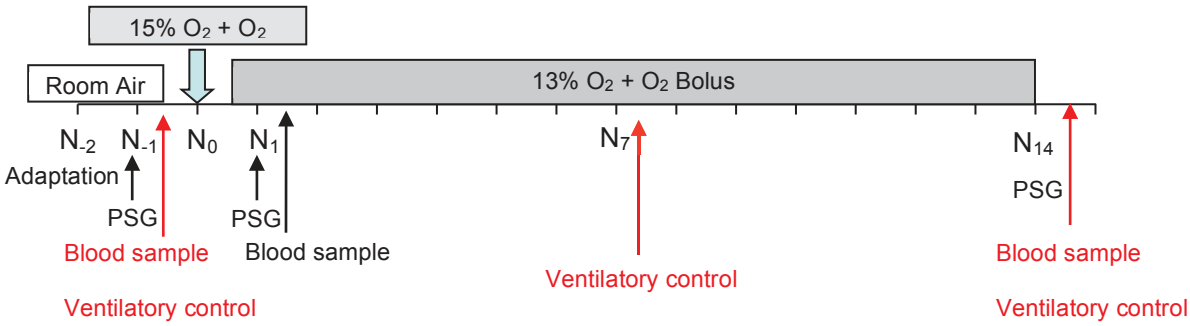
La semaine précédant l'inclusion, chaque candidat avait un examen clinique de routine, une échographie cardiaque, une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et de l'ECG (Holter ECG) sur 24h. Ceci nous permettait d'éliminer une éventuelle contre-indication et de recueillir certaines données pré-exposition.

Le sujet passait une 1ère nuit en air ambiant afin de s'habituer à cet environnement nouveau. La 2ème nuit se faisait également en air ambiant et permettait l'enregistrement d'une polysomnographie. Les 2 premières journées d'investigations comprenaient des explorations vasculaires, des dosages biologiques à partir d'échantillons sanguins et urinaires, ainsi que des tests à l'exercice. La 3ème nuit était une nuit d'acclimatation avec une F_iO_2 à 15%. La 4ème nuit était la première nuit durant laquelle la F_iO_2 était abaissée à 13 %. Le lendemain un bilan biologique sanguin et urinaire était réalisé. Une 2ème MAPA et un 2ème holter ECG était enregistrés et des explorations vasculaires simplifiées étaient réalisées. Le sujet passait au total 14 nuits en hypoxie intermittente avec une F_iO_2 à 13%. A la fin de sa période d'exposition le sujet était soumis à nouveau à des explorations vasculaires, un

enregistrement de la MAPA et du holter ECG, un bilan biologique urinaire et sanguin et à l'exploration à l'exercice.

Des mesures de la réponse ventilatoire à l'hypoxie progressive poïkilocapnique (méthode par rebreathing) ainsi qu'à l'hypercapnie hyperoxique ont été réalisées à J-1. J7 et J14 afin d'évaluer l'impact de l'exposition à l'hypoxie intermittente sur la chémosensibilité centrale et périphérique. Cela permet également une approche approfondie dans la compréhension du rôle des boucles chémoréflexe dans la stimulation du système nerveux sympathique lors d'une exposition chronique à l'HI. De plus, 3 mesures de la pression partielle transcutanée en CO_2 (P_tCO_2 Tina®), étaient réalisées au cours du sommeil. La figure 65 représente l'organisation du protocole.

Figure 65 : organisation temporelle du protocole « hypoxie intermittente »



« ventilatory control » : mesure de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie par méthodes de rebreathing. 'N' : Nuit.

Au cours de chaque nuit, une surveillance était effectuée pour la mise en place du système d'hypoxie intermittente, le contrôle continu de la F_iO_2 à l'intérieur de la tente ainsi que la validation en temps réel du caractère intermittent des désaturations en oxygène sur la S_pO_2. Chaque soir et comme chaque matin, la tension artérielle du patient était mesurée.

De plus, au cours de toutes les nuits, excepté lors des PSG, la S_pO_2, l'onde de pouls ainsi que la fréquence cardiaque étaient enregistrés par Bluenight ®

(SleepInnov, Moirans). Ceci permettait d'avoir dès le lendemain matin une visualisation de la nuit et de vérifier la qualité de l'exposition à l'hypoxie intermittente.

Les nuits :

Les 2 premières nuits se déroulaient en *air ambiant*, dans la tente à hypoxie (photo 1). L'objectif de ces deux nuits était d'une part l'habituation du patient à un nouvel environnement. D'autre part, la caractérisation de l'état basal :

- Mesure de la PCO_2 transcutanée (Tina®) au cours de la nuit

- Réalisation d'une polysomnographie avant l'exposition.

Ensuite, une nuit *d'acclimatation* était effectuée à une F_iO_2 de 15 %, ce qui équivaut à une altitude d'environs 2500m, permettant une pré-acclimatation. Les sujets présentaient une saturation en oxygène aux alentours de 90%. A cet environnement hypoxique était ajouté des bolus d'oxygène (1.5 à 2 $l.min^{-1}$) pendant 20 secondes toutes les 120 secondes par l'intermédiaire d'une lunette à oxygène nasale.

Au delà, les *14 nuits suivantes* se faisaient avec une F_iO_2 de 13% (3500m environ) permettant une saturation en oxygène de 82%. A cette ambiance hypoxique était ajouté des bolus d'oxygène (1.5 à 2 l.min) pendant 20 secondes toutes les 120 secondes par l'intermédiaire d'une lunette à oxygène nasale (fig 9).

Une PSG ainsi qu'une Tina® étaient mises en place pour cette première nuit d'exposition « totale ». Ces deux mesures sont refaites respectivement la dernière et l'avant dernière nuit, afin d'évaluer les modifications entre l'exposition aigue et chronique, le tout par rapport aux valeurs obtenues en pré-exposition.

L'hypoxie intermittente :

Toutes les nuits (hors les deux premières) étaient passées en hypoxie intermittente. Un système de bolus d'oxygène (reliée à une lunette nasale) distribuait de l'oxygène pur toutes les 120 secondes, pendant 20 secondes. Ce mécanisme d'hypoxie/réoxygénation nous permettait de simuler un syndrome d'apnée du sommeil sévère.

Les mesures transcutanées de la PCO_2 et de la PO_2:

Ces mesures étaient obtenues à l'aide d'un analyseur TINA TCM3 (Radiometer, Danemark). Ces données devaient nous permettre de connaître non seulement le degré d'hypoxémie moyenne du sujet, mais surtout par le niveau de dioxyde de carbone, la caractéristique de cette hypoxémie : isocapnique. poïkilocapnique. hypercapnique ou hypocapnique. La mise en place de la Tina est une méthode non invasive consistant à coller une électrode sur la peau, préalablement nettoyée, à distance d'une veine importante. La mesure durait 4h, puis le patient était réveillé et la Tina enlevée. Cette mesure a été effectuée sur 3 sujets, et a également permis de s'affranchir de tout environnement hypercapnique dû à un potentiel rebreathing induit par le faible volume de la tente au cours de la nuit qui aurait pu induire une accumulation de dioxyde de carbone.

La polysomnographie :

Cet examen complet du sommeil comprenait :

- Un monitorage de l'activité cérébrale pour quantifier les stades de sommeil : L'électroencéphalogramme, l'électro-oculogramme, l'électromyogramme.

- Un monitorage de la respiration : la saturation périphérique en oxygène, les flux respiratoires et l'enregistrement des mouvements de la cage thoracique et de l'abdomen.

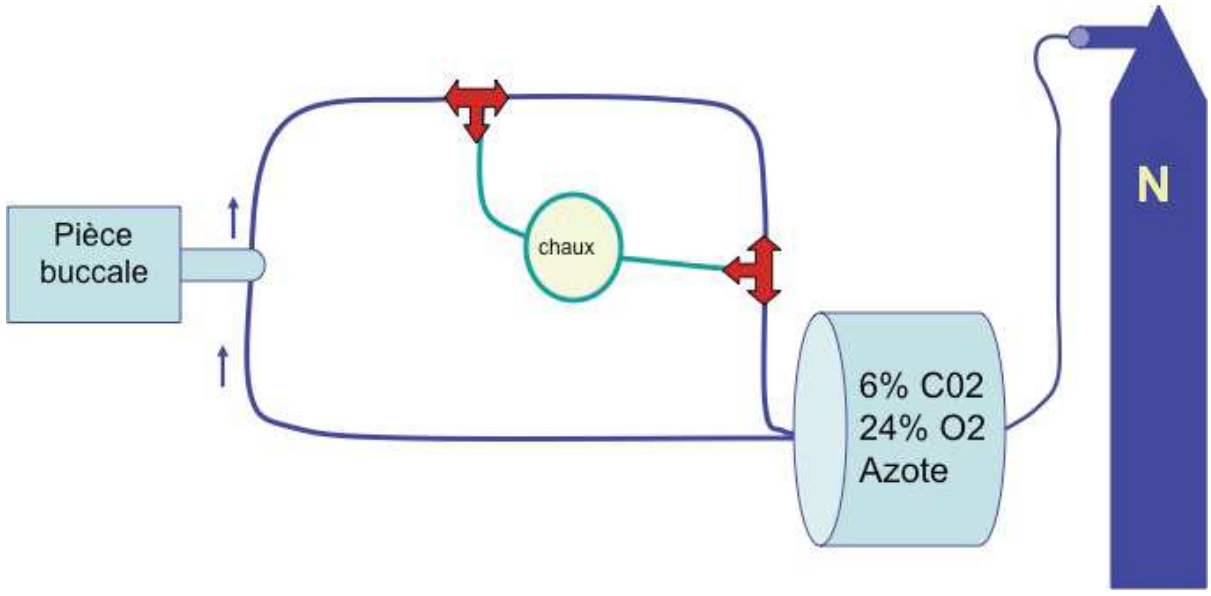
(Une description complète de la méthode polysomnographique est disponible dans la partie « Méthodes » de l'étude N°1 « ALT »).

Le diagnostic d'apnées et d'hypopnées était réalisé sur l'analyse des flux respiratoires, des mouvements respiratoires et de la saturation en oxygène. L'apnée était définie par un arrêt complet du flux aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes. L'hypopnée était définie par une diminution du débit ventilatoire >50% pendant plus de 10 secondes ou > à 30% mais associée à une désaturation ou à un micro-éveil. Le caractère obstructif était évalué par l'aspect du signal de pression nasale (l'apparition de limitation inspiratoire de débit correspond à un effort respiratoire augmenté), la persistance de mouvements respiratoires abdominaux et thoraciques ou leur opposition de phase. Le caractère central était évalué par l'aspect du signal de pression nasale restant bien rond, l'arrêt des mouvements respiratoires abdominaux et thoraciques ou leur diminution proportionnelle à celle du flux nasal.

La réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique :

Cette méthode consistait en une stimulation aigue et progressive du chémoréflexe périphérique. Nous utilisions ici un système de « rebreathing » hypoxique, avec un contrôle de la $P_{ET}CO_2$, selon la figure 65.

Figure 65 : schématisation de la réponse ventilatoire à l'hypoxie isocpanique



Le test se déroule ainsi :

Le patient respirait de l'air ambiant dans le circuit pendant une minute au cours de laquelle on analysait les valeurs basales des variables étudiées. Puis, le ballon, contenant un mélange de gaz (6% CO_2, 24% O_2 et 70% N_2) était connecté au circuit de ventilation. A partir de ce point, une entrée continue de N_2 dans le ballon faisait chuter progressivement la F_iO_2, et donc la saturation artérielle en oxygène du patient. Le test était stoppé lorsque la S_pO_2 atteignait 80%.

Le tout était effectué en situation d'isocapnie, par un système de captage du CO_2 (chaux) vers lequel était dirigé ou non (manuellement) le flux ventilatoire. En effet, contrairement au test d'exposition à l'hypoxie en état stable (étude ALT) où le problème consiste à compenser l'élimination de CO_2 (iso-capnie) en rajoutant du CO_2, la question dans la méthode de re-breathing hypoxique est, au contraire, d'éliminer une certaine fraction de CO_2 qui s'accumulerait du fait de la ré-inspiration de l'air expiré et permet une hypoxie isocapnique. On s'intéresse ici à la pente de la ventilation minute en fonction de la saturation en oxygène.

Au cours de ce test, le patient était placé dans des conditions rassurantes, aussi neutres que possible, et identiques d'une mesure à l'autre afin d'éviter au maximum l'influence corticale sur la ventilation (cf. protocole ALT, conditions de mesure du contrôle ventilatoire).

La réponse ventilatoire au CO_2 :

La réponse ventilatoire au CO_2 utilisait le même circuit de ventilation que pour le test à l'hypoxie à l'exception du contrôle de la $P_{ET}CO_2$. C'était aussi une méthode de rebreathing, où le mélange de gaz inspiré était composé de 7 % de CO_2 et 93 % d'oxygène. L'expérience était arrêtée quand la $P_{ET}CO_2$ atteignait 60 mmHg (ou un gain de 20 mmHg par rapport à la valeur basale). L'intérêt de cette hyperoxie était l'inhibition du chémoréflexe périphérique par augmentation de la PaO_2, afin d'étudier préférentiellement la réponse centrale.

Avant chaque réponse ventilatoire au CO_2 était effectuée une mesure de la $P_{ET}CO_2$ basale en ventilation calme et en air ambiant, nous permettant, au cours de l'étude d'évaluer les modifications de cette variable.

Analyse statistique

Les valeurs de baseline ont été comparées avec les valeurs de pré- ou post-exposition à l'aide d'un test t pour échantillons appariés. Les analyses de variance ont été évaluées par ANOVA. Lorsqu'une différence significative était détectée, les moyennes individuelles étaient testées avec un test de Bonferoni pour comparaisons multiples. Les données sont rapportées sous forme de moyenne ± écart type, dans le texte, les tableaux et les figures. Une valeur de $p<0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

b. Résultats

Effets de l'hypoxie intermittente chronique sur l'oxygénation artérielle

La S_pO_2 moyenne et minimale ainsi que le nombre de désaturation supérieures à 3% par heure de sommeil étaient significativement différentes comparées aux valeurs mesurée en normoxie. Cependant, nous n'avons noté aucune évolution entre la première et la dernière nuit d'exposition à l'hypoxie intermittente, voir tableau 20. Ainsi, il ne semble pas y avoir d'acclimatation efficace à l'hypoxie intermittente, permettant une meilleure oxygénation moyenne nocturne.

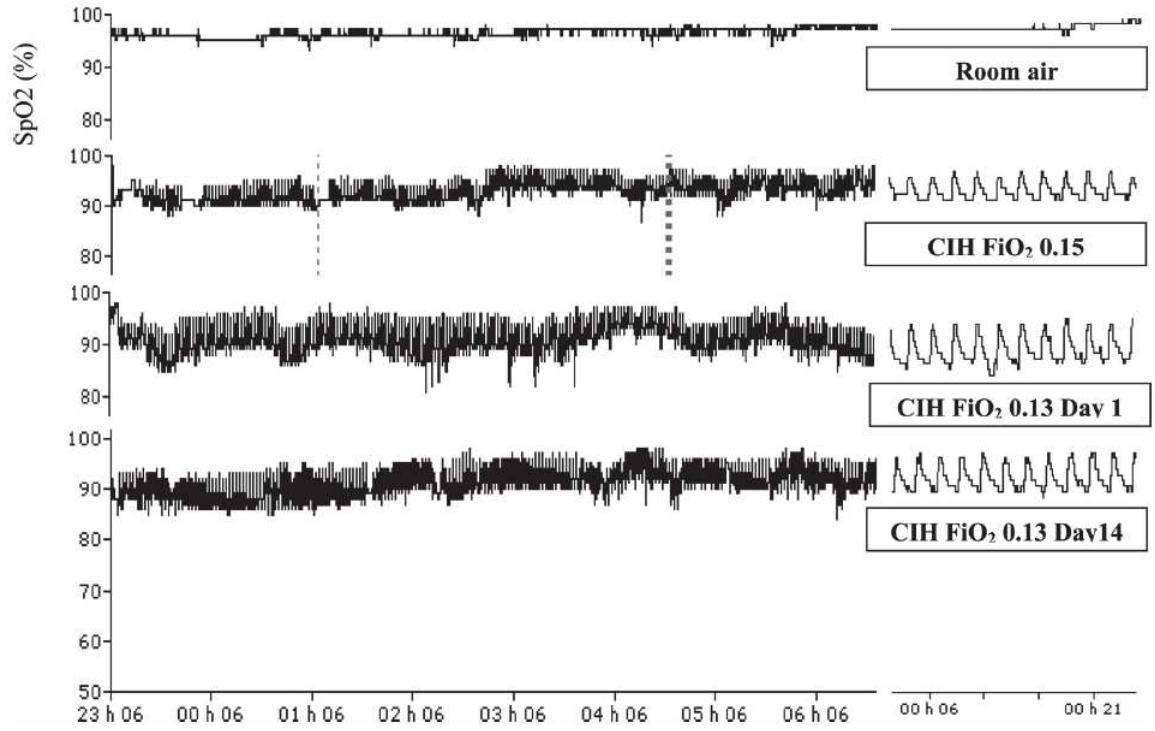
Tableau 20 : saturation artérielle en O_2 au cours des 14 nuits d'exposition à l'hypoxie intermittente.

		CIH Exposure		
	Preexposure	*Day 1*	*Day 14*	*P* Value
Awake Sp_{O_2}, %	96.3±1	96.6±0.8	96.7±1.1	NS
Mean Sp_{O_2}, %	95.2±0.4	85.9±2*	86.6±2.4*	<0.01
Lowest Sp_{O_2}, %	91.3±2.3	75.5±4.1*	78.0±4.9*	<0.01
Number of Sp_{O_2} decreases/h	0.4±0.9	37.2±7.7*	35.4±7.5*	<0.001
Time spent <90% Sp_{O_2}, %TST	0.2±0.6	80.3±13.3*	79.2±14.5*	<0.001

* représente la significativité statistique, après analyse post hoc par ANOVA ou test de Friedman, comparée aux valeurs baseline.

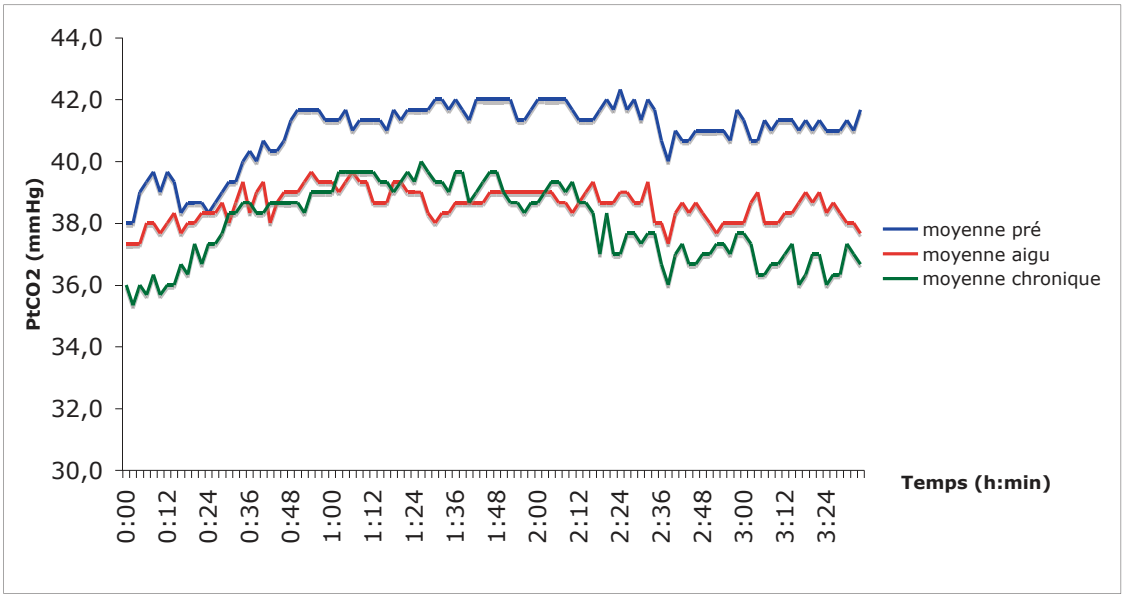
Des profils de saturation en normoxie, hypoxie intermittente (F_iO_2=15%) et hypoxie intermittente aigue ou après 14 jours sont représentés sur la figure 66.

Figure 66 : Profil de saturation artérielle en oxygène nocturnes durant 4 phases clefs de l'étude. De haut en bas : 1/ en air ambiant ; 2/ durant la phase d'acclimatation en hypoxie intermittente (F_iO_2=0.15) ; 3/ à J1, en hypoxie intermittente ; 4/ Après 14 nuits d'exposition à l'hypoxie intermittente.



Le niveau de P_tCO_2 n'a pas évolué significativement au cours du protocole, bien que l'on constate une diminution entre la nuit en air ambiant (41.0 ± 1.0 mmHg) et les nuits en situation d'hypoxie intermittente (J1 : 38.6 ± 0.5 ; J14 : 37.9 ± 1.3), voire figure 67. Lors des nuits en hypoxie intermittente, le décours temporel de PtcCO2 semble reproductible avec une tendance à la baisse en deuxième partie de nuit, alors que l'endormissement est associé, comme attendu, à une élévation de $P_{tc}CO2$. Ces constatations ne correpondent pas à une dérive instrumentale.

Figure 67 : Niveau de P_tCO_2 moyen au cours de l'étude, durant les 3 premières heures de la nuit.



Modifications du comportement ventilatoire nocturne

Conformément aux critères d'inclusions, aucun sujet n'a présenté de troubles respiratoires au cours du sommeil lors de la nuit réalisée en air ambiant (IAH=5.9 ± 5.3). Dès la mise en place du modèle d'hypoxie intermittente le nombre d'événements respiratoires a augmenté et a persisté jusqu'à la fin du protocole, comme indiqué sur le tableau 21. On remarque également que ces événements respiratoires sont principalement centraux.

Tableau 21 : Quantification et typologie des troubles respiratoires au cours du sommeil en hypoxie intermittente.

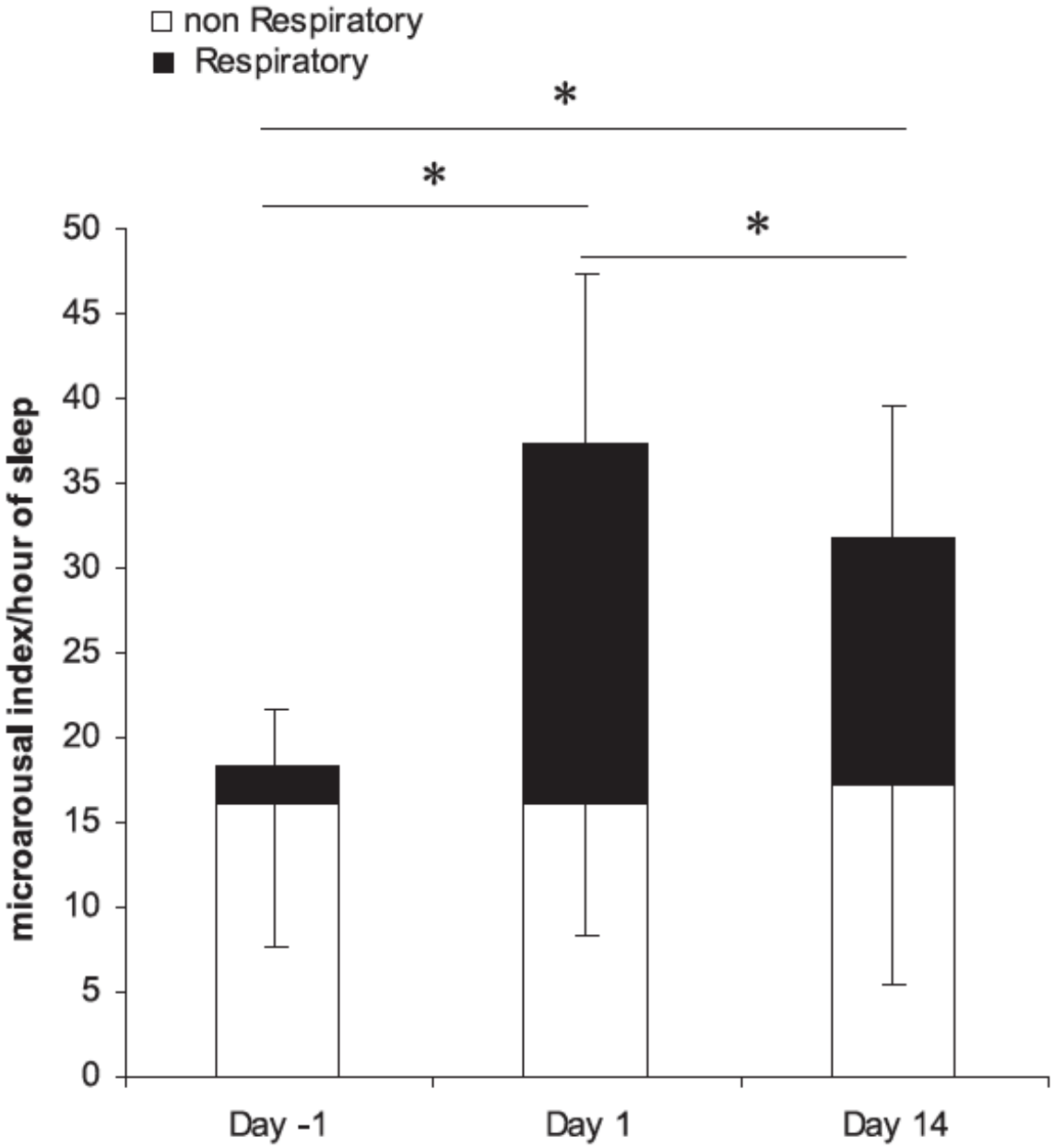
		CIH Exposure		
	Preexposure	*Day 1*	*Day 14*	*P* Value
AHI, events/h of sleep	5.9±5.3	36.9±14.9*	34.2±15.8*	<0.001
Obstructive AHI, events/h of sleep	3.0±4.3	5.9±5.4	6.2±4.6	0.07
Central AHI, events/h of sleep	3.0±1.9	34.3±7.8*	31.1±9.6*†	<0.001

* correspond à l'analyse post-hoc par ANOVA ou test de Friedman. Les valeurs sont comparées aux mesures effectuées en air ambiant (preexposition). † Correspond à la comparaison entre exposition aigue et chronique à l'HI.

Structure du sommeil :

Par rapport à la nuit en air ambiant, l'hypoxie intermittente provoque une fragmentation du sommeil associée à des micro-éveils d'origine respiratoire. Cette fragmentation du sommeil, à l'instar des paramètres d'oxygénation ou d'événements respiratoires reste stable tout au long du protocole, voir figure 68.

Figure 68 : fréquence et origine des micro-éveils au cours du protocole d'exposition nocturne à l'hypoxie intermittente.

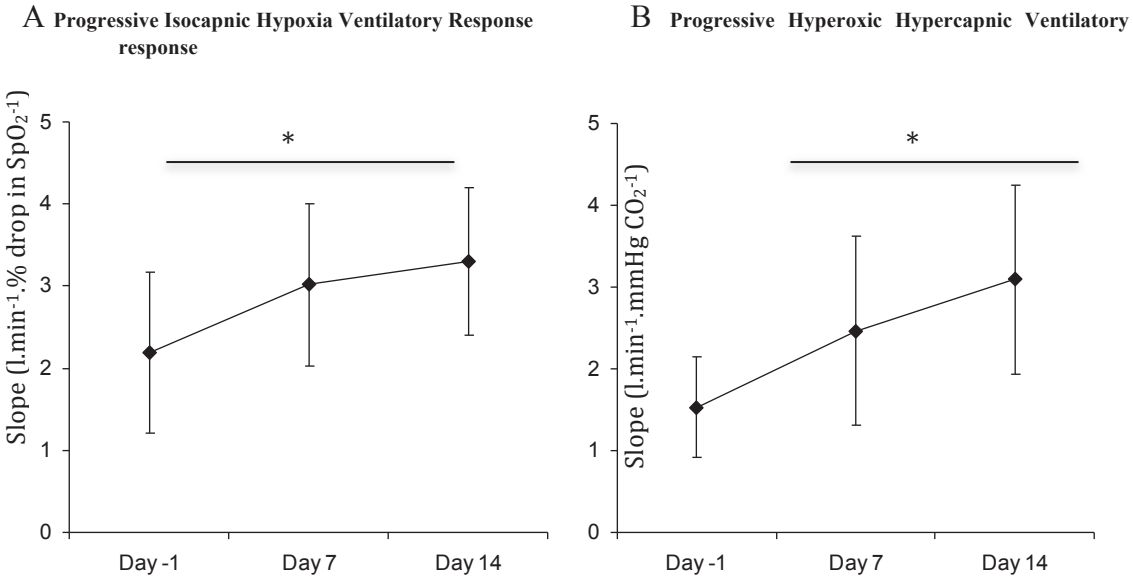


Modifications du contrôle ventilatoire à l'éveil :

L'exposition nocturne à l'hypoxie intermittente a provoqué un accroissement significatif de la chémosensibilité à l'hypoxie ainsi qu'à l'hypercapnie. Ainsi, la réponse des corps carotidiens à l'hypoxie augmente significativement au cours de l'étude, de même que la réponse centrale à l'hypercapnie. Cependant, aucune modification du seuil de réponse ventilatoire à l'hypercapnie n'est apparue au cours du test (45.1 ± 1.6, 45.9 ± 2.9, et 44.1 ± 1.1 mmHg en pré-exposition, à J7 et J14, respectivement). La $P_{ET}CO_2$ mesurée en ventilation spontanée n'a pas non plus été

sujette à des modifications significatives au cours du protocole (36.4 ± 3.0, 34.8 ± 4.4, and 34.2 ± 3.9 mmHg en pré-exposition, à J7 et J14, respectivement).

Figure 69. Evolution de la réponse ventilatoire hypoxique et hypercpnique en fonction du nombre de nuits d'exposition à l'hypoxie intermittente cyclique.



A : Progressive Isocapnic Hypoxia Ventilatory Response : pente de réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique. B : Progressive Hyperoxic Hypercapnic Ventilatory response Pente de réponse ventilatoire à l'hypercapnie hyperoxique (stimulation centrale exclusive) en fonction de l'avancée du protocole.

c. Discussion

Cette étude décrit pour la première fois les modifications du contrôle ventilatoire chez le sujet sain exposé à 14 nuits d'hypoxie intermittente. Les principaux résultats sont la mise en évidence d'une modification de la réponse ventilatoire en hypoxie, pouvant suggérer une acclimatation ventilatoire à l'hypoxie (augmentation de la sensibilité du chémoréflexe périphérique) mais aussi une modification de la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone.

Dans un premier temps, nous allons établir la critique et la justification des méthodes utilisées ainsi que leurs limites, Puis, nous discuterons les résultats obtenus.

L'hypoxie intermittente nocturne

Le modèle d'hypoxie intermittente utilisé ici est une reproduction d'un protocole mis en place conjointement Grenoble au laboratoire HP2 (Pr P Lévy) et à Boston (Pr J Weiss) par une équipe de recherche, dirigée par le Dr Renaud Tamisier, investigateur principal de cette étude. En comparaison avec les autres protocoles investiguant l'hypoxie « intermittente », celui-ci est le seul à utiliser plus de trente désaturations en oxygène par heures, on peut donc penser que sa proximité physiopathologique avec un SAOS sévère est importante. Les autres modèles d'hypoxie « intermittente » utilisent généralement une hypoxie séquentielle (par exemple 1 heure par jour pendant 5 jours).

Malgré la « lourdeur » du protocole, tous les sujets ont pu s'adapter à l'environnement proposé et à la répétition des nuits. De façon plus précise, les patients n'ont rapporté aucune gêne pour les nuits passées au laboratoire du sommeil sans examen particulier, ni pour les mesures de la P_tCO_2. Il faut noter que les mesures de PCO_2 transcutanées étaient effectuées sur des « demi-nuits » en raison de la possibilité de chauffe du capteur, pouvant causer des brûlures superficielles. Une limite dans l'enregistrement du sommeil est que la PSG obligeant à dormir sur le dos avec de nombreux capteurs disposés sur le corps, les nuits ont souvent été de mauvaise qualité (subjective), aux dires des volontaires.

Les réponses ventilatoires à l'hypoxie et à l'hypercapnie

Au cours de cette étude, nous avons utilisé des tests aigus provoquant l'hypoxie ou l'hypercapnie par rebreathing. Tous ont été effectués à heure fixe au cours de l'après-midi afin de limiter les effets du rythme biologique humain sur la chémosensibilité (Cummings et al., 2007).

Le test à l'hypoxie isocapnique provoquait une désaturation progressive du sang artériel en oxygène, et, interrompu lorsque cette valeur atteignait 80%. Sa durée moyenne était de 5 minutes. C'est une limite importante de notre méthode. Ce projet a été mis sur pieds avant la publication de la méthode d'évaluation de la chémosensibilité périphérique à l'hypoxie par Powell (Powell, 2006). De fait, la réponse ventilatoire à l'état hypoxique stable n'a pas pu être réalisée. Cependant, lors d'une test classique de réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique, même si l'hypoxie est stable dès le début du test, l'hypoxémie met environs 5 minutes à se stabiliser. Ainsi, nous pensons que ces mesures de réponse ventilatoire à l'isocapnie restent valables, d'autant plus pour une comparaison de valeurs dans le cadre de ce protocole de recherche clinique. Cependant, il est vrai que la comparaison des valeurs brutes avec celles obtenues à l'aide de méthodes plus récentes s'avère délicate.

Lors de ces mesures, l'isocapnie était réalisée manuellement par un système de valves permettant de diriger plus ou moins le flux respiratoire, en direction ou non du système de captage de CO_2 composé de granules de chaux. La figure 70 montre une isocapnie bien respectée : la variation réelle n'atteint pas le seuil minimal de détection des variations de CO_2 par les corps carotidiens (3 mmHg). Ce test ne rend donc bien compte que de la réponse ventilatoire à l'hypoxie *per se.*

Figure 70 : validation de l'isocapnie lors d'un test de réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique.

Enfin, et toujours concernant l'isocapnie, la littérature scientifique propose une valeur physiologique moyenne de la PCO_2 à 40 mmHg chez le sujet sain. Or dans cette étude, les PCO_2 basales des sujets vont de 32.26 à 40.3 mmHg. De là il est problématique de dire que la réponse au CO_2 n'entre pas en compte lors de ce test si l'isocapnie est réalisée à 40 mmHg alors que la PCO_2 de repos du patient se situe à 33 mmHg. Cela pose la question de savoir si le niveau de capnie au cours du test doit être systématiquement adapté à la PCO_2 basale du sujet (mesurée auparavant) ou constant pour chaque moment du protocole. Il a également été rapporté, dans la littérature, que pour une augmentation de 5 mmHg de la PCO_2, la réponse ventilatoire à l'hypoxie peux aller jusqu'à quadrupler (Lahiri and Forster, 2003).

Le test de réponse ventilatoire à l'hypercapnie hyperoxique, soumis aux mêmes contraintes d'organisation que lors de l'hypoxie, était effectué sur la même durée (fin du test lorsque $P_{ET}CO_2$ atteignait 60 mmHg ou +20 mmHg). Le mélange de gaz utilisé ici était composé de 7% de CO_2 et 93% d'O_2. L'objectif de l'hyperoxie était l'inhibition de l'activité chémoréflexe périphérique. Cependant, comme nous l'avons

vu dans l'état des connaissances, c'est au-delà d'une PO_2 de 500 mmHg que cette inhibition est totale. Or, lors de nos tests, effectués en poïkilocapnie, le rebreathing hypercapnique n'amenait progressivement la PO_2 qu'aux alentours de 400 mmHg. On ne peut donc pas exploiter ces résultats comme n'étant la conséquence que d'une unique réponse chémosensible centrale. Il serait cependant intéressant de pouvoir quantifier le taux d'activité des corps aortiques et carotidiens pour des PO_2 d'environs 400 mm Hg afin de savoir si cette part est négligeable ou significative.

Discussion des résultats :

Plusieurs résultats importants ressortent de cette étude : Tout d'abord, des volontaires sains peuvent être exposés sans risque de façon chronique à l'hypoxie intermittente nocturne.

Ensuite, cette exposition induit des modifications significatives du contrôle de la ventilation en réponse à des variations d'O_2 et de CO_2. La diminution, même non significative de la $P_{ET}CO_2$ eupnéique diurne des sujets suggère une hyperventilation subsistant en journée, et donc une potentielle acclimatation ventilatoire. Enfin, l'hypoxie intermittente provoque des troubles du sommeil significatifs accompagnés d'une fragmentation du sommeil. Ces données représentent la première description d'un modèle d'hypoxie intermittente permettant d'étudier la morbidité diurne des sujets atteints d'un syndrome d'apnées/hypopnées du sommeil.

Nous avons vu que même si l'hypoxie intermittente peut s'apparenter au SAOS, les études menées jusqu'alors sont très différentes les unes des autres en terme de méthodologie. L'aspect unique de ce modèle rend difficile la comparaison des obtenus avec les données de la littérature. En effet, aujourd'hui aucune étude ne rapporte les effets sur le contrôle ventilatoire d'une hypoxie intermittente nocturne chez l'homme sain. Nous pensons que ce modèle apporte un outil important pour l'étude des conséquences de l'apnée du sommeil. Cependant, plusieurs aspects nécessitent d'être discutés.

Tout d'abord, les volontaires sains de ce protocole ont montré une augmentation de la réponse chémosensible hypoxique périphérique en situation d'éveil, après exposition

à l'hypoxie intermittente. Cette modification est similaire à celles observée chez des sujets soumis à une hypoxie continue, appelée acclimatation ventilatoire à l'hypoxie (Tansley et al., 1998, Powell et al., 1998, Gilmartin et al., 2008, Bisgard, 2000).

On voit ici que l'hypoxie intermittente provoque des modifications importantes de la régulation ventilatoire en hypoxie. Ces variations correspondent à une augmentation significative de la ventilation lors d'une exposition provoquant une désaturation atteignant 80 % de S_PO_2. Le volume respiratoire moyen de nos patients était effectivement de 38.52 ± 9.58 $l.min^{-1}$ avant l'exposition pour atteindre 67.54 ± 11.84 $l.min^{-1}$ à J14. Certains volontaires, pour une S_pO_2 de 80% atteignent même 93.3 et 122.4 $l.min^{-1}$ à J14 contre respectivement 26 et 45 $l.min^{-1}$ avant le commencement de l'exposition à l'hypoxie intermittente nocturne.

Il est intéressant de noter que l'oxygnénation moyenne au cours de la nuit d'exposition n'est pas significativement modifié. Cela a pu faire discuter la réalité d'une acclimatation au cours du sommeil, associé à l'hypoxie intermittente. En effet, malgré l'augmentation du chémoréflexe, le niveau moyen d'oxygénation ne semble pas modifié. Il est cependant douteux que le niveau moyen d'oxygénation au cours du sommeil dans ce protocole soit un critère très sensible d'acclimatation. En effet, l'application de HI dans le dispositif expérimental correspond à un ajout d'oxygène qui peut masquer les variations d'oxygnénation spontannées associées à l'acclimatation. Ceci a probablement un rôle dans la nuit initiale en particulier. Les données de P_tCO_2 ne permettent pas entièrement de conclure notamment en raison du cactère partiel des données (n=3). Par contre, les variations de P_tCO_2 sont plus marquées après 14 jours tant au début de nuit au moment du démarrage de l'enregistrement, que dans la partie finale. Ces éléments devraient être précisés lors de l'étude hypoxie intermittente du sujet sain. Cette acclimatation ventilatoire, cependant, est définie par une augmentation à long terme de la ventilation de repos en hypoxie, due à une augmentation de la sensibilité des corps carotidiens et associée à une diminution de la P_aCO_2.

La modification de la chémosensibilité au CO_2 est une observation plus originale car n'est pas décrite dans la littérature, comme apparaissant suite à des expositions à l'hypoxie poïkilocapnique. En effet, seules des expositions à l'hypoxie isocapnique semblent à même de stimuler la chémosensiblité centrale ou CO_2

(Tansley et al., 1998, Engwall and Bisgard, 1990). Ainsi, il est probable que la chémosensiblité à l'hypoxie soit liée à la chémosensiblité à l'hypercapnie puisqu'une stimulation intense de la réponse à l'hypoxie favorise également la réponse centrale à l'hypercapnie.

En conclusion, nous avons, dans cette étude, décrit un modèle d'hypoxie intermittente chronique adapté à des sujets sains. Cette exposition a principalement induit des modifications significatives de la chémosensibilité à l'hypoxie ainsi qu'à l'hypercapnie, ainsi qu'une fragmentation du sommeil et des troubles ventilatoires proches des sujets SAOS. Ainsi, nous pensons que ce modèle présente un potentiel important pour l'étude future des conséquences du syndrome obstructif d'apnées/hypopnées du sommeil.

Il existe pour le contrôle ventilatoire des points commune entre l'hypoxie intermittente du sujet sain et l'hypoxie continue, notamment les processus d'acclimatation. Par contre il existe des différences importantes qu'il conviendra de confirmer dans des travaux ultérieurs 1- quelles sont les réponses observées dans l'acclimatation à l'hypoxie intermittente sur la réponse ventilatoire et le déclin ventilatoire. J Neubauer suggère que, contrairement à l'hypoxie continue, l'hypoxie intermittente abolit le déclin ventilatoire à la fois chez l'homme et chez l'animal nouveau né (rat). Ceci pourrait suggérer une capacité spécifique de l'hypoxie intermittente de modifier l'activité des neurones respiratoires. 2- L'hypoxie intermittente produit une facilitation à long terme, c'est-à-dire une augmentation (sous la dépendance de mécanismes sérotoninergiques) de la ventilation en normoxie, alors que l'hypoxie continue ne le fait pas (Neubauer and Sunderram, 2004). Des données complémentaires seront possibles lors des données de la deuxième série de sujets exposés à l'hypoxie intermittente.

De plus, nous projetons de comparer l'effet de l'hypoxie intermittente nocturne avec l'effet de l'hypoxie continue et hypobare. En effet, un projet sera réalisé au refuge Vallot au mois de septembre 2011, au cours duquel la chémosensibilité sera évalué au cours du sommeil ainsi qu'à l'éveil lors d'une exposition chronique à l'altitude.

d. Article Inséré

J Appl Physiol 107: 17–24, 2009.
First published February 19, 2009; doi:10.1152/japplphysiol.91165.2008.

A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure

R. Tamisier,[1,2] G. S. Gilmartin,[3] S. H. Launois,[2] J. L. Pépin,[1,2] H. Nespoulet,[2] R. Thomas,[3] P. Lévy,[1,2] and J. W. Weiss[3]

[1]*Sleep Laboratory and Exploration Fonctionnelle Cardio Respiratoire, Pôle Rééducation et Physiologie, University Hospital Grenoble, Grenoble;* [2]*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ERI 17, EA 3745, HP2 Laboratory (Hypoxia: Pathophysiology), Joseph Fourier University, Grenoble, France; and* [3]*Pulmonary and Sleep Research Laboratory, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts*

Submitted 1 September 2008; accepted in final form 16 February 2009

Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, Pépin JL, Nespoulet H, Thomas R, Lévy P, Weiss JW. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol* 107: 17–24, 2009. First published February 19, 2009; doi:10.1152/japplphysiol.91165.2008.—Obstructive sleep apnea is characterized by repetitive nocturnal upper airway obstructions that are associated with sleep disruption and cyclic intermittent hypoxia (CIH) The cyclic oscillations in O_2 saturation are thought to contribute to cardiovascular and other morbidity, but animal and patient studies of the pathogenic link between CIH and these diseases have been complicated by species differences and by the effects of confounding factors such as obesity, hypertension, and impaired glucose metabolism. To minimize these limitations, we set up a model of nocturnal CIH in healthy humans. We delivered O_2 for 15 s every 2 min during sleep while subjects breathed 13% O_2 in a hypoxic tent to create 30 cycles/h of cyclic desaturation-reoxygenation [saturation of peripheral O_2 (Sp_{O_2}) range: 95–85%]. We exposed subjects overnight for 8–9 h/day for 2 wk (10 subjects) and 4 wk (8 subjects). CIH exposure induced respiratory disturbances (central apnea hypopnea index: 3.0 ± 1.9 to 31.1 ± 9.6 events/h of sleep at 2 wk). Exposure to CIH for 14 days induced an increase in slopes of hypoxic and hypercapnic ventilatory responses (1.5 ± 0.6 to 3.1 ± 1.2 $l \cdot min^{-1} \cdot \%$ drop in Sp_{O_2} and 2.2 ± 1.0 to 3.3 ± 0.9 $l \cdot min^{-1} \cdot mmHg\ CO_2^{-1}$, respectively), consistent with hypoxic acclimatization. Waking normoxic arterial pressure increased significantly at 2 wk at systolic (114 ± 2 to 122 ± 2 mmHg) and for diastolic at 4 wk (71 ± 1.3 to 74 ± 1.7 mmHg). We propose this model as a new technique to study the cardiovascular and metabolic consequences of CIH in human volunteers.

sleep apnea; pathophysiology; cardiovascular

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSA) is common in Western countries, with prevalence estimates ranging from 5% to 15% of working age individuals (26). OSA is characterized by episodes of upper airway collapse during sleep, resulting in the obstruction of air flow despite increased respiratory efforts during the events, associated with clinical symptoms. Termination of these events is accompanied by O_2 desaturation and arousal from sleep. OSA, defined as >5 events/h of sleep, is characterized clinically by symptoms such as excessive daytime sleepiness and impaired daytime function. Apart from daytime sleepiness, the major health consequence of OSA is cardiovascular morbidity, with OSA independently associated with hypertension (16) and an increased risk of fatal and nonfatal cardiovascular events (9, 12, 25).

The mechanisms by which OSA and nocturnal hypoxia contribute to cardiovascular disease are thus a major topic of interest. To study these mechanisms, cyclic intermittent hypoxia (CIH) has been applied to intact animals (6). Fletcher et al. (8) were the first to build a device that allowed small animal exposure to CIH. Brooks et al. (4) later created an interesting model in dogs that combined the three stimuli that characterize OSA (i.e., augmented respiratory effort, asphyxia, and arousal from sleep). Both models have been shown, in elegant studies, to produce elevations of arterial blood pressure that persist after termination of the hypoxic exposure. Different pathways inducing blood pressure elevation have been studied. Fletcher et al.'s model is now used extensively with rodents to explore the mechanisms that link OSA to cardiovascular and other morbidity.

Although considerable progress has been made using these models, human studies of the independent consequences of CIH remain incompletely explored. Population studies (12, 16) have suggested a relationship between sleep apnea and cardiovascular morbidity. However, the mechanisms by which OSA and cardiovascular disease are linked remain obscure. Moreover, species differences make questionable the applicability of animal studies to human disease states. Patient studies are complicated by the confounding effects of disease duration and the many comorbidities present in OSA patients. Our aims in the present study were to *1*) develop a model of nocturnal CIH that could be applied to healthy humans for several weeks and *2*) characterize changes in arterial pressure, ventilatory control, and sleep quality experienced by subjects undergoing CIH exposure for 2 wk (Grenoble, France) to 4 wk (Boston, MA).

METHODS

Experimental Protocol

Healthy subjects were exposed to 14 nights (Grenoble) or 28 nights (Boston) of intermittent hypoxia and were investigated before and after completing the exposures.

To achieve the exposures, we used commercially available altitude tents (Colorado Altitude in Boston and Hypoxico in Grenoble; Fig. 1). The tents created a hypoxic environment, with the fraction of inspired O_2 (FI_{O_2}) = 0.13 in the enclosure. This FI_{O_2} induced saturation of peripheral O_2 (Sp_{O_2}) values ranging from 82% to 85%. To create cyclic reoxygenation, subjects wore nasal cannula through which we administered a 15-s bolus of O_2 at a flow rate ranging from 1.5 to 2 l/min. O_2 administration was repeated every 120 s, thus allowing 30 cyclic desaturation-resaturation sequences/h. A macromatic time de-

Address for reprint requests and other correspondence: R. Tamisier, Laboratoire du sommeil et EFCR, Pôle Rééducation et Physiologie, CHU A. Michallon, Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France (e-mail: rtamisier@chu-grenoble.fr).

 8750-7587/09 $8.00 Copyright © 2009 the American Physiological Society

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

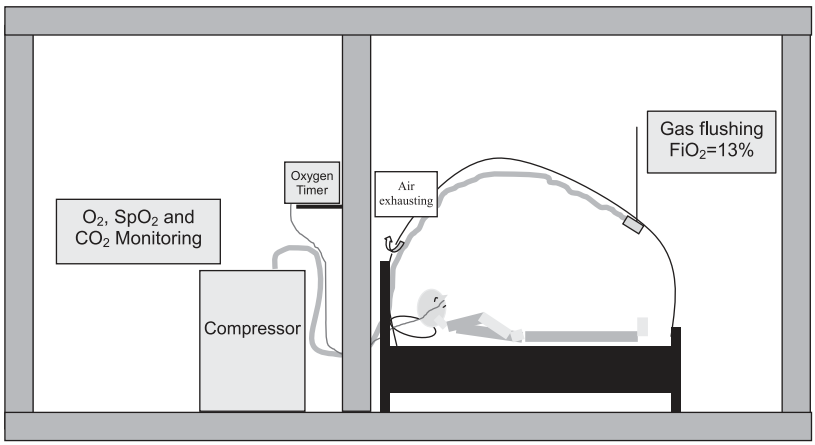


Fig. 1. Representation of the model. In a hospital room, a hypoxic tent was set on a standard bed. The tent was flushed with gas with a fraction of inspired O_2 (FI_{O_2}) of 0.13 generated by an oxygen extractor (Hypoxico), bringing the subject's saturation of peripheral O_2 Sp_{O_2} to ~85%. Using a nasal cannula, an O_2 bolus (1.5–2 l/min) was delivered for 15 s every 2 min, allowing the subject's Sp_{O_2} to rise to ~95%.

lay relay (TR-63128, Milwaukee, WI) connected to a Festo valve (CPE14) was used to regulate O_2 administration. The O_2 flow rate was adjusted between 1.5 to 2 l/min for each individual using a flowmeter (Ohio Medical Products, Madison, WI) to ensure a 10% desaturation-resaturation difference (95–85%).

The protocol timeline is shown in Fig. 2. Subjects were exposed for 9 h each night between 10 PM and 7 AM for 28 consecutive nights (Boston) or for 8 h between 10 PM and 6 AM for 14 consecutive nights (Grenoble). Before the initiation of the hypoxic exposure, subjects underwent a two-night adaptation to the tent, sleeping in room air. This was followed by two nights (Boston) or one night (Grenoble) of adaptation to CIH as the tent FI_{O_2} was progressively decreased to the target (FI_{O_2} = 0.13). Subjects slept in a standard bed while in the tent. The FI_{O_2} was set and continuously monitored using an O_2 sensor in Boston (Colorado Altitude Systems) and Grenoble (Maxtec OM-25MEI). In each system, a continuous flow of gas through the tent minimized CO_2 build up. The Colorado Altitude system further provides an additional CO_2 removal system. Transcutaneous CO_2 pressure (Tina Radiometer) was monitored during the first 4 h of three nights of the protocol (one night during normoxic conditions and during the first and last nights of CIH) to confirm that CO_2 accumulation was insignificant. O_2 saturation was monitored continuously and recorded for each subject overnight throughout the exposure (Biox model 3740, Ohmeda, Louisville, KY, and BleueNight, SleepInnov Technology, Moirans, France, for Boston and Grenoble, respectively). This allowed real-time monitoring of the exposure by the technician.

Subjects

Enrollment criteria and exclusions were similar in Boston and Grenoble. All subjects underwent a screening history and physical examination to assure that they were free of significant cardiac, pulmonary, or neurological disease before they provided written informed consent. Subjects who had journeyed to or lived at an altitude of 2,500 m or more in the prior 6 mo were excluded from participating. We also excluded subjects with a history of smoking, diabetes, or other chronic conditions requiring regular medication. All women completed testing during the first week after menses to minimize the possible confounding effects of hormonal changes on vascular function, and all tested negative for pregnancy (plasma β-human chorionic gonadotropin test) at three time points (i.e., before exposure, after one night of CIH, and at the end of the protocol).

The 4-wk study was conducted in Boston, and the 2-wk protocol was conducted in Grenoble. Fifteen subjects and nine subjects were enrolled for the 2- and 4-wk protocols, respectively. Eight (4 men and 4 women) and twelve (10 men and 2 women) subjects completed the 4- and 2-wk protocols, respectively. The 4- and 2-wk subjects had mean ages of 27 ± 1.5 and 23 ± 6.4 yr and body mass indexes of 23 ± 0.9 and 21.7 ± 1.87 kg/m^2, respectively.

Protocols were reviewed and approved by the local ethical committee at each institution, and all experiments conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki.

Measurements

Sleep experiments. Over the time of exposure, three full night polysomnograms were performed. These were the second night of room air breathing in the tent and the first and last nights of CIH. Polysomnograms were performed with an ambulatory system (Cidelec, Sainte-Gemmes sur Loire, France) and analyzed manually with the proprietary software package (Cidelec). Physiological signals included two electroencephalogram channels (CZ O1 and C3-A2), submental electromyogram, and electrooculogram. Sleep stages were analyzed manually using the standard criteria of Rechtschaffen and Kales (19). Microarousals were scored manually using American Sleep Disorders Association criteria (22a). Chest wall and abdominal movements were assessed by noncalibrated inductive plethysmography and O_2 saturation by pulse oximetry. Airflow was monitored with a nasal cannula connected to a pressure transducer. Respiratory efforts were assessed according to the occurrence of flow limitation on nasal pressure trace and phase decay or opposite movement on thoracic and abdominal captors. Respiratory events were scored manually using American Academy of Sleep Medicine guidelines (1); however, because of the design of the study, subjects exhibited oscillations in O_2 saturation that interfered with the identification of hypopneas. As a consequence, the 3% drop in O_2 saturation specified in the scoring criteria could not be used to identify respiratory events. Hypopneas

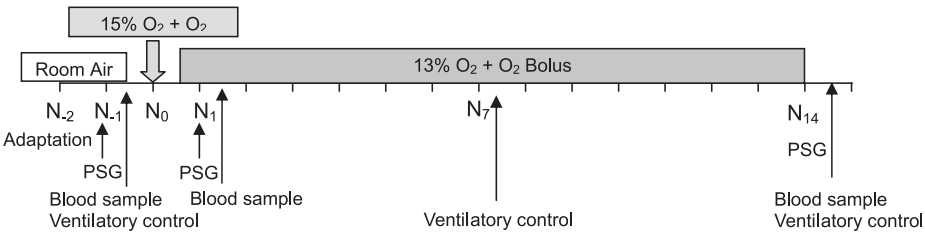


Fig. 2. Protocol timeline. PSG, polysomnogram; N, night.

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

were scored as either central or obstructive according to the following criteria: a central hypopnea was scored when flow exhibited a decrease of >30% during at least 10 s, with a visually assessed proportional decrease in thoracic and abdominal movement without flow limitation and/or phase decay; if none of the preceding could be applied to the event, an obstructive hypopnea was scored.

Ventilatory drive during wakefulness. We measured ventilatory responses to isocapnic hypoxia and to CO_2 at three time points during the 2-wk protocol (before exposure and after 1 and 2 wk of exposure). Subjects breathed from a closed circuit connected to a 10-liter bag. For isocapnic hypoxia, CO_2 was removed as necessary from the circuit by directing a selected amount of air flow through a CO_2 scrubber to maintain isocapnia according to the end-tidal CO_2 (ET_{CO_2}) level. The respiratory circuit was connected to a pulmonary function testing device (M'Vmax 229, SensoMedics, Yorha Linda, CA). This system allowed us to measure minute ventilation and O_2 and CO_2 fractions in exhaled gas. Exhaled CO_2 and O_2 were recorded continuously. O_2 saturation was monitored using a pulse oximeter (Biox model 3740, Ohmeda) with its analog output connected to the M'Vmax 229. Before the ventilatory challenge, to acclimatize to the device, subjects were allowed to breathe room air for >1 min through a mouthpiece while wearing nose clips. Next, subjects were switched to the rebreathing circuit, which was filled with calibrated gas made up of either 24% O_2-6% CO_2-balance N_2 for the isocapnic hypoxia ventilatory response (IHVR) or 93% O_2-7% CO_2 for the CO_2 ventilatory response.

IHVR. After the subject breathed on the circuit for 1 min, N_2 was added to decrease the bag $F_{I_{O_2}}$ to 14% to hasten the decrease in O_2 saturation. When arterial O_2 saturation (Sa_{O_2}) decreased to 92%, O_2 was added to the circuit at 0.1–0.2 l/min through a pediatric flowmeter to allow precise control of the rate of fall of saturation. The O_2 flow was adjusted so that the Sa_{O_2} fell ~4% every 2 min. A linear correlation was used to obtain the slope of the Sa_{O_2} and minute ventilation relationship.

Ventilatory response to progressive hypercapnia. As the subject breathed on the circuit, the fraction of inspired CO_2 increased progressively due to declining bag volume. The test was stopped when the subject achieved a 20-mmHg increase in ET_{CO_2}. The ventilatory response to progressive hypercapnia was characterized by a two-part response: an initial slow increase in ventilation until the subject reached a threshold and then a brisk linear ventilatory response above the threshold. We present both the threshold and slope of the response above this threshold. A linear correlation was used to obtain the slope of the ET_{CO_2} and minute ventilation relationship.

Data Analysis

One subject in Boston did not complete the 4-wk exposure due to a viral illness, and his data were excluded from analysis. Three subjects in Grenoble also did not complete the exposure: two subjects had an apnea hypopnea index of >10 events/h and the third subject had an abnormally high plasma creatinine value. Data from the 12 individuals who completed the exposure were analyzed. For technical reasons, 1 of these 12 individuals did not receive intermittent hypoxia but instead received sustained hypoxia during the sleep recording of the last night; therefore, his data were not included in the sleep analysis.

Statistics

Baseline values were compared from pre- to postexposure with a two-tail distribution paired *t*-test. Differences among multiples means were evaluated by ANOVA corrected for multiple measures. When significant differences were detected, individual means were tested with the Bonferroni test for multiple comparisons. Except where otherwise noted, data are reported as means ± SD in the text, tables, and figures. *P* values of <0.05 were considered statistically significant. When changes approached significance, the sample size calculation necessary to accept the null hypothesis with 80% confidence is reported as an illustration of the trend.

RESULTS

Acute Effects on Gas Exchange

Mean O_2 saturation, numbers of O_2 desaturations per hour (>3%), and lowest O_2 saturation are reported in Table 1, and, as designed, all were significantly different compared with room air breathing. Interestingly, these values did not change between the first night and the end of the 2-wk exposure. Representative Sp_{O_2} traces from a single subject breathing room air (baseline), adaptation night (15% O_2 in the tent), and during the first and last nights of CIH (with the tent at $F_{I_{O_2}}$ = 0.13) are shown in Fig. 3.

The level of CO_2 during intermittent hypoxia was assessed using transcutaneous measurements in three nonselected subjects (Fig. 4). The transcutaneous CO_2 pressure was 41.0 ± 1.0 mmHg when subjects breathed room air, 38.6 ± 0.5 mmHg during the first night of CIH, and 37.9 ± 1.3 mmHg during the last night of CIH.

Changes in Ventilatory Patterns During Sleep (Analysis of the 2-wk Protocol)

By design, none of the subjects exhibited sleep-disordered breathing during room air breathing (apnea-hypopnea index = 5.9 ± 5.3). With acute CIH, subjects significantly increased the number of respiratory events starting on the first night of CIH, and this persisted at the 14th night of CIH (Table 2). These events were predominantly central and were hypopneas rather than apneas (Fig. 5). These central hypopneas occurred with the return to normoxia (named synchronous central hypopnea) or spontaneous central hypopnea; the following sequence was encountered: progressive desaturation and the resaturation with a synchronous central hypopnea or apnea ended by a microarousal (Fig. 6*A*). Most central hypopneas were scored as synchronous hypopneas (Fig. 6*B*).

Changes in Sleep Architecture

As previously stated, these respiratory events induced arousals with significant sleep fragmentation as assessed by

Table 1. *Oxygen saturation during the 2-wk exposure to CIH*

	Preexposure	CIH Exposure		*P* Value
		Day 1	*Day 14*	
Awake Sp_{O_2}, %	96.3±1	96.6±0.8	96.7±1.1	NS
Mean Sp_{O_2}, %	95.2±0.4	85.9±2*	86.6±2.4*	<0.01
Lowest Sp_{O_2}, %	91.3±2.3	75.5±4.1*	78.0±4.9*	<0.01
Number of Sp_{O_2} decreases/h	0.4±0.9	37.2±7.7*	35.4±7.5*	<0.001
Time spent <90% Sp_{O_2}, %TST	0.2±0.6	80.3±13.3*	79.2±14.5*	<0.001

Data are means ± SD. CIH, cyclic intermittent hypoxia; preexposure, room air breathing; Sp_{O_2}, saturation of peripheral O_2; TST, total sleep time; NS, not significant. *Significant post hoc analyses by ANOVA or Friedman test compared with baseline.

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

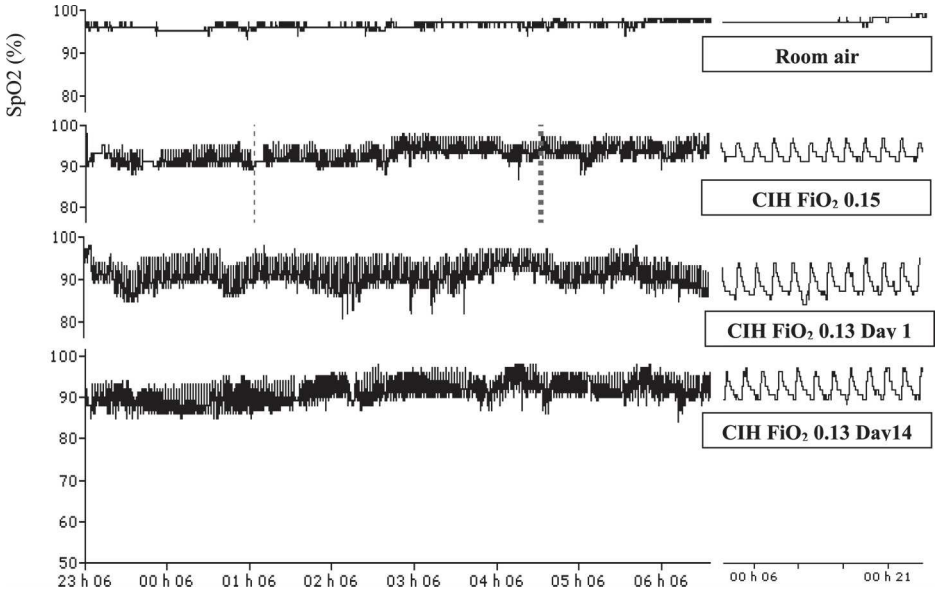


Fig. 3. Sp_{O_2} traces from a representative subject taken four times during the study: *1*) at baseline during room air breathing, *2*) with cyclic intermittent hypoxia (CIH) during adaptation with chamber $FI_{O_2} = 0.15$, *3*) with CIH during exposure on *day 1* with chamber $FI_{O_2} = 0.13$, and *4*) with CIH during exposure on *day 14* with chamber $FI_{O_2} = 0.13$.

an increase in respiratory microarousals from room air to CIH (Fig. 7). The sleep fragmentation remained constant in severity throughout the 14-day exposure (Table 3). After 4 wk, however, there were no significant changes in sleep macrostructure, and the increase in microarousals was no longer significant.

Changes in Ventilatory Drive During Wakefulness

Control of breathing at baseline and on *days 7* and *14* was assessed by progressive IHVR and progressive hyperoxic hypercapnic ventilatory responses (HHVR) in six subjects. Both O_2 and CO_2 chemosensitivity were altered over the course of the exposure. Indeed, subjects exhibited a significant increase in the slope of both progressive IHVR and HHVR (Friedman test: $P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively). A significant increase was shown from baseline to *day 14* in the slope of both progressive IHVR and HHVR (Wilcoxon test: $P < 0.05$). This demonstrates a change in both hypoxic and hypercapnic chemosensitivity (Fig. 8).

No changes were found in the HHVR threshold (45.1 ± 1.6, 45.9 ± 2.9, and 44.1 ± 1.1 mmHg at baseline, *day 7*, and day 14, respectively). Nor did we find a significant change in resting ET_{CO_2} (36.4 ± 3.0, 34.8 ± 4.4, and 34.2 ± 3.9 mmHg at baseline, *day 7*, and *day 14* of the exposure, respectively), although there was a trend toward a decrease across the exposure.

Further evidence supporting the development of acclimatization in our subjects was the change in blood count demonstrated by the subjects at 2 wk. From baseline to *day 14*, both the hematocrit (baseline: 0.40 ± 0.01% and *day 14*: 0.42 ± 0.01%, $P < 0.01$) and hemoglobin (baseline: 138.0 ± 3.9 g/l and *day 14*: 143.3 ± 2.6 g/l, $P < 0.05$) increased significantly.

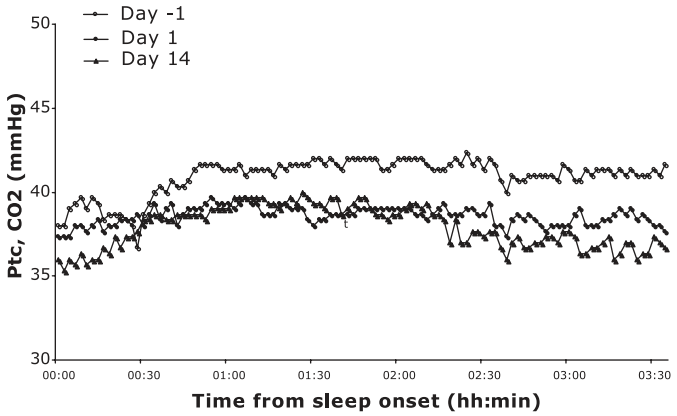


Fig. 4. Representative tracings from an individual subject of transcutaneous CO_2 pressure (Ptc CO_2) levels from three time points during the study: *1*) with CIH during adaptation on *day −1* with chamber $FI_{O_2} = 0.15$, *2*) with CIH during exposure on *day 1* with chamber $FI_{O_2} = 0.13$, and *3*) with CIH during exposure on *day 14* with chamber $FI_{O_2} = 0.13$.

Changes in Arterial Pressure During Wakefulness

Morning resting blood pressure increased across the exposure in both protocols (Table 4). Although the increase reached significance only for diastolic pressure in the 4-wk protocol and for systolic and mean pressure in the 2-wk protocol, taken together, CIH had a significant effect on arterial pressure in these normal volunteers.

Table 2. *Respiratory disturbance during the 2-wk exposure to CIH*

		CIH Exposure		
	Preexposure	*Day 1*	*Day 14*	*P* Value
AHI, events/h of sleep	5.9±5.3	36.9±14.9*	34.2±15.8*	<0.001
Obstructive AHI, events/h of sleep	3.0±4.3	5.9±5.4	6.2±4.6	0.07
Central AHI, events/h of sleep	3.0±1.9	34.3±7.8*	31.1±9.6*†	<0.001

Data are means ± SD. AHI, apnea-hypopnea index. *Significant post hoc analyses by ANOVA or Friedman test compared with baseline; †significant post hoc analyses by ANOVA or Friedman test compared with acute exposure.

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

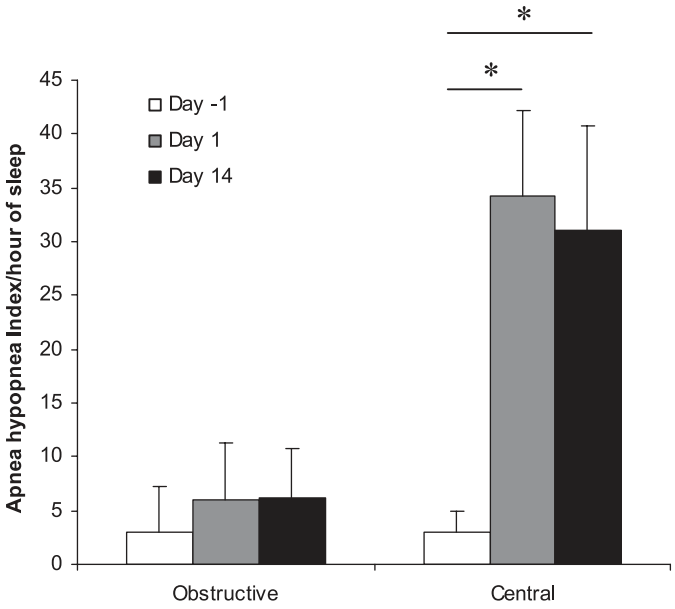


Fig. 5. Obstructive and central apnea-hypopnea indexes across the 14-day exposure. Note the predominance of central rather than obstructive events.

DISCUSSION

There are four major findings from this study: *1*) healthy human volunteers can be exposed safely to CIH at night for up to 4 wk in commercial altitude tents; *2*) this CIH exposure induced changes in ventilatory control with increased responses to hypoxia and hypercarbia and a trend toward decreased ET_{CO_2} suggesting ventilatory acclimatization; *3*) nocturnal exposure to CIH for 2 wk induces an increase in systolic and mean arterial pressure and diastolic arterial pressure for 4 wk of exposure; and *4*) CIH produces respiratory disturbances during sleep that persist for 1 mo of exposure, although sleep fragmentation is significantly increased only during the first 14 days of the exposure. These data provide the first description of a new model of CIH to study in humans the mechanisms by which CIH contributes to diurnal morbidity.

Patients with OSA experience fluctuations of O_2 levels during sleep. This CIH is thought to be the main cause of the cardiovascular morbidity associated with sleep apnea. In the early 1990s, Fletcher and coworkers (8) created a rodent model that has yielded important insights into the pathophysiology of OSA and served as the inspiration for our present study. In that model, rats' cages were flushed sequentially with nitrogen and then air, creating oscillations in $F_{I_{O_2}}$ and hence cyclic oscillations in O_2 saturation. Using this model, these investigators were the first to convincingly demonstrate a causal connection between CIH and elevations in systemic arterial pressure (8). Later, using a more complicated canine model in which tracheal obstructions were created during sleep and released with arousal, Brooks et al. (4) demonstrated that respiratory events with associated desaturations resulted in elevations in waking arterial pressure, whereas simple acoustic arousals induced at the same frequency failed to produce a sustained hemodynamic effect.

Sympathetic outflow activation through peripheral chemostimulation is one of the main mechanisms proposed to explain the association of CIH with increased arterial pressure. Indeed, carotid sinus denervation prevents blood pressure elevation after CIH exposure (7). Moreover, the blood pressure elevation induced by CIH has been attributed to an increased sympathetic outflow due to the repetitive hypoxic carotid body chemostimulation (14, 20). Fletcher et al. (8) originally described the elevation of arterial pressure to occur in rats over 35 days of CIH exposure. However, Sica et al. (22) and Peng et al. (15) later demonstrated that systolic arterial pressure increases in rats after 7 days of CIH. Data from our laboratory (11) also support this. These studies demonstrated the particular importance of the chemostimulation and plasticity of the peripheral chemoreflex in the pathophysiology of chronic intermittent hypoxia. Enhanced peripheral chemostimulation increasing sympathetic outflow and has been demonstrated in sleep apnea patients by Narkiewicz et al. (13), providing supportive evidence that this mechanism plays a role in the hemodynamic consequences of OSA.

Despite the considerable information gleaned from these models, species differences in arterial pressure control during hypoxia and during sleep mandate that these and other findings be confirmed in humans to better understand the pathophysiology of sleep apnea. Patient studies certainly lend credibility to the animal findings, but the common occurrence of comorbidities and issues of disease duration limit the conclusions that can be made from clinical research. We therefore believe that the model described here provides an important additional tool for the study of the consequences of sleep apnea. Several aspects of the model are particularly worthy of comment.

First, our subjects demonstrated an increase in peripheral chemosensitivity during wakefulness after CIH exposure. This increased chemosensitivity is similar to what occurs in subjects exposed to sustained hypoxia, namely, ventilatory acclimatization (3, 10, 17, 24). Ventilatory acclimatization to hypoxia, however, is further defined by an increase in resting ventilation upon return to normoxia with a lower arterial P_{CO_2} due to the increase in peripheral chemosensitivity. Our subjects demonstrated a trend toward reduced ET_{CO_2}, but the change did not reach significance. Another notable aspect of the ventilatory changes we observed after CIH exposure is the increased sensitivity to hyperoxic hypercapnia. A change in CO_2 chemosensitivity is not consistently described after poikilocapnic hypoxic exposure but is after isocapnic hypoxic exposures (5, 24). In summary, our CIH model induced plasticity of ventilatory control in the normal volunteers who completed the 14-day exposure. Further studies are needed to define the impact of the 4-wk exposure on chemosensitivity.

Second, both 2- and 4-wk exposure to CIH induced an increase in arterial pressure in our healthy subjects. The increase of ~5 mmHg is less that that described by Fletcher and colleagues (8) in rats exposed for 6 wk, who displayed increases of mean arterial pressure of >20 mmHg. The lesser magnitude of the changes seen in our subjects may be attributed to the shorter durations of CIH experienced by our volunteers, the more modest decreases in $F_{I_{O_2}}$ and presumably Sa_{O_2} induced by our model, and possibly by species differences in the susceptibility of rats and humans to the effects of CIH exposure. In addition, we report blood pressure only in the morning, after awakening, at a single time point. Additional measurements might demonstrate a further increase. Nevertheless, the increases in arterial pressure induced by our model further support the hypothesis

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

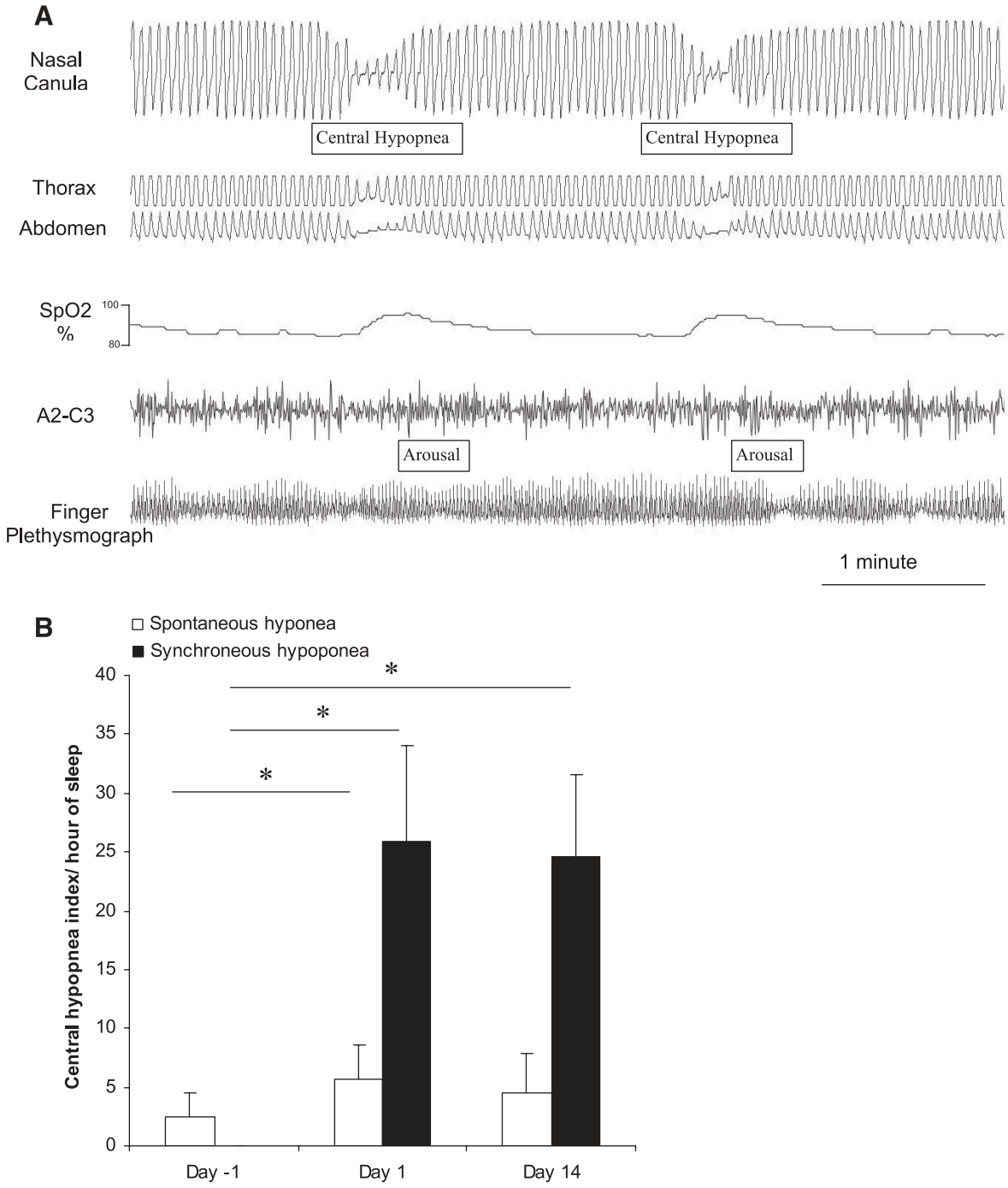


Fig. 6. *A*: central events occurring synchronously with the return to normoxia in a representative tracing from an individual subject. *B*: the vast majority of central hypopneas were such synchronous events, occurring at the return to normoxia rather than occurring spontaneously at other points in the deoxygenation-reoxygenation cycle. Values represent means ± SD of the number of synchroneous and spontaneous central hypopneas during acclimatization on room air (*day −1*), during the first night of CIH (*day 1* CIH), and during the 14th night of CIH (*day 14* CIH). *P* values are represented with * when significant ($P < 0.05$).

that CIH provides the causal connection between OSA and hypertension suggested in a clinical and epidemiological study (16).

Third, arousals characterize the cycle of nocturnal upper airway obstruction in OSA. In our model, respiratory arousals occurred with half of respiratory events and produced significant sleep fragmentation. Interestingly, that sleep fragmentation did not decrease after 14 days of CIH. After 4 wk, however, there were no significant changes in sleep macrostructure, and the increase in microarousals was no longer significant. This suggests that there may be adaptation over time to the sleep disruption induced by respiratory events. Adaptation has previously been described in models of sleep fragmentation induced by acoustic stimulation. In such models, the acoustic stimulus must either increase in intensity or the tone must change to maintain the same effect (21).

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

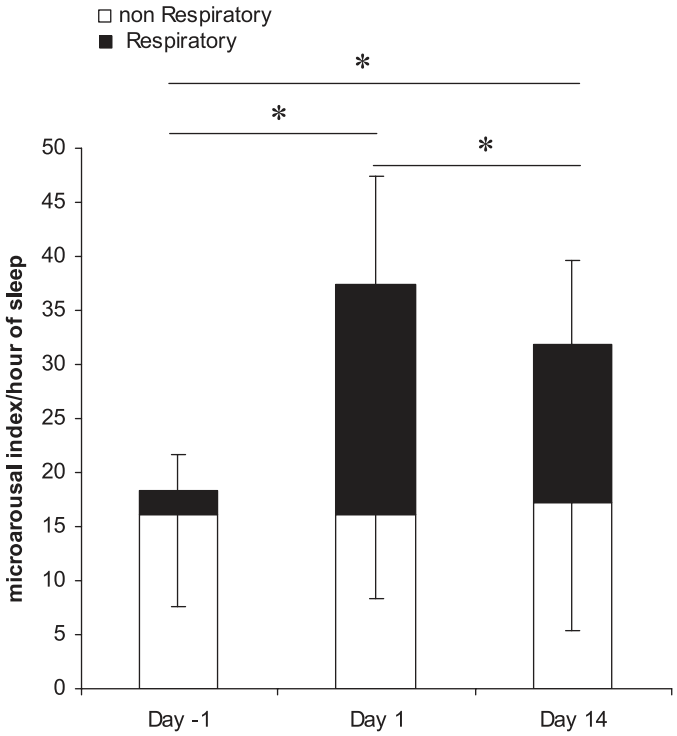


Fig. 7. Frequency of arousals across the 14-day exposure to CIH. *Day −1* is the acclimatization night where subjects breathed room air, *day 1* is the first night of CIH exposure, and *day 14* is the 14th night of CIH exposure. Bars represent means ± SD of numbers of arousals per hour of sleep (11 subjects). Shaded bars indicates the number of arousals occurring in association with respiratory events; the remaining arousals (open bars) occurred spontaneously, without association with respiration. *P* values are represented with * when significant between respiratory microarousal from sleep ($P < 0.05$).

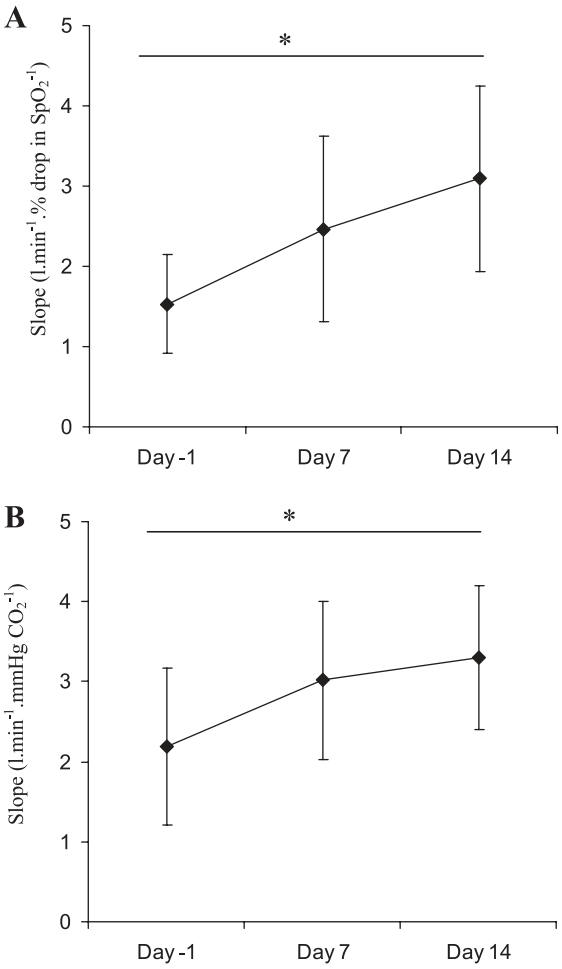


Fig. 8. *A*: slopes of the ventilatory response to progressive isocapnic hypoxia increased across the CIH exposure (Friedman test: $P < 0.01$). This demonstrates a change in hypoxic chemosensitivity. *Significant difference by Wilcoxon test ($P < 0.05$). Values represent means ± SD of 6 subjects. *B*: slopes of the response to progressive hyperoxic hypercapnic increased across the CIH exposure (Friedman test: $P < 0.05$). This demonstrates a change in hypercapnic chemosensitivity. *Significant difference by Wilcoxon test ($P < 0.05$). Values represent means ± SD of 6 subjects.

Limitations and Technical Aspects

Hypoxic tents are commercially available and relatively easy to use. In this study, we used two commercial brands that were both able to reach the desired FI_{O_2}. One system uses a rebreathing circuit and includes a CO_2 absorber. The second one does not need a CO_2 absorber because hypoxic gas was continuously flushed into the tent, providing for continuous removal of accumulated CO_2. The absence of significant hypercapnia was confirmed by transcutaneous measurement of CO_2 during the exposure. In our model, the cyclic nature of the hypoxic exposure was accomplished by the intermittent administration of O_2 with flow regulated using electromagnetic pneumatic valves manipulated by a time-controlled switch. With this system, cyclic desaturations of

Table 3. *Sleep architecture during the 2-wk exposure to CIH*

		CIH Exposure	
	Preexposure	*Day 1*	*Day 14*
TSP, min	461.8±38.6	437.4±29.1	444.8±38.0
TST, min	430.6±50.9	391.2±37.9	383.8±85.7
Time spent in *stage I* 8/ sleep, %TST	6.8 ±3.7	11.9±5.3	9.3±3.5
Time spent in *stage II* sleep, %TST	49.8±9.5	54.4±5.2	52.6±8.4
Time spent in *stage III/IV* sleep, %TST	17.7±10.9	11.0±5.0	12.7±5.8
Time spent in REM sleep, %TST	25.6±5.5	22.7±4.1	30.8±6.1
Sleep efficiency, %	92.5±6.6	89.1±7.3	85.6±16.9

Data are means ± SD. TSP, total sleep period; REM, rapid eye movement. There were no statistically significant differences in all conventional sleep measures before, on *day 1* (the first night), and at the end of the 2-wk CIH exposure period.

Table 4. *Cardiovascular variables for subjects during CIH*

	Baseline	2 wk	4 wk
4-wk protocol			
SBP, mmHg	117±3	115±4	115±2
DBP, mmHg	71±1	71±2	74±2†‡
MBP, mmHg	87±2	87±2	88±2
2-wk protocol			
SBP, mmHg	114±2	122±2†	
DBP, mmHg	61±2	65±3	
MBP, mmHg	79±2	84±2*	

Values are means ± SE. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure. *$P < 0.05$ and †$P < 0.01$, significantly different from baseline; ‡$P < 0.05$, significantly different from 2 wk.

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

between 8% and 10% are created during sleep. These changes are comparable with values that occur clinically in OSA patients in whom O_2 drops of 4% or more have been suggested to have cardiovascular consequences (18). However, the time course of 2 min for the sequence of O_2 desaturation-resaturation in our model is longer compared with the typical cycle duration of <1 min in sleep apnea patients, and the pattern of intermittent reoxygenation in our model produces a Sp_{O_2} tracing that differs slightly from the typical pattern of intermittent desaturation experienced by patients.

We should note other ways in which our model does not mimic the respiratory events of OSA. In our model, desaturations were poikilocapnic, not asphyxic, like spontaneous obstructions during sleep. In addition, the desaturations experienced by our subjects were not accompanied by the extreme swings in pleural pressure or the changes in upper airway pressure experienced by OSA patients. Like Fletcher et al.'s rodent model, which induces sleep fragmentation in rats and mice (23), our model induced sleep fragmentation. This may induce some sleep debt. We did not monitor sleep apart from the polysomnograms noted above and do not know if subjects obtained recovery sleep at other times.

In general, subjects subjectively tolerated the exposure well. Some subjects experienced mild morning headache, particularly at the beginning of the exposure in Grenoble. Some subjects complained of discomfort from the pulse oximeter probe. In summer months in Grenoble, the tent became warm, making exposure problematic. In Boston, the tent was in an air-conditioned room and was better tolerated. In both locations, noise from the compressor unit necessitated placing it in a separate room.

A final limitation of our study is the lack of a control group exposed to similar sleeping conditions but room air rather than CIH. Animal studies with such controls have failed to show any change in ventilatory control or arterial pressure, but this preliminary investigation cannot definitively exclude some contribution of sleep disruption to the physiological changes demonstrated.

Conclusions

In the present study, we describe a model of CIH in healthy human volunteers that can be maintained for up to 28 nights. This model allows us to expose human subjects without comorbidities to defined durations of CIH. Subjects exposed to this model for 2 wk displayed changes in chemosensitivity. Both 2- and 4-wk exposures to CIH induced elevations of arterial pressure. We believe that this model has substantial potential for the study of the consequences of OSA.

GRANTS

This work was supported by National Institutes of Health (NIH) Grants HL-072648 and HL-074972 and by grants from AGIRà Dom, the Association Nationale pour les Traitements A Domicile, les Innovations et la Recherche, and the Grenoble University Hospital Research Clinic Administration. The project described was also supported by National Institutes of Health Grant M01-RR-01032 (to the Harvard Clinical and Translational Science Center).

The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the NIH.

REFERENCES

1. **American Academy of Sleep Medicine Task Force.** Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition, and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22: 667–689, 1999.
3. **Bisgard GE.** Carotid body mechanisms in acclimatization to hypoxia. *Respir Physiol* 121: 237–246, 2000.
4. **Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA.** Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 99: 106–109, 1997.
5. **Engwall MJ, Bisgard GE.** Ventilatory responses to chemoreceptor stimulation after hypoxic acclimatization in awake goats. *J Appl Physiol* 69: 1236–1243, 1990.
6. **Fletcher EC.** Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 90: 1600–1605, 2001.
7. **Fletcher EC, Lesske J, Behm R, Miller CC, 3rd Stauss H, Unger T.** Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol* 72: 1978–1984, 1992.
8. **Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC, 3rd, Unger T.** Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 19: 555–561, 1992.
9. **Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK.** Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 352: 1206–1214, 2005.
10. **Gilmartin GS, Tamisier R, Curley M, Weiss JW.** Ventilatory, hemodynamic, sympathetic nervous system, and vascular reactivity changes after recurrent nocturnal sustained hypoxia in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H778–H785, 2008.
11. **Huang J, Tamisier R, Ji E, Tong J, Weiss WJ.** Chronic intermittent hypoxia modulates nNOS mRNA and protein expression in the rat hypothalamus. *Respir Physiol Neurobiol* 158: 30–38, 2007.
12. **Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG.** Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365: 1046–1053, 2005.
13. **Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK.** Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 97: 943–945, 1998.
14. **Peng YJ, Overholt JL, Kline D, Kumar GK, Prabhakar NR.** Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10073–10078, 2003.
15. **Peng YJ, Prabhakar NR.** Reactive oxygen species in the plasticity of respiratory behavior elicited by chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 94: 2342–2349, 2003.
16. **Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342: 1378–1384, 2000.
17. **Powell FL, Milsom WK, Mitchell GS.** Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol* 112: 123–134, 1998.
18. **Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH.** Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1150–1155, 2008.
19. **Rechtshaffen A, Kales A.** *A Manual of Standardized Terminology, Technique and Scoring System for Sleep Stages of Human Sleep*. Los Angeles, CA: Univ. of California, 1968.
20. **Rey S, Del Rio R, Alcayaga J, Iturriaga R.** Chronic intermittent hypoxia enhances cat chemosensory and ventilatory responses to hypoxia. *J Physiol* 560: 577–586, 2004.
21. **Roehrs T, Merlotti L, Petrucelli N, Stepanski E, Roth T.** Experimental sleep fragmentation. *Sleep* 17: 438–443, 1994.
22. **Sica AL, Greenberg HE, Ruggiero DA, Scharf SM.** Chronic-intermittent hypoxia: a model of sympathetic activation in the rat. *Respir Physiol* 121: 173–184, 2000.

22a. **Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association.** EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 15: 173–184, 1992.

23. **Tagaito Y, Polotsky VY, Campen MJ, Wilson JA, Balbir A, Smith PL, Schwartz AR, O'Donnell CP.** A model of sleep-disordered breathing in the C57BL/6J mouse. *J Appl Physiol* 91: 2758–2766, 2001.
24. **Tansley JG, Fatemian M, Howard LS, Poulin MJ, Robbins PA.** Changes in respiratory control during and after 48 h of isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 85: 2125–2134, 1998.
25. **Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V.** Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 353: 2034–2041, 2005.
26. **Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S.** The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328: 1230–1235, 1993.

Downloaded from jap.physiology.org on July 24, 2011

IV. Conclusion générale

Ce travail de thèse s'inscrit dans trois grandes problématiques.

Nous avons débuté par l'étude des mécanismes physiopathologiques et biologiques de l'intolérance à l'altitude, ainsi que les facteurs prédictifs à la survenue de ces pathologies. De ce fait, la chémosensibilité périphérique à l'hypoxie semble être un paramètre déterminant dans le développement du mal aigu des montagnes. Elle est aussi un facteur prédictif de leur survenue.

Puis, avec l'idée de mieux répondre à l'intolérance à l'altitude sur le terrain, nous avons étudié les effets de l'utilisation de résistances expiratoires sur l'oxygénation artérielle, en situation d'hypoxie. D'après les résultats obtenus, une résistance expiratoire externe calibrée à 10 cmH_2O permettrait de compenser efficacement la dette en oxygène observée chez des sujets intolérants à l'altitude placés en conditions hypoxiques. Le principal mécanisme sous-jacent semble être l'amélioration du gradient-alvéolo artériel, facilitant la diffusion de l'oxygène. Il ne semble pas y avoir d'effet délétère à l'emploi de ce dispositif. Il nous paraît maintenant intéressant d'aller vérifier l'efficacité de ce procédé en altitude réelle en nous basant sur les résultats obtenus lors du protocole HYPEX.

D'autre part, nous nous sommes intéressés aux effets physiologiques d'un nouveau modèle d'étude du syndrome obstructif d'apnées/hypopnées du sommeil par exposition à l'hypoxie intermittente chronique de sujets sains. Du point de vue de la plasticité du contrôle de la ventilation, on retrouve des similitudes avec une exposition à l'hypoxie continue, avec principalement une acclimatation ventilatoire à l'hypoxie. Nous avons également observé une plasticité de la réponse chémosensible à l'hypercapnie. Une prochaine analyse de ces paramètres au cours du sommeil permettrait d'affiner la compréhension du comportement ventilatoire nocturne en hypoxie intermittente, notamment pour ce qui est de la réponse ventilatoire à l'hypocapnie.

L'ensemble de ces résultats nous a aidé à mettre au point le projet Vallot, au cours duquel nous allons chercher à la fois à mieux comprendre : (1) l'impact de la

chémosensiblité centrale et périphérique sur la tolérance à l'altitude, (2) sa plasticité en réponse à une exposition chronique à l'hypoxie continue (bien que la présence de respirations périodiques d'altitude donne un caractère intermittent à l'hypoxie, et soit associé à des phases d'hypoxie-réoxygénation ainsi qu'une fragmentation importante du sommeil), et (3) l'efficacité de la PEP-10 en conditions réelles, à 4350 m, lors d'expositions aigues et chroniques à l'altitude. Ce projet sera détaillé dans la partie « Perspectives ».

Les 3 études menées durant cette thèse, très différentes au premier abord, sont en fait complémentaires. Les relations entre hypoxie nocturne ou diurne, chémosensitiblité, intolérance à l'altitude et oxygénation artérielle y sont en effet discutées.

Ainsi, le protocole ALT a permis, pour la première fois, une approche de l'intolérance à l'altitude évaluant l'impact de différents mécanismes physiologiques et biologiques potentiellement impliqués dans la désaturation exagérée retrouvée chez les sujets sensibles à ces pathologies (chémosensibilité, diffusion et circulation pulmonaire, vasoconstriction pulmonaire hypoxique, troubles du sommeil, et facteurs hormonaux). La chémosensibilité périphérique, mesurée en conditions basale de repos et en plaine, revêt ici une importance particulière puisque semblant être le déterminant principal du développement du mal aigu des montagnes. De plus, un aspect prédictif important existe et pourrait permettre le développement ou l'amélioration de test de prédiction de l'intolérance à l'altitude. L'aspect particulièrement ciblé de la réponse ventilatoire à l'hypoxie isocapnique permettrait également de prescrire des thérapeutiques plus adaptées aux spécificités individuelles des sujets sensibles à l'altitude. Cet abaissement de la réponse des corps carotidiens à l'hypoxémie chez les sujets sensibles au MAM limite grandement les capacités de maintien de la P_aO_2 à un niveau suffisant. Ce rôle semble clef à l'éveil comme au cours du sommeil ou les niveaux de S_pO_2 moyens sont encore plus bas. Bien que non prédictifs de la survenue de ces pathologies, d'autres facteurs tels que la réponse pressive de l'artère pulmonaire à l'hypoxie ou les capacités de diffusion pulmonaire sont impliqués. On note suite à cette étude, une grande variabilité de paramètres impactant sur le développement de l'intolérance à l'altitude.

En pratique, la prescription d'un traitement comme le Diamox® est généralement effectuée dans le but de maintenir un taux d'oxygénation artériel relativement élevé. En effet, en inhibant l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide participe à lever le frein ventilatoire dû à l'hypocapnie consécutive à l'hyperventilation. Cependant, chez des sujets dont la réponse chemosensible périphérique à l'hypoxie est nulle, il est probable que cette molécule ne présente aucun effet bénéfique. Dès lors, nous pensons que cette « mise en commun » de différents facteurs potentiellement impliqués dans l'intolérance à l'altitude ainsi que leur importance individuelle, peut permettre une meilleure connaissance du risque de développement de l'intolérance à l'altitude, ainsi que la mise en place de thérapeutiques plus adaptées aux caractéristiques individuelles.

Ces résultats confirment également l'importance du niveau d'oxygénation artérielle dans la tolérance à l'altitude, que ce soit à l'éveil ou au cours du sommeil. Une étude récente (Johnson et al, 2010) montrent que l'utilisation d'une CPAP au cours du sommeil en altitude permet une diminution significative des symptômes de MAM le lendemain matin, au réveil. Cependant, si cette solution semble efficace, elle reste difficilement exploitable en sur le terrain, lors de courses engagées. Toujours au cours du sommeil, l'utilisation d'un espace mort favorisant un léger rebreathing de CO_2, pourrait permettre de limiter la survenue des respirations périodiques au cours du sommeil tout en stimulant la ventilation grâce à une hypercapnie relative. Ce procédé a déjà été testé, mais la mise en place d'un espace mort ne créant pas de résistance inspiratoire gênante semble difficile à mettre en œuvre. Pourtant, cette méthode pourrait permettre, outre la limitation de la désaturation nocturne, de mieux appréhender le rôle et l'impact des respirations périodiques d'altitude dans la survenue du MAM.

L'association de ces résultats avec les précédentes études de la littérature mettant en avant le rôle prépondérant du niveau d'oxygénation à l'éveil incite à se reposer la question des moyens de compensation de l'hypoxémie diurne, en altitude. Parmi les mécanismes d'acclimatation, on retrouve après environs 10 jours passés en haute altitude, une augmentation des surfaces d'échanges gazeux suite à la production de VEGF. Par cette réponse à l'altitude, l'organisme va spontanément chercher à optimiser les échanges gazeux en altitude. Il semble alors que des sujets dotés d'une

bonne réponse ventilatoire à l'hypoxie et d'une capacité de diffusion pulmonaire élevée soient capables de limiter efficacement l'hypoxémie induite par l'altitude.

Les symptômes d'intolérance aigue à l'altitude surviennent généralement entre 6h et 48h après le début de l'exposition à l'hypoxie. Une méthode permettant l'amélioration transitoire de la S_pO_2 à titre préventif ou en cas de besoin de traitement rapide de l'intolérance à l'altitude s'avèrerait utile.

Dans des pathologies telles que la BPCO, ou encore au sein des services hospitaliers de réanimation, les résistances expiratoires sont utilisées afin d'améliorer l'oxygénation artérielle des patients. Ainsi, il nous a semblé cohérent d'évaluer l'effet de ces dispositif sur des sujets sains placés en hypoxie. Bien que les précédentes études sur l'amélioration de l'oxygénation en altitude n'aient pas permis de montrer un effet significatif de ce dispositif expérimental sur l'oxygénation artérielle, la mise en place en laboratoire d'une méthodologie adaptée a permis de ré-évaluer cette question. De plus, des mesures complémentaires (fonctionnement cardiaque, pressions oesophagiennes et gastriques, NIRS) nous ont donné un accès partiel aux mécanismes physiologiques sous-jacents à cette amélioration des conditions d'oxygénation des sujets.

Cette étude nous a donc montré que l'utilisation d'une PEP calibrée à 10 cm H_2O semble être efficace dans l'augmentation de l'oxygénation artérielle de sujets sains, au repos, placés en hypoxie hypobarique (F_iO_2=12%). Cette amélioration survient indépendamment de toute modification de la ventilation. Le fonctionnement cardiaque et le retour veineux ne sont pas perturbés par la PEP-10 tandis que la pression pleurale augmente de façon significative. De ce fait, il semble qu'un mécanisme physiologique sous-jacent à l'efficacité de ce procédé soit une augmentation du gradient alvéolo-capillaire, qui favoriserait la diffusion de l'oxygène depuis les alvéoles vers les artères. Il faut noter que ces effets positifs sur l'oxygénation ne sont pas contrebalancés par un travail ventilatoire accentué qui induirait une fatigue ventilatoire précoce et délétère.

Il apparaît maintenant nécessaire de vérifier si une pression supérieure à 10 cm H_2O pourrait avoir un effet plus efficace sans pour autant induire de fatigue ventilatoire ou autres effets secondaires. De plus, des mesures sur une durée plus longue (30 minutes) permettront également de mieux connaître la cinétique du

fonctionnement de cette résistance expiratoire, même si nos phases de 3 min se terminaient systématiquement par un plateau de S_pO_2. Enfin, une étude en altitude réelle permettra de confronter cette méthode au froid ainsi qu'à l'hypobarie avec, maintenant, une meilleure compréhension préalable des effets qui seront observés. Dans cette optique, le projet « Vallot » aura eu lieu au mois de septembre 2011 et permettra d'avancer sur ces interrogations.

Au cours de ce travail, le protocole Hypoxie Intermittente, réalisé sous la direction de Renaud Tamisier, avant le protocole ALT, nous avait donné des pistes de recherche concernant la chémosensibilité et le sommeil. Ce projet vient répondre à la question de la plasticité du contrôle ventilatoire lors d'une exposition à l'hypoxie intermittente chronique. La participation de sujets sains chez qui étaient induites les désaturations régulières caractéristiques des sujets SAOS ou encore des respirations périodiques d'altitude à permis de montrer qu'au même titre que l'hypoxie continue, l'hypoxie intermittente nocturne présente un effet stimulant sur la plasiticité du contrôle de la ventilation. De plus, les désaturations, la fragmentation du sommeil ainsi que le comportement ventilatoire observé chez les sujets permettent de valider ce modèle d'étude du syndrome d'apnées obstructives du sommeil par exposition chronique à l'hypoxie intermittente nocturne.

V. Perspectives

De nombreuses perspectives s'ouvrent suite à l'ensemble de ces travaux.

Les résultats de l'étude ALT associés aux données la littérature récente permettent de proposer de nouvelles pistes dans l'étude des mécanismes d'adaptation et d'intolérance à l'altitude, et en mettant en avant la question du rôle des respirations périodiques. Ces événements respiratoires avaient jusqu'alors toujours été considérés comme néfastes. Cette instabilité ventilatoire élevée chez les sujets témoins semble due à une hyperventilation liée à une sensibilité importante au CO_2 et à un seuil d'apnée plus rapidement atteint ou plus efficacement détecté. Comme déjà connu en situation d'éveil, la S_aO_2 moyenne au cours du sommeil est gage d'une bonne tolérance à l'altitude.

Ce travail physiopathologique en laboratoire devrait être poursuivi sur plusieurs points, en condition d'hypoxie hypobarique chronique :

- L'exposition à l'altitude a été réduite à de l'hypoxie normobarique. Ce choix a été fait dans l'optique d'individualiser les facteurs observés et de limiter au maximum les biais de l'étude. Cependant, maintenant que des pistes fiables sont proposées, et dans l'optique d'une applicabilité maximale sur le terrain, il apparaît naturel de s'orienter vers une expérimentation plus spécifique en altitude réelle (hypoxie hypobarique chronique).
- **Effets de l'altitude sur le sommeil :** dans le même registre, une étude en milieu réel doit permettre de mieux connaître les effets de l'hypobarie sur le sommeil, ainsi que de vérifier l'applicabilité du modèle d'étude hypoxique à l'altitude. En plus d'une étude détaillée des paramètres nocturnes par oxymétrie et polysomnographie portative, leur corrélation avec la réponse ventilatoire au CO_2 sera approfondie. En proposant un sommeil isocapnique, nous pourrons également évaluer les effets exacts des apnées et hypopnées sur la S_aO_2 et l'oxygénation cérébrale, ce qui permettra de confirmer ou non leur rôle protecteur face à l'intolérance à l'altitude.

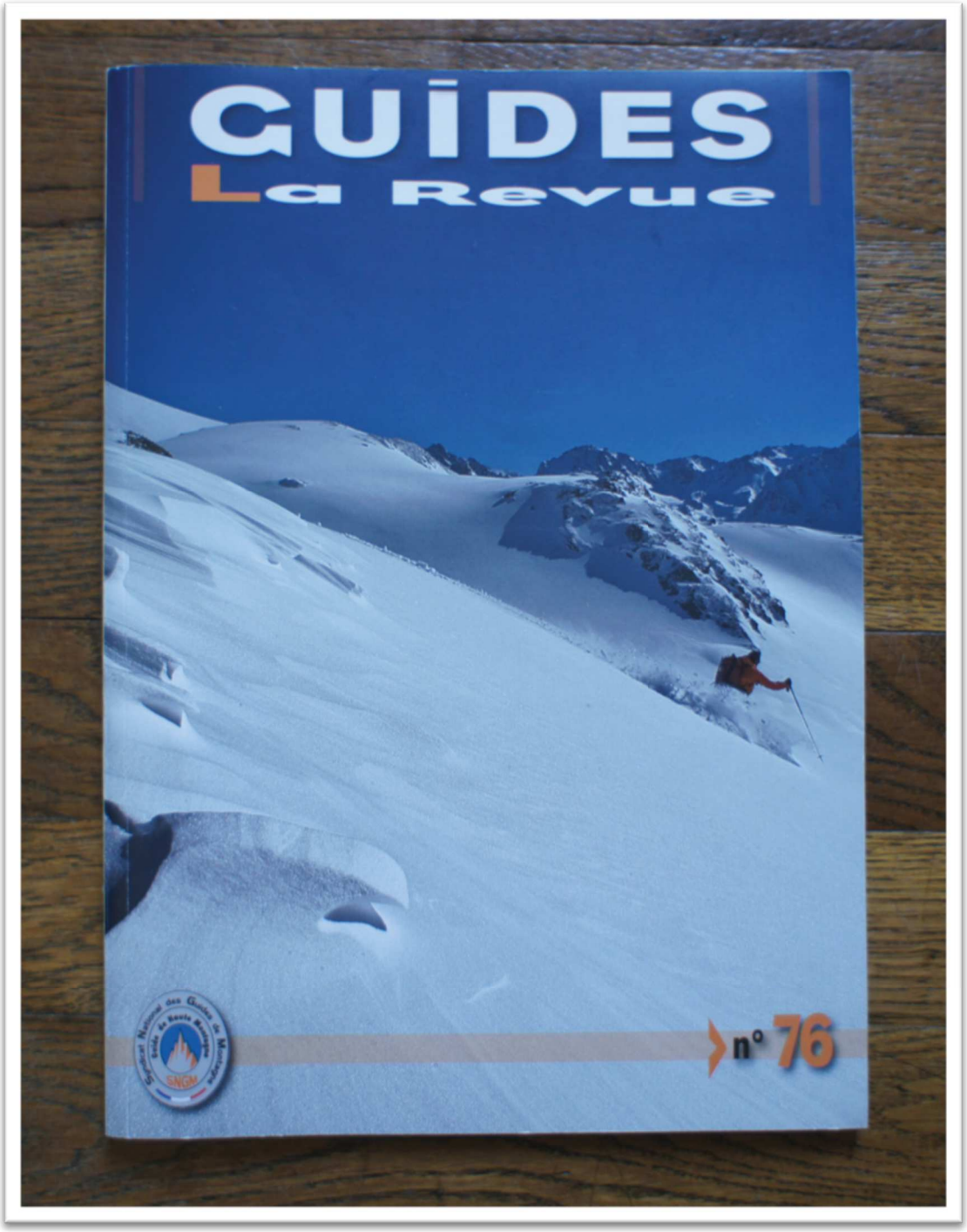
- **La sensibilité au CO_2 :** on peut tout d'abord se demander si le CO_2 joue réellement un rôle de maintien de la saturation au cours du sommeil en altitude ou si ce n'est pas seulement l'augmentation de la ventilation qui permet cela. En créant un espace mort respiratoire de dimension adaptable, nous induirons un rebreathing hypercapnique sans modifier significativement l'effort inspiratoire. Dans une situation d'altitude réelle, cela permettrait le retour de la pression partielle de fin d'expiration en CO_2 ($P_{ET}CO_2$) à des valeurs basales de normoxie. De cette façon, un sommeil en hypoxie isocapnique pourra être mis en place. Nous pourrons ainsi observer la survenue d'événements respiratoires ainsi que les variations de S_aO_2 au cours de la nuit, ce qui permettrait de conclure quant à l'implication de la sensibilité au CO_2 dans la capacité d'acclimatation des sujets.
- La mesure de la cinétique de **la vasoréactivité cérébrale** apparait importante et sera rendu possible dans le présent projet par une redescente rapide en hélicoptère en milieu normoxique où le sujet serait immédiatement étudié par IRM au cours d'une réponse ventilatoire au CO_2 en état stable. En effet la méthode de rebreathing est trop brève pour permettre la mise en place et l'observation de ces mécanismes. Au préalable de la redescente en hélicoptère, une mesure par NIRS cérébrale en hypoxie sera réalisée de façon complémentaire, évaluant l'oxygénation des tissus. En parallèle, sera également évaluée, au cours de l'exposition à l'altitude et en fonction du temps passé, la réponse vasculaire au CO_2, à la fois d'un point de vue central et périphérique. La vasoréactivité périphérique sera évaluée par mesure des flux vasculaires, et le versant central le sera à l'aide d'un Doppler Transcranien.
- L'étude HYPEX a permis de mettre en évidence les effets bénéfiques l'utilisation d'une PEP-10 chez des sujets sains placés en hypoxie, sur l'oxygénation artérielle. De plus nous avons maintenant identifié le principal mécanisme sous-jacent à cette efficacité : l'augmentation de la pression pleurale, facilitant la diffusion de l'O_2. La piste majeure envisagée suite à ce projet est la validation du dispositif dans des conditions d'altitude réelle. En effet, il semble maintenant nécessaire de connaître l'applicabilité de la PEP-10 à l'altitude ainsi que les conditions précises permettant un rendement optimal : Repos/exercice, durée d'utilisation, moment de la journée, modalités d'utilisation préventive/thérapeutique, et efficacité selon la nature et le degré de sévérité de la pathologie (MAM/OCHA, OPHA).

L’inclusion des sujets sains pour ce projet est maintenant terminée. L’intégralité des mesures va être effectuée une première fois en plaine, lors de la semaine du 23 au 30 août 2011 au CHU de Grenoble. Puis, nous nous rendons à l’observatoire Vallot (4353m) jusqu’au 18 septembre 2011 pour des mesures aigues et chronique de terrain.

VI. ANNEXES

1. Sommeil et Altitude – Guides, la revue.

Un article a été publié dans la revue des guides de haute montagne. Intitulé « sommeil et altitude », ce travail s'adresse avant tout aux guides ainsi qu'à leurs clients.



Sommeil & Altitude

H Nespoulet, S Vergès, P Lévy

Publié dans *Guides, la revue.* N°76, Fev 2011.

Difficile de trouver le sommeil ? Pas fermé l'œil de la nuit ? Pénible impression de se réveiller aussi fatigué au réveil qu'au coucher ? En altitude, les nuits sont perturbées, le temps d'endormissement allongé. Le changement d'environnement est une explication, le privilège de partager son dortoir avec un ronfleur en est une autre. Mais il y a plus délétère encore : l'effet de l'altitude sur notre organisme.

Altitude & oxygénation

En montagne, la pression barométrique est plus faible qu'à basse altitude, et l'air moins dense. Ainsi, à volume d'air équivalent, chaque inspiration apporte moins d'oxygène à l'organisme. En 5 minutes environ, la quantité d'oxygène transportée par les globules rouges vers les tissus diminue. On appelle ce paramètre la « saturation artérielle en oxygène » (SaO_2). C'est un indicateur clef de la tolérance à l'altitude.
Toute désaturation exagérée a des conséquences néfastes sur l'organisme, et donc sur le séjour en montagne. A altitude équivalente, il est par ailleurs établi que les sujets tolérant mal l'altitude ont une SaO_2 plus basse que les sujets « bons répondeurs ».

En altitude, le challenge physiologique auquel nous soumettons notre corps est le suivant : utiliser tous les moyens possibles pour maintenir une oxygénation optimale, c'est à dire limiter la désaturation artérielle en oxygène. L'acclimatation consiste à laisser à notre corps le temps de mettre en place ces mécanismes compensatoires.

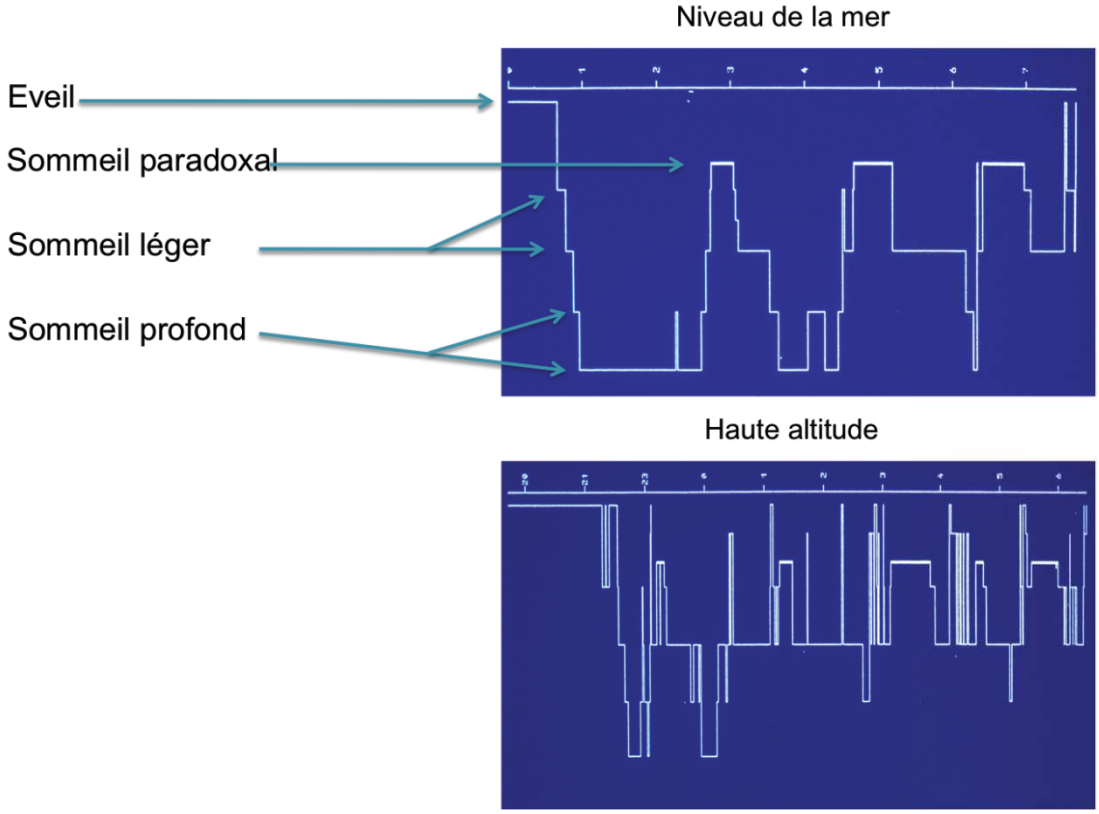
Quand perd-on de l'oxygène en altitude ?

- Lors d'une montée trop rapide, car un organisme acclimaté à 3000 m n'est pas préparé pour atteindre et demeurer à 5000 m ;
- Lors d'un exercice intense, car les muscles sont des consommateurs majeurs d'oxygène ;

- Au cours de la nuit.

Pourquoi la nuit, alors qu'au repos la dépense énergétique est très diminuée ?
Simplement, parce qu'au cours du sommeil l'organisme devient moins sensible à son environnement. La réponse du système ventilatoire au manque d'oxygène est donc amoindrie, ce qui provoque une diminution de la saturation.
Par exemple, la saturation en oxygène d'un sujet sain au niveau de la mer est de 96 % durant le sommeil alors qu'elle varie de 98 à 100 % (aucune modification de l'oxygène transporté) à l'éveil. Cet écart se creuse encore en altitude.

Les différentes phases du sommeil
Les figures ci-dessous représentent la structure du sommeil au niveau de la mer et en haute altitude en fonction du temps.



Le sommeil profond correspond à une phase de repos absolu où la récupération physique est optimale. Il a lieu en début de nuit. Le sommeil léger est une phase de transition vers le sommeil profond. La fonction du sommeil paradoxal, moment où l'on rêve, est loin d'être totalement élucidée.

Quels sont les effets de l'altitude sur notre sommeil ?

En altitude, le temps d'endormissement augmente considérablement, laissant moins de temps pour une nuit déjà courte. Ensuite, le sommeil profond disparaît presque complètement, induisant un sommeil peu récupérateur des efforts fournis au cours de la journée. Enfin, de nombreux éveils intra-sommeil apparaissent tout au long de la nuit, provoquant une fragmentation du sommeil qui limite l'accès aux phases de sommeil profond. Ces éveils correspondent souvent à des phénomènes d'apnées, de pauses respiratoires.

Pourquoi ces apnées ? Quel impact sur la tolérance à l'altitude ?

Entrons maintenant dans le détail de la réponse ventilatoire au manque d'oxygène (hypoxie) :

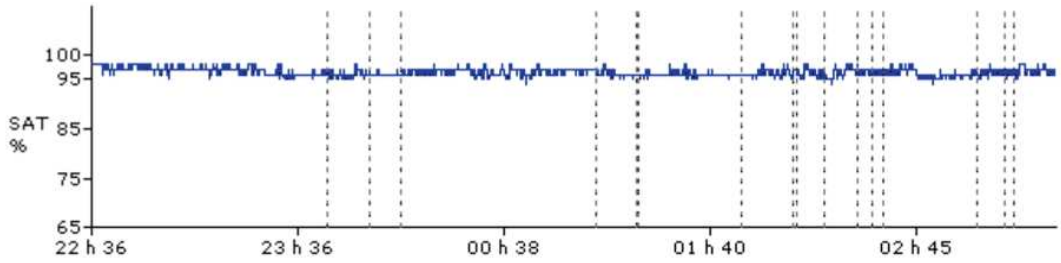
En altitude, notre organisme détecte la baisse de l'oxygénation du sang grâce à de petits récepteurs placés au niveau de la bifurcation carotidienne (cou). Ils envoient l'information par voie nerveuse et chimique aux réseaux neuronaux responsables du contrôle de la ventilation. Ces derniers répondent immédiatement par une augmentation de l'activité du diaphragme, nous conduisant à hyperventiler, afin de tenter de rétablir la SaO_2.

Mais, si cette augmentation de la ventilation permet une meilleure oxygénation, elle conduit aussi à un rejet marqué de CO_2 (à chaque expiration). Or le CO_2 joue un rôle majeur dans la régulation du pH de notre organisme, qui n'en supporte aucune variation. Par mesure de protection, un frein ventilatoire est mis en place pour limiter la diminution du taux de CO_2 sanguin et donc la modification du pH. En contrepartie la ventilation est un peu moins forte que ce qui serait nécessaire à une oxygénation optimale. Il faut noter qu'une acclimatation à l'altitude de 48h permet de lever en grande partie ce frein sans porter atteinte à l'intégrité de l'organisme.

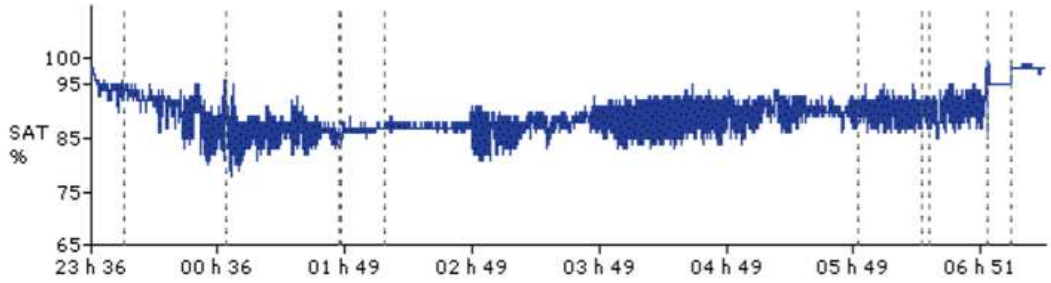
Au cours du sommeil, ce frein ventilatoire est plus drastique et conduit à un arrêt de la ventilation pendant une période allant de 10 secondes à 2 minutes (cas extrêmes rencontrés en Himalaya). Cela se produit dès lors que le niveau de CO_2 s'abaisse en deçà d'un niveau seuil. Ainsi, le nombre de pauses respiratoires peut aller jusqu'à 90 par heure de sommeil. En altitude, on parle de respirations périodiques. En considérant une nuit de 8h et une durée moyenne des apnées de 15s, cela peut faire

jusqu'à 3h de temps cumulé sans respirer. Chaque apnée du sommeil coïncidant avec une perte d'oxygène, cela conduit à des désaturations répétées.

Voici le profil de saturation artérielle en oxygène d'un sujet au niveau de la mer au cours du sommeil : SaO_2 moyenne = 96%



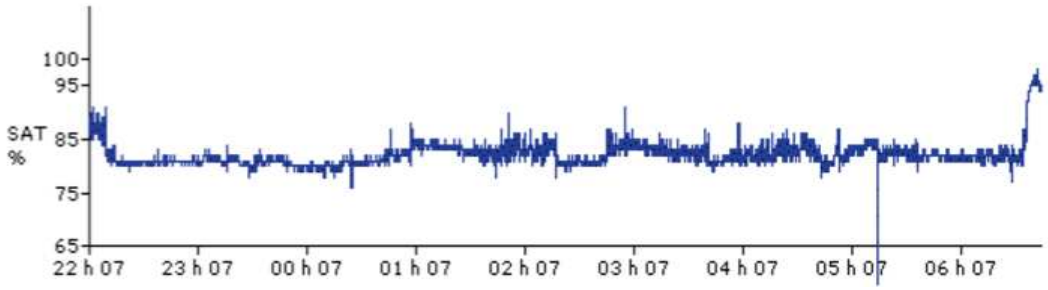
Le même sujet, répondant bien à l'altitude, lors d'une nuit à 3200m : SaO_2 moyenne = 87%



On remarque ici le nombre élevé de désaturations, correspondant chacune à un arrêt respiratoire d'au moins 10 secondes.

Contrairement à ce que l'on pourrait intuitivement penser, la respiration périodique d'altitude n'est pas un indicateur d'intolérance à l'altitude, au contraire. C'est en fait le reflet d'une bonne sensibilité des récepteurs au manque d'oxygène et de CO_2. Certes, les sujets dont les récepteurs sont très réactifs font plus d'apnées, mais leur niveau de saturation moyen au cours de la nuit reste significativement plus élevé que les sujets peu sensibles, comme le montre la figure ci-dessous chez un sujet intolérant à l'altitude. Cela est dû au plus haut niveau de ventilation nocturne des sujets répondant bien à l'altitude.

Sujet mauvais répondeur à l'altitude, lors d'une nuit à 3200m : SaO_2 moyenne = 81%



D'un côté on retrouve un sujet bon répondeur ayant un sommeil fragmenté par ses nombreuses pauses respiratoires, et donc peu récupérateur. C'est sa capacité à maintenir un niveau de SaO_2 « élevé » qui reste primordial pour la tolérance à l'altitude et l'efficacité de son sommeil. De l'autre, le sujet mauvais répondeur présente moins de désaturations, donc moins de respirations périodiques. Cependant le niveau de stabilisation de la SaO_2 est nettement plus bas que chez le sujet bon répondeur, ce qui va favoriser la survenue ou l'aggravation des symptômes dès le lendemain matin.

A des altitudes extrêmes (au-delà de 5500m), le sommeil a moins été étudié. Il semblerait que ces respirations périodiques soient de plus en plus présentes au cours de l'acclimatation et de l'ascension. Cela pourrait ainsi être un mécanisme protecteur, limitant la désaturation.

En pratique

On voit ici que le sommeil est, chez tous les sujets, un moment de grande vulnérabilité de l'organisme face à l'altitude. Chez les sujets présentant régulièrement des symptômes d'intolérance à l'altitude, cette fragilisation de la réponse à l'hypoxie est encore plus marquée, associée à une désaturation exagérée.

Par rapport à l'éveil, la désaturation au cours du sommeil est également plus marquée. Cela est dû à la diminution de la sensibilité du système de réponse ventilatoire à l'hypoxie. Finalement, en termes d'oxygénation de l'organisme, dormir à 3500m revient à être éveillé à une altitude bien plus élevée. On peut en tirer plusieurs conséquences :

Tout d'abord, lors d'ascensions en très haute altitude, les niveaux de SaO_2 sont tellement bas que toute désaturation supplémentaire peut être extrêmement délétère.

Ainsi, au delà de 5500m, il convient de limiter au maximum le nombre de nuit passées.

Ensuite, la SaO_2 est plus basse au cours du sommeil qu'à l'éveil. De fait, l'intolérance à l'altitude s'aggrave la nuit. Il est donc primordial de ne pas laisser dormir quelqu'un qui aurait des symptômes de MAM sévère, sous peine d'œdème voire de mort au cours de la nuit.

Puis, il est important de respecter un faible écart entre deux nuits consécutives au delà de 3500m (500m max préconisé). Si non, on s'expose à un risque marqué de développement de l'intolérance sévère à l'altitude (MAM sévère, Œdèmes).

Enfin, le sommeil peut être utilisé efficacement dans la pré-acclimatation, notamment lors de courses alpine sur 2-3 jours : une nuit à 2500-3000m la veille de l'ascension préparera efficacement l'organisme à répondre à l'altitude des jours suivants, limitant fortement le risque de survenue de l'intolérance à l'altitude.

2. Les Jeudis de l'Altitude

Dans le cadre de ce travail de thèse, la question de la transmission des connaissances directement aux pratiquants a été abordée. Ainsi, des conférences ont été organisées par H Nespoulet et A Favre-Juvin. Ce travail a été effectué avec le soutien de l'association EXALT (Centre d'Expertise sur l'ALTitude). Trois soirées thématiques ont été proposées : Altitude & performance ; Intolérance à l'altitude ; Froid et montagne. Ces conférences ont reçu un accueil particulièrement chaleureux de la part du public et ont réuni près de 1500 personnes.

s Jeudis de l'Altitu

es grand public,
par le Centre d'Expertise sur l'Altitude - Rhône Alpes.

Office du Tourisme de

Salle de conférences,
Accès Tram A & B, arrêt Hubert D

VII. Références bibliographiques

1999. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep,* 22**,** 667-89.

ABBAS, A. E., FORTUIN, F. D., SCHILLER, N. B., APPLETON, C. P., MORENO, C. A. & LESTER, S. J. 2003. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol,* 41**,** 1021-7.

ADACHI, T., ISHIKAWA, K., HIDA, W., MATSUMOTO, H., MASUDA, T., DATE, F., OGAWA, K., TAKEDA, K., FURUYAMA, K., ZHANG, Y., KITAMURO, T., OGAWA, H., MARUYAMA, Y. & SHIBAHARA, S. 2004. Hypoxemia and blunted hypoxic ventilatory responses in mice lacking heme oxygenase-2. *Biochem Biophys Res Commun,* 320**,** 514-22.

AGOSTONI, P., SWENSON, E. R., BUSSOTTI, M., REVERA, M., MERIGGI, P., FAINI, A., LOMBARDI, C., BILO, G., GIULIANO, A., BONACINA, D., MODESTI, P. A., MANCIA, G. & PARATI, G. 2011. High-altitude exposure of three weeks duration increases lung diffusing capacity in humans. *J Appl Physiol,* 110**,** 1564-71.

AGUILANIU, B., MAITRE, J., GLENET, S., GEGOUT-PETIT, A. & GUENARD, H. 2008. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J,* 31**,** 1091-7.

AINSLIE, P. N. & POULIN, M. J. 2004. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol,* 97**,** 149-59.

ANTHONY, A. J., COHN, A. E. & STEELE, J. M. 1932. Studies on Cheyne-Stokes Respiration. *J Clin Invest,* 11**,** 1321-41.

ASSOCIATION, C. G. 1999. Handbook of compressed gases. *In:* SPRINGER (ed.) 4 ed.: Chapman and Hall.

AUBIER M, C. B., FOURNIER M, MAL H 2009. *Traité de pneumologie*, Flammario médecine-sciences.

BADR, M. S., GROSSMAN, J. E. & WEBER, S. A. 1994. Treatment of refractory sleep apnea with supplemental carbon dioxide. *Am J Respir Crit Care Med,* 150**,** 561-4.

BAILEY, D. M., BARTSCH, P., KNAUTH, M. & BAUMGARTNER, R. W. 2009. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cell Mol Life Sci,* 66**,** 3583-94.

BALDWIN, C. M., GRIFFITH, K. A., NIETO, F. J., O'CONNOR, G. T., WALSLEBEN, J. A. & REDLINE, S. 2001. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep,* 24**,** 96-105.

BARRY, P. W. & POLLARD, A. J. 2003. Altitude illness. *BMJ,* 326**,** 915-9.

BARTSCH, P. 1993a. [Acute mountain sickness and high altitude pulmonary edema]. *Dtsch Med Wochenschr,* 118**,** 1463-4.

BARTSCH, P. 1993b. [Clinical aspects and pathophysiology of altitude sickness]. *Ther Umsch,* 50**,** 216-20.

BARTSCH, P., MAGGIORINI, M., RITTER, M., NOTI, C., VOCK, P. & OELZ, O. 1991. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med,* 325**,** 1284-9.

BARTSCH, P., MAIRBAURL, H., MAGGIORINI, M. & SWENSON, E. R. 2005. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol,* 98**,** 1101-10.

BARTSCH, P., SHAW, S., FRANCIOLLI, M., GNADINGER, M. P. & WEIDMANN, P. 1988. Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol,* 65**,** 1929-37.

BARTSCH, P., SWENSON, E. R., PAUL, A., JULG, B. & HOHENHAUS, E. 2002. Hypoxic ventilatory response, ventilation, gas exchange, and fluid balance in acute mountain sickness. *High Alt Med Biol,* 3**,** 361-76.

BASCOM, D. A., CLEMENT, I. D., CUNNINGHAM, D. A., PAINTER, R. & ROBBINS, P. A. 1990. Changes in peripheral chemoreflex sensitivity during sustained, isocapnic hypoxia. *Respir Physiol,* 82**,** 161-76.

BAUMGARTNER, R. W., BARTSCH, P., MAGGIORINI, M., WABER, U. & OELZ, O. 1994. Enhanced cerebral blood flow in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med,* 65**,** 726-9.

BENDITT, J. O. 2006. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients. *Respir Care,* 51**,** 829-37; discussion 837-9.

BERSSENBRUGGE, A., DEMPSEY, J., IBER, C., SKATRUD, J. & WILSON, P. 1983. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol,* 343**,** 507-24.

BIANCHI, A. L., DENAVIT-SAUBIE, M. & CHAMPAGNAT, J. 1995. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiological reviews,* 75**,** 1-45.

BISGARD, G., FORSTER, HV 1996. Ventilatory responses to acute and chronic hypoxia. *In:* PRESS, N. O. U. (ed.) *Handbook of physiology, environmental physiology.* New-York.

BISGARD, G. E. 2000. Carotid body mechanisms in acclimatization to hypoxia. *Respir Physiol,* 121**,** 237-46.

BLOCH, K. E., LATSHANG, T. D., TURK, A. J., HESS, T., HEFTI, U., MERZ, T. M., BOSCH, M. M., BARTHELMES, D., HEFTI, J. P., MAGGIORINI, M. & SCHOCH, O. D. 2010. Nocturnal periodic breathing during acclimatization at very high altitude at Mount Muztagh Ata (7,546 m). *Am J Respir Crit Care Med,* 182**,** 562-8.

BRESLIN, E. H. 1992. The pattern of respiratory muscle recruitment during pursed-lip breathing. *Chest,* 101**,** 75-8.

BROCHARD, L. 2008. Should we worry about chest wall influence on airway pressures during mechanical ventilation? *Crit Care Med,* 36**,** 3100-1.

BURGESS, K. 2011. *Hypoxia* Lake Louise.

BURGESS, K. R., JOHNSON, P., EDWARDS, N. & COOPER, J. 2004. Acute mountain sickness is associated with sleep desaturation at high altitude. *Respirology,* 9**,** 485-92.

BURTSCHER, M., FLATZ, M. & FAULHABER, M. 2004. Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO2 values during short-term exposure to hypoxia. *High Alt Med Biol,* 5**,** 335-40.

BURTSCHER, M., SZUBSKI, C. & FAULHABER, M. 2008. Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude. *Sleep Breath,* 12**,** 103-8.

BUSCH, T., BARTSCH, P., PAPPERT, D., GRUNIG, E., HILDEBRANDT, W., ELSER, H., FALKE, K. J. & SWENSON, E. R. 2001. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med,* 163**,** 368-73.

CHABRE, O. 2008. Facteurs de rétention hydrique et Mal aigu des montagnes.

CORFIELD, D. R., ROBERTS, C. A., GUZ, A., MURPHY, K. & ADAMS, L. 1999. Modulation of the corticospinal control of ventilation by changes in reflex respiratory drive. *J Appl Physiol,* 87**,** 1923-30.

COUDERT, J., ANTEZANA, G. & BEDU, M. 1985. [Acute altitude-induced edema of the lung]. *Rev Pneumol Clin,* 41**,** 264-72.

CUCINELL, S. A. & PITTS, C. M. 1987. Thrombosis at mountain altitudes. *Aviat Space Environ Med,* 58**,** 1109-11.

CUMMINGS, K. J., SWART, M. & AINSLIE, P. N. 2007. Morning attenuation in cerebrovascular CO2 reactivity in healthy humans is associated with a lowered cerebral oxygenation and an augmented ventilatory response to CO2. *J Appl Physiol,* 102**,** 1891-8.

DAHAN, A., WARD, D., VAN DEN ELSEN, M., TEMP, J. & BERKENBOSCH, A. 1996. Influence of reduced carotid body drive during sustained hypoxia on hypoxic depression of ventilation in humans. *J Appl Physiol,* 81**,** 565-72.

DEBACKER, W. A., VERBRAECKEN, J., WILLEMEN, M., WITTESAELE, W., DECOCK, W. & VAN DEHEYNING, P. 1995. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med,* 151**,** 87-91.

DEHNERT, C., GRUNIG, E., MERELES, D., VON LENNEP, N. & BARTSCH, P. 2005. Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude. *Eur Respir J,* 25**,** 545-51.

DEHNERT, C., RISSE, F., LEY, S., KUDER, T. A., BUHMANN, R., PUDERBACH, M., MENOLD, E., MERELES, D., KAUCZOR, H. U., BARTSCH, P. & FINK, C. 2006. Magnetic resonance imaging of uneven pulmonary perfusion in hypoxia in humans. *Am J Respir Crit Care Med,* 174**,** 1132-8.

DEL NEGRO, C. A., MORGADO-VALLE, C. & FELDMAN, J. L. 2002. Respiratory rhythm: an emergent network property? *Neuron,* 34**,** 821-30.

DEMPSEY, J. A., SMITH, C. A., PRZYBYLOWSKI, T., CHENUEL, B., XIE, A., NAKAYAMA, H. & SKATRUD, J. B. 2004. The ventilatory responsiveness to CO(2) below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol,* 560**,** 1-11.

DEMPSEY, J. A., VEASEY, S. C., MORGAN, B. J. & O'DONNELL, C. P. 2010. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev,* 90**,** 47-112.

DILLON, G. H. & WALDROP, T. G. 1993. Responses of feline caudal hypothalamic cardiorespiratory neurons to hypoxia and hypercapnia. *Exp Brain Res,* 96**,** 260-72.

DOUGLAS, N. J., WHITE, D. P., WEIL, J. V., PICKETT, C. K., MARTIN, R. J., HUDGEL, D. W. & ZWILLICH, C. W. 1982. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis,* 125**,** 286-9.

DUFFIN, J. 2007. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol,* 584**,** 285-93.

DUFFIN, J., MOHAN, R. M., VASILIOU, P., STEPHENSON, R. & MAHAMED, S. 2000. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol,* 120**,** 13-26.

DUPLAIN, H., SARTORI, C., LEPORI, M., EGLI, M., ALLEMANN, Y., NICOD, P. & SCHERRER, U. 2000. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am J Respir Crit Care Med,* 162**,** 221-4.

EICHENBERGER, U., WEISS, E., RIEMANN, D., OELZ, O. & BARTSCH, P. 1996. Nocturnal periodic breathing and the development of acute high altitude illness. *Am J Respir Crit Care Med,* 154**,** 1748-54.

ELDRIDGE, M. W., PODOLSKY, A., RICHARDSON, R. S., JOHNSON, D. H., KNIGHT, D. R., JOHNSON, E. C., HOPKINS, S. R., MICHIMATA, H., GRASSI, B., FEINER, J., KURDAK, S. S., BICKLER, P. E., WAGNER, P. D. & SEVERINGHAUS, J. W. 1996. Pulmonary hemodynamic response to exercise in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol,* 81**,** 911-21.

ENGWALL, M. J. & BISGARD, G. E. 1990. Ventilatory responses to chemoreceptor stimulation after hypoxic acclimatization in awake goats. *J Appl Physiol,* 69**,** 1236-43.

ERBA, P., ANASTASI, S., SENN, O., MAGGIORIRNI, M. & BLOCH, K. E. 2004. Acute mountain sickness is related to nocturnal hypoxemia but not to hypoventilation. *Eur Respir J,* 24**,** 303-8.

FELDMAN, J. L., MITCHELL, G. S. & NATTIE, E. E. 2003. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci,* 26**,** 239-66.

FELDMANN, J. L. S., J.C. 1995. Neural control of respiratory pattern in mammals: an overview. *Lung biology in health and disease,* 79**,** 39-69.

FINK, G. R., ADAMS, L., WATSON, J. D., INNES, J. A., WUYAM, B., KOBAYASHI, I., CORFIELD, D. R., MURPHY, K., JONES, T., FRACKOWIAK, R. S. & ET AL. 1995. Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement. *J Physiol,* 489 (Pt 3)**,** 663-75.

FISCHER, R., LANG, S. M., LEITL, M., THIERE, M., STEINER, U. & HUBER, R. M. 2004. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *Eur Respir J,* 23**,** 47-52.

FITZGERALD, R. S. & DEHGHANI, G. A. 1982. Neural responses of the cat carotid and aortic bodies to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol,* 52**,** 596-601.

FLETCHER, E. C. 2003. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep,* 26**,** 15-9.

FORSTER, R. E. 1977. The kinetics of carbon dioxide exchanges in blood. *Am Rev Respir Dis,* 115**,** 181-8.

FREGONEZI, G. A., RESQUETI, V. R. & GUELL ROUS, R. 2004. [Pursed lips breathing]. *Arch Bronconeumol,* 40**,** 279-82.

FREGOSI, R. F. & MITCHELL, G. S. 1994. Long-term facilitation of inspiratory intercostal nerve activity following carotid sinus nerve stimulation in cats. *J Physiol,* 477 (Pt 3)**,** 469-79.

GAROFOLI, A., MONTOYA, P., ELIAS, C. & BENZO, R. 2010. [Exercise and the detection of severe acute mountain sickness]. *Medicina (B Aires),* 70**,** 3-7.

GE, R. L., MATSUZAWA, Y., TAKEOKA, M., KUBO, K., SEKIGUCHI, M. & KOBAYASHI, T. 1997. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest,* 111**,** 58-64.

GIBNEY, R. T., WILSON, R. S. & PONTOPPIDAN, H. 1982. Comparison of work of breathing on high gas flow and demand valve continuous positive airway pressure systems. *Chest,* 82**,** 692-5.
GILMARTIN, G. S., LYNCH, M., TAMISIER, R. & WEISS, J. W. 2010. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 299**,** H925-31.
GILMARTIN, G. S., TAMISIER, R., CURLEY, M. & WEISS, J. W. 2008. Ventilatory, hemodynamic, sympathetic nervous system, and vascular reactivity changes after recurrent nocturnal sustained hypoxia in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 295**,** H778-85.
GONZALEZ, C., ALMARAZ, L., OBESO, A. & RIGUAL, R. 1994. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev,* 74**,** 829-98.
GOURINE, A. V., KASYMOV, V., MARINA, N., TANG, F., FIGUEIREDO, M. F., LANE, S., TESCHEMACHER, A. G., SPYER, K. M., DEISSEROTH, K. & KASPAROV, S. 2010. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science,* 329**,** 571-5.
GRAY, P. A., REKLING, J. C., BOCCHIARO, C. M. & FELDMAN, J. L. 1999. Modulation of respiratory frequency by peptidergic input to rhythmogenic neurons in the preBotzinger complex. *Science,* 286**,** 1566-8.
GUILLEMINAULT, C., TILKIAN, A. & DEMENT, W. C. 1976. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med,* 27**,** 465-84.
GUYENET, P. G. 2008. The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO2 homeostasis, and breathing automaticity. *J Appl Physiol,* 105**,** 404-16.
GUYENET, P. G., BAYLISS, D. A., MULKEY, D. K., STORNETTA, R. L., MOREIRA, T. S. & TAKAKURA, A. T. 2008a. The retrotrapezoid nucleus and central chemoreception. *Adv Exp Med Biol,* 605**,** 327-32.
GUYENET, P. G., STORNETTA, R. L. & BAYLISS, D. A. 2008b. Retrotrapezoid nucleus and central chemoreception. *J Physiol,* 586**,** 2043-8.
GUYTON, H. 2011. *Textbook of medical physiology*, Saunders/elsevier.
HACKETT, P. H. 1999. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med,* 10**,** 97-109.
HACKETT, P. H., RENNIE, D., HOFMEISTER, S. E., GROVER, R. F., GROVER, E. B. & REEVES, J. T. 1982. Fluid retention and relative hypoventilation in acute mountain sickness. *Respiration,* 43**,** 321-9.
HACKETT, P. H. & ROACH, R. C. 2001. High-altitude illness. *N Engl J Med,* 345**,** 107-14.
HACKETT, P. H. & ROACH, R. C. 2004. High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol,* 5**,** 136-46.
HACKETT, P. H., ROACH, R. C., HARRISON, G. L., SCHOENE, R. B. & MILLS, W. J., JR. 1987. Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude. Almitrine versus acetazolamide. *Am Rev Respir Dis,* 135**,** 896-8.
HACKETT, P. H., YARNELL, P. R., HILL, R., REYNARD, K., HEIT, J. & MCCORMICK, J. 1998. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA,* 280**,** 1920-5.
HAJI, A., TAKEDA, R. & OKAZAKI, M. 2000. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Ther,* 86**,** 277-304.

HALL, D. P., DUNCAN, K. & BAILLIE, J. K. 2011. High altitude pulmonary oedema. *J R Army Med Corps,* 157**,** 68-72.

HARRIS, P. H., D. 1986. Chemoreceptors and the pulmonary circulation. *In:* HARRIS, P. H., D. (ed.) *The Human Pulmonary Circulation (3rd ed.).* New York.

HEYES, M. P., FARBER, M. O., MANFREDI, F., ROBERTSHAW, D., WEINBERGER, M., FINEBERG, N. & ROBERTSON, G. 1982. Acute effects of hypoxia on renal and endocrine function in normal humans. *Am J Physiol,* 243**,** R265-70.

HILAIRE, G. & PASARO, R. 2003. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci,* 18**,** 23-8.

HOWARD, M. E., DESAI, A. V., GRUNSTEIN, R. R., HUKINS, C., ARMSTRONG, J. G., JOFFE, D., SWANN, P., CAMPBELL, D. A. & PIERCE, R. J. 2004. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med,* 170**,** 1014-21.

HULTGREN, H. N., GROVER, R. F. & HARTLEY, L. H. 1971. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation,* 44**,** 759-70.

IDE, H., NAKANO, H., OGASA, T., OSANAI, S., KIKUCHI, K. & IWAMOTO, J. 1999. Regulation of pulmonary circulation by alveolar oxygen tension via airway nitric oxide. *J Appl Physiol,* 87**,** 1629-36.

IMRAY, C., WRIGHT, A., SUBUDHI, A. & ROACH, R. 2010. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis,* 52**,** 467-84.

ITURRIAGA, R. & ALCAYAGA, J. 2004. Neurotransmission in the carotid body: transmitters and modulators between glomus cells and petrosal ganglion nerve terminals. *Brain Res Brain Res Rev,* 47**,** 46-53.

JANCZEWSKI, W. A., ONIMARU, H., HOMMA, I. & FELDMAN, J. L. 2002. Opioid-resistant respiratory pathway from the preinspiratory neurones to abdominal muscles: in vivo and in vitro study in the newborn rat. *J Physiol,* 545**,** 1017-26.

JANSEN, G. F., KRINS, A. & BASNYAT, B. 1999. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans. *J Appl Physiol,* 86**,** 681-6.

JAVAHERI, S., PARKER, T. J., WEXLER, L., LIMING, J. D., LINDOWER, P. & ROSELLE, G. A. 1996. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med,* 335**,** 562-7.

JENSEN, J. B., WRIGHT, A. D., LASSEN, N. A., HARVEY, T. C., WINTERBORN, M. H., RAICHLE, M. E. & BRADWELL, A. R. 1990. Cerebral blood flow in acute mountain sickness. *J Appl Physiol,* 69**,** 430-3.

JEROME, E. H. & SEVERINGHAUS, J. W. 1996. High-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med,* 334**,** 662-3.

KAHN, N. & WANG, S. C. 1967. Electrophysiologic basis for pontine apneustic center and its role in integration of the Hering-Breuer reflex. *J Neurophysiol,* 30**,** 301-18.

KALARIA, R. N., SPOORS, L., LAUDE, E. A., EMERY, C. J., THWAITES-BEE, D., FAIRLIE, J., OAKLEY, A. E., BARER, D. H. & BARER, G. R. 2004. Hypoxia of sleep apnoea: cardiopulmonary and cerebral changes after intermittent hypoxia in rats. *Respir Physiol Neurobiol,* 140**,** 53-62.

KATAYAMA, K., SATO, Y., ISHIDA, K., MORI, S. & MIYAMURA, M. 1998. The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training

on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol,* 78**,** 189-94.
KAWASHIMA, A., KUBO, K., KOBAYASHI, T. & SEKIGUCHI, M. 1989. Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol,* 67**,** 1982-9.
KHOO, M. C. 2000. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol,* 122**,** 167-82.
KHOO, M. C., KRONAUER, R. E., STROHL, K. P. & SLUTSKY, A. S. 1982. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol,* 53**,** 644-59.
KOSHIYA, N. & SMITH, J. C. 1999. Neuronal pacemaker for breathing visualized in vitro. *Nature,* 400**,** 360-3.
KUMAR, P. & BIN-JALIAH, I. 2007. Adequate stimuli of the carotid body: more than an oxygen sensor? *Respir Physiol Neurobiol,* 157**,** 12-21.
KUSAKABE, T., MATSUDA, H. & HAYASHIDA, Y. 2003. Rat carotid bodies in systemic hypoxia. Involvement of arterial CO2 tension in morphological changes. *Adv Exp Med Biol,* 536**,** 611-7.
LAHIRI, S. & DELANEY, R. G. 1975a. Relationship between carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat. *Respir Physiol,* 24**,** 267-86.
LAHIRI, S. & DELANEY, R. G. 1975b. Stimulus interaction in the responses of carotid body chemoreceptor single afferent fibers. *Respir Physiol,* 24**,** 249-66.
LAHIRI, S. & FORSTER, R. E., 2ND 2003. CO2/H(+) sensing: peripheral and central chemoreception. *Int J Biochem Cell Biol,* 35**,** 1413-35.
LAHIRI, S., ROY, A., BABY, S. M., HOSHI, T., SEMENZA, G. L. & PRABHAKAR, N. R. 2006. Oxygen sensing in the body. *Prog Biophys Mol Biol,* 91**,** 249-86.
LAMANNA, J. C., HAXHIU, M. A., KUTINA-NELSON, K. L., PUNDIK, S., EROKWU, B., YEH, E. R., LUST, W. D. & CHERNIACK, N. S. 1996. Decreased energy metabolism in brain stem during central respiratory depression in response to hypoxia. *J Appl Physiol,* 81**,** 1772-7.
LARSON, E. B. 1985. Positive airway pressure for high-altitude pulmonary oedema. *Lancet,* 1**,** 371-3.
LAUNAY, J. C., NESPOULOS, O., GUINET-LEBRETON, A., BESNARD, Y. & SAVOUREY, G. 2004. Prevention of acute mountain sickness by low positive end-expiratory pressure in field conditions. *Scand J Work Environ Health,* 30**,** 322-6.
LEVY, P. & PEPIN, J. L. 2003. Sleep fragmentation: clinical usefulness of autonomic markers. *Sleep Med,* 4**,** 489-91.
LIN, M., LIU, R., GOZAL, D., WEAD, W. B., CHAPLEAU, M. W., WURSTER, R. & CHENG, Z. J. 2007. Chronic intermittent hypoxia impairs baroreflex control of heart rate but enhances heart rate responses to vagal efferent stimulation in anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 293**,** H997-1006.
LOEPPKY, J. A., ICENOGLE, M. V., CHARLTON, G. A., CONN, C. A., MAES, D., RIBONI, K., GATES, L., MELO, M. F. & ROACH, R. C. 2008. Hypoxemia and acute mountain sickness: which comes first? *High Alt Med Biol,* 9**,** 271-9.
LOEPPKY, J. A., ICENOGLE, M. V., MAES, D., RIBONI, K., HINGHOFER-SZALKAY, H. & ROACH, R. C. 2005a. Early fluid retention and severe acute mountain sickness. *J Appl Physiol,* 98**,** 591-7.

LOEPPKY, J. A., ROACH, R. C., MAES, D., HINGHOFER-SZALKAY, H., ROESSLER, A., GATES, L., FLETCHER, E. R. & ICENOGLE, M. V. 2005b. Role of hypobaria in fluid balance response to hypoxia. *High Alt Med Biol,* 6**,** 60-71.

LOEPPKY, J. A., ROACH, R. C., SELLAND, M. A., SCOTTO, P., LUFT, F. C. & LUFT, U. C. 1993. Body fluid alterations during head-down bed rest in men at moderate altitude. *Aviat Space Environ Med,* 64**,** 265-74.

LOPEZ-BARNEO, J. 1996. Oxygen-sensing by ion channels and the regulation of cellular functions. *Trends Neurosci,* 19**,** 435-40.

LOPEZ-BARNEO, J., DEL TORO, R., LEVITSKY, K. L., CHIARA, M. D. & ORTEGA-SAENZ, P. 2004. Regulation of oxygen sensing by ion channels. *J Appl Physiol,* 96**,** 1187-95; discussion 1170-2.

LOPEZ-BARNEO, J., ORTEGA-SAENZ, P., PARDAL, R., PASCUAL, A. & PIRUAT, J. I. 2008. Carotid body oxygen sensing. *Eur Respir J,* 32**,** 1386-98.

LOPEZ-BARNEO, J., ORTEGA-SAENZ, P., PARDAL, R., PASCUAL, A., PIRUAT, J. I., DURAN, R. & GOMEZ-DIAZ, R. 2009. Oxygen sensing in the carotid body. *Ann N Y Acad Sci,* 1177**,** 119-31.

MAESTRONI, A., ALIBERTI, S., AMIR, O., MILANI, G., BRAMBILLA, A. M., PIFFER, F., TARDINI, F. & COSENTINI, R. 2009. Acute effects of positive end-expiratory pressure on left ventricle diastolic function in healthy subjects. *Intern Emerg Med,* 4**,** 249-54.

MAGGIORINI, M., MULLER, A., HOFSTETTER, D., BARTSCH, P. & OELZ, O. 1998. Assessment of acute mountain sickness by different score protocols in the Swiss Alps. *Aviat Space Environ Med,* 69**,** 1186-92.

MAJID, A. K., A.N 2006. *Fundamentals of Surgical Practice,* cambridge, Cambridge University Press.

MARIEB, E. N., HOEHN, K., LACHAÎNE, R, MOUSSAKOVA, L 2010. *Anatomie et Physiologie Humaines*, Editions du Renouveau Pedagogique, Incorporated, 2010.

MARIN, J. M., CARRIZO, S. J., VICENTE, E. & AGUSTI, A. G. 2005. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet,* 365**,** 1046-53.

MAYER, P., PEPIN, J. L., BETTEGA, G., VEALE, D., FERRETTI, G., DESCHAUX, C. & LEVY, P. 1996. Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *Eur Respir J,* 9**,** 1801-9.

MCEVOY, R. D., POPOVIC, R. M., SAUNDERS, N. A. & WHITE, D. P. 1996. Effects of sustained and repetitive isocapnic hypoxia on ventilation and genioglossal and diaphragmatic EMGs. *J Appl Physiol,* 81**,** 866-75.

MCKAY, L. C., JANCZEWSKI, W. A. & FELDMAN, J. L. 2005. Sleep-disordered breathing after targeted ablation of preBotzinger complex neurons. *Nat Neurosci,* 8**,** 1142-4.

MELLEN, N. M., JANCZEWSKI, W. A., BOCCHIARO, C. M. & FELDMAN, J. L. 2003. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. *Neuron,* 37**,** 821-6.

MILLEDGE, J. S., BEELEY, J. M., MCARTHUR, S. & MORICE, A. H. 1989. Atrial natriuretic peptide, altitude and acute mountain sickness. *Clin Sci (Lond),* 77**,** 509-14.

MILLEDGE, J. S., THOMAS, P. S., BEELEY, J. M. & ENGLISH, J. S. 1988. Hypoxic ventilatory response and acute mountain sickness. *Eur Respir J,* 1**,** 948-51.
MOORE, L. G., HARRISON, G. L., MCCULLOUGH, R. E., MCCULLOUGH, R. G., MICCO, A. J., TUCKER, A., WEIL, J. V. & REEVES, J. T. 1986. Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J Appl Physiol,* 60**,** 1407-12.
MOORE, R. L. 1927. A Study of the Hering-Breuer Reflex. *J Exp Med,* 46**,** 819-37.
MOREIRA, T. S., TAKAKURA, A. C., COLOMBARI, E., WEST, G. H. & GUYENET, P. G. 2007. Inhibitory input from slowly adapting lung stretch receptors to retrotrapezoid nucleus chemoreceptors. *J Physiol,* 580**,** 285-300.
MUELLER, R. E., PETTY, T. L. & FILLEY, G. F. 1970. Ventilation and arterial blood gas changes induced by pursed lips breathing. *J Appl Physiol,* 28**,** 784-9.
MUHM, J. M., SIGNAL, T. L., ROCK, P. B., JONES, S. P., O'KEEFFE, K. M., WEAVER, M. R., ZHU, S., GANDER, P. H. & BELENKY, G. 2009. Sleep at simulated 2438 m: effects on oxygenation, sleep quality, and postsleep performance. *Aviat Space Environ Med,* 80**,** 691-7.
MULKEY, D. K., HENDERSON, R. A., 3RD, RITUCCI, N. A., PUTNAM, R. W. & DEAN, J. B. 2004a. Oxidative stress decreases pHi and Na(+)/H(+) exchange and increases excitability of solitary complex neurons from rat brain slices. *Am J Physiol Cell Physiol,* 286**,** C940-51.
MULKEY, D. K., STORNETTA, R. L., WESTON, M. C., SIMMONS, J. R., PARKER, A., BAYLISS, D. A. & GUYENET, P. G. 2004b. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat Neurosci,* 7**,** 1360-9.
NATTIE, E. & LI, A. 2006. Central chemoreception 2005: a brief review. *Auton Neurosci,* 126-127**,** 332-8.
NEUBAUER, J. A. & SUNDERRAM, J. 2004. Oxygen-sensing neurons in the central nervous system. *J Appl Physiol,* 96**,** 367-74.
NURSE, C. A. 2005. Neurotransmission and neuromodulation in the chemosensory carotid body. *Auton Neurosci,* 120**,** 1-9.
NUSSBAUMER-OCHSNER, Y., LATSHANG, T. D., ULRICH, S., KOHLER, M., THURNHEER, R. & BLOCH, K. E. 2011. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Chest*.
OELZ, O. 1990. [Adventure and survival trips: possible medical problems]. *Ther Umsch,* 47**,** 852-5.
OKAZAKI, S., TAMURA, Y., HATANO, T. & MATSUI, N. 1984. Hormonal disturbances of fluid-electrolyte metabolism under altitude exposure in man. *Aviat Space Environ Med,* 55**,** 200-5.
ONIMARU, H., ARATA, A. & HOMMA, I. 1997. Neuronal mechanisms of respiratory rhythm generation: an approach using in vitro preparation. *Jpn J Physiol,* 47**,** 385-403.
ONIMARU, H. & HOMMA, I. 2003. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J Neurosci,* 23**,** 1478-86.
PENA, F., PARKIS, M. A., TRYBA, A. K. & RAMIREZ, J. M. 2004. Differential contribution of pacemaker properties to the generation of respiratory rhythms during normoxia and hypoxia. *Neuron,* 43**,** 105-17.
PENALOZA, D. & SIME, F. 1969. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol,* 23**,** 369-78.

PENG, Z., REN, P., KANG, Z., DU, J., LIAN, Q., LIU, Y., ZHANG, J. H. & SUN, X. 2008. Up-regulated HIF-1alpha is involved in the hypoxic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning. *Brain Res,* 1212**,** 71-8.

PEPIN, J. L., DELAVIE, N., PIN, I., DESCHAUX, C., ARGOD, J., BOST, M. & LEVY, P. 2005. Pulse transit time improves detection of sleep respiratory events and microarousals in children. *Chest,* 127**,** 722-30.

PEPIN, J. L., FERRETTI, G. & LEVY, P. 1995. [Upper airways and sleep apnea syndrome]. *Rev Mal Respir,* 12**,** 441-51.

PEPIN, J. L., FERRETTI, G., VEALE, D., ROMAND, P., COULOMB, M., BRAMBILLA, C. & LEVY, P. A. 1992. Somnofluoroscopy, computed tomography, and cephalometry in the assessment of the airway in obstructive sleep apnoea. *Thorax,* 47**,** 150-6.

PEPIN, J. L., LEVY, P., GARCIN, A., FEUERSTEIN, C. & SAVASTA, M. 1996. Effects of long-term hypoxia on tyrosine hydroxylase protein content in catecholaminergic rat brainstem areas: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res,* 733**,** 1-8.

PESCE, C., LEAL, C., PINTO, H., GONZALEZ, G., MAGGIORINI, M., SCHNEIDER, M. & BARTSCH, P. 2005. Determinants of acute mountain sickness and success on Mount Aconcagua (6962 m). *High Alt Med Biol,* 6**,** 158-66.

PIETROPAOLI, A. P., PERILLO, I. B., TORRES, A., PERKINS, P. T., FRASIER, L. M., UTELL, M. J., FRAMPTON, M. W. & HYDE, R. W. 1999. Simultaneous measurement of nitric oxide production by conducting and alveolar airways of humans. *J Appl Physiol,* 87**,** 1532-42.

PILLAR, G., BAR, A., SHLITNER, A., SCHNALL, R., SHEFY, J. & LAVIE, P. 2002. Autonomic arousal index: an automated detection based on peripheral arterial tonometry. *Sleep,* 25**,** 543-9.

POKORSKI, M., WALSKI, M., DYMECKA, A. & MARCZAK, M. 2004. The aging carotid body. *J Physiol Pharmacol,* 55 Suppl 3**,** 107-13.

POLOTSKY, V. Y., RUBIN, A. E., BALBIR, A., DEAN, T., SMITH, P. L., SCHWARTZ, A. R. & O'DONNELL, C. P. 2006. Intermittent hypoxia causes REM sleep deficits and decreases EEG delta power in NREM sleep in the C57BL/6J mouse. *Sleep Med,* 7**,** 7-16.

POWELL, F. L. 2006. Lake Louise consensus methods for measuring the hypoxic ventilatory response. *Adv Exp Med Biol,* 588**,** 271-6.

POWELL, F. L., MILSOM, W. K. & MITCHELL, G. S. 1998. Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol,* 112**,** 123-34.

PUTNAM, R. W., FILOSA, J. A. & RITUCCI, N. A. 2004. Cellular mechanisms involved in CO(2) and acid signaling in chemosensitive neurons. *Am J Physiol Cell Physiol,* 287**,** C1493-526.

RAMIREZ, G., HAMMOND, M., AGOSTI, S. J., BITTLE, P. A., DIETZ, J. R. & COLICE, G. L. 1992. Effects of hypoxemia at sea level and high altitude on sodium excretion and hormonal levels. *Aviat Space Environ Med,* 63**,** 891-8.

RAMIREZ, J. M., SCHWARZACHER, S. W., PIERREFICHE, O., OLIVERA, B. M. & RICHTER, D. W. 1998. Selective lesioning of the cat pre-Botzinger complex in vivo eliminates breathing but not gasping. *J Physiol,* 507 (Pt 3)**,** 895-907.

REITE, M., JACKSON, D., CAHOON, R. L. & WEIL, J. V. 1975. Sleep physiology at high altitude. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 38**,** 463-71.

REMMERS, J. 1998. Central Control of Breathing. *Control of breathing in health and disease* New York: Marcel Dekker, Inc.

RI-LI, G., CHASE, P. J., WITKOWSKI, S., WYRICK, B. L., STONE, J. A., LEVINE, B. D. & BABB, T. G. 2003. Obesity: associations with acute mountain sickness. *Ann Intern Med,* 139**,** 253-7.

RICHALET, J. P., HERRY, J.P 2006. *Médecine de l'alpinisme et des sports de montagne*.

ROACH, R. C., GREENE, E. R., SCHOENE, R. B. & HACKETT, P. H. 1998. Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med,* 69**,** 1182-5.

ROACH, R. C. & HACKETT, P. H. 2001. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol,* 204**,** 3161-70.

ROACH, R. C., LOEPPKY, J. A. & ICENOGLE, M. V. 1996. Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia. *J Appl Physiol,* 81**,** 1908-10.

ROBBINS, P. A. 1995. Hypoxic ventilatory decline: site of action. *J Appl Physiol,* 79**,** 373-4.

ROUATBI, S., OUAHCHI, Y. F., BEN SALAH, C., BEN SAAD, H., HARRABI, I., TABKA, Z. & GUENARD, H. 2006a. [Physiological factors influencing pulmonary capillary volume and membrane diffusion]. *Rev Mal Respir,* 23**,** 211-8.

ROUATBI, S., TABKA, Z., GUENARD, H. & ZBIDI, A. 2006b. [Non invasive exploration of pulmonary capillary blood volume]. *Tunis Med,* 84**,** 569-70.

ROUX, J. C., PEYRONNET, J., PASCUAL, O., DALMAZ, Y. & PEQUIGNOT, J. M. 2000. Ventilatory and central neurochemical reorganisation of O2 chemoreflex after carotid sinus nerve transection in rat. *J Physiol,* 522 Pt 3**,** 493-501.

SAMPSON, J. B., CYMERMAN, A., BURSE, R. L., MAHER, J. T. & ROCK, P. B. 1983. Procedures for the measurement of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med,* 54**,** 1063-73.

SAVOUREY, G., BESNARD, Y., LAUNAY, J. C., GUINET, A., HANNIQUET, A. M., CATERINI, R. & BITTEL, J. 1999. Short hypobaric hypoxia and breathing pattern: effect of positive end expiratory pressure. *Aviat Space Environ Med,* 70**,** 863-6.

SAVOUREY, G., CATERINI, R., LAUNAY, J. C., GUINET, A., BESNARD, Y., HANNIQUET, A. M. & BITTEL, J. 1998. Positive end expiratory pressure as a method for preventing acute mountain sickness. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol,* 77**,** 32-6.

SAVOUREY, G., GUINET, A., BESNARD, Y., GARCIA, N., HANNIQUET, A. M. & BITTEL, J. 1995. Evaluation of the Lake Louise acute mountain sickness scoring system in a hypobaric chamber. *Aviat Space Environ Med,* 66**,** 963-7.

SAVOUREY, G., LAUNAY, J. C., BESNARD, Y., GUINET, A. & TRAVERS, S. 2003. Normo- and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences? *Eur J Appl Physiol,* 89**,** 122-6.

SCHERRER, U., VOLLENWEIDER, L., DELABAYS, A., SAVCIC, M., EICHENBERGER, U., KLEGER, G. R., FIKRLE, A., BALLMER, P. E., NICOD, P. & BARTSCH, P. 1996. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med,* 334**,** 624-9.

SCHOENE, R. B., ROACH, R. C., HACKETT, P. H., HARRISON, G. & MILLS, W. J., JR. 1985. High altitude pulmonary edema and exercise at 4,400 meters on

Mount McKinley. Effect of expiratory positive airway pressure. *Chest,* 87**,** 330-3.
SCHULTZ, H. D., LI, Y. L. & DING, Y. 2007. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. *Hypertension,* 50**,** 6-13.
SEBBANE, M., WUYAM, B., PIN, I., PENDLEBURY, S., PLASSE, M., DURAND, C. & LEVY, P. 1997. Unilateral agenesis of the pulmonary artery and high-altitude pulmonary edema (HAPE) at moderate altitude. *Pediatr Pulmonol,* 24**,** 111-4.
SELF, D. A., MANDELLA, J. G., PRINZO, O. V., FORSTER, E. M. & SHAFFSTALL, R. M. 2011. Physiological equivalence of normobaric and hypobaric exposures of humans to 25,000 feet (7620 m). *Aviat Space Environ Med,* 82**,** 97-103.
SERRANO-DUENAS, M. 2005. High altitude headache. A prospective study of its clinical characteristics. *Cephalalgia,* 25**,** 1110-6.
SERRANO-DUENAS, M. 2007. High-altitude headache. *Expert Rev Neurother,* 7**,** 245-8.
SHIRAHATA, M., BALBIR, A., OTSUBO, T. & FITZGERALD, R. S. 2007. Role of acetylcholine in neurotransmission of the carotid body. *Respir Physiol Neurobiol,* 157**,** 93-105.
SILBER, E., SONNENBERG, P., COLLIER, D. J., POLLARD, A. J., MURDOCH, D. R. & GOADSBY, P. J. 2003. Clinical features of headache at altitude: a prospective study. *Neurology,* 60**,** 1167-71.
SINGH, I., KHANNA, P. K., SRIVASTAVA, M. C., LAL, M., ROY, S. B. & SUBRAMANYAM, C. S. 1969. Acute mountain sickness. *N Engl J Med,* 280**,** 175-84.
SMITH, J. C., ELLENBERGER, H. H., BALLANYI, K., RICHTER, D. W. & FELDMAN, J. L. 1991. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science,* 254**,** 726-9.
SMITH, W. D., POULIN, M. J., PATERSON, D. H. & CUNNINGHAM, D. A. 2001. Dynamic ventilatory response to acute isocapnic hypoxia in septuagenarians. *Exp Physiol,* 86**,** 117-26.
SOLOMON, I. C., EDELMAN, N. H. & NEUBAUER, J. A. 2000. Pre-Botzinger complex functions as a central hypoxia chemosensor for respiration in vivo. *J Neurophysiol,* 83**,** 2854-68.
SPAHIJA, J. A. & GRASSINO, A. 1996. Effects of pursed-lips breathing and expiratory resistive loading in healthy subjects. *J Appl Physiol,* 80**,** 1772-84.
ST-JOHN, W. M. 1998a. Alterations in respiratory neuronal activities in the medullary 'pre-Botzinger' region in hypocapnia. *Respir Physiol,* 114**,** 119-31.
ST-JOHN, W. M. 1998b. Neurogenesis of patterns of automatic ventilatory activity. *Prog Neurobiol,* 56**,** 97-117.
SUTTON, J. R., HOUSTON, C. S., MANSELL, A. L., MCFADDEN, M. D., HACKETT, P. M., RIGG, J. R. & POWLES, A. C. 1979. Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med,* 301**,** 1329-31.
TAKAKURA, A. C., MOREIRA, T. S., COLOMBARI, E., WEST, G. H., STORNETTA, R. L. & GUYENET, P. G. 2006. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO2-sensitive neurons in rats. *J Physiol,* 572**,** 503-23.

TAKEDA, S., ERIKSSON, L. I., YAMAMOTO, Y., JOENSEN, H., ONIMARU, H. & LINDAHL, S. G. 2001. Opioid action on respiratory neuron activity of the isolated respiratory network in newborn rats. *Anesthesiology,* 95**,** 740-9.

TAMISIER, R., PEPIN, J. L., WUYAM, B., SMITH, R., ARGOD, J. & LEVY, P. 2000. Characterization of pharyngeal resistance during sleep in a spectrum of sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol,* 89**,** 120-30.

TANNHEIMER, M., TANNHEIMER, S., THOMAS, A., ENGELHARDT, M. & SCHMIDT, R. 2009. Auto-PEEP in the therapy of AMS in one person at 4,330 m. *Sleep Breath,* 13**,** 195-9.

TANSLEY, J. G., FATEMIAN, M., HOWARD, L. S., POULIN, M. J. & ROBBINS, P. A. 1998. Changes in respiratory control during and after 48 h of isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol,* 85**,** 2125-34.

TEPPEMA, L. J. & DAHAN, A. 2010. The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis. *Physiol Rev,* 90**,** 675-754.

VAN OSTA, A., MORAINE, J. J., MELOT, C., MAIRBAURL, H., MAGGIORINI, M. & NAEIJE, R. 2005. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke,* 36**,** 557-60.

WEIL, J. V. 2004. Sleep at high altitude. *High Alt Med Biol,* 5**,** 180-9.

WEIR, E. K., LOPEZ-BARNEO, J., BUCKLER, K. J. & ARCHER, S. L. 2005. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med,* 353**,** 2042-55.

WELLMAN, A., MALHOTRA, A., FOGEL, R. B., EDWARDS, J. K., SCHORY, K. & WHITE, D. P. 2003. Respiratory system loop gain in normal men and women measured with proportional-assist ventilation. *J Appl Physiol,* 94**,** 205-12.

WEST, J. B. 2000. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol,* 89**,** 2483-9;discussion 2497.

WHITE, D. P. 2005. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med,* 172**,** 1363-70.

WHITE, D. P., DOUGLAS, N. J., PICKETT, C. K., WEIL, J. V. & ZWILLICH, C. W. 1982a. Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal women. *Am Rev Respir Dis,* 126**,** 530-3.

WHITE, D. P., GLEESON, K., PICKETT, C. K., RANNELS, A. M., CYMERMAN, A. & WEIL, J. V. 1987. Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol,* 63**,** 401-12.

WHITE, D. P., ZWILLICH, C. W., PICKETT, C. K., DOUGLAS, N. J., FINDLEY, L. J. & WEIL, J. V. 1982b. Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med,* 142**,** 1816-9.

WICKRAMASINGHE, H. & ANHOLM, J. D. 1999. Sleep and Breathing at High Altitude. *Sleep Breath,* 3**,** 89-102.

WILSON, M. H. & MILLEDGE, J. 2008. Direct measurement of intracranial pressure at high altitude and correlation of ventricular size with acute mountain sickness: Brian Cummins' results from the 1985 Kishtwar expedition. *Neurosurgery,* 63**,** 970-4; discussion 974-5.

WILSON, M. H., NEWMAN, S. & IMRAY, C. H. 2009. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol,* 8**,** 175-91.

WRIGHT, A. D., JONES, G. T., FLETCHER, R. F., MACKINTOSH, J. H. & BRADWELL, A. R. 1985. The Environmental Symptoms Questionnaire in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med,* 56**,** 572-5.

XIE, A., RANKIN, F., RUTHERFORD, R. & BRADLEY, T. D. 1997. Effects of inhaled CO2 and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol,* 82**,** 918-26.

YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J., WEBER, S. & BADR, S. 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med,* 328**,** 1230-5.

YOUNG, T., PEPPARD, P. E. & GOTTLIEB, D. J. 2002. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med,* 165**,** 1217-39.