



**HAL**  
open science

# Réponses à l'hypoxie chez l'Homme : vulnérabilité individuelle et impact d'une dette de sommeil

Pierre Fabries

► **To cite this version:**

Pierre Fabries. Réponses à l'hypoxie chez l'Homme : vulnérabilité individuelle et impact d'une dette de sommeil. Physiologie [q-bio.TO]. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASW003 . tel-04191520

**HAL Id: tel-04191520**

**<https://theses.hal.science/tel-04191520v1>**

Submitted on 30 Aug 2023

**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.

# Réponses à l'hypoxie chez l'Homme : vulnérabilité individuelle et impact d'une dette de sommeil

*Hypoxia responses in Human:  
individual vulnerability and sleep loss impact*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n°566 : Sciences du sport, de la motricité et du mouvement humain (SSMMH)  
Spécialité de doctorat : Sciences du sport et du mouvement humain  
Graduate School : Sport, mouvement, facteurs humains  
Réfèrent : Université Évry-Val-d'Essonne

Thèse préparée au Laboratoire de biologie de l'exercice pour la performance et la santé  
(Université Paris-Saclay, Univ Évry)  
et à l'Institut de recherche biomédicale des Armées (Brétigny-sur-Orge),  
sous la direction de **Nathalie KOULMANN**, MD, PhD, HDR  
et la codirection de **Mounir CHENNAOUI**, PhD, HDR

**Thèse soutenue à Paris, le 31 mai 2023, par**

**Pierre FABRIES**

## Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

<b>Bruno CHENUÉL</b> Professeur des universités Praticien hospitalier Université de Lorraine	Président
<b>Brigitte FAUROUX</b> Professeur des universités Praticien hospitalier Université Paris Cité	Rapporteur & examinatrice
<b>Frédéric ROCHE</b> Professeur des universités Praticien hospitalier Université Jean Monnet	Rapporteur & examinateur
<b>Kiyoka KINUGAWA</b> Professeur des universités Praticien hospitalier Sorbonne Université	Examinatrice

**Titre :** Réponses à l'hypoxie chez l'Homme : vulnérabilité individuelle et impact d'une dette de sommeil.

**Mots clés :** Hypoxie, chémoréflexe, hème oxygénase-2, sommeil, cognition, mal aigu des montagnes.

**Résumé :**

L'exposition à l'hypoxie aiguë d'altitude entraîne des réponses physiologiques variables selon des facteurs extrinsèques (altitude atteinte, vitesse et durée d'exposition) et intrinsèques (comorbidité). Si les réponses sont insuffisantes ou inadaptées, les sujets vont développer des intolérances (pathologies de haute altitude, déficits cognitifs sévères) et des incapacités, selon une grande vulnérabilité interindividuelle.

Au cours de ce travail, nous avons dans un premier temps étudié la vulnérabilité individuelle au regard de facteurs intrinsèques génétiques. Chez l'Homme, la diminution d'oxygène est détectée par les cellules des corps carotidiens. À ce niveau, l'hème oxygénase-2 (HO-2) est considérée comme le capteur sensible à la disponibilité en oxygène. La première réponse à l'hypoxie médiée par les corps carotidiens est l'hyperventilation. Cette réponse ventilatoire à l'hypoxie, variable selon les individus, a été corrélée à la tolérance à l'hypoxie. Nous avons étudié la relation entre les réponses ventilatoires au repos et à l'effort en hypoxie et un polymorphisme mononucléotidique fonctionnel du gène *HMOX2* codant l'HO-2, le polymorphisme mononucléotidique rs4786504\_ *HMOX2*:T>C, qui module l'expression génétique d'*HMOX2*. Il a été montré que son expression est majorée par l'allèle muté C. Dans un échantillon de 84 sujets volontaires sains, nous démontrons que les sujets porteurs de la version homozygote mutée C/C ont des réponses ventilatoires au repos et à l'effort en hypoxie supérieures aux sujets porteurs de l'allèle ancestral T (T/T et C/T). Ces derniers sont par ailleurs plus susceptibles de développer une grave pathologie de haute altitude. Durant cette étude, nous avons également réalisé des enregistrements du sommeil des participants. Nos résultats sont en faveur d'un lien entre tolérance à l'hypoxie d'altitude et durée totale de sommeil et sommeil lent. Les sujets tolérants à l'hypoxie ont un temps total de sommeil et un temps de sommeil lent plus important que les sujets susceptibles de développer une grave pathologie de haute altitude.

En parallèle de ces résultats, nous avons identifié plusieurs points d'interférence possibles liés à la dette de sommeil, susceptibles de modifier les réponses à l'hypoxie et de favoriser la survenue d'intolérances ou d'incapacités en hypoxie. Pour vérifier cette hypothèse, une seconde étude a été dévolue aux effets de la dette de sommeil sur la tolérance à l'hypoxie. Sur 17 sujets volontaires sains exposés à une hypoxie normobare (3500 mètres), suite à une seule nuit de restriction de sommeil à 3 heures, nous avons mis en évidence une majoration de la dégradation des performances cognitives sur les fonctions exécutives. Ces effets se sont produits selon les profils génotypiques du polymorphisme d'*HMOX2* précédemment étudié. Cette étude nous a par ailleurs permis de confirmer l'effet connu de la restriction de sommeil sur l'attention soutenue (évaluée par le *psychomotor vigilance test* (PVT)). De façon originale, la dégradation de cette performance au PVT est en lien avec les profils génotypiques d'*HMOX2*. Les sujets porteurs de la version homozygote mutée C/C avaient de meilleures performances (temps de réaction diminués) et des valeurs de fréquence cardiaque plus élevées que les sujets porteurs de la version ancestrale T. La mutation d'*HMOX2* pourrait influencer la sensibilité du chémoréflexe et la performance au PVT sous contrainte de restriction de sommeil, probablement par une meilleure mise à disposition de l'oxygène aux neurones (augmentation de la FC et de la SaO<sub>2</sub>).

En conclusion, ce travail apporte de nouvelles informations sur les facteurs intrinsèques (rs4786504\_ *HMOX2*) et extrinsèques (dette de sommeil) impliqués dans les réponses et la tolérance à l'hypoxie chez l'Homme. Aussi, il conforte l'hypothèse du rôle central de l'hème oxygénase-2 comme « capteur de l'oxygène » artériel au niveau des chémorécepteurs périphériques chez l'Homme.

**Title :** Hypoxia responses in Human: individual vulnerability and sleep loss impact.

**Keywords :** Hypoxia, chemoreflex, heme-oxygenase-2, sleep, cognition, acute mountain sickness.

**Abstract :**

Exposure to acute altitude hypoxia leads to variable physiological responses depending on extrinsic (altitude reached, speed and duration of exposure) and intrinsic (comorbidity) factors. If the responses are insufficient or inadequate, the subjects will develop intolerances (high-altitude illnesses, severe cognitive deficits) and disabilities, depending on a high interindividual vulnerability.

During this work, we first studied individual vulnerability according to intrinsic genetic factors. In humans, the decrease in oxygen is detected by the cells of the carotid bodies. At this level, heme oxygenase-2 (HO-2) is considered the « O<sub>2</sub> sensor » sensitive to oxygen availability. The primary response to hypoxia mediated by the carotid bodies is hyperventilation. This hypoxic ventilatory response, variable between individuals, has been correlated with hypoxia tolerance. We investigated the relationship between ventilatory responses at rest and exercise during hypoxia with a functional single nucleotide polymorphism of the *HMOX2* gene encoding HO-2, the single nucleotide polymorphism rs4786504 *HMOX2*:T>C, which modulates gene expression of *HMOX2*. It has been previously shown that its expression is increased in subjects carrying the C mutated allele. In a sample of 84 healthy volunteers, we demonstrate that subjects carrying the homozygous C/C mutated genotype have higher resting and exercise hypoxic ventilatory responses higher than subjects carrying the ancestral T allele (T/T and C/T). The latter are also more likely to develop a severe high altitude illness. During this study, we recorded the participants' sleep. Our results support a link between tolerance to altitude hypoxia and total sleep time and slow-wave sleep duration: in hypoxia-tolerant subjects, total sleep time and slow-wave sleep are higher than in subjects at risk of developing severe high-altitude illness.

In parallel to these results, we identified several possible points of interference related to sleep debt, likely to modify the responses to hypoxia and to promote the occurrence of intolerance or incapacity in hypoxia. To verify this hypothesis, a second study was devoted to the effects of sleep debt on tolerance to hypoxia. On 17 healthy volunteers exposed to normobaric hypoxia (3500 meters), following a single night of sleep restriction to 3 hours, we demonstrated an increase in the deterioration of cognitive performance on executive functions. These effects differed according to genotypes of the *HMOX2* polymorphism previously described. Our results also confirmed the known effect of sleep restriction on psychomotor vigilance test (PVT) related to sustained attention. In an original way, this degradation of PVT performance was related to *HMOX2* genotypes. Subjects carrying the homozygous C/C mutated genotype performed better (PVT - reduced reaction times) and have higher heart rate values than subjects carrying the ancestral allele T. This suggests that *HMOX2* mutation could influence chemoreflex sensitivity and PVT performance under sleep restriction, probably through improved oxygen delivery to neurons (increased HR and SaO<sub>2</sub>).

In conclusion, this work provides new information on the intrinsic (rs4786504 *HMOX2*) and extrinsic (sleep debt) factors involved in responses and tolerance to hypoxia in humans. It also supports the hypothesis of the central role for heme oxygenase-2 as an arterial "O<sub>2</sub> sensor" at the level of peripheral chemoreceptors in humans.

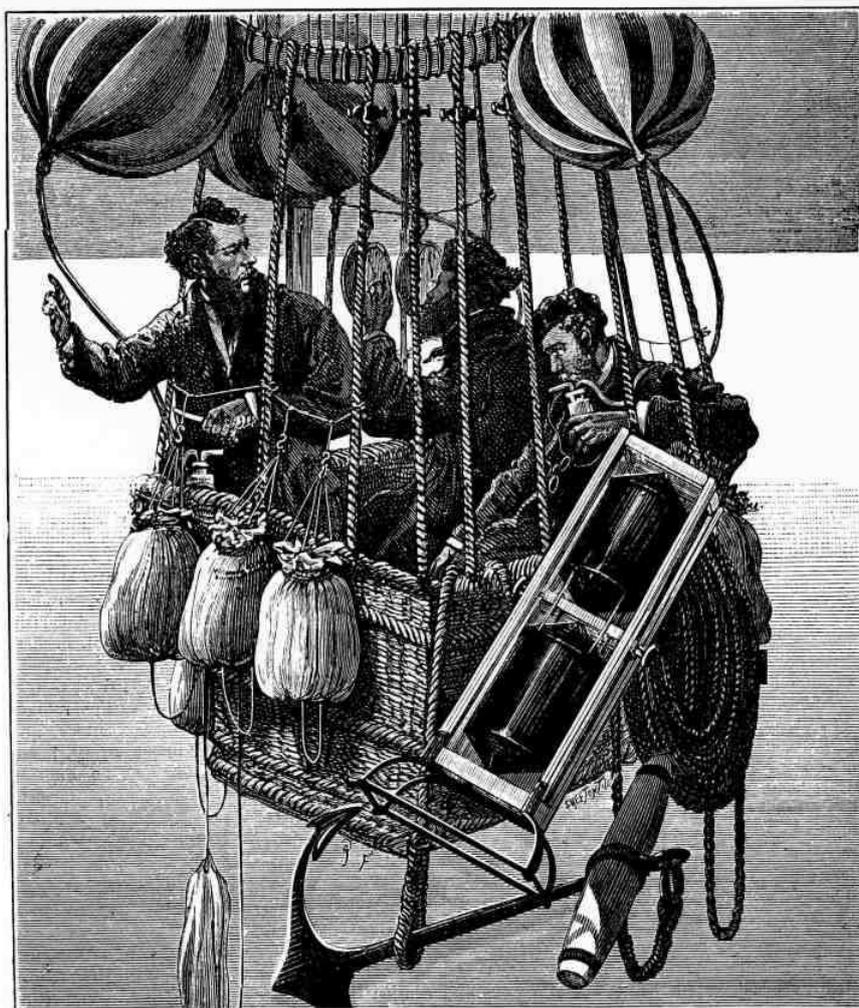


Fig. 4. — La nacelle du Zénith dans les hautes régions de l'atmosphère.  
(Figure extraite de *La Nature* du 1<sup>er</sup> mai 1875.)

On y voit à gauche : Sivel coupant les cordelettes des sacs de lest. A droite : Crocé-Spinelli se préparant à respirer de l'oxygène, après avoir fait les observations spectroscopiques. Au centre : Vu de dos : Tissandier faisant des lectures.

« J'ai la persuasion que Crocé-Spinelli et Sivel vivraient encore, malgré leur séjour si prolongé dans les hautes régions, s'ils avaient pu respirer l'oxygène. [...] Mais ces nobles victimes ont ouvert à l'investigation scientifique de nouveaux horizons ; ces soldats de la science, en mourant, ont montré du doigt les périls de la route, afin que l'on sache après eux, les prévoir et les éviter. »

Gaston Tissandier

(Tissandier, 1875 ; Bert, 1878)

## 2 FINANCEMENTS

---



Ce travail a fait l'objet d'un financement du Service de santé des armées et de la Direction générale de l'armement sur la période 2019 – 2023 : projet de recherche à financement BIOMEDEF N° MRH1-0725 : « Facteurs de vulnérabilité individuelle à l'hypoxie et conséquences à long terme sur la santé ».

Les chefs de projet étaient la Médecin en chef Alexandra Malgoyre et le Médecin principal Pierre Fabries.

### 3 REMERCIEMENTS

---



#### ÉCOLE DU VAL-DE-GRÂCE

**Paris**

#### **A Monsieur le Médecin général inspecteur Guillaume Pelée de Saint Maurice**

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

#### **A Monsieur le Médecin en chef (TA) Pierre-Eric Schwartzbrod**

Directeur-adjoint de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite



## **INSTITUT DE RECHERCHE BIOMÉDICALES DES ARMÉES**

**Brétigny-sur-Orge**

**A Monsieur le Médecin général inspecteur Éric Valade**

Directeur de l'Institut de recherche biomédicales des armées

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

**A Monsieur le Vétérinaire chef des services Jean-Lou Marié**

Directeur-adjoint de l'Institut de recherche biomédicales des armées

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'ordre du Mérite Agricole

Médaille d'honneur du SSA échelon bronze

## **A nos membres du jury**

### **Madame la Professeure des universités – praticienne hospitalière Brigitte Fauroux**

Nous vous remercions vivement de l'intérêt que vous avez apporté à ce travail et d'avoir accepté d'évaluer cette thèse en tant que rapporteur. Recevez ici l'expression de notre respectueuse considération.

### **Monsieur le Professeur des universités – praticien hospitalier Frédéric Roche**

L'honneur que vous nous faites d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse est pour nous l'occasion de vous adresser nos sincères remerciements et de vous témoigner notre profond respect.

\* \* \*

### **Monsieur le Professeur des universités – praticien hospitalier Bruno Chenuel**

Nous sommes honorés de votre présence comme Président et examinateur dans ce jury. Nous vous remercions pour vos conseils lors des suivis annuels. Soyez assuré de notre respect et notre estime profonde.

### **Madame la Professeure des universités – praticienne hospitalière Kiyoka Kinugawa**

Nous vous remercions de l'attention que vous avez bien voulu prêter à ce travail en acceptant d'être examinateur. Soyez assurée de notre sincère reconnaissance.

## À mes directeurs de thèse

**Madame le Médecin général inspecteur Nathalie Koulmann**

*MD, PhD, HDR, Professeur agrégé du Val-de-Grâce*

**&**

**Monsieur le Docteur Mounir Chennaoui**

*PhD, HDR, qualifié Professeur des universités*

Je tiens tout d'abord à vous exprimer ma reconnaissance et ma sincère gratitude pour la confiance que vous avez placée en moi en me confiant ce projet.

Générale, vous m'avez préparé au concours de praticien confirmé en recherche dans la filière « physiologie intégrée », puis accueilli à l'IRBA pour mener des travaux de recherche centrée sur le milieu aéronautique. Vous m'avez ensuite fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Merci pour votre soutien, votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques. Votre écoute bienveillante a été motrice et rassurante tout au long de ce travail.

Mounir, tu m'as également fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, merci pour ton soutien, ta présence permanente et tes encouragements. Tu m'as transmis tes connaissances scientifiques, mais au-delà du savoir, tu m'as formé au savoir-faire et au savoir-être inhérents au métier de chercheur. Merci pour ton dynamisme et ton énergie qui ont été déterminants pour la réalisation des projets de cette thèse.

Vos contributions et votre enthousiasme ont été essentiels à la réussite de ce travail. Sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui. Je sais ce que vous avez fait pour moi et tout ce que je vous dois.

Vous avez été des guides et serez des références pour l'avenir.

Trouvez ici l'expression de ma sincère admiration et mon profond respect.

« La réussite appartient à tout le monde. C'est au travail d'équipe qu'en revient le mérite. »

Franck Piccard

Je souhaite ainsi remercier l'ensemble des équipes avec qui j'ai eu la chance et le plaisir de travailler durant cette thèse. Je suis très reconnaissant de l'aide apportée, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci pour votre implication dans nos projets. Nous avons travaillé dans les meilleures conditions, en confiance. J'ai hâte de poursuivre sur de nouveaux projets.

Au Pr Fabien Sauvet, merci pour toute l'aide apportée et les connaissances scientifiques transmises.

Catherine Drogou, cette thèse aurait difficilement démarré sans ton aide et tes connaissances.

Danielle Gomez-Merino, cette thèse ce serait difficilement terminée sans ton aide *and our reflections to synthesize and write*. Un très grand Merci à vous deux.

Merci Olivier Nespoulous et Anthony Vacher pour votre aide et votre soutien tout au long de cette thèse.

Merci Vincent, ton tour approche, je te souhaite une belle réussite.

Merci à tous mes collègues du département, Aurélie, Pascal, Mathias, Michaël, Haïk, Catherine, Dominique, Dany, Louna, Théo, Marie-Claire, Anaïs, Clémentine et Romaric.

À la Pr Alexandra Malgoyre, tu es là depuis le début de ce projet, merci beaucoup pour ton aide. Nos échanges sont toujours très enrichissants pour moi sur le plan scientifique.

Merci Cyprien Bourrilhon pour ton aide et tes conseils lors de la mise en œuvre du moyen d'essai normobare.

Merci Pierre-Emmanuel Tardo-Dino pour ton aide et ton soutien tout au long de mon assistantat.

Merci Keyne, Benoît, Philippe, Walid et l'AMACS Dequirez.





Merci aux Directrices de l'IRBA qui nous ont toujours permis de mener nos travaux de physiologie humaine appliquée au milieu aéronautique dans les meilleures conditions, MGI Anne Sailliol et PGI Haude Tymen.

Merci à Françoise Huon, à Aurélie Servonnet et à toute son équipe de la plateforme des analyses biologiques.

Merci aux équipes qui assurent le soutien technique, administratif et financier de nos activités de recherche.



Merci aux équipes universitaires de m'avoir accueilli,

À la Pr Claire Thomas-Junius et à l'ensemble de l'équipe du LBEPS à Évry,

Au Pr Damien Léger et à l'ensemble de l'équipe VIFASOM de l'Hôtel-Dieu à Paris.

Merci à la Pr Siegler et à Mme Richoux de l'ED 566.



Merci aux titulaires de la chaire de recherche appliquée aux armées, le Pr Frédéric Dorandeu et le Pr Jean-Nicolas Tournier ; ainsi qu'au Pr Sébastien Banzet, responsable de la filière « physiologie intégrée ».

Merci au DFIS, en particulier au Pr Sébastien Coste et à M. Duteil.

Merci au bureau recherche de la DFRI, en particulier la MC Catherine Verret et Carine.

Je remercie le Dr Franck Brocherie pour ses conseils lors des comités annuels de suivi de thèse et le Dr Anne-Pia Hamm-Hornez, investigatrice du projet « GENERICH » pour le CPEMPN. Merci à Vincent, Louis, Paco et Ulysse, expérimentateurs des projets.

Merci à tous les volontaires qui ont participé à nos études.

Enfin, je tiens à remercier le Professeur Henri Marotte, notre Maître, qui nous transmet avec enthousiasme et pédagogie ses connaissances et sa passion de la physiologie humaine dans l'environnement aéronautique et spatial.

À mes parents, à ma sœur et à toute ma famille,

À mes amis, sur mer et au-delà des mers.

## 4 TABLE DES MATIERES

---

<b>1</b>	<b>RESUME</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>FINANCEMENTS</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>ABREVIATIONS</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>LISTE DES ANNEXES</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX</b>	<b>18</b>
<b>8</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>21</b>
<b>9</b>	<b>ÉTAT DE L'ART</b>	<b>24</b>
<b>9.1</b>	<b>HYPOXIE</b>	<b>24</b>
9.1.1	DEFINITIONS ET ETATS	27
9.1.2	EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET COGNITIFS DE L'HYPOXIE AIGUË	27
9.1.3	INTOLERANCE A L'HYPOXIE AIGUË	45
9.1.4	VULNERABILITE INDIVIDUELLE	48
<b>9.2</b>	<b>SOMMEIL</b>	<b>54</b>
9.2.1	SOMMEIL PHYSIOLOGIQUE	54
9.2.2	EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET COGNITIFS DU MANQUE DE SOMMEIL	59
9.2.3	VULNERABILITE INDIVIDUELLE	65
<b>9.3</b>	<b>COMBINAISON DES CONTRAINTES</b>	<b>68</b>
9.3.1	REVUE NARRATIVE DE LA LITTERATURE	68
<b>10</b>	<b>HYPOTHESES ET OBJECTIFS</b>	<b>73</b>
<b>11</b>	<b>TRAVAIL EXPERIMENTAL</b>	<b>74</b>
<b>11.1</b>	<b>ÉTUDE 1 « GENERICH »</b>	<b>75</b>
11.1.1	HYPOTHESES ET OBJECTIFS	75
11.1.2	MATERIELS ET METHODES	76
11.1.3	PARTIE 1 « VULNERABILITE INDIVIDUELLE » : RESULTATS ET DISCUSSION	86
11.1.4	PARTIE 2 « SOMMEIL » : RESULTATS ET DISCUSSION	97
11.1.5	CONCLUSION	106
<b>11.2</b>	<b>ÉTUDE 2 « HYPSON »</b>	<b>107</b>
11.2.1	OBJECTIFS	107
11.2.2	MATERIELS ET METHODES	108

11.2.3	RESULTATS PRELIMINAIRES	121
11.2.4	DISCUSSION	132
<b>12</b>	<b>DISCUSSION GENERALE</b>	<b>135</b>
<b>13</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>139</b>
<b>14</b>	<b>PERSPECTIVES</b>	<b>140</b>
<b>14.1</b>	<b>POURSUIITE DE L'ANALYSE « HYPSON »</b>	<b>140</b>
<b>14.2</b>	<b>HEME OXYGENASE-2</b>	<b>141</b>
14.2.1	CHEZ L'HOMME	141
14.2.2	ACTIVITE DE L'HEME OXYGENASE-2 SUR LIGNEES CELLULAIRES	141
14.2.3	ÉVALUATION DE LA CHEMOSENSIBILITE SUR MODELE ANIMAL	142
<b>14.3</b>	<b>ÉTUDE DE LA VOIE DE SIGNALISATION DE L'ADENOSINE</b>	<b>143</b>
<b>15</b>	<b>TRAVAUX REALISES DURANT CETTE THESE</b>	<b>145</b>
<b>15.1</b>	<b>EN RAPPORT AVEC LE SUJET DE THESE</b>	<b>145</b>
15.1.1	ARTICLES PUBLIES	145
15.1.2	COMMUNICATIONS ORALES	145
15.1.3	COMMUNICATIONS AFFICHEES	146
15.1.4	ENCADREMENTS	147
15.1.5	ÉLABORATION DE L'OUTIL DE RECHERCHE A L'IRBA	147
<b>15.2</b>	<b>EN PARALLELE DU TRAVAIL DE THESE</b>	<b>148</b>
<b>16</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>152</b>
<b>17</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>174</b>

## 5 ABREVIATIONS

---

A <sub>1</sub> R, A <sub>2A</sub> R, A <sub>2B</sub> R A <sub>3A</sub> R : <i>adenosine A<sub>X</sub> receptors</i>	ECG : électro-cardiogramme
ACE : <i>enzyme de conversion de l'angiotensine</i>	EEG : électro-encéphalogramme
ADO : <i>adenosine</i>	EMG : électro-myogramme
ADORA2A : <i>adenosine A2A receptor gene</i>	ENT : <i>equilibrative nucleoside transporter</i>
ADP : adenosine diphosphate	EOG : électro-oculogramme
AMS : <i>acute mountain sickness</i>	EPO : erythropoïétine
ANOVA : analyse de la variance	ET-1 : <i>endothelin-1</i>
ANS : <i>autonomic nervous system</i>	EtCO <sub>2</sub> : <i>end-tidal CO<sub>2</sub></i>
ARNm : acide ribonucléique messenger	FC : fréquence cardiaque
ATP : adenosine triphosphate	F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène
BP : <i>blood pressure</i>	FR : fréquence respiratoire
Ca <sup>2+</sup> : calcium	FTT : <i>finger tapping task</i>
CB : <i>carotid body</i>	GH : <i>growth hormon</i>
CBF : <i>central blood flow</i>	H <sub>2</sub> S : sulfure d'hydrogène
CD73 : <i>ecto-5'-nucleotidase (NT5E)</i>	Hb : hémoglobine
CN : nerf du sinus carotidien	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : bicarbonates
CNS : <i>central nervous system</i>	HCR : <i>hypoxic cardiac response</i>
CO : monoxyde de carbone	HIF : <i>hypoxia inducible factor</i>
CO <sub>2</sub> : dioxyde de carbone	HO-2 : hème oxygenase-2
COMT : catéchol-O-méthyl transférase	<i>HMOX2</i> : HO-2 <i>gene</i>
CPEMPN : Centre principal d'expertise médicale du personnel navigant	hPa : hectopascal
CRP : protéine C réactive	HPA : <i>hypothalamic–pituitary–adrenal axis</i>
CSE : cystathionine γ-lyase	HRE : <i>hypoxia response element</i>
DBP : <i>diastolic blood pressure</i>	HS-HY : <i>habitual sleep and hypoxia</i>
ΔV <sub>m</sub> : variation du potentiel de membrane	HS-NO : <i>habitual sleep and normoxia</i>
DSaO <sub>2</sub> : différence de saturation artérielle en oxygène	HVR : <i>hypoxic ventilatory response</i>
DSC : débit sanguin cérébral	IC 95 : intervalle de confiance à 95%
	IGF-1 : <i>insulin-like growth factor 1</i>
	IH : <i>intermittent hypoxia</i>
	IL-1β : <i>interleukin-1 beta</i>

IL-6 : *interleukin-6*

IL-10 : *interleukin-10*

IMC : indice de masse corporelle

IRBA : Institut de recherche biomédicale des armées

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

K<sup>+</sup> : potassium

kPA : kiloPascal

LAMP-MC : *loop-mediated isothermal amplification – melting curve*

LPS : *latency to persistent sleep*

MAM : mal aigu des montagnes

mmHg : millimètres de mercure

N1, N2 et N3 : stades du sommeil lent

NF-κB : *nuclear factor-kappa B*

NO : monoxide d'azote (oxyde nitrique)

NOS : oxide nitrique synthase

NREM : *non-rapid eye movement sleep*

NTS : noyau du tractus solitaire

O<sub>2</sub> : oxygène, dioxygène

OCHA : œdème cérébral de haute altitude

OPHA : œdème pulmonaire de haute altitude

PA : pression artérielle

P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> : pression alvéolaire en oxygène

P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> : pression alvéolaire en dioxyde de carbone

PaO<sub>2</sub> : pression artérielle en oxygène

P<sub>B</sub> : pression barométrique

PDH : *pyruvate dehydrogenase*

PDK : pyruvate déshydrogénase kinase

PHD : *prolyl-hydroxylases*

P<sub>I</sub>O<sub>2</sub> : pression inspirée en oxygène

PPS : potentiel post-synaptique

PSG : polysomnographie

psi : *pound per square inch*

PvO<sub>2</sub> : pression veineuse en oxygène

PVT : *psychomotor vigilance test*

REM : *rapid eye movement*

RIPH2 : recherche impliquant la personne humaine de niveau 2

ROS : *reactive oxygen species*

RT : *reaction time*

rs : référence séquence

SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène

SpO<sub>2</sub> : saturation pulsée en oxygène

SAOS : syndrome des apnées obstructives du sommeil

SBP : *systolic blood pressure*

SD : *sleep deprivation*

SEI : *sleep efficiency*

SNA : système nerveux autonome

SNP : *single nucleotid polymorphism*

SNS : système nerveux sympathique

SOL : *sleep onset latency*

SR-HY : *sleep restriction and hypoxia*

SR-NO : *sleep restriction and normoxia*

TEP : tomographie par émission de positrons

TIB : *time in bed*

TLR : *toll-like receptors*

TNF-α : *tumor necrosis factor alpha*

TST : *total sleep time*

ṀV<sub>E</sub> : débit ventilatoire

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

VO<sub>2</sub>max : consommation maximale d'oxygène

WASO : *wake after sleep onset*

2,3-DPG : acide 2,3-disphosphoglycérique

## 6 LISTE DES ANNEXES

---

### **Annexe I :**

Revue narrative de la littérature

Fabries P, Gomez-Merino D, Sauvet F, Malgoyre A, Koulmann N, Chennaoui M. *Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia*. Front Physiol. 2022 Dec 12;13:1046166. doi: 10.3389/fphys.2022.1046166. PMID: 36579023; PMCID: PMC9792101.

### **Annexe II :**

Article original

Fabries P, Drogou C, Sauvet F, Nespoulous O, Erkel MC, Marchandot V, Bouaziz W, Lepetit B, Hamm-Hornez AP, Malgoyre A, Koulmann N, Gomez-Merino D, Chennaoui M. *The HMOX2 polymorphism contributes to the carotid body chemoreflex in European sea-level residents by regulating hypoxic ventilatory responses*. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 3;9:1000786. doi: 10.3389/fmed.2022.1000786. PMID: 36405624; PMCID: PMC9669423.

### **Annexe III :**

Avis favorable du comité de protection des personnes Sud Méditerranée III en date du 07/11/2019.

### **Annexe IV :**

Avis favorable comité de protection des personnes Île-de-France VIII en date du 03/08/2022.

## 7 LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

---

- Figure 1. Zones géographiques de haute altitude.
- Figure 2. Illustration de la loi de Dalton.
- Figure 3. Évolution de la pression barométrique ( $P_B$ ), de la pression inspirée en oxygène ( $P_{I}O_2$ ) et de la pression alvéolaire en oxygène ( $P_{A}O_2$ ) en fonction de l'altitude.
- Figure 4. Pression artérielle en oxygène en fonction de l'altitude.
- Figure 5. Effet de l'hypoxie sur la diminution de la  $PO_2$  dans la cascade de l'oxygène.
- Figure 6. Ultrastructure du corps carotidien.
- Figure 7. Chemosensibilité du corps carotidien.
- Figure 8. Réponses physiologiques à l'hypoxie d'altitude chez les sujets sains.
- Figure 9. Physiologie de la régulation de la ventilation.
- Figure 10. Anatomie des chémorécepteurs périphériques.
- Figure 11. Détection de l'hypoxie au niveau de la cellule glomérique chémoréceptrice.
- Figure 12. Schéma de la réaction globale catalysée par l'hème oxygénase-2.
- Figure 13. Réponses ventilatoires chez les souris HO-2<sup>-/-</sup>.
- Figure 14. Signalisation de l'HO-2 dans la détection hypoxique par le corps carotidien.
- Figure 15. Évolution de la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice lors d'expositions aiguës ou chroniques à l'hypoxie d'altitude.
- Figure 16. Effets de la pression artérielle en  $O_2$  et  $CO_2$  sur le débit sanguin cérébral.
- Figure 17. Aperçu schématique de l'interaction moléculaire entre les voies HIF et NF- $\kappa$ B.
- Figure 18. HIF, NF- $\kappa$ B et métabolisme de l'adénosine.
- Figure 19. Conséquences neurologiques et pathologiques de l'altitude.
- Figure 20. Tolérance à l'hypoxie aiguë en fonction de l'altitude.
- Figure 21. Score de Lake Louise.
- Figure 22. Score de Hackett.
- Figure 23. Polymorphisme mononucléotidique.
- Figure 24. Gènes candidats de la voie HIF pour l'adaptation humaine à la haute altitude.
- Figure 25. Test de la variation de l'allèle rs4786504 sur l'activité régulatrice de *HMOX2*.
- Figure 26. Sujet équipé d'une polysomnographie complète.
- Figure 27. Hypnogramme illustrant les différents stades du sommeil et de l'éveil enregistrés par électroencéphalogramme.
- Figure 28. Les différentes ondes cérébrales observées en EEG au cours du sommeil.
- Figure 29. Effet de la privation totale de sommeil sur le nombre de *lapses* au test de vigilance psychomotrice.

Figure 30. Représentation schématique du modèle « flip-flop ».

Figure 31. Temps de réaction au PVT pendant une dette de sommeil chez des porteurs des polymorphismes d'*ADORA2A*.

Figure 32. Taux d'erreurs moyens par commission au Go-noGo sur des intervalles de 6 heures selon le SNP rs4680\_ *COMT*, pendant 32 heures d'éveil prolongé.

Figure 33. Représentation schématique des effets du manque de sommeil et de l'hypoxie sur la tolérance à l'altitude.

Figure 34. Schéma d'étude de l'expérimentation « GENERICH ».

Figure 35. Test d'effort en hypoxie.

Figure 36. Réalisation du test d'effort en hypoxie au laboratoire d'exercice de l'IRBA.

Figure 37. Score de prédiction de la susceptibilité à la pathologie d'altitude.

Figure 38. Courbes de fusion LAMP des échantillons de sang pour le SNP rs4680\_ *COMT*.

Figure 39. Sujet équipé avec le bandeau Dreem ®.

Figure 40. Composants du bandeau Dreem ®.

Figure 41. Paramètres enregistrés avec le bandeau Dreem ®.

Figure 42. Valeurs individuelles des réponses ventilatoires hypoxiques au repos et à l'effort en fonction du polymorphisme *HMOX2*.

Figure 43. Valeurs individuelles des réponses ventilatoires hypoxiques au repos et à l'effort en fonction du polymorphisme *COMT*.

Figure 44. Représentation schématique de la signalisation de l'hème oxygénase-2 dans la détection de l'hypoxie par le corps carotidien et calcul des réponses ventilatoires hypoxiques au repos et à l'exercice en fonction du polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2*:T>C.

Figure 45. Comparaison du temps total de sommeil en minutes entre l'agenda et le bandeau pour la Nuit 1 et la Nuit 2.

Figure 46. Courbe ROC illustrant la relation existant entre la sensibilité et la spécificité du modèle.

Figure 47. Schéma représentant les 4 conditions expérimentales de l'expérimentation « HYPSONOM ».

Figure 48. Tente hypoxique normobare de l'IRBA.

Figure 49. Illustration de la tâche de simulation MATB-II.

Figure 50. Résultats du PVT selon les passages et les conditions expérimentales.

Figure 51. Résultats du Go-noGo selon les passages et les conditions expérimentales.

Figure 52. Résultats du N-Back selon les passages et les conditions expérimentales.

Figure 53. Résultats des tests cognitifs selon le polymorphisme *HMOX2* et les passages.

Figure 54. Résultats de la fréquence cardiaque selon le polymorphisme *HMOX2* et les conditions expérimentales.

Figure 55. Corrélations linéaires entre le temps de réaction moyen au PVT et la fréquence cardiaque, selon *HMOX2*, dans les 4 conditions expérimentales.

Figure 56. Vascularisation artérielle du cerveau et des méninges.

Figure 57. Présentation schématique des voies de signalisation associées à la détection de l'O<sub>2</sub>.

Figure 58. Gène *HMOX2* sur le chromosome 16.

Figure 59. Activité HO dans des cellules humaines, en particulier HEK293T et HeLa.

Figure 60. Analyse *Western blot* de l'expression de l'hème oxygénase-2 dans les lysats de cellules entières HEL 92.1.7 et HeLa.

Figure 61. Le courant K voltage-dépendant des cellules glomiques de souris.

\* \* \*

Tableau 1. Distribution génétique des polymorphismes *HMOX2* et *COMT*.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques, biologiques et physiologiques des sujets selon les polymorphismes *HMOX2* et *COMT*.

Tableau 3. Tableau de contingence montrant la corrélation entre les génotypes *HMOX2* et les paramètres calculés.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques et biologiques selon le score de Richalet.

Tableau 5. Comparaison des paramètres du sommeil pour l'ensemble des sujets entre Nuit 1 et Nuit 2.

Tableau 6. Paramètres du test d'effort en hypoxie selon les profils de tolérance.

Tableau 7. Comparaison des paramètres du sommeil « Tolérants » vs. « Sensibles » pour les Nuits 1 et 2.

Tableau 8. Résultats de l'analyse par corrélation linéaire entre la valeur du score d'effort en hypoxie et les paramètres sommeil.

Tableau 9. Analyse ANOVA pour les tests cognitifs PVT, Go-noGo et N-back.

Tableau 10. Analyse ANOVA pour les variables physiologiques.

Tableau 11. Valeurs moyennes des variables physiologiques mesurées selon les conditions expérimentales.

Tableau 12. Analyse ANOVA pour les tests cognitifs PVT, Go-noGo et N-back et les variables physiologiques et *HMOX2*.

En missions ou à l'entraînement, les militaires, qu'ils soient parachutistes, troupes de montagne ou personnel navigant, sont régulièrement exposés à l'hypoxie aiguë d'altitude. Il en est de même pour toute personne devant se rendre en altitude quelle qu'en soit la raison, touristique ou professionnelle. Cette exposition à l'hypoxie est rarement isolée et survient souvent dans un contexte de dette de sommeil préalable, que ce soit dans un contexte opérationnel (missions de nuit ou matinales, périodes d'entraînement avec moindres conditions de repos, etc.) ou géographique (*jet-lag*, etc.).

L'hypoxie environnementale est caractérisée par une diminution de la disponibilité d'oxygène dans l'air inspiré. Cette exposition a des effets chez l'Homme. Des réponses compensatrices (hyperventilation, tachycardie) se mettent en place pour optimiser la mise à disposition d'oxygène jusqu'aux tissus et cellules. Si elles sont insuffisantes ou inadaptées, ces réponses peuvent être à l'origine de pathologies spécifiques (céphalées de haute altitude, mal aigu des montagnes, etc) et/ou d'incapacités. La tolérance à l'altitude dépend de facteurs extrinsèques (altitude atteinte, durée d'exposition, etc.) et de facteurs intrinsèques (genre, migraine et autres comorbidités, etc.). Il existe une grande vulnérabilité inter-individuelle dans la survenue des troubles, à l'origine d'altération de l'état de santé.

Les facteurs intrinsèques contribuant à la tolérance individuelle des sujets vivant au niveau de la mer sont largement méconnus et méritent d'être explorés. Il a été démontré que les sujets ayant une forte réponse ventilatoire à l'exercice en hypoxie, lors d'un effort de randonnée au sommet du Mont-Blanc simulé en laboratoire (test d'effort en hypoxie mis au point par le Pr Richalet), étaient moins à risque de développer de graves pathologies de haute altitude, contrairement aux sujets ayant une moindre réponse ventilatoire à l'hypoxie (Richalet et al., 2012). Dans notre organisme, ce sont les chémorécepteurs périphériques des corps carotidiens qui surveillent la concentration en oxygène du sang artériel. Ils sont à l'origine de l'hyperventilation, première réponse à l'hypoxie. A ce jour, il n'existe pas de preuve formellement établie concernant le mécanisme de détection de la diminution d'oxygène, mais de nombreuses études s'accordent à positionner l'hème oxygénase-2 (HO-2) comme « capteur d'oxygène » au niveau des corps carotidiens (Prabhakar et al., 2018). C'est en effet une protéine ubiquitaire dont l'activité enzymatique dépend de la présence d'oxygène pour fournir, notamment, du monoxyde de carbone. Sur un modèle animal, des études chez des souris *knock-out* HO-2 ont montré un émoussement de la réponse ventilatoire en hypoxie (Adachi et al., 2004). Récemment, dans la population tibétaine adaptée à la vie sur les hauts plateaux et caractérisée par une augmentation basale de la ventilation au repos, une mutation génétique fonctionnelle a été associée à la tolérance à l'exposition chronique à la haute altitude. Cette mutation a été retrouvée sur le gène *HMOX2*, qui code l'HO-2, et est par ailleurs associée à une

majoration de l'expression du gène (Yang et al., 2016). Dans notre population européenne, 71 % des sujets sont porteurs de l'allèle muté identifié en lien avec la tolérance (projet 1000 Genomes - référence GRCh38 pour la population européenne). Dans la population caucasienne, environ 25 % des sujets non acclimatés vont développer une intolérance à l'altitude (mal aigu des montagnes (MAM)) (Honigman et al., 1993 ; Mairer et al., 2010 ; Luks et al., 2017).

Dans ce travail de thèse, nous avons fait le choix d'explorer la vulnérabilité individuelle à l'hypoxie d'altitude au regard des différences de réponses ventilatoires médiées par les chémorécepteurs périphériques (première réponse à l'hypoxie) en fonction du polymorphisme d'*HMOX2* associé à divers degrés d'expression du gène.

Parmi les facteurs extrinsèques, l'altitude atteinte, la durée d'exposition et la vitesse d'ascension sont reconnus comme contribuant à la tolérance à l'hypoxie d'altitude. Par ailleurs, l'hypoxie d'altitude a des effets directs sur le sommeil dès la première nuit passée en altitude (quantité et qualité). La place du sommeil dans la physiopathologie du mal aigu des montagnes (MAM) est encore débattue. Cet item faisait partie du score symptomatologique de Lake Louise qui permet de poser le diagnostic et d'évaluer la sévérité du MAM, mais un consensus de 2018 l'a retiré (Roach et al., 2018). Cet item fait encore partie du score de Hackett, inchangé depuis sa validation dans les années 1970. À ce jour, plusieurs points d'interférence ont été identifiés entre les effets d'une dette de sommeil et les réponses à l'hypoxie (ventilation, réponses cardiovasculaires, cellulaires, inflammatoires et métaboliques). Une dette de sommeil préalable à l'exposition à l'altitude pourrait ainsi perturber les réponses à l'hypoxie et majorer le risque de survenue d'une intolérance. Ceci pourrait également affecter les performances cognitives en hypoxie (attention soutenue, fonctions exécutives), exposant ainsi les personnes au risque de survenue d'incapacités.

À notre connaissance, aucune étude n'a exploré les effets d'une restriction de sommeil sur les réponses cognitives et la tolérance à l'hypoxie. Afin de développer une meilleure connaissance sur la combinaison de ces contraintes, nous avons décidé d'étudier l'impact d'une restriction de sommeil sur les réponses à l'hypoxie, en particulier cognitives et physiologiques, et le risque de survenue d'intolérance. Nous avons également étudié cette combinaison de contraintes au regard de la vulnérabilité individuelle.

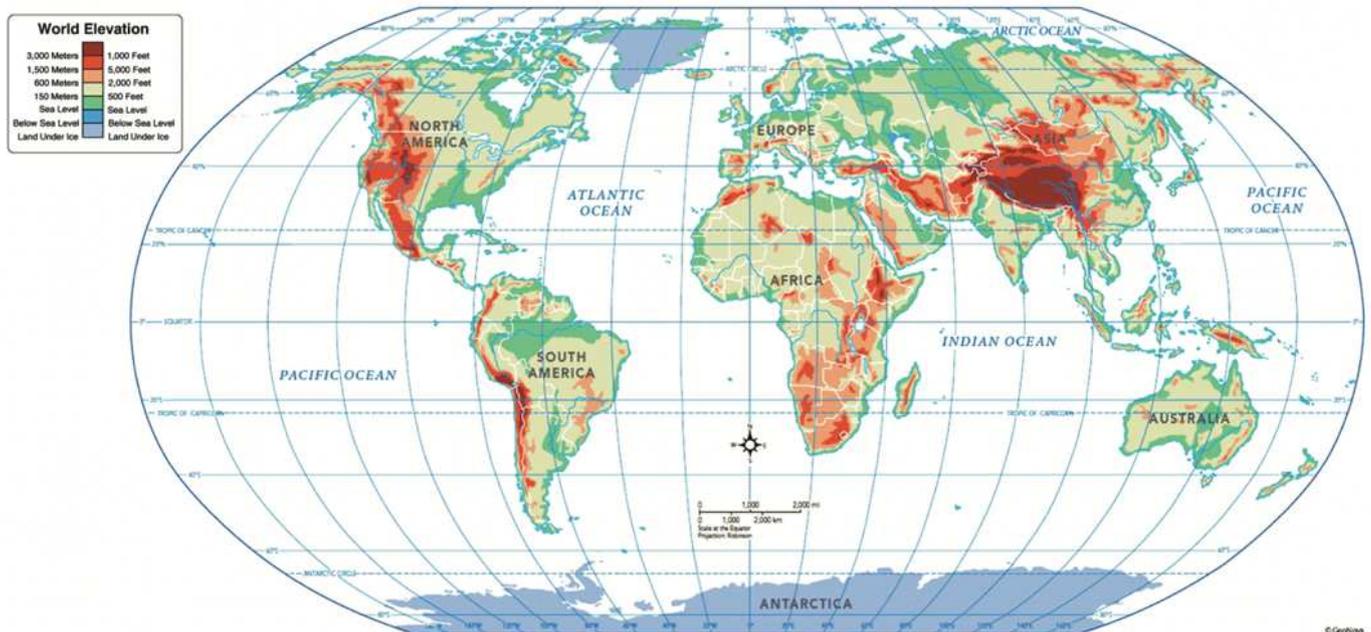
Au final, une meilleure connaissance et compréhension de ces facteurs intrinsèques et extrinsèques impliqués dans les réponses et la tolérance à l'hypoxie seront des prérequis essentiels pour la

prédiction et la prévention des risques pour l'état de santé des personnes exposées. Ils permettront la mise au point de recommandations et des contre-mesures, personnalisées.

Dans ce document, nous ferons dans un premier temps l'état de l'art des réponses à l'hypoxie et des effets de la restriction de sommeil. Ceci nous permettra d'émettre des hypothèses sur les facteurs de vulnérabilité individuelle à l'hypoxie et sur les effets de la combinaison des contraintes. Nous présenterons ensuite les deux travaux expérimentaux menés afin de répondre à ces hypothèses. Enfin, nous proposerons une discussion générale où nous aborderons l'application de ces résultats à la pathologie, et nous terminerons par la présentation de nos perspectives.

### 9.1 HYPOXIE

Des contraintes environnementales particulières s'appliquent dans les zones géographiques de haute altitude (Figure 1). Outre l'exposition au froid (diminution de 1°C tous les 150 mètres), existe une exposition à l'hypoxie, conséquence d'une diminution de la pression barométrique, et donc de la qualité de l'air inspiré.



**Figure 1.** Zones géographiques de haute altitude.  
(<http://maps.howstuffworks.com/world-elevation-map.htm>).

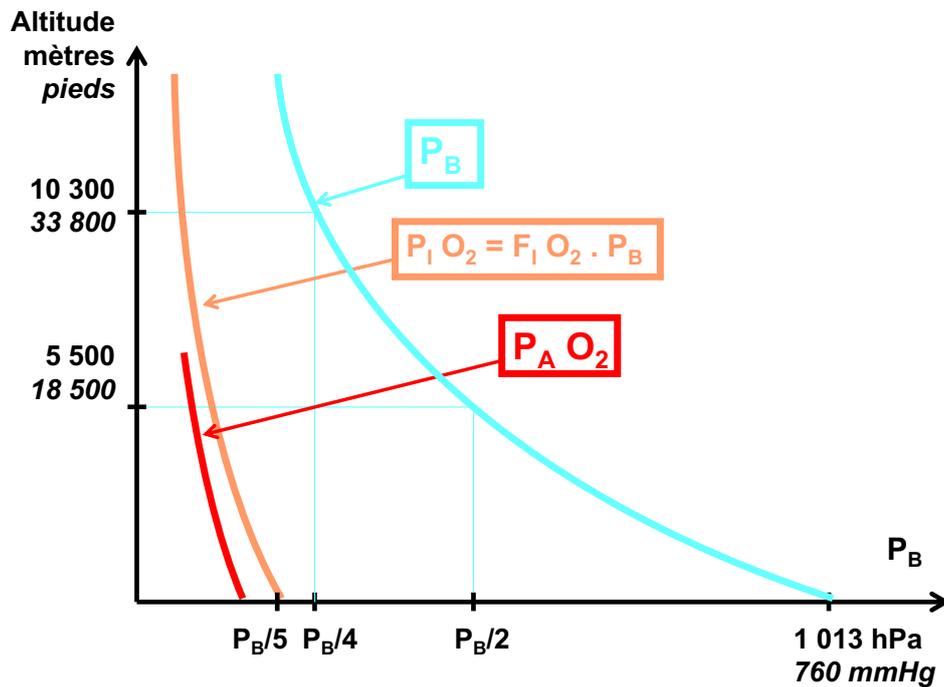
Au niveau de la mer, la pression barométrique est égale à 1013 hPa (équivalent à 760 mmHg). Elle diminue au fur et à mesure que l'altitude augmente jusqu'à être réduite de moitié à 5500 mètres. Selon la loi de Dalton, la pression totale d'un gaz est égale à la somme des pressions partielles des gaz constituant le mélange (Figure 2). En ce qui concerne l'air atmosphérique, la fraction des différents gaz le constituant ne varie pas. La fraction d'oxygène ( $O_2$ ) se situe aux alentours de 20,9 %. La pression partielle de l'oxygène diminue donc avec l'augmentation de l'altitude.



**Figure 2.** Illustration de la loi de Dalton.

kPa, kiloPascal ; psi, *pound per square inch* (© Jarvis, Andrew).

Il en résulte que la pression d'oxygène inspirée ( $P_{I O_2}$ ), et donc la pression alvéolaire en oxygène ( $P_{A O_2}$ ) diminuent en même temps que la pression barométrique ( $P_B$ ) (Figure 3).

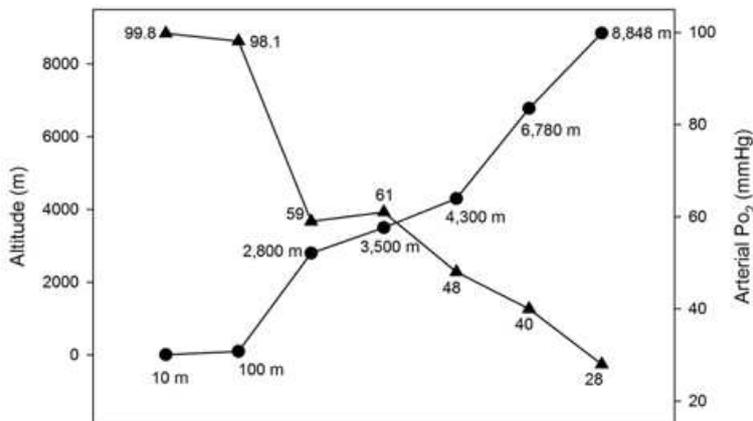


**Figure 3.** Évolution de la pression barométrique ( $P_B$ ), de la pression inspirée en oxygène ( $P_{I O_2}$ ) et de la pression alvéolaire en oxygène ( $P_{A O_2}$ ) en fonction de l'altitude.

$F_{I O_2}$ , fraction inspirée en oxygène ; hPa, hectoPascal ; mmHg, millimètres de mercure (Marotte, 2004).

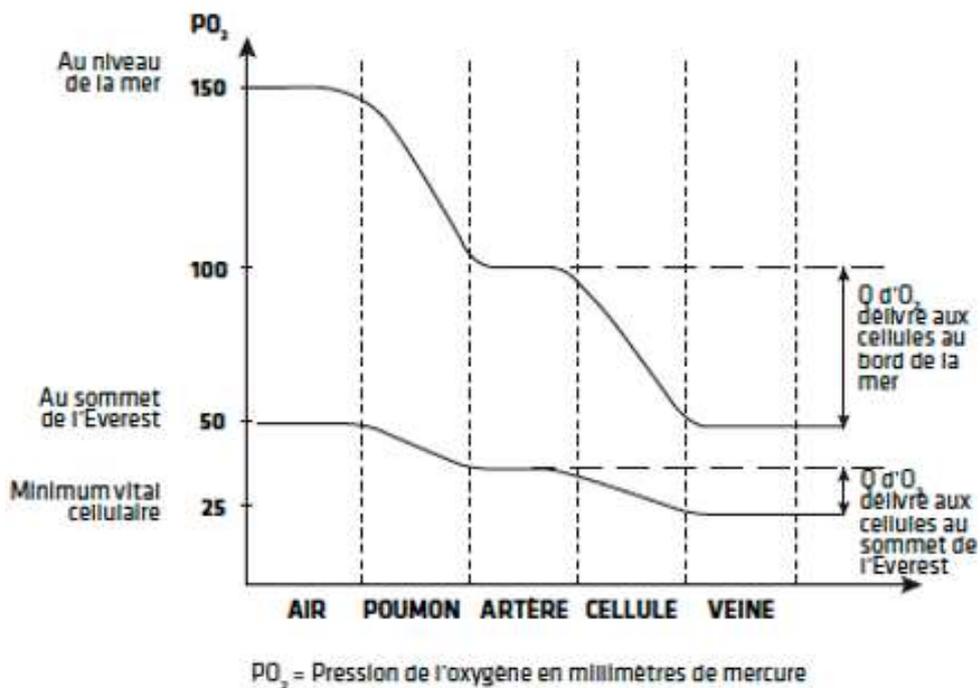
La  $P_{A O_2}$  au niveau de la mer est de 100 mmHg. Le sang veineux arrive au capillaire pulmonaire avec une pression veineuse en oxygène ( $P_{v O_2}$ ) de 40 mmHg. Un gradient de 60 mmHg assure donc la diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolocapillaire. Durant son trajet capillaire, l'hémoglobine se sature graduellement. Tant que la  $P_{A O_2}$  est supérieure à 70 mmHg, le gradient de diffusion est suffisamment élevé pour que l'hémoglobine se sature aux alentours de 100 % avant la fin de son trajet. En dessous de cette valeur de  $P_{A O_2}$ , la saturation ne sera plus complète. La pression artérielle en

oxygène ( $PaO_2$ ) et la saturation artérielle en oxygène ( $SaO_2$ ) vont alors commencer à diminuer, impliquant une baisse de la capacité de transport de celui-ci, et enfin une dégradation de l'oxygénation des tissus (Figure 4).



**Figure 4.** Pression artérielle en oxygène ( $PO_2$ ) en fonction de l'altitude (Ortiz-Prado et al., 2019).

Cela va avoir d'importants retentissements sur le métabolisme de l'organisme. En altitude, la quantité d'oxygène délivrée aux tissus va diminuer (Figure 5).



**Figure 5.** Effet de l'hypoxie sur la diminution de la  $PO_2$  dans la cascade de l'oxygène.  $Q$  d' $O_2$ , quantité d'oxygène (Etienne et al., 1990).

Sur la base des effets de l'altitude et de l'acclimatation, différents niveaux d'altitude ont été définis : du niveau de la mer (entre 0 et 500 mètres) à la très haute altitude (> 5500 mètres), en passant par la basse altitude (entre 500 et 2000 mètres), l'altitude modérée (entre 2000 et 3000 mètres) et la haute altitude (entre 3000 et 5500 mètres) (Bärtsch et Saltin, 2008).

### 9.1.1 Définitions et états

L'hypoxie systémique dite « d'ambiance » qui s'exerce en haute altitude correspond à l'hypoxie de type 1 de la classification de P. Dejours (1962). On distingue différents états d'hypoxie selon la durée d'exposition suraiguë, aiguë, prolongée ou chronique (Marotte, 2004) :

- l'hypoxie suraiguë (exposition inférieure à quelques secondes) survient généralement dans des conditions accidentelles de dépressurisation des cabines d'avions pressurisés qui évoluent à plus de 7500 mètres d'altitude. Elle expose à une syncope inaugurale après un temps de conscience utile qui varie selon la réserve pulmonaire en oxygène des sujets et leur activité (et donc leur niveau de consommation d'oxygène) au moment de l'accident ;

- l'hypoxie aiguë survient au bout de plusieurs minutes à un niveau d'exposition de plus de 3500 mètres ;

- l'hypoxie prolongée est définie par une exposition de plusieurs heures à un niveau d'altitude équivalent à 2500 mètres (niveau de pressurisation des avions de lignes) ;

- l'hypoxie chronique, de plusieurs mois à plusieurs années, correspond à la situation des populations qui vivent en altitude. Ils développent des adaptations, mais peuvent également être exposés à des pathologies spécifiques, telles que le mal chronique des montagnes (maladie de Monge) (Monge, 1943).

Dans notre étude, nous nous intéresserons aux réponses physiologiques mises en place au cours d'une exposition hypoxique aiguë, qui correspond à celle qui est incriminée dans le développement de la pathologie de haute altitude, lors d'une exposition progressive. Cette exposition est également rencontrée en aéronautique, à des altitudes et des durées limitées.

Les réponses ventilatoires et cardiovasculaires correspondent aux premiers mécanismes mis en place par l'organisme. Des effets apparaissent également sur les fonctions de relation (et notamment la cognition).

### 9.1.2 Effets physiologiques et cognitifs de l'hypoxie aiguë

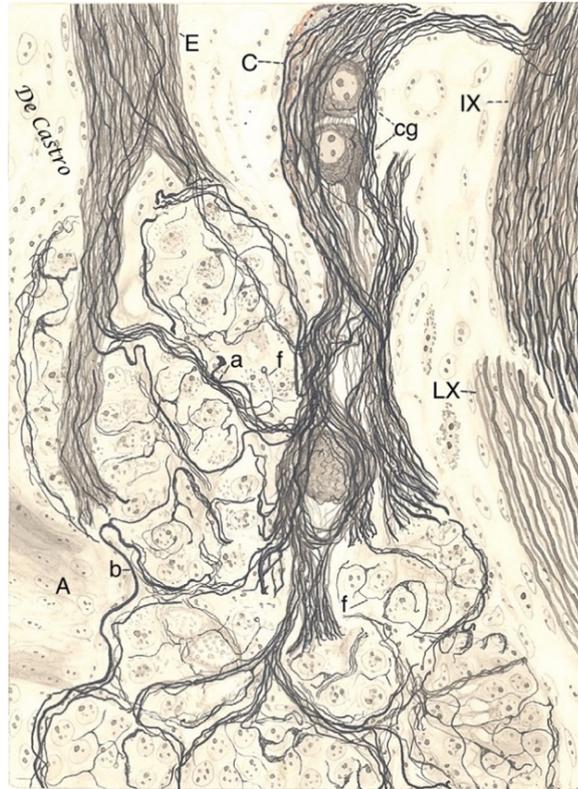
L'exposition à des environnements de haute altitude supérieures à 3000 mètres pendant des périodes allant de plusieurs minutes à plusieurs jours représente un défi pour le corps humain en raison

de la réduction progressive de la pression barométrique et de la réduction subséquente de la pression d'oxygène, entraînant une série de réponses physiologiques importantes (respiratoires, cardiovasculaires, métaboliques et cérébrovasculaires) qui permettent aux individus de tolérer l'hypoxie et de mettre à disposition l'oxygène aux tissus (Cogo et al., 2011; Luks et al., 2015).

Les réponses physiologiques sont d'abord médiées par la chémosensibilité des corps carotidiens, puis par la signalisation intracellulaire par des facteurs induits par l'hypoxie (HIF, de l'anglais *hypoxia inducible factor*), tandis que d'autres se produisent de manière indépendante de HIF. L'absence ou l'excès de ces réponses physiologiques induites par l'hypoxie sont responsables de réponses inadaptées et de pathologies d'altitude. L'exposition à l'hypoxie d'altitude s'accompagne également d'effets neurocomportementaux délétères pour les humains non acclimatés (Bahrke et Shukitt-Hale, 1993). Des troubles de la fonction cognitive, de l'humeur et de la qualité du sommeil surviennent après une ascension en haute altitude (Bahrke et Shukitt-Hale, 1993 ; McMorris et al., 2017).

#### 9.1.2.1 Réponses respiratoires et cardiovasculaires

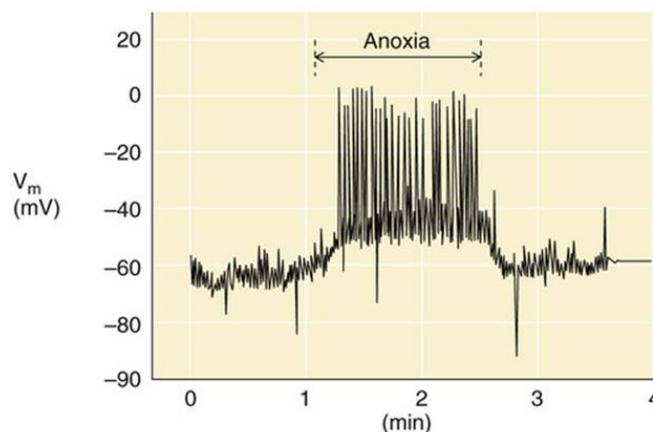
L'hypoxie systémique est un stimulus physiologique fondamental qui induit des réponses adaptatives (homéostatiques). Une détection aiguë de la diminution d'oxygène est nécessaire à l'activation des réflexes cardiorespiratoires qui permettent aux individus de survivre dans des environnements hypoxiques (Lopez-Barneo et al., 2015). Les chémorécepteurs des corps carotidiens situés à la bifurcation des artères carotides sont des capteurs d'O<sub>2</sub>, de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et de pH artériels (Kumar et Prabhakar, 2012) (Figure 6). A ce niveau, à la partie moyenne du cou, l'artère carotide primitive se divise en deux : l'artère carotide externe irrigue le cou et le visage et l'artère carotide interne irrigue le cerveau avec les artères vertébrales.



**Figure 6.** Ultrastructure du corps carotidien.

Reproduction du dessin original de Fernando de Castro publié dans De Castro (1926). Différents glomérules sont représentés à proximité de l'artère carotide (A) (Kumar et Prabhakar, 2012).

Ces récepteurs périphériques fonctionnent en coopération avec les chémorécepteurs centraux du cerveau qui surveillent les concentrations de CO<sub>2</sub> (ou le pH) (Lindsey et al., 2018). Une diminution des niveaux artériels d'O<sub>2</sub> augmente l'activité nerveuse sensorielle du corps carotidien (Kumar et Prabhakar, 2012) (Figure 7).

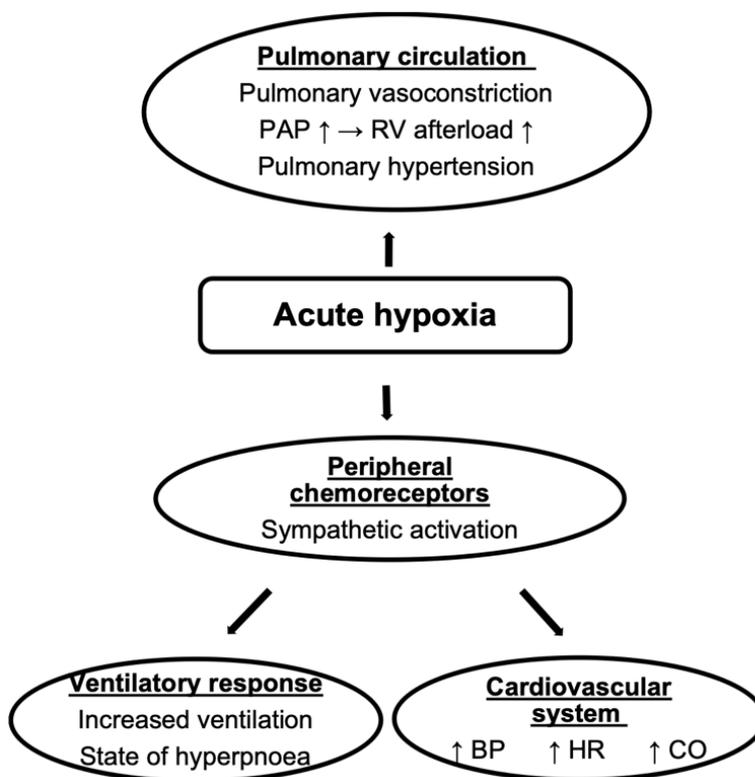


**Figure 7.** Chémiosensibilité du corps carotidien.

Effets de l'anoxie sur le potentiel membranaire des cellules de type I du corps carotidien néonatal du rat. L'anoxie provoque une dépolarisation et de petits potentiels d'action, mesurés par technique *patch-clamp*.

$V_m$ , potentiel de membrane (Buckler et al., 1994).

Le chémoréflexe issu du corps carotidien est un régulateur majeur de la respiration (hyperventilation) et de l'activité nerveuse sympathique (avec augmentation des catécholamines, de la fréquence cardiaque et de la vasoconstriction artérielle qui augmente la pression artérielle) (Semenza et Prabhakar, 2018) (Figure 8).

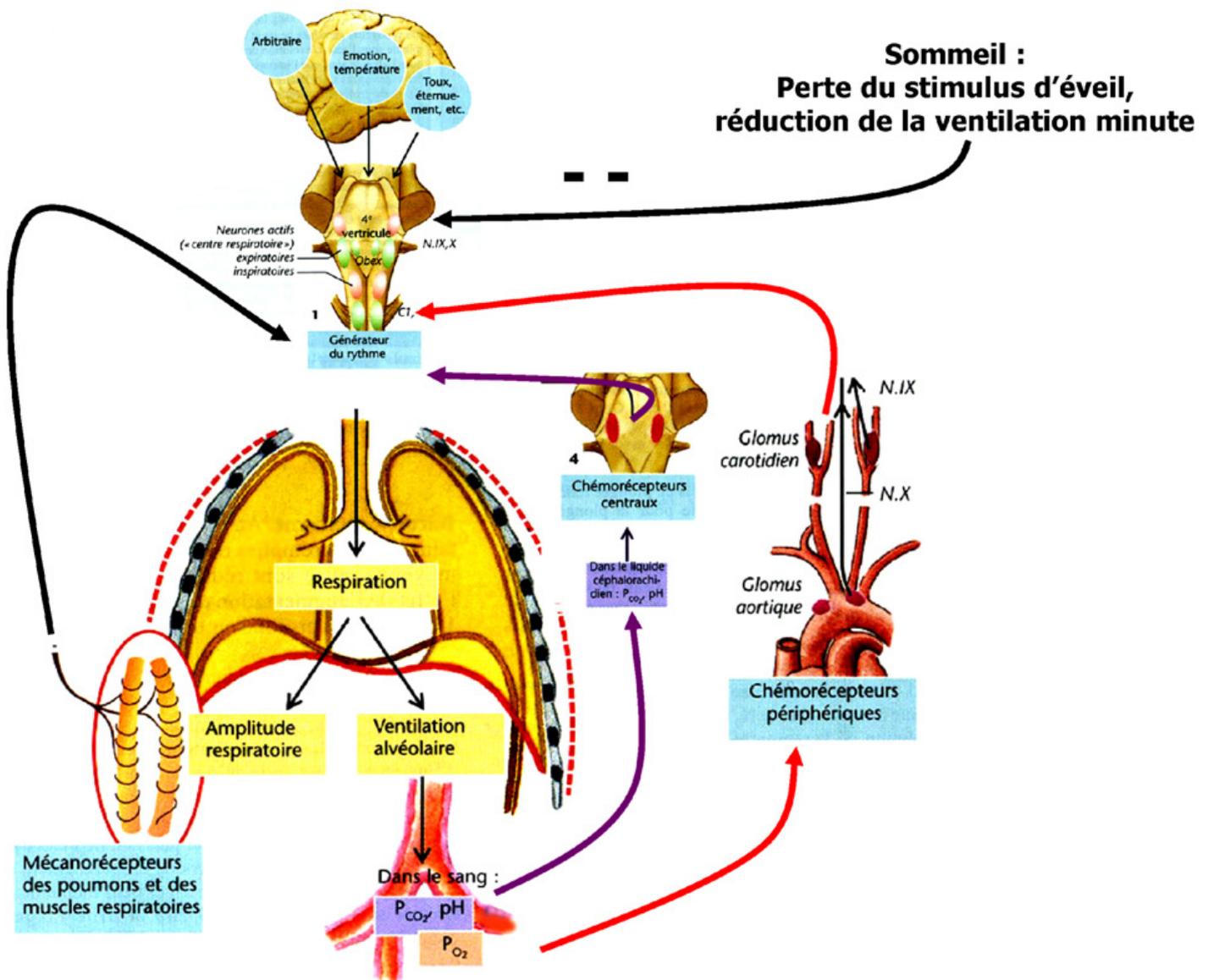


**Figure 8.** Réponses physiologiques à l'hypoxie d'altitude chez le sujet sain.

BP, *blood pressure* ; HR, *heart rate* ; CO, *cardiac output* ; PAP, *pulmonary artery pressure* ; RV, *right ventricular* (Bärtsch et Gibbs, 2007).

## Réponse respiratoire

La régulation de la ventilation dépend de l'interaction complexe de trois composants du système respiratoire : les centres de contrôle, les capteurs et les organes effecteurs (Berger, 1988) (Figure 9). Les centres de contrôle résident dans le tronc cérébral et sont responsables de l'automatisme de la respiration. Les afférences dans ces centres respiratoires peuvent provenir des centres cérébraux supérieurs afin de produire des efforts respiratoires volontaires. Des signaux neuraux afférents parviennent également au système de contrôle central à partir des capteurs respiratoires, qui sont divisés en deux catégories, les chémorécepteurs et les récepteurs sensoriels broncho-pulmonaires. Les chémorécepteurs réagissent aux variations de la concentration sanguine en O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> et pH en envoyant des impulsions au centre de contrôle pour modifier le schéma ventilatoire en affectant les organes effecteurs – les muscles respiratoires (Braman, 1995).

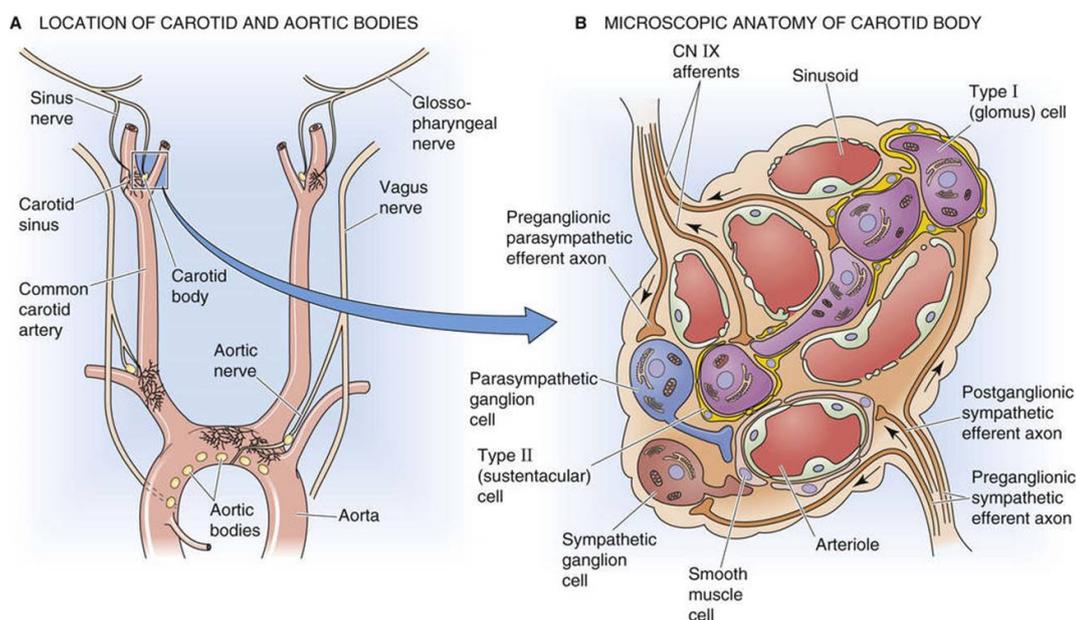


**Figure 9.** Physiologie de la régulation de la ventilation.

Sur cette Figure apparaît également la régulation au cours du sommeil. À l'éveil, la respiration est assurée par le contrôle cortical (stimulus d'éveil) et comportemental qui empêche les pauses respiratoires. Ce contrôle n'est pas ou peu fonctionnel pendant le sommeil. Durant le sommeil, la ventilation est presque exclusivement sous le contrôle métabolique assuré par les centres respiratoires qui reçoivent les informations sur la pression partielle artérielle en  $O_2$  ( $Pa_{O_2}$ ) et  $CO_2$  ( $Pa_{CO_2}$ ) provenant des chémorécepteurs périphériques et centraux. Une baisse de la  $Pa_{CO_2}$  au seuil apnéique peut entraîner une baisse de la commande ventilatoire, voire une apnée ou hypopnée centrale (adaptée de Boutin et al., 2009 ; d'après Silberagl et Despopoulos, 2017).

### 9.1.2.2 Détection de l'hypoxie aiguë

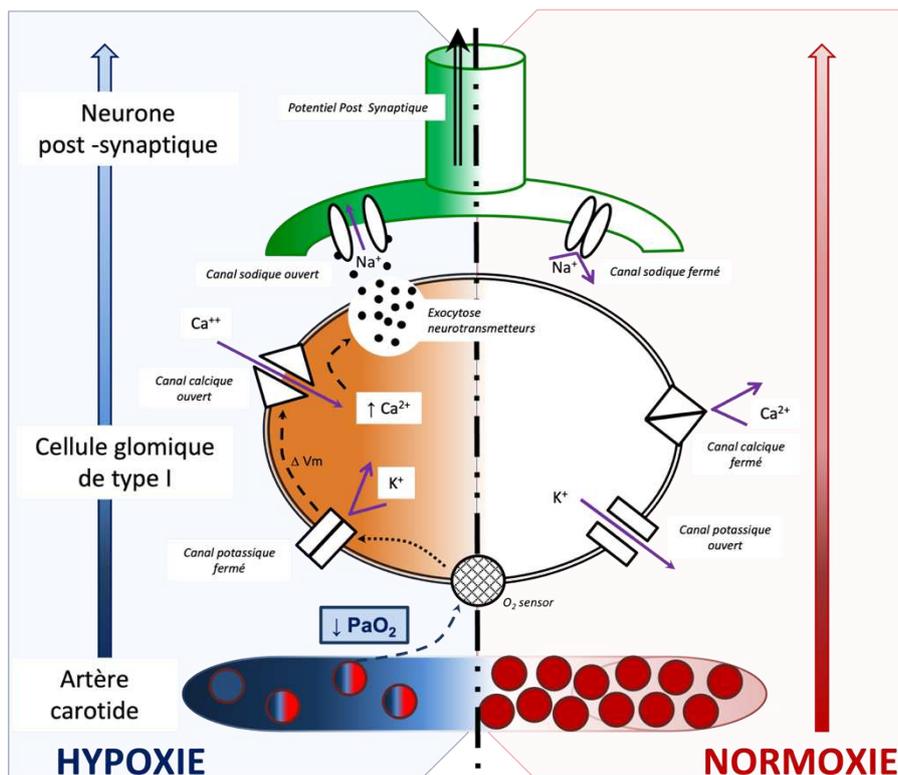
Le tissu des corps carotidiens est composé de deux grands types de cellules : les cellules de type I (également appelées cellules glomiques), qui sont d'origine neuronale, et les cellules de type II, qui ressemblent aux cellules gliales du système nerveux (Figure 10).



**Figure 10.** Anatomie des chémorécepteurs périphériques.

CN, *carotid sinus nerve* (Williams et al., 1980).

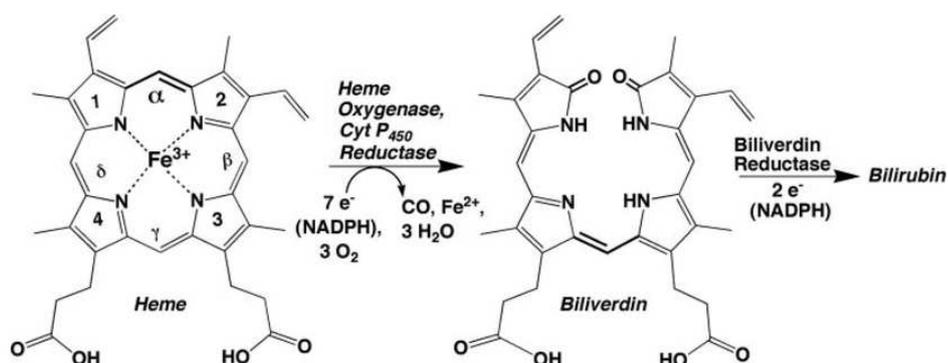
Les cellules glomiques de type 1 ont une connexion nerveuse et sont appelées "unités de détection". Elles constituent la première étape du chémoréflexe : une augmentation de la décharge nerveuse est observée en hypoxie avec une augmentation rapide de la ventilation et de la fréquence cardiaque (FC) par activation du système nerveux autonome (SNA) (Kumar and Prabhakar, 2012). L'hypoxie inhibe certains canaux  $K^+$  dans les cellules de type I et la dépolarisation qui en résulte conduit à la libération de neurotransmetteurs dépendants du  $Ca^{2+}$ , qui stimulent la terminaison nerveuse sensorielle voisine, entraînant une décharge sensorielle augmentée (Kumar et Prabhakar, 2012) (Figure 11).



**Figure 11.** Détection de l'hypoxie au niveau de la cellule glomérique chémoréceptrice (type I).

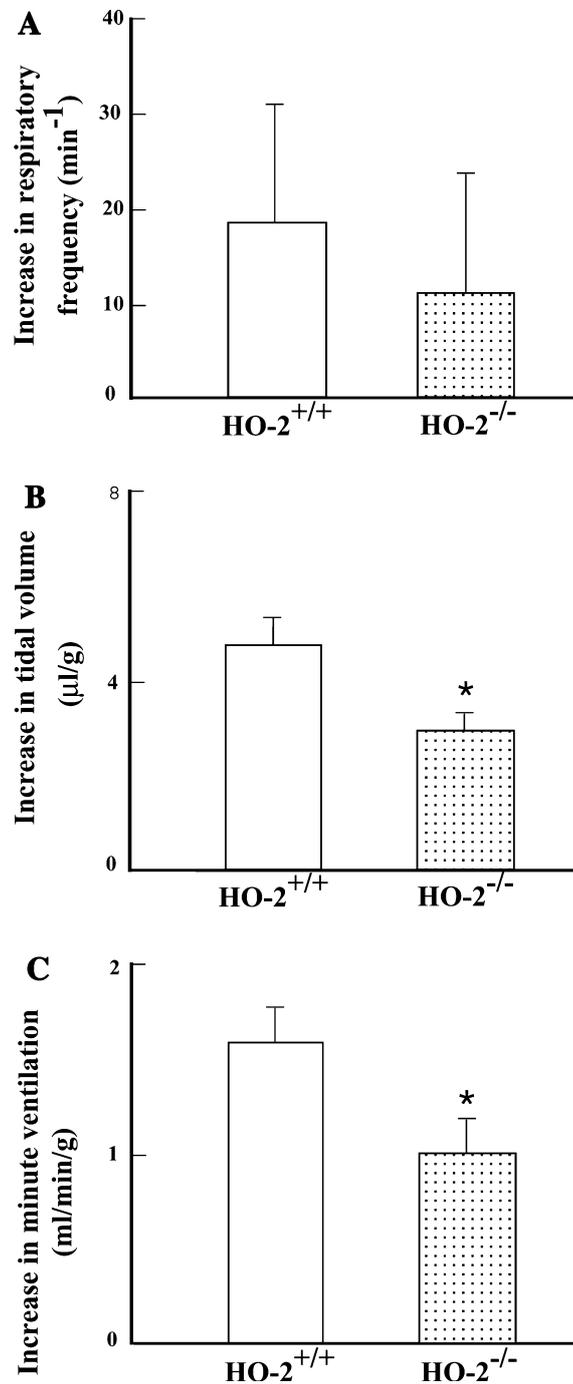
À droite, la situation en normoxie. À gauche, l'hypoxie provoque une série de modifications qui s'enchaînent chronologiquement, de bas en haut sur le schéma : détection de l'hypoxie, fermeture des canaux potassiques, variation du potentiel de membrane ( $\Delta V_m$ ) responsable de l'ouverture des canaux calciques, afflux de calcium dans la cellule et libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique. L'ouverture des canaux sodium activée par les neurotransmetteurs dans le neurone postsynaptique provoque un afflux de sodium engendrant un potentiel postsynaptique (PPS) (adaptée de Malle (2013) et Secourgeon (2012)).

Dans ces cellules, la détection hypoxique serait principalement médiée par la signalisation de l'hème oxygénase-2 (HO-2) (Prabhakar et al., 2018). L'HO-2 est une protéine codée par le gène *HMOX2* porté par le chromosome 16. Cette enzyme ubiquitaire intervient dans la dégradation de l'hème. L'activité de cette enzyme dépend de la présence d' $O_2$  (et de NADPH) pour dégrader l'hème en biliverdine, avec production de  $Fe^{2+}$ ,  $H_2O$  et CO (Yuan et al., 2015) (Figure 12).



**Figure 12.** Schéma de la réaction globale catalysée par l'hème oxygénase-2. Cyt P450, cytochrome (Bianchetti et al., 2007).

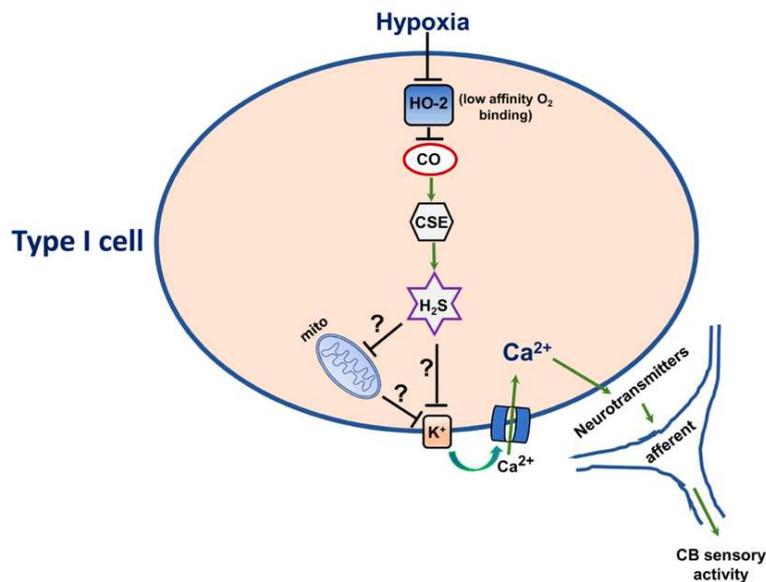
Au niveau des cellules glomériques de type I, l'HO-2 semble apparaître comme un régulateur majeur en amont de la voie hypoxique. Sur un modèle animal, une étude sur des souris *knock-out* HO-2 a ainsi montré une réponse ventilatoire hypoxique émoussée (Adachi et al., 2004) (Figure 13).



**Figure 13.** Réponses ventilatoires immédiates chez les souris HO-2<sup>-/-</sup>.

Réponses ventilatoires à l'hypoxie (10 % d'O<sub>2</sub>) : fréquence respiratoire (A), volume courant (B) et ventilation minute (C). Colonnes blanches, souris HO-2<sup>+/+</sup> (n = 10) ; colonnes en pointillés, HO-2<sup>-/-</sup> souris (n = 7) ; \*  $p < 0,05$  (Adachi et al., 2004).

Chez l'Homme, au niveau des cellules de type I, l'HO-2 apparaît comme le principal « capteur d'O<sub>2</sub> » du « chémosome ». La production de CO dépendante de l'O<sub>2</sub> à partir de HO-2 médie la réponse hypoxique du corps carotidien en régulant la génération de sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) (Prabhakar et al., 2018). Ceci conduirait à l'inhibition des canaux potassiques puis à l'activité nerveuse sensorielle des corps carotidiens (Figure 14).



**Figure 14.** Signalisation de l'hème oxygénase-2 (HO-2) dans la détection hypoxique par le corps carotidien (CB). Ca<sup>2+</sup>, canal calcique ; CO, monoxyde de carbone ; CSE, cystathionine γ-lyase ; H<sub>2</sub>S, sulfure d'hydrogène ; K<sup>+</sup>, canal potassique ; mito, mitochondries (Prabhakar et al., 2018).

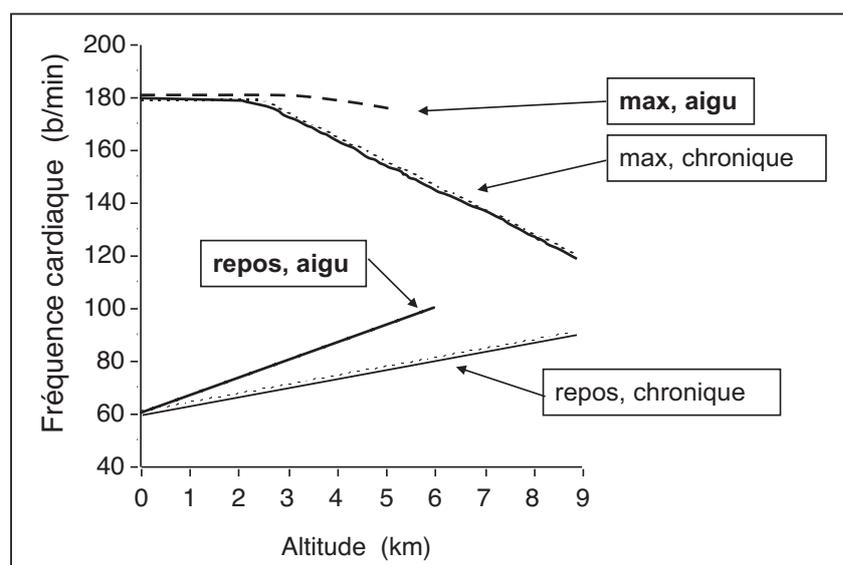
### 9.1.2.3 Intégration centrale et réponses respiratoires

Les signaux afférents des corps carotidiens et aortiques transitent respectivement via le nerf du sinus carotidien (CN) et le nerf vague, vers le noyau du tractus solitaire (NTS) dans la moelle du tronc cérébral. À partir du NTS, il existe plusieurs projections de neurones vers les centres respiratoires et autonomes entraînant une augmentation de la commande ventilatoire (Pamenter et Powell, 2016). Normalement, la réponse pulmonaire à une exposition aiguë à l'altitude est principalement une hyperventilation pour assurer un apport adéquat d'oxygène aux tissus. Au repos, la ventilation augmente d'abord du fait de l'augmentation du volume courant, au moins jusqu'à 3500 mètres. Au-dessus de cette altitude, la fréquence respiratoire augmente également de façon significative (Cogo, 2011). Dans des conditions isocapniques, où la pression alvéolaire en CO<sub>2</sub> (P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>) est maintenue expérimentalement en ajoutant du CO<sub>2</sub> au gaz inspiré, cette réponse est supérieure aux conditions poïkilocapniques pour lesquelles la P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> peut varier avec la ventilation alvéolaire. Dans les deux conditions, la réponse ventilatoire initiale est suivie d'une diminution de la ventilation, appelée déclin ventilatoire hypoxique, en partie liée à l'hypocapnie et l'alcalose respiratoire. Si l'hypoxie est maintenue pendant des heures ou des jours

(elle devient prolongée, comme par exemple lors d'une ascension en haute altitude), il y a une nouvelle augmentation de la commande ventilatoire. Il a été classiquement proposé que la perte urinaire de bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) contribue à compenser cette alcalose ventilatoire en plus d'une réinitialisation centrale des chémorécepteurs sensibles au  $\text{CO}_2$ . Des modifications des paramètres de la chémosensibilité centrale, telles qu'une diminution du seuil de réponse ventilatoire à l'hypercapnie, sont observées après l'exposition à l'hypoxie (Mahamed et al., 2003 ; Richard et Koehle, 2012).

### Réponse cardiovasculaire

L'hypoxie aiguë entraîne des réponses cardiovasculaires visant à maintenir la distribution d'oxygène aux tissus (Figure 15). La réponse est complexe avec une réponse neurale et endocrinienne centralisée qui entraîne une augmentation de l'activité nerveuse sympathique, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique et diastolique chez l'Homme (Xie et al., 2001). L'augmentation du débit cardiaque pour maintenir l'apport d'oxygène aux tissus est largement due à l'augmentation de la fréquence cardiaque, liée à une activation sympathique prononcée, et induit également une augmentation de la pression artérielle systémique lors d'une exposition aiguë à l'altitude. Des études antérieures ont montré que les performances cardiorespiratoires (évaluées par la consommation maximale d'oxygène ( $\text{VO}_2\text{max}$ )) diminuent de 1,5 à 3,5 % pour chaque 300 mètres de gain d'altitude supplémentaire au-dessus de 1500 mètres (Burtscher et al., 2015). Ce déclin est plus prononcé à des altitudes supérieures à 5000 mètres (Latshang et al., 2013).

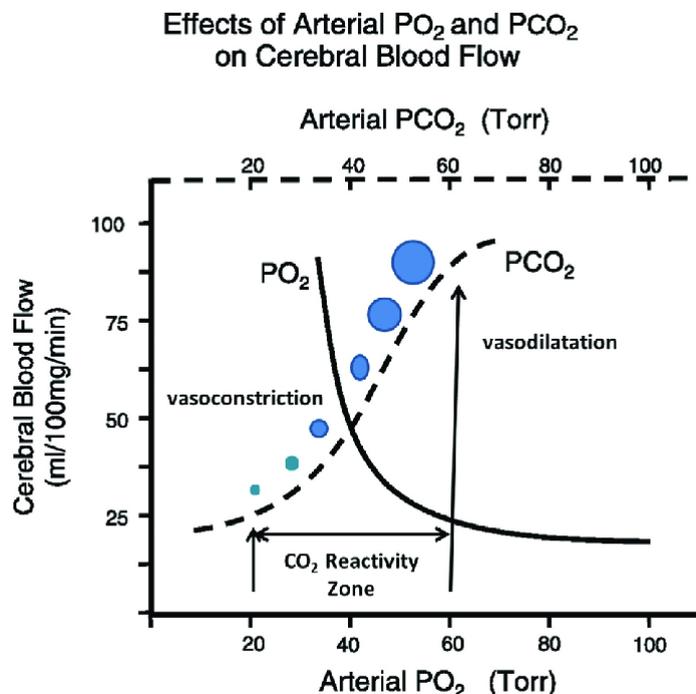


**Figure 15.** Évolution de la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice lors d'expositions aiguës ou chroniques à l'hypoxie d'altitude (Richalet, 2012).

La vasoconstriction physiologique induite par l'hypoxie dans la circulation pulmonaire est également responsable d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et de la perméabilité endothéliale, ce qui peut expliquer l'accumulation extravasculaire de liquide pulmonaire décrite dans de nombreux articles (Cremona et al., 2002 ; Cogo, 2011) (Figure 8).

#### 9.1.2.4 Réponses cérébrovasculaires

L'exposition à l'hypoxie induit une augmentation marquée du débit sanguin cérébral (DSC), proportionnelle à l'importance de l'hypoxie, suivie d'une diminution progressive vers des valeurs normales. Elle dépend de nombreux facteurs physiologiques et varie considérablement selon la nature et la durée de l'exposition (Ainslie et Subudhi, 2014). Le degré de changement du DSC à haute altitude est influencé par de nombreuses variables, y compris les pressions partielles artérielles en O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> (Figure 16), la teneur en oxygène, le pH du liquide céphalo-rachidien et l'hématocrite. Quatre réflexes clés peuvent expliquer les variations du DSC : la vasodilatation cérébrale hypoxique, la vasoconstriction cérébrale hypocapnique, la réponse ventilatoire hypoxique et la réponse ventilatoire hypercapnique. En plus de ces réponses réflexes, qui sont très probablement ajustés au cours du processus d'acclimatation, le DSC est également influencé par d'autres changements induits par l'hypoxie, notamment l'adénosine, le monoxyde d'azote, les radicaux libres, le facteur de croissance endothélial (VEGF, de l'anglais *vascular endothelial growth factor*), l'angiogenèse et la viscosité sanguine (Ainslie et Subudhi, 2014 ; Hoiland et al., 2018).



**Figure 16.** Effets de la pression artérielle en O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) et CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) sur le débit sanguin cérébral (Godoy et al., 2017).

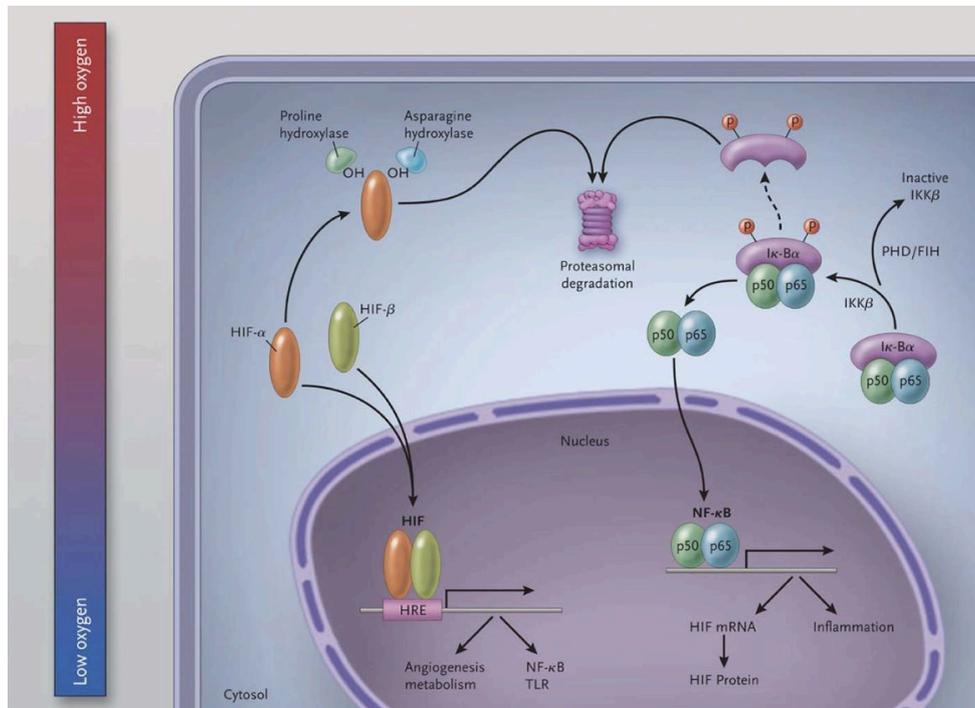
#### 9.1.2.5 Réponses cellulaires et inflammatoires

L'inflammation joue un rôle clé dans la réponse physiologique à plusieurs conditions de stress hypoxique, y compris l'exposition à la haute altitude. Au niveau cellulaire, l'hypoxie peut déclencher l'expression de plusieurs médiateurs inflammatoires marqueurs de lésions tissulaires qui initient des réponses d'adaptation (Eltzschig et Carmeliet, 2011). Cependant, si l'inflammation induite par l'hypoxie peut jouer un rôle protecteur en initiant une réponse immunitaire et en favorisant la cicatrisation des tissus, elle peut également contribuer à plusieurs pathologies de haute altitude, notamment dans le cadre d'une hypoxie chronique (revu par Pham et al., 2021). Plusieurs études ont montré des augmentations des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) ou induites par l'inflammation (IL-6) et de l'expression de leurs ARNm chez les humains exposés à une altitude élevée (3860 mètres) (Song et al., 2016; Lundeberg et al., 2018 ; Kammerer et al., 2020 ; revu par Pham et al., 2021).

#### Facteur induit par l'hypoxie et *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B)

Les principaux régulateurs de la réponse transcriptionnelle à l'hypoxie et à l'inflammation impliquent les voies du facteur induit par l'hypoxie (HIF, de l'anglais *hypoxia inducible factor*) et NF- $\kappa$ B, l'adénosine pouvant jouer un rôle à l'interface (Eltzschig et Carmeliet, 2011 ; Bartels et al., 2013 ; Bowser et al., 2017). Les adaptations cellulaires à l'hypoxie reposent principalement sur le facteur de transcription HIF qui est inactif lorsque l'oxygène est abondant mais est activé dans des conditions hypoxiques (Eltzschig et Carmeliet, 2011). HIF est un complexe hétérodimérique composé de l'une des isoformes de la sous-unité  $\alpha$  régulée par l'oxygène (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  ou HIF-3 $\alpha$ ) et de la sous-unité HIF-1 $\beta$  exprimée de manière constitutive (Semenza, 2010). HIF-1 contrôle l'adaptation aiguë à l'hypoxie, tandis que l'activité de HIF-2 et HIF-3 commence plus tard, lors d'une hypoxie prolongée, ce qui permet une transition entre les protéines HIF (Koh et Powis, 2012). Lorsque les niveaux de HIF-1 diminuent, HIF-2 et HIF-3 augmentent, et le passage de la signalisation HIF-1 à HIF-2 et HIF-3 est important afin de fournir l'adaptation de l'endothélium à une hypoxie prolongée. En condition normoxique, HIF- $\alpha$  cytoplasmique synthétisé *de novo* est régulé par une hydroxylation effectuée par les prolyl-hydroxylases (PHD) (Dzhalilova et Makarova, 2020). En condition hypoxique, les sous-unités HIF- $\alpha$  sont stabilisées et avec HIF- $\beta$  sont transloqués dans le noyau, où elles se lient sous forme d'hétérodimères à une séquence spécifique située sur l'élément promoteur de certains gènes (séquence HRE, de l'anglais *hypoxia response element*), induisant leur transcription, dont les gènes de NF- $\kappa$ B et des récepteurs de type toll (TLR, de l'anglais *toll-like receptors*) (Bartels et al., 2013).

En hypoxie, l'activité des PHD diminue et donc HIF n'est pas dégradé. HIF est transloqué dans le noyau. De même, le taux de dégradation IKK de I $\kappa$ B augmente, libérant la répression de NF- $\kappa$ B et lui permettant de se déplacer vers le noyau et de réguler à la hausse l'expression des gènes inflammatoires ainsi que de la protéine HIF (Eltzschig et Carmeliet, 2011) (Figure 17).



**Figure 17.** Aperçu schématique de l'interaction moléculaire entre les voies HIF et NF-κB.

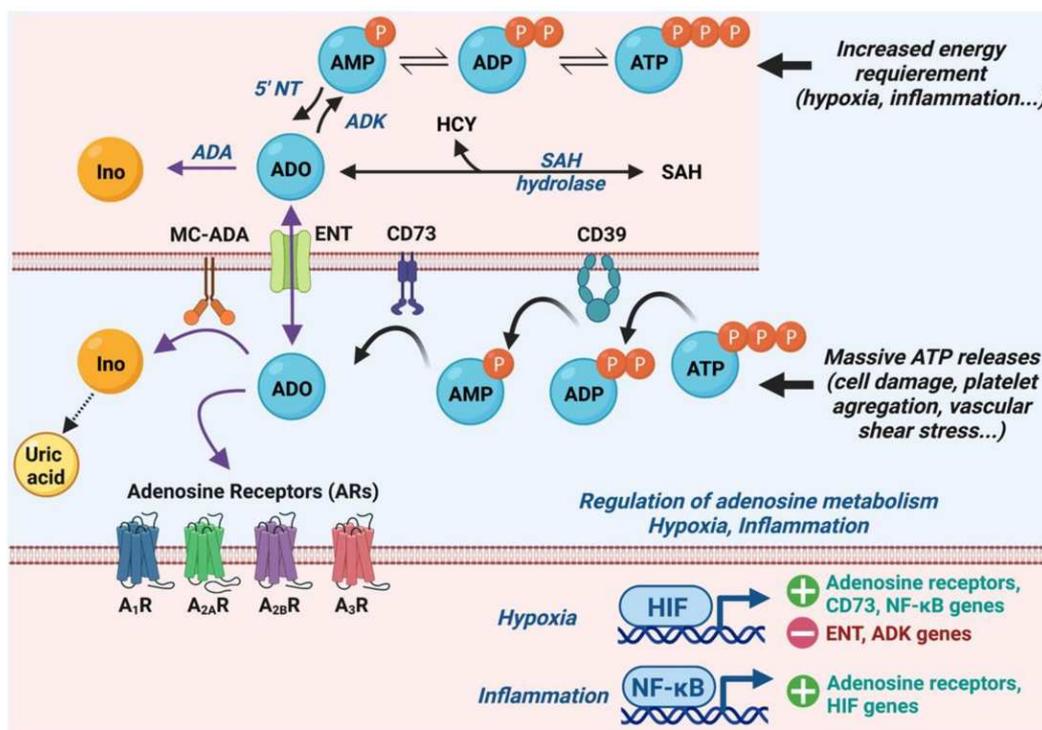
HIF, *hypoxia inducible factor* ; NF-κB, *nuclear factor-kappa B* ; PHD, *prolyl-hydroxylases* ; HRE, *hypoxia response element* ; TLR, *toll-like receptors* (Eltzschig et Carmeliet, 2011).

Il a été récemment démontré chez des participants sains qu'une exposition subaiguë ( $\leq 24$  heures) et prolongée (72 heures) à l'hypoxie hypobare au repos (montée directe à 3830 mètres) augmentait de manière transitoire les niveaux d'ARNm de HIF-1 $\alpha$ , avec un pic après 24 h, alors que les niveaux d'ARNm HIF-2 $\alpha$  augmentaient après 72 heures et les niveaux d'ARNm de NF-κB restaient inchangés (Malacrida et al., 2019). Dans cette étude, la protéine circulante IL-1 $\beta$  a montré une légère augmentation transitoire après 24 heures d'exposition à l'hypoxie hypobare.

La voie HIF régule également le métabolisme cellulaire, l'activation de HIF-1 augmente l'expression de nombreuses enzymes glycolytiques, ainsi que la pyruvate déshydrogénase kinase 1 (PDK1), qui inhibe la pyruvate déshydrogénase (PDH) contribuant ainsi davantage à la diminution du métabolisme oxydatif (revu par Murray et al., 2018). Il a été établi que les réponses médiées par la voie HIF inhibent le métabolisme oxydatif et améliorent la glycolyse, à faible altitude, tandis que dans les populations vivant en haute altitude, la sélection de variants génétiques favorise une évolution de l'oxydation des acides gras vers un métabolisme plus efficace en oxygène avec une régulation à la baisse concomitante de la demande d'ATP (Horscroft et al., 2017 ; revu par Murray et al., 2018). Ainsi, les populations humaines vivant à haute altitude présentent des modifications génétiques responsables d'adaptations qui préservent l'apport d'oxygène aux tissus, ce qui leur permet de survivre et de réaliser des performances physiques remarquables (Horscroft et al., 2017).

## HIF, NF-κB et adénosine

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont montré que la signalisation de l'hypoxie par HIF est étroitement liée à la signalisation de l'adénosine (Eltzschig et Carmeliet, 2011). Au niveau cellulaire, l'adénosine peut être transportée dans la cellule par des transporteurs équilibrants des nucléosides (ENT, de l'anglais *equilibrative nucleoside transporter*) et l'adénosine active ses récepteurs de l'adénosine (A<sub>1</sub>R, A<sub>2A</sub>R, A<sub>2B</sub>R, A<sub>3</sub>R) jouant un rôle crucial dans différentes cellules et organes. Dans des conditions normoxiques, l'adénosine a une forte affinité pour les récepteurs de l'adénosine et les ENTs. En hypoxie, la libération d'ATP/adénosine diphosphate (ADP) extracellulaire augmente, les HIF augmentent l'accumulation d'adénosine extracellulaire par inhibition des ENTs et activent les récepteurs de l'adénosine, qui modulent les barrières tissulaires et la réponse inflammatoire (Li et al., 2020) (Figure 18). HIF majore également l'expression de l'ecto-5'-nucleotidase (NT5E ou CD73 (*cluster of differentiation 73*)) qui joue un rôle pivot dans la génération de l'adénosine en catalysant la déphosphorylation de l'adénosine monophosphate (AMP). Le gène *NT5E* qui code le CD73 possède en effet la séquence HRE dans son promoteur (Linden et al., 2001 ; Kobayashi et al., 2000).



**Figure 18.** HIF, NF-κB et métabolisme de l'adénosine.

Molécules d'intérêt : ADO, adénosine ; ARs, *adenosine receptors* ; CD73, *ecto-5'-nucleotidase* ; ENT, *equilibrative nucleoside transporter* ; HIF, *hypoxia inducible factor* ; NF-κB, *nuclear factor-kappa B* (Maille et al., 2022).

Que ce soit sur modèle animal ou chez l'Homme, le niveau d'adénosine est augmenté suite à une exposition à l'hypoxie (Liu et al., 2016; Song et al., 2017). En 2004, Drumm et al. ont démontré

chez l'Homme que pendant un état hypoxique, les concentrations plasmatiques d'adénosine sont significativement corrélées à la réponse ventilatoire à l'hypoxie, indiquant un rôle possible de l'adénosine endogène dans la régulation de la respiration.

Aussi, l'adénosine semble jouer un rôle dans les réponses hypoxiques et participer, en tant que neurotransmetteur, à l'hypothermie induite par l'hypoxie (Chevrier et al., 2006). L'adénosine a également été impliquée dans l'efficacité cardiaque d'un pré-conditionnement hypoxique (Walsh et al., 1995). Une élévation d'adénosine est observée lors d'un test d'apnée avec une corrélation à ce jour inexplicite entre cette augmentation et la survenue de perte de connaissance syncopale chez les plongeurs apnéistes (Joulia et al., 2013).

L'adénosine est par ailleurs un neurotransmetteur, modulateur de l'homéostasie du sommeil (Landolt et al., 2008). Indépendamment de l'adénosine, des études récentes ont montré les interactions réciproques entre rythme circadien et stimulus hypoxique notamment via une co-régulation des gènes *clock* et HIF (Wu et al., 2017). Si l'hypoxie modérée peut être un facteur extrinsèque de resynchronisation, une perturbation des rythmes circadiens pourrait amplifier les effets cellulaires de l'hypoxie et ainsi favoriser la survenue d'évènements pathologiques.

Au-delà de l'intrication cellulaire de ces deux voies, cette interférence pose la question de la tolérance aux contraintes combinées que sont l'hypoxie et la dette de sommeil.

#### 9.1.2.6 Réponses cognitives

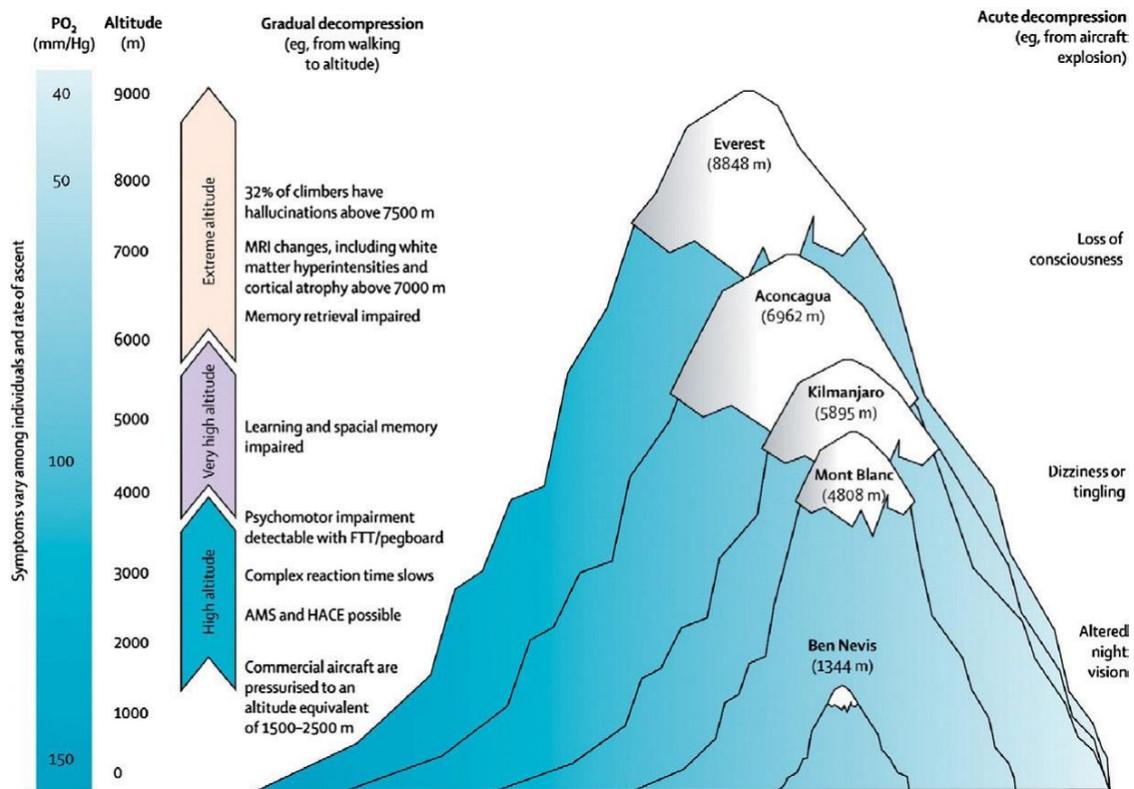
### Performances cognitives

Les conditions hypoxiques en haute altitude peuvent avoir des effets délétères sur les performances cognitives du sujet humain (Virués-Ortega et al., 2004 ; Yan, 2014 ; McMorris et al., 2017). Mc Farland a été le premier auteur à signaler une déficience cognitive induite par l'hypoxie en 1932, en étudiant les temps de réaction lors de l'exécution de tâches cognitives à haute altitude. De nombreuses études concernant les effets de la haute altitude sur les fonctions cognitives ont été publiées dans différentes populations telles que les grimpeurs, les randonneurs, les militaires, les équipages d'aéronefs et les résidents de haute altitude (Abraini et al., 1998 ; Shukit-Hale et al., 1998 ; Nation et al., 2017 ; Hill et al., 2014 ; Shaw et al., 2021). Les performances cognitives lors d'une exposition aiguë à l'altitude ont été étudiées sur des sujets lors d'expéditions en haute altitude ou lors d'expositions simulées en laboratoire dans des chambres d'altitude hypobares. Même si des différences existent dans les types d'exposition hypoxique, la durée, la modalité (normobare ou hypobare), et l'altitude atteinte, des troubles neurocognitifs sont systématiquement signalés. L'hypoxie à moyenne et haute altitude entraîne des altérations cognitives et psychomotrices, qui concernent l'apprentissage, le temps de réaction, la prise de décision et certains types de mémoire (Virués-Ortega et al., 2004 ; Wilson et al., 2009 ; Petrassi et al., 2012 ; Yan, 2014 ; McMorris et al., 2017). En 1993, Kramer et al. ont mis en évidence que le taux d'apprentissage

des grimpeurs dans de nouvelles compétences était altéré par rapport à celui des sujets témoins pendant et après l'ascension à 6194 mètres d'altitude. Les altérations se sont produites dans les tâches de mémoire perceptive et sémantique. Dans une étude récente, Davranche et al. (2015) ont rapporté des effets délétères sur le traitement de l'information en termes de temps de réaction et de précision lors d'une exposition de quatre jours à 4350 mètres d'altitude. Les participants ont affiché un temps de réaction plus lent dans les premières heures d'exposition, différence qui n'était plus détectable après deux jours, tandis que les erreurs de prise de décisions étaient plus élevées qu'au niveau de la mer pendant tout le séjour. L'exposition aiguë à la haute altitude dans les chambres hypoxiques a également un impact négatif sur les capacités cognitives. Chez le personnel militaire, l'humeur et les performances cognitives et motrices sont affectées de manière dépendante de l'altitude lors d'expositions de 4,5 heures à une hypoxie hypobare et la sévérité des effets augmente considérablement à 4700 mètres par rapport à 4200 mètres (Shukitt-Hale et al., 1998). Dans cette étude, les tâches proposées nécessitaient des processus cognitifs inhérents à de nombreuses tâches telles que le maintien d'une attention soutenue, l'application de connaissances préalables à la réalisation de problèmes, le traitement d'informations spatiales et verbales, l'exécution de calculs mathématiques et la prise de décisions. De plus, parmi les composantes spécifiques des tâches cognitives, le calcul mathématique et la surveillance auditive semblaient particulièrement vulnérables chez les militaires exposés à une hypoxie hypobare aiguë élevée (5486 mètres) et sévère (7620 mètres) (Beer et al., 2017). Pendant et après une brève exposition (15 minutes) à une simulation de haute altitude (6096 mètres) dans une chambre hypobare, une altération prédominante de l'apprentissage et de la mémoire s'est produite en association avec de légères distorsions de l'organisation visuo-perceptive et une préservation relative des fonctions visuelles et auditives de base (Nation et al., 2017). De plus, les participants exposés à des conditions de haute altitude n'ont pas réussi à former, ni à consolider (à mémoriser) de nouvelles informations dans la mémoire. Récemment, Pramsöhler et al. (2017) ont mis en évidence que la partie cognitive du temps de réaction était altérée après avoir dormi une nuit à 3500 mètres et 5500 mètres simulés par rapport au niveau de la mer, alors qu'aucun changement n'a été détecté dans la partie motrice du temps de réaction. Enfin, la revue systématique et l'analyse de méta-régression de McMorris et al. (2017) a montré que l'hypoxie aiguë affecte négativement la cognition, que la tâche concerne l'exécutif central ou une perception/attention non exécutive, ou la mémoire à court terme. La  $PaO_2$  faible (35 – 60 mmHg) était le facteur prédictif clé des performances cognitives, indépendamment du fait que l'exposition ait eu lieu dans des conditions d'hypoxie hypobare ou d'hypoxie normobare.

Les troubles cognitifs associés à une exposition aiguë et graduelle à l'altitude ont été schématisés par Wilson et al. (2009) (Figure 19) : diminution du temps de réaction complexe à moyenne altitude jusqu'à 2000 – 3000 mètres, troubles des capacités psychomotrices à 3000 – 4000 mètres,

troubles de la mémoire de travail et des apprentissages entre 4000 et 6000 mètres, et hallucinations à très haute altitude, supérieures à 7500 mètres.



**Figure 19.** Conséquences neurologiques et pathologiques de l'altitude.

PO<sub>2</sub>, pression partielle d'oxygène ; AMS, *acute mountain sickness* ; HACE, *high-altitude cerebral oedema* ; FTT, *finger tapping task* (Wilson et al., 2009).

### Mécanismes sous-jacents

Dans le système nerveux central, les neurones sont très sensibles à la disponibilité de l'oxygène (Bailey et al., 2017) et une défaillance de la transmission synaptique peut être observée dans les minutes qui suivent l'exposition à l'hypoxie (Corcoran et O'Connor, 2013). Il existe plusieurs mécanismes impliqués dans les altérations cognitives après une hypoxie aiguë et chronique, tels que la glycolyse, l'augmentation rapide de l'adénosine cérébrale et l'activation associée de ses récepteurs, le stress oxydatif, la surcharge en calcium et l'inflammation. Des différences substantielles existent également dans les deux situations différentes (aiguë ou chronique) (Wang et al., 2022). Au cours de l'hypoxie aiguë, le passage du métabolisme à la glycolyse anaérobie dans le cerveau entraîne une acidose tissulaire et des lésions neuronales (Rolett et al. 2000). L'acidose favorise directement la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS, de l'anglais *reactive oxygen species*) qui ont un rôle essentiel dans la plasticité synaptique et la mémoire (Massaad et Klann, 2011). En ce qui concerne les récepteurs de l'adénosine, l'inactivation génétique des récepteurs A<sub>2A</sub>R dans un modèle de souris a empêché une altération de

la mémoire spatiale au cours d'une hypoxie hypobare aiguë (7 jours à 8000 mètres), et le mécanisme sous-jacent pourrait inclure une neuro-inflammation médiée par la microglie via l'activation du récepteur A<sub>2A</sub>R dans l'hippocampe (Chen et al., 2018). Les effets aigus de l'hypoxie sur la transmission synaptique sont principalement médiés par la modification des flux d'ions à travers les membranes, les effets présynaptiques de l'adénosine et d'autres actions au niveau des récepteurs glutamatergiques (Corcoran et O'Connor, 2013).

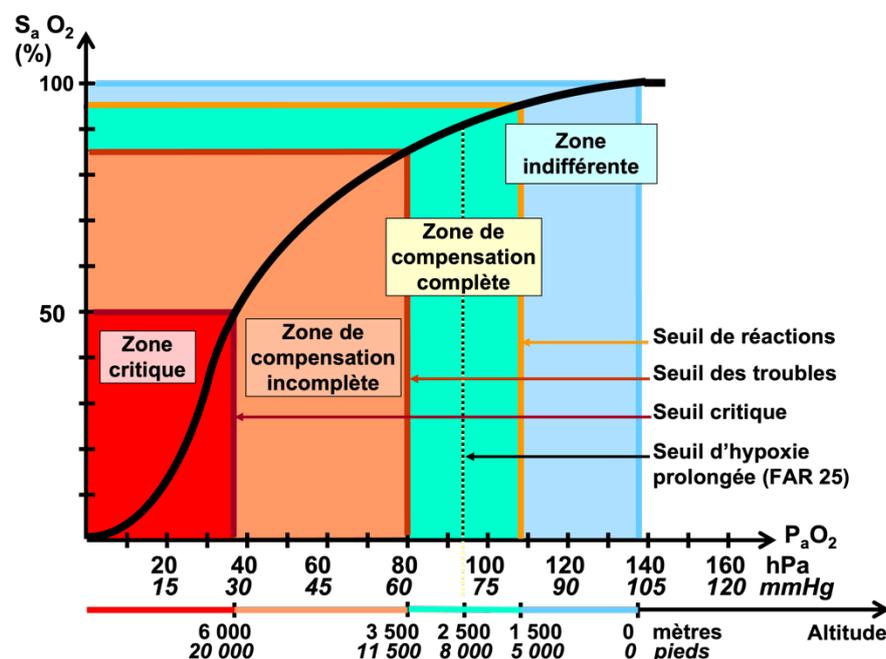
Enfin, le cerveau est un organe à haut débit qui dépend d'augmentations aiguës du débit sanguin régional et de l'apport d'oxygène pour soutenir l'augmentation de l'activité neuronale, un processus connu sous le nom de couplage neurovasculaire. Il a été constaté que la pression partielle de dioxyde de carbone dans le sang artériel et/ou l'état acido-basique influencent non seulement l'hémodynamique cérébrovasculaire, mais également les performances cognitives (Leacy et al., 2019 ; Friend et al., 2019).

### 9.1.3 Intolérance à l'hypoxie aiguë

La pathologie de haute altitude est la conséquence d'une réponse insuffisante ou inadaptée de l'organisme à l'hypoxie. Elle regroupe plusieurs entités avec des degrés de sévérité variables : tout d'abord les céphalées de haute altitude, le mal aigu des montagnes (MAM) puis l'œdème cérébral de haute altitude (OCHA) ; et l'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) (Klocke et al., 1998).

#### 9.1.3.1 Tolérance à l'hypoxie aiguë selon l'altitude

La tolérance à l'hypoxie aiguë est variable en fonction de l'altitude atteinte. Selon les réactions et la compensation des effets de l'hypoxie, trois seuils ont été établis : le seuil des réactions à 1500 mètres, le seuil des troubles à 3500 mètres et le seuil critique à 6000 mètres (Figure 20).



**Figure 20.** Tolérance à l'hypoxie aiguë en fonction de l'altitude : zones de compensation et évolution de la  $S_aO_2$  (%) en fonction de de la  $P_aO_2$  et de l'altitude.

FAR, *Federal Aviation Administration* (Marotte, 2004).

#### 9.1.3.2 Céphalée de haute altitude

Les maux de tête sont considérés comme la plainte la plus fréquente en altitude avec une incidence de 25 % à moins de 2956 mètres et de 47 à 62 % à 4928 mètres (Alizadeh et al., 2012). Les céphalées de haute altitude (HAH, de l'anglais *high-altitude headache*) surviennent fréquemment comme un symptôme isolé, mais dans de nombreux cas, elles peuvent faire partie d'un mal aigu des montagnes.

Les maux de tête commencent dès 8 à 24 heures après l'arrivée à 2000 mètres, mais sont plus souvent ressentis après 48 à 72 heures. De la même manière que l'œdème cérébral de haute altitude qui

sera présenté plus bas, ils seraient dus à la vasodilatation hypoxique des artéριοles cérébrales, dans une moindre mesure (Hackett et al., 2001).

### 9.1.3.3 Mal aigu des montagnes (MAM)

L'incidence du MAM a été signalée pour la première fois en 1976 par Hackett et al. dans une cohorte de randonneurs au Népal à 4173 mètres d'altitude. Le MAM est considéré comme une évolution de la pathologie précédente. Son incidence augmente rapidement avec l'altitude : de 15 % à 2000 mètres à 60 % à 4000 mètres (Richalet et al., 2015). Il se manifeste par des céphalées, vertiges, nausées et vomissements, anorexie, fatigue et insomnie. Ces symptômes apparaissent après un délai de 4 à 8 heures et persistent 2 à 3 jours.

Le score de Lake Louise a été établi pour faire son diagnostic et évaluer sa gravité (Figure 21). Il est calculé à partir de l'intensité de plusieurs symptômes subjectifs, dont la fatigue (Roach et al., 1993).

**LAKE LOUISE SYMPTOM SCORE (LLSS)**

Symptoms	Severity	Points
<b>Headache</b>	No headache	0
	Mild headache	1
	Moderate headache	2
	Severe headache Incapacitating	3
<b>Gastrointestinal symptoms</b>	No gastrointestinal symptoms	0
	Poor appetite or nausea	1
	Moderate nausea or vomiting	2
	Severe nausea or vomiting, incapacitating	3
<b>Fatigue and / or weakness</b>	Not tired or weak	0
	Mild fatigue/weakness	1
	Moderate fatigue/weakness	2
	Severe fatigue/weakness, incapacitating	3
<b>Dizziness / lightheadedness</b>	Not dizzy	0
	Mild dizziness	1
	Moderate dizziness	2
	Severe dizziness, incapacitating	3
<b>Difficulty of sleeping</b>	Slept as well as usual	0
	Did not sleep as well as usual	1
	Woke up many times, poor night's sleep	2
	Unable to sleep	3

**Figure 21.** Score de Lake Louise (Hackett et Oelz, 1992).

En additionnant les termes obtenus par les données de l'interrogatoire, on obtient un score compris entre 0 et 15. Un mal aigu des montagnes est considéré comme léger pour un score entre 3 et 5, modéré pour un score entre 6 et 9 et sévère pour un score entre 10 et 12.

Un consensus de 2018 a retiré les troubles du sommeil dans le calcul du score de Lake Louise (Roach et al., 2018). Cependant, un article récent apporte des arguments en faveur des troubles du sommeil dans les risques de survenue du MAM (Richalet et al., 2021).

L'item troubles du sommeil est encore coté dans le score de Hackett qui permet également le diagnostic et l'évaluation de la sévérité du mal aigu des montagnes (Figure 22).

1 point	Céphalées Nausées et anorexie Insomnies Vertiges
2 points	Céphalées ne cédant pas aux antalgiques 1g d'aspirine Vomissements
3 points	Essoufflement au repos Fatigue anormalement importante Diminution de la diurèse

**Figure 22.** Score de Hackett (Hackett, 1980).

Dans ce score un MAM léger correspond à un score entre 1 et 3 points, un MAM modéré est associé à un score entre 4 et 6 points et un score supérieur à 6 points signe un MAM sévère.

Il a par ailleurs été récemment montré que le MAM et les troubles du sommeil influencent différemment la cognition et l'humeur lors d'une ascension rapide simulée dans une chambre hypobare à 3000 et 4050 mètres : la présence du MAM a un impact sur l'humeur tandis qu'un mauvais sommeil a un impact sur la cognition (Figueiredo et al., 2022).

#### 9.1.3.4 Œdème cérébral de haute altitude (OCHA)

Il est considéré comme une évolution du mal aigu des montagnes. S'il n'est pas traité à temps, le MAM peut évoluer en un œdème cérébral de haute altitude (Luks et al., 2017), qui est plus difficile à traiter. Il concernerait environ 1 % des sujets séjournant au-delà de 4000 mètres d'altitude (Hackett et al., 2001). La physiopathologie reste également mal comprise. L'OCHA serait dû en partie à une vasodilatation des artéριοles cérébrales induite par l'hypoxie, à l'origine d'une élévation du débit sanguin cérébral et de la pression capillaire (Lassen, 1975). D'autres hypothèses, mettant en cause également des altérations endocriniennes mais aussi des réactions ischémiques locales ont été avancées (Wahl et al., 1988). Il est caractérisé par une ataxie qui en est le signe discriminant, mais aussi des hallucinations, une confusion et des vomissements (Netzer et al., 2013).

#### 9.1.3.5 Œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA)

Il concerne 0,5 à 2 % des personnes qui séjournent au-delà de 3500 mètres d'altitude (Richalet et al., 2015). Sa physiopathologie est encore discutée. L'hypoxie entraîne une vasoconstriction pulmonaire responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire (Figure 8). Elle ferait le lit de lésions

endothéliales mécaniques avec pour conséquence une augmentation de la perméabilité capillaire (Hultgren et al., 1996). D'autres phénomènes inflammatoires, micro-thrombotiques et hormonaux locaux pourraient être en cause (Scherrer et al., 1996). Les symptômes sont ceux d'une détresse respiratoire aiguë, avec une toux (Netzer et al., 2013). Il évolue vers le décès dans 50 % des cas sans traitement (Jensen et Vincent, 2022).

#### 9.1.4 Vulnérabilité individuelle

Certains facteurs extrinsèques, comme la vitesse d'ascension, l'altitude atteinte et/ou la durée d'exposition, sont bien connus comme favorisant le développement d'une intolérance à l'altitude, décrite au cours du MAM. Des facteurs intrinsèques ont également été identifiés, tels que les terrains migraineux, l'existence de foramens ovales perméables, le genre, etc.

Néanmoins à ce jour, les autres réponses physiologiques et cellulaires n'ont été que mal caractérisées dans la population de sujets natifs de plaine susceptibles au MAM. En particulier les facteurs génétiques pouvant moduler ces réponses n'ont été qu'assez peu étudiés, même si le polymorphisme du récepteur à l'angiotensine II pourrait être impliqué dans la susceptibilité à l'œdème pulmonaire de haute altitude chez des habitants des plaines (Charu et al., 2006). Pourtant certaines données issues de populations natives de haute altitude et y vivant depuis plusieurs générations suggèrent le rôle majeur joué par le patrimoine génétique et le lien qui existe entre ces profils génétiques et la nature des adaptations physiologiques ou des mal-adaptations comme la maladie de Monge (Rupert et Koehle, 2006).

Ainsi les populations des Andes développent beaucoup plus d'hypertension artérielle pulmonaire que les populations tibétaines qui présentent un taux d'hématocrite moins élevé. Ce phénotype d'adaptation à l'hypoxie semble en partie lié à une modulation de l'expression de HIF-2 (Bigham et Lee, 2014) mais également au métabolisme de l'hème (Yang et al, 2016), sans qu'un séquençage du génome n'ait encore été réalisé pour préciser les polymorphismes en cause. D'autres études réalisées dans le milieu des Himalayistes capables d'ascensions sans oxygène au-delà de 8000 mètres ont également suggéré l'existence de profils génétiques favorables comme celui conféré par l'allèle I du gène de l'ACE (Bhagi et al., 2015).

##### 9.1.4.1 Réponses respiratoires, cardiovasculaires, cérébrovasculaires et risque de MAM

La réponse ventilatoire à l'hypoxie n'est pas homogène. Il a été émise l'hypothèse que les personnes ayant une réponse ventilatoire hypoxique (HVR, de l'anglais *hypoxic ventilatory response*) diminuée seraient plus susceptibles de souffrir de MAM que celles ayant une HVR adaptée, qui elles

seraient tolérantes au MAM. Dans une large population de visiteurs en altitude, les paramètres de chémosensibilité (désaturation élevée, HVR et HCR (de l'anglais *hypoxic cardiac response*)) faibles à l'exercice en hypoxie se sont révélés être des facteurs prédictifs indépendants du MAM (Richalet et al., 2012). Ainsi, les sujets sensibles au MAM ont une HVR plus faible que leurs homologues résistants au MAM (Moore et al., 1986 ; Nespoulet et al., 2012).

L'activité sympatho-surrénalienne augmentée a été impliquée dans la pathogenèse du MAM, et pendant 8 heures d'exposition à l'hypoxie normobare (à 12 % de  $F_{I}O_2$  simulant 4600 mètres d'altitude), les sujets qui ont développé un MAM ont présenté des concentrations artérielles d'adrénaline significativement plus élevées (Kamimori et al., 2009).

Après une exposition aiguë à 3700 mètres, la pression artérielle (PA) augmente avec le temps et une PA plus élevée s'accompagne généralement d'une incidence plus élevée de MAM et d'une mauvaise qualité du sommeil (Chen et al., 2021). Dans cette étude, des variations excessives de la PA étaient associées au MAM, et il a été suggéré que ces variations étaient un indicateur de l'état de la circulation systémique chez les patients atteints de MAM. En revanche, il convient de noter que l'exposition chronique et intermittente à l'hypoxie, chez les mineurs sains, n'induit pas d'augmentation de la PA (Vinnikov et al., 2016).

Les modifications de la fonction des cellules endothéliales vasculaires peuvent également agir comme un signe d'alerte précoce important et un indice de diagnostic et jouer un rôle important dans l'apparition et le développement du MAM. Dans les travaux de Boos et al. (2016), l'*endothelin-1* (ET-1) et la  $SpO_2$  se sont avérées être des facteurs prédictifs indépendants du MAM et de sa gravité, cependant, la prédiction du risque global était relativement faible.

Enfin, aucune relation significative n'a été trouvée entre les changements de DSC (ou de vitesse) et le MAM, et la question pourrait être posée (Ainslie et al., 2008 ; Smirl et al., 2014 ; Subudhi et al., 2014). En effet, un DSC accru peut contribuer au développement du MAM, combiné à d'autres facteurs de risque, comme par exemple les troubles du sommeil ou les profils génétiques métaboliques (Ainslie et al., 2014).

#### 9.1.4.2 Réponses cellulaires et inflammatoires et risque de MAM

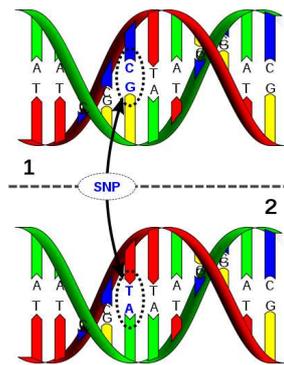
La susceptibilité au MAM est en partie liée au patrimoine génétique. La comparaison des scores de symptômes et des variables physiologiques entre des sujets (jeunes, résidents chinois des plaines, non tibétains, en bonne santé) à 500 mètres et 3700 mètres (montée en avion) a montré que le polymorphisme rs4953348 du gène *EPAS1* (codant HIF-2 $\alpha$ ) avait une corrélation significative avec le niveau de  $SaO_2$  et le MAM, et une différence significative dans la distribution des génotypes A/G et G/G entre les groupes MAM et non-MAM (Yu et al., 2016).

Des niveaux plus élevés de biomarqueurs inflammatoires et celui d'adrénaline circulante ont été trouvés associés aux symptômes du MAM (Kamimori et al., 2009 ; Wang et al., 2018 ; Lundeberg et al., 2018 ; Kammerer et al., 2020). Cependant, le mécanisme biologique exact impliqué dans le MAM reste à élucider.

De plus, il a également été observé que la théophylline, un inhibiteur des récepteurs de l'adénosine A<sub>1</sub>R et A<sub>2</sub>R, améliore le MAM lors d'une exposition en chambre hypobare pendant un total de sept heures à une altitude simulée de 4500 mètres, et lors d'une expédition en laboratoire de recherche à haute altitude (3454 mètres) (Fischer et al., 2000).

#### 9.1.4.3 Polymorphismes génétiques

Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP, de l'anglais *single nucleotid polymorphism*) sont une forme abondante de variations de l'ADN du génome humain. Ils diffèrent des variations rares par le fait que l'allèle le moins représenté a une fréquence supérieure à 1% (Brookes, 1999). Ces mutations génétiques concernent la modification d'un seul nucléotide (Figure 23).

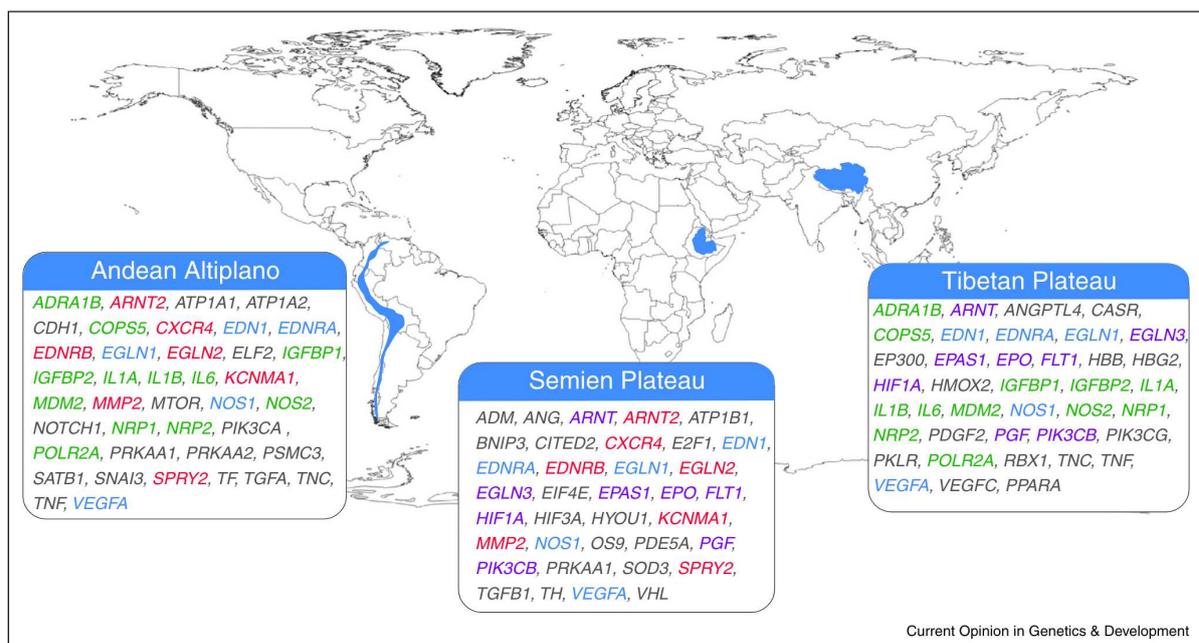


**Figure 23.** Polymorphisme mononucléotidique (Ayday et al., 2013).

Cette mutation peut être présente sur un seul allèle (le sujet est alors porteur hétérozygote) ou sur les deux allèles (le sujet est alors porteur homozygote), de la version ancestrale ou mutée. Les mutations peuvent se produire dans toutes les régions du génome, codantes ou non, et être ainsi à l'origine d'une modification des niveaux de synthèse protéique. Un polymorphisme mononucléotidique est dit fonctionnel lorsqu'il existe une association entre un profil génétique (génotype) et une expression phénotypique. Chaque polymorphisme est exprimé par son numéro de référence séquence (rs) qui permet de la positionner dans la génome. Par exemple, un SNP fonctionnel connu d'*HMOX2* est le rs4786504\_ *HMOX2*:T>C (Yang et al., 2016). À cette position, l'allèle ancestral thymine (T) a été muté au profit d'une base azotée cytosine (C).

Les polymorphismes mononucléotidiques sont répertoriés dans des bases de données internationales accessibles sur internet (« Ensemble GRCh38 » ou « 1000 génomes » (Cunningham et al., 2015 ; Auton et al., 2015)). Nous y retrouvons notamment les fréquences alléliques (ancestrales vs. mutées) dans les différentes populations.

Plusieurs polymorphismes candidats à l'adaptation à la vie en haute altitude ont été identifiés (Figure 24). Certains concernent des polymorphismes de gènes impliqués dans la cascade de l'oxygène en amont de HIF (hème, hémoglobine, etc.) qui pourraient directement moduler l'intensité du stimulus hypoxique au niveau cellulaire et modifier l'expression de HIF (Bigham et al., 2016). Des différences significatives entre les individus ont été mises en évidence dans le degré d'induction par l'hypoxie de divers gènes régulés par HIF, avec un schéma d'induction commun à tous les gènes (Brooks et al., 2009). La variabilité individuelle de l'expression de HIF et de ses gènes, répondants à des stimuli hypoxiques ou inflammatoires, est, au moins en partie, due à des polymorphismes génétiques (Van Patot et Gassmann 2011 ; Zhang et al., 2014).



**Figure 24.** Gènes candidats de la voie HIF pour l'adaptation humaine à la haute altitude.

Les trois régions géographiques où les humains se sont adaptés à la haute altitude sont surlignées en bleu et comprennent l'Altiplano andin, les plateaux Simiens et le plateau tibétain. Les gènes candidats de la voie HIF pour chaque population sont répertoriés dans chacune des cases de population. Les gènes répertoriés en noir sont uniques à la population particulière, le bleu est partagé entre les trois, le vert est partagé entre tibétain et andin, le rouge est partagé entre andin et éthiopien et le violet est partagé entre tibétain et éthiopien (Bigham, 2016).

La plupart des autres polymorphismes candidats correspondent à des gènes en lien avec la voie de signalisation impliquant les facteurs HIF-1 et 2 (*EGLN* et *EPAS*). Ces polymorphismes peuvent

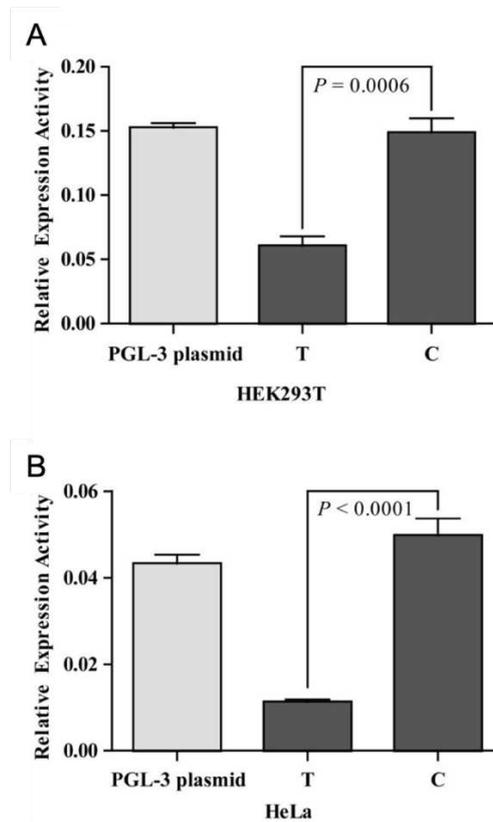
aussi bien intéresser la séquence codant le facteur de transcription lui-même mais aussi les facteurs participant à sa dégradation et à sa stabilisation (famille des polyhydroxylases PDH, facteur inhibant HIF) ou ses gènes cibles codant l'érythropoïétine (EPO), le VEGF, l'endothéline et l'oxyde nitrique synthase (NOS) ou leurs récepteurs (Kimura et al., 2000). L'importance fonctionnelle de ces polymorphismes réside dans l'existence de boucles de rétrocontrôle positif entre un certain nombre de protéines codées par ces gènes cibles et l'expression de HIF-1, comme cela est décrit pour le NO (produit par la NOS-2, cible de HIF-1), capable d'activer HIF-1 indépendamment du stimulus hypoxique. Ainsi une combinaison de plusieurs polymorphismes pourrait déterminer l'importance de la réponse hypoxique (Kimura et al., 2000).

Les polymorphismes d'autres cibles de HIF moins classiques comme les récepteurs à l'adénosine, A<sub>2A</sub>R et A<sub>2B</sub>R (Ahmad et al., 2009) pourraient être intéressants à explorer.

#### 9.1.4.3.1 Le gène *HMOX2*

Dans la population tibétaine adaptée à la haute altitude, caractérisée par une ventilation basale au repos élevée, une meilleure saturation en oxygène du sang et des taux d'hémoglobine (Hb) réduits (Wu et Kayser, 2006; Beall et al. 2007), un polymorphisme fonctionnel du gène *HMOX2* a récemment été trouvé. La variation génétique a été associée à différents niveaux de taux d'hémoglobine : les hommes porteurs de l'allèle muté C à rs4786504\_ *HMOX2*:T>C affichent un taux d'hémoglobine inférieur à celui des porteurs de l'allèle ancestral T. Dans cette étude, il a également été mis en évidence *in vitro* que l'allèle C muté augmenterait l'expression de *HMOX2* (Yang et al., 2016). Comme le montre la Figure 25-A, lorsqu'il est transfecté dans la lignée cellulaire HEK293T, l'activité transcriptionnelle de l'intron *HMOX2* contenant l'allèle C de rs4786504 était significativement plus élevée que celle contenant l'allèle T. Des résultats similaires ont été obtenus, à plusieurs reprises, en utilisant la lignée cellulaire HeLa (Figure 25-B).

*HMOX2* fait partie des différents gènes candidats impliqués dans l'adaptation à la haute altitude (Simonson et al. 2010 ; Bigham et al., 2016).



**Figure 25.** (A) Test de la variation de l'allèle rs4786504 sur l'activité régulatrice de *HMOX2* à l'aide de cellules HEK293T, et (B) test de variation de l'allèle rs4786504 sur l'activité régulatrice de *HMOX2* à l'aide de cellules HeLa. Les valeurs représentent des changements de l'activité luciférase par rapport au plasmide de référence. Les moyennes et les écarts-types d'au moins trois expériences indépendantes sont indiqués (adaptée de Yang et al., 2016).

#### 9.1.4.3.2 Le gène *COMT*

Contrairement au gène *HMOX2*, le gène *COMT* n'est pas un gène candidat identifié dans l'adaptation de la vie à haute altitude des populations. Le polymorphisme fonctionnel rs4680\_ *COMT*:G>A module l'activité de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), une protéine dont l'activité enzymatique entraîne la dégradation des catécholamines. Lors d'un exercice maximal, les porteurs du génotype muté A/A (Met/Met) présentent une activité enzymatique plus faible, des niveaux de catécholamines accrus et donc une activité du système nerveux autonome plus élevée que les hétérozygotes G/A (Val/Met) ou les ancêtres G/G (Val/Val) homozygotes (Ghimire et al., 2012).

Dans l'hypoxie aiguë, le système nerveux autonome et le système catécholaminergique jouent un rôle direct dans l'augmentation de la fréquence cardiaque après détection d'une déplétion en O<sub>2</sub> par les cellules glomiques (Figure 8), et influencent également indirectement la réponse ventilatoire (Asano et al., 1997 ; Richalet et al., 2016). En effet, une augmentation progressive de l'activité sympathique a été constatée chez l'Homme lors d'une exposition à la haute altitude, de façon corrélée à l'augmentation du débit ventilatoire (Richalet et al., 2016).

## 9.2 SOMMEIL

### 9.2.1 Sommeil physiologique

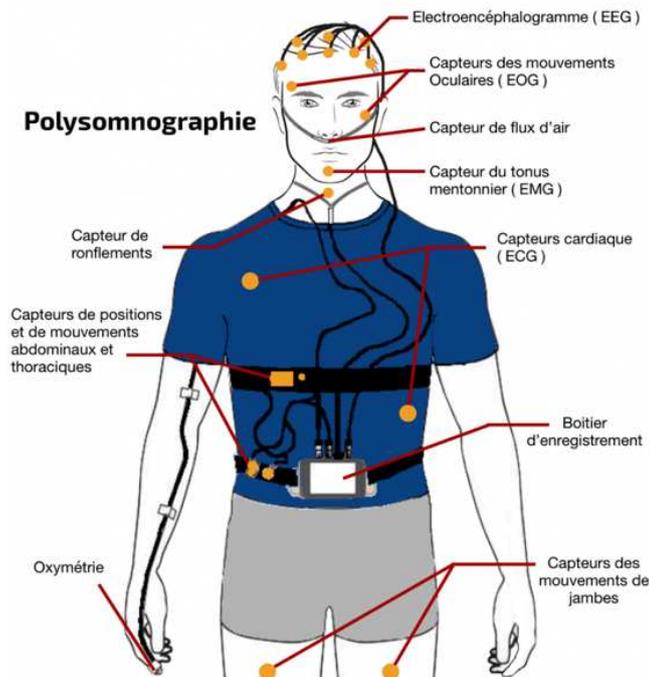
Les humains passent environ un tiers de leur vie à dormir. Le sommeil est un besoin essentiel. La dette de sommeil peut avoir de graves conséquences physiologiques (Colten et Altevogt, 2006). Le sommeil a un rôle dans les réponses cardio-vasculaires, métaboliques et immuno-inflammatoires. Il est nécessaire à la récupération physique et à la consolidation de la mémoire (Eugene et Masiak, 2015). Une dette chronique de sommeil ou un sommeil insuffisant sont en corrélation avec une augmentation des maladies cardio-vasculaires, du diabète, des taux de cancer et de la mortalité (Mullington et al., 2009).

#### Durée de sommeil

Le sommeil est un état temporaire et réversible qui s'oppose à l'état d'activité sur une période préférentiellement nocturne de repos de l'organisme. D'après l'étude de Hirshkowitz et al. (2015), il est recommandé d'avoir un temps total de sommeil compris entre 7 heures et 9 heures chez l'adulte normal. A l'inverse, il est fortement déconseillé de dormir moins de 6 heures ou plus de 10 heures (Hirshkowitz et al., 2015). En France, la moyenne du sommeil est de 6 heures et 45 minutes (Bulletin épidémiologique hebdomadaire de Santé Publique France ; BEH, 2019).

#### Architecture du sommeil

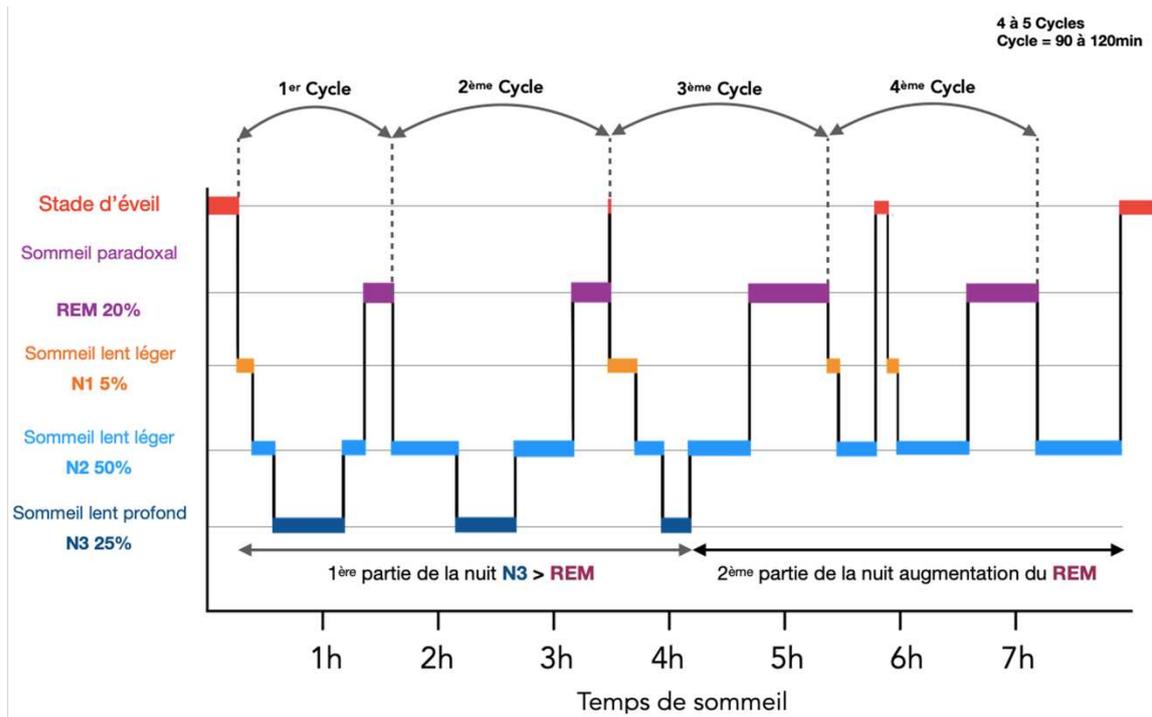
L'architecture du sommeil fait référence à l'organisation structurelle de base du sommeil normal. Il existe deux types de sommeil, le sommeil NREM (de l'anglais *non-rapid eye movement*) et le sommeil à mouvements oculaires rapides REM (de l'anglais *rapid eye movement*). Le sommeil NREM est divisé en trois stades N1, N2 et N3 représentant un continuum de profondeur relative. Chacun a des caractéristiques spécifiques, notamment des variations des ondes cérébrales, des mouvements oculaires et des différences de tonus musculaire. Les cycles et les stades du sommeil ont été découverts grâce à des enregistrements électroencéphalographiques (EEG) qui retracent les schémas électriques de l'activité cérébrale (Loomis et al., 1937 ; Dement et Kleitman, 1957). La méthode de référence pour étudier le sommeil est la polysomnographie (PSG) (Figure 26), qui permet d'enregistrer de façon continue l'EEG, l'électro-oculogramme (EOG), l'électro-myogramme (EMG) et l'électro-cardiogramme (ECG) (Iber et al., 2007).



**Figure 26.** Sujet équipé d'une polysomnographie complète (www.evasommeil.com).

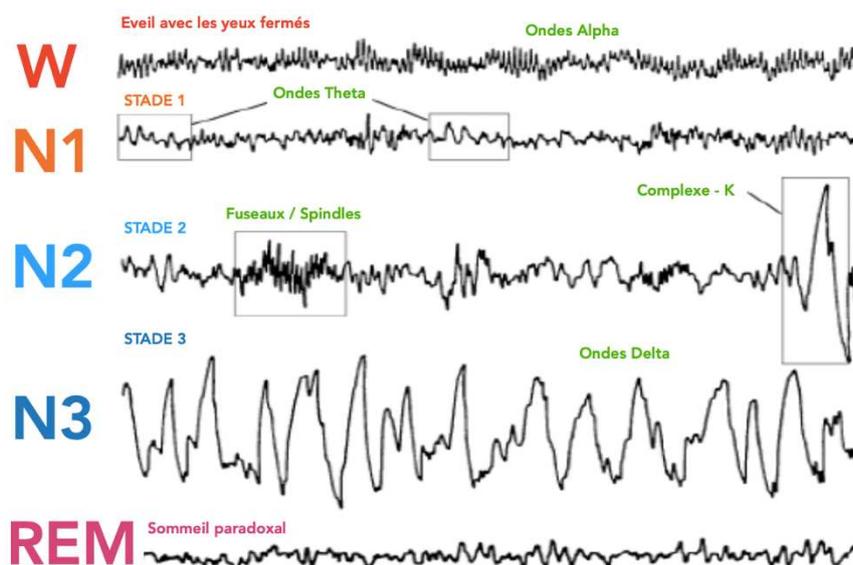
Au cours d'une nuit de sommeil, les sommeils NREM et REM alternent cycliquement, selon 4 à 6 cycles successifs, d'une durée de 70 à 120 minutes chacun. Des cycles irréguliers et/ou des stades de sommeil absents sont associés à des troubles du sommeil (Zepelin et al., 2005).

Le sommeil commence par une courte période de stade NREM – N1 progressant jusqu'au stade N2, suivi du stade N3, jusqu'au REM. Cependant, les individus ne restent pas en sommeil paradoxal pour le reste de la nuit, mais alternent plutôt entre les stades de NREM et de REM tout au long de la nuit. Le sommeil NREM constitue environ 75 à 80 % du temps total passé en sommeil, et le sommeil REM constitue les 20 à 25 % restants. La durée moyenne du premier cycle de sommeil NREM – REM est de 70 à 100 minutes. Le deuxième cycle et les suivants durent plus longtemps (environ 90 à 120 minutes) (Carskadon et Dement, 2005). Chez les adultes normaux, le sommeil paradoxal augmente au fur et à mesure que la nuit avance. Il est plus long dans le dernier tiers du sommeil. Au fur et à mesure que le sommeil progresse, le stade N2 commence à représenter la majorité du sommeil NREM et le stade N3 peut parfois complètement disparaître. Cette architecture est représentée à l'aide d'un hypnogramme (Figure 27). Chaque stade de sommeil possède ses propres caractéristiques (Schmitz et al., 2015).



**Figure 27.** Hypnogramme illustrant les différents stades du sommeil et de l'éveil enregistrés par électroencéphalogramme, pendant la nuit (www.evasommeil.com).

Les stades du sommeil NREM sont associés à une activité cérébrale et à une physiologie distinctes. La Figure 28 montre les schémas EEG caractéristiques observés au cours du sommeil. Les autres paramètres de la PSG sont utilisés pour suivre les changements caractéristiques des mouvements oculaires et du tonus musculaire.



**Figure 28.** Les différentes ondes cérébrales observées en EEG au cours du sommeil (evasommeil.com).

## **Sommeil NREM**

Le stade N1 joue un rôle de transition dans les cycles de sommeil. Chez l'adulte sain, le sommeil d'un individu commence au stade N1. Ce stade dure généralement de 1 à 7 minutes dans le cycle initial, constituant 2 à 5 % du sommeil total, et est facilement interrompu. L'activité cérébrale sur l'EEG au stade N1 passe de l'état de veille (marqué par des ondes alpha rythmiques 8 – 12 Hz, yeux fermés) à des ondes à basse amplitude et à fréquences mixtes (rythme thêta (4 – 8 Hz)). Les ondes alpha sont associées à un état de relaxation éveillé (Carskadon et Dement, 2005 ; Iber et al., 2007).

Le stade N2 dure environ 10 à 25 minutes dans le cycle initial et s'allonge à chaque cycle successif, constituant finalement entre 45 et 55 % du sommeil total. Un individu au stade N2 du sommeil a besoin de stimuli plus intenses qu'au stade N1 pour se réveiller. L'activité cérébrale sur un EEG montre des ondes de relativement basse amplitude et à fréquence mixte caractérisées par la présence de fuseaux du sommeil (rythme fusiforme de 12 – 14 Hz et d'une durée de 0,5 sec) et de complexes K (ondes biphasiques d'une durée supérieure à 0,5 sec). On suppose que les fuseaux du sommeil sont importants pour la consolidation de la mémoire. Les individus qui apprennent une nouvelle tâche ont une densité de fuseaux du sommeil significativement plus élevée que ceux d'un groupe témoin (Gais et al., 2002).

Le stade N3 également appelé sommeil à ondes lentes (SWS, de l'anglais *slow wave sleep*), se produit pendant le premier tiers de la nuit et dure 20 à 25 % du sommeil total. L'EEG montre des ondes ralenties et amples, supérieures à 75  $\mu$ V (Carskadon et Dement, 2005 ; Iber et al., 2007).

## **Sommeil paradoxal (REM)**

Le sommeil paradoxal est défini par la présence d'une activité d'ondes cérébrales de faible amplitude et d'une atonie musculaire avec des mouvements oculaires rapides (Carskadon et Dement, 2005 ; Iber et al., 2007). A l'EEG, une activité thêta et une activité alpha lente caractérisent le sommeil paradoxal. Au cours du cycle initial, le REM peut durer seulement 1 à 5 minutes ; cependant, il se prolonge progressivement au fur et à mesure que le sommeil progresse, et représente finalement 20 à 25 % du sommeil total (Carskadon et Dement, 2005). Le sommeil paradoxal peut également être important pour la consolidation de la mémoire (Crick et Mitchison, 1983 ; Smith et Lapp, 1991).

## Réponses physiologiques pendant le sommeil

Un sommeil de bonne qualité et d'une durée suffisante est nécessaire pour assurer de multiples fonctions réparatrices dans l'organisme. Le sommeil affecte la régulation de la température et de nombreux systèmes tels que le système nerveux autonome, les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, le système immunitaire, etc. (Colten et Altevogt, 2006). Il est impliqué dans l'homéostasie synaptique, le temps de réaction, la mémoire et réduit ainsi la fatigue mentale. Il est également impliqué dans la régulation du métabolisme et des fonctions endocrines, jouant ainsi un rôle dans le contrôle immuno-inflammatoire et la réparation tissulaire (Copinschi et al., 2014 ; Irwin et al., 2015 ; Eugene et Masiak, 2015 ; Chennaoui et al., 2020 ; Lange et al., 2022).

Il existe de nombreuses différences physiologiques entre l'éveil, le sommeil NREM et le sommeil REM (Somers et al., 1993 ; Madsen et al., 1991 ; Colten et Altevogt, 2006). Généralement, ces différences sont bien tolérées chez les individus sains, mais elles peuvent perturber l'équilibre parfois fragile des individus vulnérables (Parker et Dunbar, 2005).

Les changements physiologiques se produisent dans les systèmes suivants (Colten et Altevogt, 2006) :

- Cardiovasculaire : des changements dans la pression artérielle et la fréquence cardiaque se produisent pendant le sommeil et sont principalement déterminés par l'activité du système nerveux autonome. La fréquence cardiaque et la pression artérielle sont diminuées pendant le NREM par rapport à l'éveil. De brèves augmentations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque se produisent avec les complexes K, les éveils et les mouvements corporels importants (Lugaresi et al., 1978 ; Catcheside et al., 2002 ; Blasi et al., 2003 ; Tank et al., 2003). De plus, la fréquence cardiaque et la pression artérielle augmentent au réveil (Floras et al., 1978 ; Mulcahy et al., 1993).
- Activité sympathique : l'activité nerveuse sympathique diminue au fur et à mesure que le sommeil NREM s'approfondit ; cependant, il y a une majoration de l'activité nerveuse sympathique pendant le sommeil NREM en raison de la brève augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque qui suit les complexes K. Par rapport à l'état de veille, il y a une augmentation de l'activité pendant le sommeil paradoxal REM (Somers et al., 1993).
- Respiratoire : la ventilation et le débit respiratoire se modifient pendant le sommeil et deviennent de plus en plus rapides et irréguliers, en particulier pendant le sommeil paradoxal REM (Krieger, 2000 ; Simon et al., 2002). Les données de ventilation pendant le sommeil paradoxal sont encore imprécises, mais

suggèrent que l'hypoventilation (avec hypoxie et/ou hypercapnie) se produit de la même manière que pendant le sommeil NREM. Plusieurs facteurs contribuent à l'hypoventilation pendant le sommeil NREM, et peut-être REM, comme la réduction du tonus musculaire pharyngé (Krieger, 2000 ; Simon et al., 2002). Pendant le sommeil paradoxal, les mouvements de la cage thoracique sont réduits et la résistance des voies aériennes supérieures augmentée en raison de la perte de tonus des muscles intercostaux et des voies aériennes supérieures (Parker et Dunbar, 2005). La résistance des voies aériennes supérieures augmente également pendant le sommeil NREM. Plus généralement, la ventilation et le débit respiratoire montrent des réponses adaptatives moins efficaces pendant le sommeil, en particulier pendant le sommeil REM, qui peut montrer de brefs arrêts de la ventilation et exposer à des épisodes d'apnées – hypopnées. Le réflexe de la toux est supprimé pendant le sommeil REM et NREM. La réponse ventilatoire hypoxique est également plus faible pendant le sommeil NREM que pendant l'éveil et diminue davantage pendant le sommeil paradoxal. De même, la réponse d'éveil à la résistance respiratoire (résistance à l'inspiration ou à l'expiration) est la plus faible dans le stade N3 du sommeil (Douglas, 2005).

- Tonus musculaire : pendant le sommeil NREM, le tonus musculaire est semblable à l'éveil, alors qu'il est absent pendant le sommeil REM.
- Débit sanguin cérébral : le sommeil NREM est associé à des réductions significatives du débit sanguin et du métabolisme cérébral, tandis que le débit sanguin total et le métabolisme durant le sommeil paradoxal REM sont comparables à l'éveil (Madsen et al., 1991). Cependant, le métabolisme et le flux sanguin augmentent dans certaines régions du cerveau pendant le sommeil paradoxal, par rapport à l'éveil, comme le système limbique (qui est impliqué dans les émotions) et le cortex visuel (Madsen et al., 1991).
- Fonction endocrine : le sommeil s'accompagne d'une augmentation des taux de l'hormone de croissance (GH), de prolactine et de mélatonine, ainsi que d'une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) (Sassin et al., 1969 ; Born et al., 1998 ; Steiger, 2011). Par conséquent, il y a une diminution nocturne des taux plasmatiques de cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline. Une augmentation rapide des taux plasmatiques de l'hormone thyroïdienne thyroïdostimuline (TSH) est également observée en début de soirée, avant l'heure habituelle du coucher (Allan et Czeisler, 1994).

### 9.2.2 Effets physiologiques et cognitifs du manque de sommeil

Quelle que soit la population considérée, la privation de sommeil totale ou chronique, souvent associée à d'autres contraintes, peut générer un état de fatigue qui pourrait être délétère à court et moyen terme pour la santé et les performances individuelles.

Il a été défini que les formes courantes de perte de sommeil sont la privation totale de sommeil, la restriction chronique du sommeil (parfois appelée privation partielle de sommeil) et la fragmentation ou la perturbation du sommeil (Reynolds et Banks, 2010). La privation totale de sommeil est l'élimination du sommeil pendant une période de temps (au moins une nuit). Elle a été largement étudiée dans les protocoles de laboratoire. La restriction du sommeil est une réduction du temps de sommeil en dessous du seuil habituel d'un individu ou de la quantité de sommeil nécessaire sur une base régulière pour maintenir des performances optimales.

#### 9.2.2.1 Réponses cardiovasculaires, inflammatoires et métaboliques

Il a été constaté que la privation de sommeil (SD, de l'anglais *sleep deprivation*) provoque plusieurs conséquences biologiques, telles que la dérégulation du système nerveux autonome, l'augmentation du stress oxydatif ou l'altération des réponses endocriniennes et inflammatoires (Mullington et al., 2009 ; Chennaoui et al., 2011 ; Irwin et al., 2016 ; Atrooz et Salim 2020). Des études sur les humains et les rongeurs ont montré que la privation de sommeil et la restriction du sommeil sont des conditions souvent associées à des augmentations légères et temporaires de l'activité des principaux systèmes de stress neuroendocrinien (système nerveux autonome et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) (Meerlo et al., 2008). En effet, les niveaux de noradrénaline et d'adrénaline ont été trouvés significativement élevés après une privation partielle de sommeil en fin de nuit (éveillé de 03h00 à 06h00), et les niveaux de cortisol plasmatique sur la période de 18h00 à 23h00 heures étaient 37 % et 45 % plus élevés le jour suivant une privation aiguë partielle de sommeil (sommeil de 04h00 à 08h00) et une privation totale de sommeil que la veille chez des volontaires sains (Irwin et al., 1999 ; Leproult et al., 1997). Cependant, des résultats divergeant ont également été rapportés et les écarts pourraient être dus aux conditions expérimentales et/ou à la fréquence des prélèvements sanguins.

De plus, des études épidémiologiques et expérimentales ont confirmé que la SD est associée à une augmentation de la pression artérielle et à des événements cardiovasculaires indésirables chez des sujets sains (arythmies, athérosclérose, coronaropathies, etc.) (Sauvet et al., 2010 ; Liu et Chen, 2019). Le manque de sommeil est considéré comme un facteur de risque d'événements cardiovasculaires médiés par un dysfonctionnement endothélial, en plus des réponses hormonales et inflammatoires. En effet, la dysfonction endothéliale est actuellement reconnue comme un facteur clé précoce dans le développement de l'athérosclérose, et est associée à de nombreux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, notamment l'hypertension, la maladie coronarienne, les calcifications vasculaires, l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection conservée, la mort subite et les maladies métaboliques. Dans les protocoles expérimentaux de laboratoire, la privation totale aiguë de sommeil ou la privation partielle répétée (restriction de sommeil) provoquent des augmentations significatives de la modulation sympathique car-

diague et périphérique, associées à une dysfonction endothéliale légère et infraclinique et à une augmentation de la raideur artérielle (*stiffness*) chez les jeunes sujets sains de sexe masculin (Sauvet et al. , 2010 et 2015 ; Dettoni et al., 2012 ; Sunbul et al., 2014). Il a été suggéré que la dysfonction endothéliale était déclenchée par des facteurs tels que l'activation sympathique et des réponses inflammatoires modérées secondaires à la privation de sommeil.

Le sommeil semble jouer un rôle important dans le contrôle de la glycémie, et il a été démontré que la privation partielle récurrente de sommeil a des effets néfastes sur le métabolisme des glucides et la fonction endocrinienne (Spiegel et al., 2009). La restriction du sommeil a également altéré le métabolisme du glucose et augmenté les niveaux de médiateurs inflammatoires, contribuant au développement de troubles métaboliques et de maladies cardiovasculaires. Il en résulte des altérations métaboliques et endocriniennes comme, par exemple, une augmentation des niveaux de ghréline, une diminution des niveaux de leptine, une augmentation de l'appétit, diminution de la tolérance au glucose, diminution de la sensibilité à l'insuline et augmentation des concentrations nocturnes de cortisol.

Chez le sujets sain, la privation de sommeil entraîne également une augmentation de la concentration des globules blancs et d'autres marqueurs d'inflammation associés au développement de futures maladies cardiovasculaires (Mullington et al., 2009). Des augmentations infracliniques de la concentration plasmatique ou de l'expression de l'ARNm dans les cellules sanguines des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , induites par l'inflammation IL-6 et de la CRP ont été observées pendant la privation totale de sommeil aiguë et également pendant la restriction du sommeil (Meier-Ewert et al. , 2004 ; Chennaoui et al., 2011 ; Irwin et al., 2016 ; Sauvet et al., 2017). La signalisation inflammatoire cellulaire est activée en raison d'une activation de NF- $\kappa$ B, voie majeure de contrôle de la transcription dans la cascade de signalisation inflammatoire (Irwin et al., 2008).

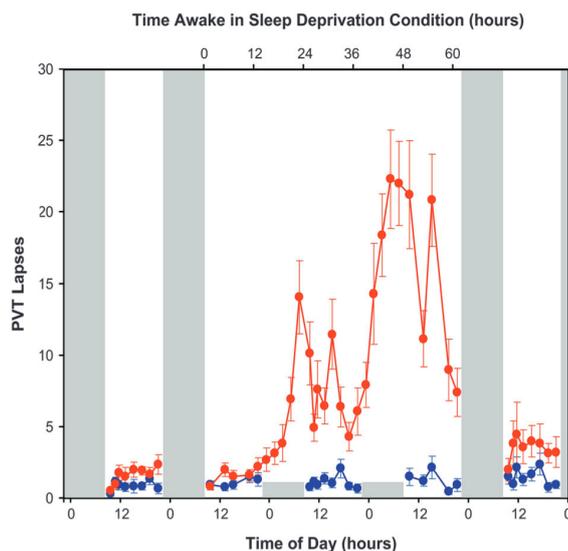
#### 9.2.2.2 Réponses respiratoires

L'influence de la privation de sommeil sur la respiration a été peu étudiée chez le sujet sain. A l'état basal chez l'Homme en conditions eupnéiques, il a été démontré à plusieurs reprises qu'une nuit de privation de sommeil n'altère pas les fonctions du système ventilatoire : il n'y a pas de changement au niveau de la ventilation, ni au niveau des échanges gazeux (Chen et Tang 1989 ; Spengler et Shea 2000 ; Rault et al. 2020). En revanche, lors de la modification de la composition gazeuse de l'air inspiré, afin d'évaluer les capacités d'adaptation, une réponse ventilatoire altérée à l'hypercapnie et à l'hypoxémie a été décrite après une nuit de privation de sommeil (Schiffman et al. 1983 ; White et al., 1983). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas reproduit la réponse ventilatoire hypercapnique à la privation de sommeil chez l'Homme (Leiter et al., 1985 ; Spengler et Shea 2000). Spengler et Shea (2000) ont démontré que la privation de sommeil ne réduit pas la sensibilité des chémorécepteurs centraux et ont suggéré que d'autres facteurs associés pourraient être impliqués. Cependant, il a été démontré que la privation totale

de sommeil diminue l'endurance des muscles squelettiques (le diaphragme et les muscles intercostaux) (Martin et al., 1981 ; Roberts et al., 2019), avec un effet contradictoire sur la consommation maximale d'oxygène, qui n'est pas diminuée, ou seulement légèrement (mais significativement) (Horne et Pettitt 1984; Plyley et al., 1987). Les mécanismes qui sous-tendent l'altération des performances d'endurance suite à une perte de sommeil restent flous. En ce qui concerne les effets de la privation de sommeil sur l'endurance de la fonction musculaire ventilatoire, une étude récente chez des sujets sains avec une fonction diaphragmatique normale a mis en évidence qu'une nuit de privation de sommeil réduit le débit ventilatoire en modifiant sa composante corticale avec une réduction subséquente (50 %) de l'endurance inspiratoire (Rault et al., 2020). Ces auteurs ont suggéré que des dysfonctionnements cérébraux sévères secondaires à une altération du sommeil pourraient engendrer une insuffisance respiratoire. Leurs travaux ultérieurs ont démontré que la privation de sommeil supprimait la réponse du tonus vagal à l'endurance inspiratoire, contribuant peut-être à une endurance inspiratoire réduite et à une fréquence cardiaque plus élevée pendant l'étude (Westphal et al., 2021).

### 9.2.2.3 Réponses cognitives

La restriction de sommeil est connue pour altérer de multiples fonctions neurocomportementales, telles que le temps de réaction pour une attention et une inhibition soutenues (Figure 29) et la mémoire de travail pour les fonctions exécutives, et induire une somnolence diurne, malgré la motivation à prévenir ces effets (Van Dongen et al., 2003, revu par Reynolds et Banks 2010 et Basner et al., 2013). De plus, la privation de sommeil limite les bénéfices du sommeil pour la consolidation de la mémoire.



**Figure 29.** Effet de la privation totale de sommeil sur le nombre de *lapses* au test de vigilance psychomotrice. PVT, *psychomotor vigilance test* (adaptée de Hudson et al., 2020).

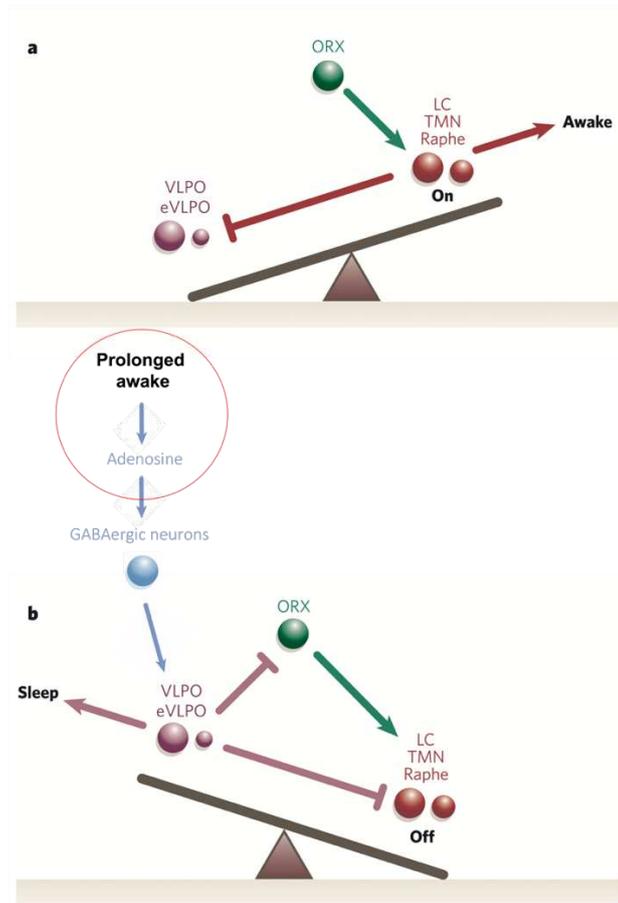
Cependant, de grandes différences interindividuelles existent dans le degré de déclin des performances cognitives pendant la privation de sommeil, selon la tâche et la métrique des performances considérées. Il est bien établi que la restriction de sommeil induit une diminution du fonctionnement neurocomportemental et qu'il existe de fortes différences phénotypiques interindividuelles, semblables à des traits, liées à l'ampleur de ces diminutions, de sorte que certains individus sont peu affectés par une durée insuffisante de sommeil (résilients ou tolérants) et d'autres sont fortement affectés (vulnérables) (Van Dongen et al., 2003).

Les zones cérébrales spécifiques qui sont vulnérables au manque de sommeil ont été explorées à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et de la tomographie par émission de positrons (TEP) (revu par Basner et al., 2013). Les effets de la privation de sommeil sur le métabolisme cérébral et l'activation neuronale à l'aide de la TEP ont révélé des réductions du métabolisme dans les régions thalamique, pariétale et préfrontale. Une activation fronto-pariétale réduite pendant les interruptions d'une tâche d'attention sélective visuelle a été mise en évidence après une nuit de privation totale de sommeil, en utilisant l'IRMf dépendante du niveau d'oxygénation sanguine (signal BOLD). Les individus vulnérables privés de sommeil ont montré un signal fronto-pariétal réduit, tandis que les individus tolérants ont montré une tendance à une activation fronto-pariétale augmentée. Dans le cerveau humain, les études TEP ont également mis en évidence une régulation à la baisse des récepteurs dopaminergiques striataux D2/D3 et une augmentation des potentiels de liaison aux récepteurs de la sérotonine dans diverses régions corticales. Il existe en outre des preuves que la privation de sommeil est associée à des augmentations supplémentaires du débit sanguin cérébral au repos dans les cortex occipital et temporal et dans l'insula (revu par Basner et al., 2013 ; Elvsåshagen et al., 2019).

Enfin, des altérations de la connectivité fonctionnelle ont été mises en évidence suite à une privation de sommeil en utilisant la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (Chee et Zhou, 2019).

## **Cognition et adénosine**

L'un des neuromodulateurs du cerveau qui pourrait être impliqué dans l'altération du fonctionnement cognitif induit par la privation de sommeil est le neuromodulateur inhibiteur adénosine et son récepteur, régulé positivement, est considéré comme une importante substance régulatrice du sommeil (Basheer et al., 2004). L'adénosine est un intermédiaire métabolique de la molécule ATP riche en énergie. L'adénosine est une molécule bioactive pléiotrope dotée de puissantes propriétés neuromodulatrices en raison de sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Elle est impliquée dans la promotion du sommeil et la suppression de l'éveil avec augmentation en éveil diurne (Modèle « flip-flop » ; Figure 30).



**Figure 30.** Représentation schématique du modèle « flip-flop ».

A l'éveil (a), les noyaux monoaminergiques (rouge) inhibent le noyau préoptique ventrolatéral (VLPO ; violet), levant ainsi l'inhibition des neurones à orexine (ORX) (vert). Pendant le sommeil (b), la décharge des neurones VLPO inhibe noyaux monoaminergiques, levant ainsi leur propre inhibition, ainsi que les neurones à orexine. L'inhibition mutuelle directe entre le VLPO et les groupes de cellules monoaminergiques forme un interrupteur à bascule classique. L'accumulation d'adénosine au cours de l'éveil prolongé a une action sur le VLPO via les neurones GABAergiques (bleu).

eVLPO, noyau préoptique ventrolatéral étendu ; GABA, acide  $\beta$ -aminobutyrique ; LC, locus coeruleus ; TMN, noyau tubéromammillaire (adaptée de Saper et al., 2005).

En 2011, Florian et al. ont été les premiers à prouver que l'activité de l'ATP astrocytaire et de l'adénosine  $A_1R$  contribue aux effets de la privation de sommeil sur la plasticité synaptique de l'hippocampe et la mémoire dépendante de l'hippocampe. Elmenhorst et al. (2007) ont démontré *in vivo* que la privation de sommeil entraînait une régulation à la hausse des récepteurs de l'adénosine  $A_1R$  dans les régions corticales et sous-corticales du cerveau humain.

Un argument supplémentaire pour un rôle de l'adénosine dans la modulation de la pression du sommeil est la variation associée de l'éveil et de l'attention qui découle des effets de l'antagoniste des récepteurs de l'adénosine, la caféine. L'administration aiguë et répétée du stimulant atténue les conséquences subjectives, neurophysiologiques et neurocomportementales de la privation aiguë modérée de sommeil (revu par Urry et Landolt, 2015 ; Erblang et al., 2021).

Cependant, d'autres mécanismes moléculaires contribuent aux conséquences cognitives des déficits sévères de sommeil : plusieurs facteurs endogènes ont été suggérés comme altérant la plasticité synaptique et réduisant la neurogenèse suite à une privation de sommeil, dont l'axe trophique GH/IGF-1 (*growth factor/insulin-like growth factor-1*), le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), des hormones, des cytokines et une gamme de neurotransmetteurs (Kreutzmann et al., 2015 ; Chennaoui et al., 2020).

### 9.2.3 Vulnérabilité individuelle

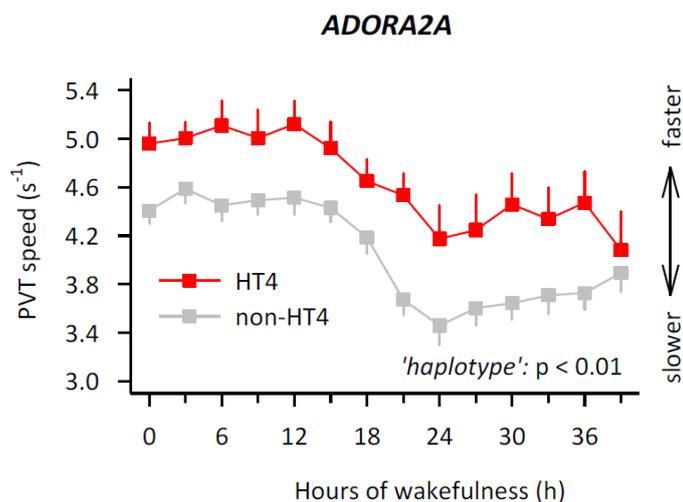
De nombreux facteurs influencent la durée de sommeil et les effets d'une perturbation du sommeil. Il peut s'agir d'habitudes de vie (activité physique, stress, conditions environnementales, *jet-lag*, etc.), mais également des facteurs intrinsèques (âge, genre, etc.). Il existe un lien entre tolérance au manque de sommeil et certains polymorphismes génétiques (Goel, 2011 et 2017 ; Clark et Landolt., 2017 ; Tkatchenko et Dinges, 2018).

Les données sur les facteurs génétiques de vulnérabilité concernant la vigilance psychomotrice lors de la privation de sommeil ont mis en évidence l'influence des mutations génétiques du récepteur de l'adénosine A2A (codé par le gène *ADORA2A*) et d'autres candidats tels que les gènes codant la catéchol-O-méthyltransférase *COMT* (Bodenman et al., 2012 ; Casale et Goel, 2021 ; Erblang et al., 2021).

#### 9.2.3.1 Le gène *ADORA2A* et le système adénoenergique

Le système adénoenergique est impliqué dans la régulation du cycle veille/sommeil. L'adénosine agit via ses récepteurs et plusieurs polymorphismes mononucléotidiques de gènes codant ses récepteurs ont été décrits dans la littérature.

En privation de sommeil, des différences interindividuelles concernant l'attention soutenue évaluée par le PVT ont été mises en relation avec un SNP d'*ADORA2A*, codant pour le récepteur A2A (Bodenman et al., 2012). Dans l'étude menée par Bodenman et al. en 2012, les sujets porteurs de l'haplotype appelé « HT4 », qui incluait 8 SNPS d'*ADORA2A*, dont l'allèle T pour le rs5751876\_*ADORA2A*, présentaient une plus grande résistance à la privation de sommeil, avec une vitesse de réponse supérieure et des temps de réaction plus courts au PVT par rapport aux sujets porteurs des autres haplotypes non-HT4, suite à une privation de sommeil (points rouges, Figure 31).



**Figure 31.** Temps de réaction au *psychomotor vigilance test* (PVT) pendant une restriction de sommeil chez des porteurs des polymorphismes d'*ADORA2A*.

HT4, haplotype HT4 (adaptée de Urry et Landolt, 2014).

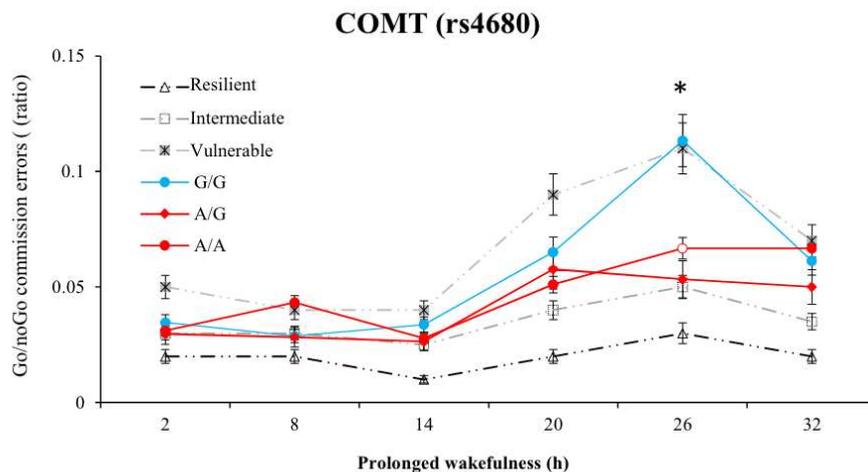
Par ailleurs, plusieurs études menées dans le cadre de pathologies inflammatoires, ischémiques ou tumorales, caractérisées par l'apparition d'une hypoxie tissulaire sévère, ont mis en évidence une régulation positive de l'expression du gène *ADORA2A* induite par l'hypoxie et HIF (Poth et al., 2012 ; Liu et al., 2017).

#### 9.2.3.2 Le gène *COMT* et les systèmes catécholaminergique et dopaminergique

Plusieurs études ont montré l'implication des polymorphismes du gène *COMT*, codant l'enzyme dégradant les catécholamines COMT, dans la vulnérabilité neurocomportementale à la privation de sommeil (Bodenmann et al., 2010 ; Goel et al., 2011 ; Holst et al., 2017 ; Satterfield et al., 2017 ; Satterfield et al., 2018 ; Dauvilliers et al., 2015 ; Erblang et al., 2021).

Le polymorphisme fonctionnel rs4680\_ *COMT*:G>A (ou Val158Met, entraînant une substitution de la valine (Val) par la méthionine (Met)) semble impliqué dans la modulation des réponses neurophysiologiques et neurocomportementales lors d'une dette de sommeil. Ce polymorphisme a permis de prédire une différence interindividuelle dans la physiologie et l'homéostasie du sommeil (Goel et al., 2011). Les sujets porteurs du génotype ancestral G (ou Val) montraient une faible augmentation de sommeil lent, une faible diminution du temps passé au stade N2, plus de temps passé en stade N1 et une latence en REM plus courte lors d'un protocole de restriction de sommeil, indiquant une baisse du sommeil homéostatique (Goel et al., 2011).

Le polymorphisme mononucléotidique de rs4680\_ *COMT* semble également impliqué dans les réponses aux performances cognitives lors d'une dette de sommeil, en particulier sur des tâches d'inhibition. Ainsi, Satterfield et al. (2018) ont montré lors d'une tâche de Go-noGo reverse (évaluant l'inhibition et l'adaptation), une faible performance des porteurs de l'allèle G (Val) en comparaison aux porteurs du génotype muté A/A (ou Met/Met) lors d'une privation de sommeil (Satterfield et al., 2018). Ces résultats montrent une vulnérabilité importante à la privation de sommeil pour les porteurs de l'allèle ancestral G (Val), plus particulièrement prononcée chez les homozygotes G/G (Val/Val) (Satterfield et al., 2018). Aussi en 2021, Erblang et al. ont montré que les sujets porteurs du génotype G/G (Val/Val) présentaient des taux d'erreurs par commission au Go-noGo plus élevés suite à 26 heures de privation de sommeil (Figure 32). Cependant toutes les études n'observent pas d'effet du polymorphisme de *COMT* sur le PVT ou la somnolence subjective (Goel et al., 2011).



**Figure 32.** Taux d'erreurs moyens par commission au Go-noGo sur des intervalles de 6 heures selon le SNP rs4680\_ *COMT*, pendant 32 heures d'éveil prolongé.

Les taux d'erreurs moyens par commission au Go-noGo sur les mêmes intervalles sont indiqués en référence concernant les tertiles les plus tolérants, intermédiaires et vulnérables de l'échantillon quel que soit le génotype ; \*  $p < 0,05$  par rapport au génotype ancestral G/G (courbe bleue) (adaptée de Erblang et al., 2021).

## 9.3 COMBINAISON DES CONTRAINTES

Cette partie de la thèse a fait l'objet de la publication d'une revue narrative de la littérature (Fabries et al., 2022) (Annexe I).

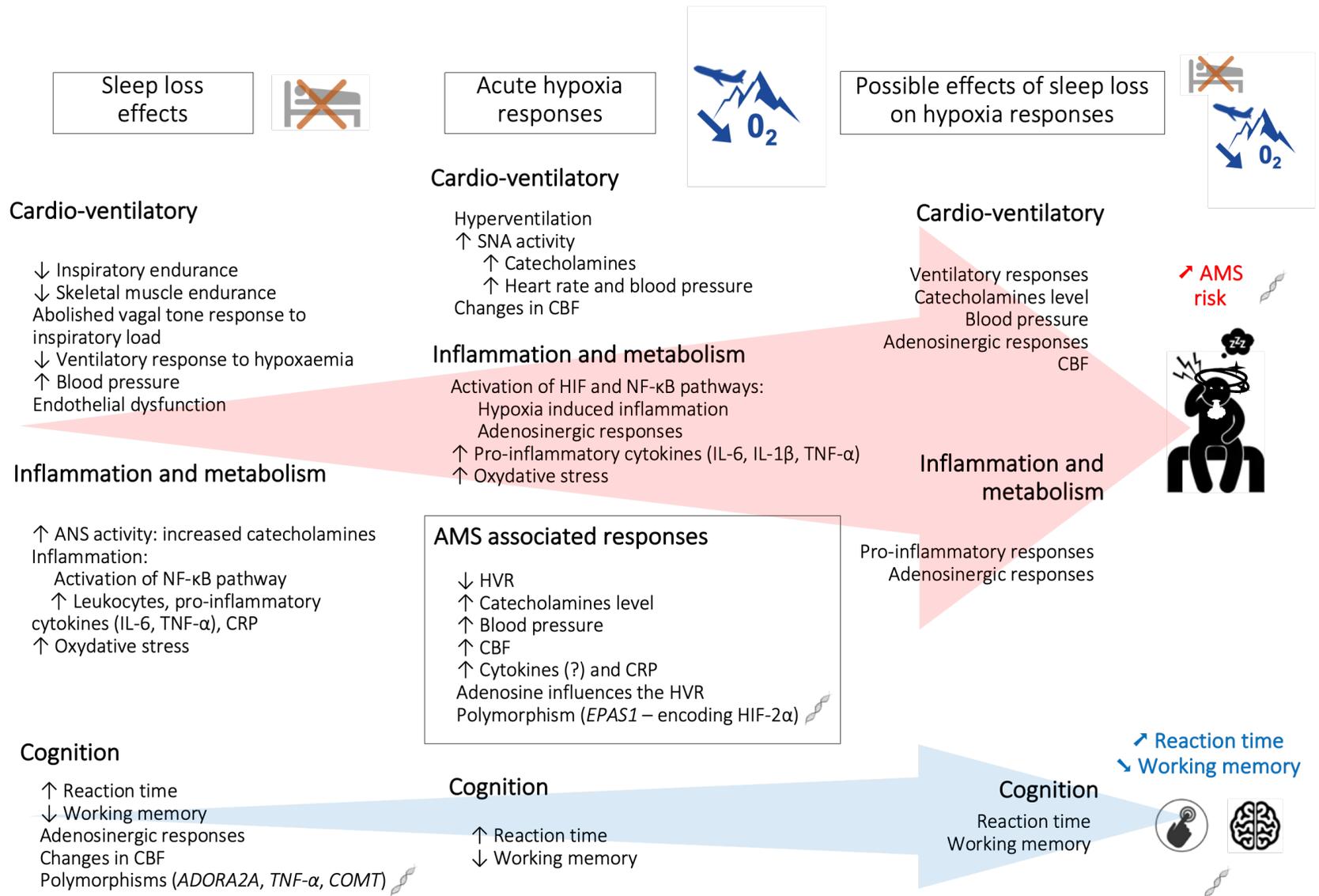
Nous formulons l'hypothèse que la restriction de sommeil a un impact sur les réponses à l'hypoxie chez le sujet sain, en particulier sur les réponses cognitives (dégradation des performances) et les réponses physiologiques (majoration du risque de survenue d'intolérance à l'altitude (MAM)).

L'originalité de cette approche, qui a guidé notre second projet de recherche, repose sur le fait que la restriction de sommeil ait lieu avant l'exposition à l'hypoxie. Dans la littérature, les travaux s'intéressent plutôt aux effets de l'hypoxie sur le sommeil.

### 9.3.1 Revue narrative de la littérature

Les différents points d'interférence entre manque de sommeil et réponses à l'hypoxie mis en évidence dans la première partie de ce document permettent de construire des hypothèses sur l'altération de la tolérance physiologique (risque de MAM) et la dégradation des performances cognitives, lorsque ces deux contraintes sont combinées (Figure 33).

En ce sens, Figueiredo et al. (2012) ont démontré, chez des sujets non acclimatés exposés à 3000 mètres ou 4050 mètres pendant 20 heures dans une chambre hypobare, l'impact négatif des symptômes du MAM sur l'humeur, et l'impact négatif d'un sommeil de mauvaise qualité sur la cognition.



**Figure 33.** Représentation schématique des effets du manque de sommeil et de l'hypoxie sur la tolérance à l'altitude (*acute mountain sickness* (AMS) et cognition). *ADORA2A*, gène codant le récepteur de l'adénosine A2A ; ANS, système nerveux autonome ; CBF, débit sanguin cérébral ; *COMT*, gène codant la catéchol-O-méthyltransférase ; CRP, protéine C-réactive ; *EPAS1*, gène codant la protéine 1 contenant le domaine PAS endothélial ; HIF-2α, facteur 2α induit par l'hypoxie ; HVR, réponse ventilatoire hypoxique ; IL-6, interleukine-6; IL-1β, interleukine-1β; NF-κB, Facteur nucléaire-kappa B ; O<sub>2</sub>, oxygène ; TNF-α, facteur de nécrose tumorale alpha ; *TNF-α*, gène codant TNF-α (Fabries et al., 2022).

### 9.3.1.1 Réponses respiratoires

L'étude récente de Rault et al. (2020) a mis en évidence que le déficit d'endurance inspiratoire lié à la restriction de sommeil était associé à une réduction progressive de la contribution corticale au débit ventilatoire, tandis que la fonction contractile du diaphragme n'était pas affectée.

Ainsi, chez le sujet sain, la restriction de sommeil pourrait avoir un impact négatif sur les réponses physiologiques à l'hypoxie environnementale (avec, par exemple, une diminution de la réponse ventilatoire physiologique).

En 2007, il a été montré que la force musculaire respiratoire (évaluée par la pression inspiratoire maximale) est transitoirement réduite lors de l'ascension progressive de quatre jours à 4559 mètres dans les Alpes italiennes, les valeurs restant toujours dans une plage acceptable pour éviter une véritable fatigue musculaire, sans avoir rapporté de MAM sévère (Fasano et al., 2007).

La réponse ventilatoire à l'hypoxie semblant liée au système adénoenergique, il est possible que ce système, voire son déterminisme génétique, ait un impact sur les adaptations ventilatoires lors de la combinaison de facteurs de stress, privation de sommeil et exposition à l'hypoxie. Le manque de sommeil avant l'ascension pourrait ainsi avoir un effet délétère supplémentaire sur la réponse ventilatoire aiguë et soutenue à l'hypoxie, et pourrait augmenter le risque de MAM.

### 9.3.1.2 Réponses cardiovasculaires

Un sommeil insuffisant pourrait perturber les réponses cardiovasculaires à l'hypoxie environnementale chez les humains en bonne santé. Chez le rat, il a été constaté que l'exposition subchronique et chronique à l'hypoxie intermittente combinée à la privation de sommeil modifiait les paramètres biochimiques sanguins par rapport au risque cardiovasculaire de manière distincte (Perry et al., 2007). De plus, une étude récente a démontré que la combinaison d'un travail en quart et d'une hypoxie hypobare chronique intermittente liée à la haute altitude (comme par exemple pour les mineurs entre 2600 et 3600 mètres d'altitude, avec des jours de repos à moins de 800 mètres) induisait un risque cardiovasculaire plus élevé par rapport aux travailleurs exposés uniquement au travail posté en quart (Pizarro-Montaner et al., 2020). Enfin, une augmentation de la fréquence cardiaque induite par la restriction de sommeil pourrait être potentialisée par une exposition à l'hypoxie, qui pourrait être due à une diminution de la réponse adaptative du tonus vagal (Westphal et al., 2021).

Ces observations suggèrent que la restriction de sommeil associée à l'exposition à l'hypoxie peut augmenter le risque cardiovasculaire et la survenue d'événements cardiovasculaires, déjà favorisés par la diminution de la  $PO_2$  tissulaire.

### 9.3.1.3 Réponses inflammatoires et métaboliques

La restriction de sommeil, telle qu'induite expérimentalement ou dans le contexte d'un sommeil court habituel, s'est avérée augmenter les marqueurs pro-inflammatoires systémiques et tissulaires dans le cerveau (cytokines, chimiokines et protéines de la phase aiguë telles que la CRP). Le système nerveux sympathique (SNS) et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA, de l'anglais *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) sont les principaux systèmes effecteurs qui relient les troubles du sommeil et l'immunité. La restriction de sommeil est associée à l'activation du SNS et à la libération de noradrénaline et d'adrénaline dans la circulation systémique, mais la stimulation de l'HPA peut être altérée dans une certaine mesure. Ces altérations du SNS et de l'HPA associées aux espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à l'adénosine déclenchent, avec la restriction de sommeil, une activation inflammatoire des cellules immunitaires situées dans le cerveau et les tissus périphériques via le recrutement de régulateurs transcriptionnels de l'expression des gènes pro-inflammatoires, principalement NF- $\kappa$ B (Irwin et al., 2019), mais également une présentation antigénique altérée (cellules dendritiques réduites, schéma d'activation des cytokines, etc.), une réponse Th1 réduite, une réponse Th2 plus élevée et une production réduite d'anticorps (revu par Besedovsky et al., 2012 et Irwin, 2019). Ceci pourrait augmenter la survenue d'une infection respiratoire déjà favorisée par l'hyperventilation et l'air sec lors d'une exposition à l'altitude.

Il est connu que l'hypoxie induit également des réponses inflammatoires et la libération de cytokines (Wang et al., 2018 ; Lundeberg et al., 2018 ; Kammerer et al., 2020). Il existe une synergie entre les facteurs de transcription NF- $\kappa$ B et HIF impliqués dans l'inflammation et l'hypoxie (Bandarra et al., 2015).

Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un dérèglement immunitaire antérieur dû à la restriction de sommeil sera préjudiciable en cas d'exposition à haute altitude avec risque de survenue d'un MAM, lui-même associé à une inflammation (Wang et al., 2018).

### 9.3.1.4 Réponses cognitives

Les troubles cognitifs, en particulier l'augmentation du temps de réaction, peuvent être induits à la fois par la restriction de sommeil et l'exposition à l'hypoxie aiguë ou chronique, et potentiellement exacerbés si ces stress sont combinés, partageant éventuellement des mécanismes communs, notamment l'adénosine cérébrale, l'inflammation, le stress oxydatif et l'activation de la voie HIF et NF- $\kappa$ B, ainsi que des variations du débit sanguin cérébral. En effet, en 1986, il a été décrit qu'il y avait une interaction significative entre la privation de sommeil et l'altitude (3810 mètres simulés par des mélanges gazeux) qui était renforcée par l'augmentation de la charge de travail lors d'une tâche de performance

complexe (Mertens et al., 1986) : lorsque les sujets étaient privés de sommeil (une nuit), les performances étaient significativement inférieures et une plus grande diminution des performances se produisait en altitude.

## 10 HYPOTHESES ET OBJECTIFS

---

Les réponses physiologiques d'une exposition à une hypoxie aiguë environnementale sont maintenant bien connues mais variables selon les individus. Cette variabilité individuelle mérite d'être étudiée au regard de facteurs génétiques chez les habitants de plaine, non adaptés à la vie en haute altitude. Mieux comprendre la variabilité de la réponse individuelle au stimulus hypoxique apparaît comme un élément déterminant pour la préservation de l'état de santé et la performance opérationnelle des individus exposés à cet environnement (touristes, *trekkeurs*, militaires (personnel navigant, parachutistes, et fantassins des troupes de montagne), etc.).

Par ailleurs, les effets de l'hypoxie ont toujours été considérés isolément chez l'Homme. Or, en contexte touristique, professionnel ou opérationnel, l'exposition à l'altitude est souvent associée à une situation préalable de perturbation du sommeil (*jet-lag*, missions de nuit, mauvaises conditions de sommeil, etc.). La combinaison de ce facteur extrinsèque pourrait favoriser la survenue d'incapacités (en majorant la dégradation des performances cognitives à l'hypoxie), ou encore perturber les réponses physiologiques et biologiques en favorisant la survenue d'intolérances et de pathologies de haute altitude.

Ainsi, l'objectif principal de ce travail de thèse est d'identifier des facteurs intrinsèques de vulnérabilité et/ou de tolérance d'une exposition aiguë à l'hypoxie, et d'étudier les effets d'une restriction de sommeil sur les réponses à l'hypoxie aiguë chez l'Homme.

- Les facteurs intrinsèques inhérent à la vulnérabilité individuelle seront étudiés au regard de polymorphismes génétiques d'intérêts ;
- L'impact d'une dette de sommeil sur les réponses à l'hypoxie aiguë sera également exploré chez l'Homme, en particulier les réponses cognitives, physiologiques et biologiques à une altitude simulée de 3500 mètres (au niveau du seuil des troubles).

## 11 TRAVAIL EXPERIMENTAL

---

Dans le cadre de ce travail de thèse, deux recherches impliquant la personne humaine ont été réalisées. Le promoteur était la Direction centrale du Service de santé des armées.

### Étude n°1 :

Sensibilité individuelle à l'hypoxie et polymorphismes génétiques  
« GENERICH »

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la relation entre les polymorphismes rs4786504\_ *HMOX2* et rs4680\_ *COMT*, et les réponses au test d'effort en hypoxie développé et validé par le Professeur Richalet. L'objectif secondaire était d'évaluer la relation entre le sommeil et les profils de tolérance à ce test d'effort en hypoxie.

### Étude n°2 :

Effet d'une restriction aiguë de sommeil sur les réponses à l'hypoxie  
« HYPSON »

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une restriction aiguë de sommeil sur les réponses cognitives, physiologiques et biologiques à l'hypoxie aiguë.

## 11.1 ÉTUDE 1 « GENERICH »

Dans les populations des plaines, la vulnérabilité, ou sensibilité individuelle à l'hypoxie d'altitude est largement méconnue et mérite d'être explorée.

Dans les années 1980, un test permettant de prédire la susceptibilité à développer une pathologie de haute altitude a été mis au point par le professeur Richalet sur une cohorte de plus de 1000 patients (Richalet et al., 2012). Ce test d'effort en hypoxie, qui reproduit en laboratoire un effort de randonnée au sommet du Mont-Blanc, est utilisé en consultation de médecine de montagne comme référence pour évaluer la susceptibilité à développer une grave pathologie de haute altitude. Ce test, qui mesure la réponse ventilatoire à l'hypoxie normobare poïkilocapnique, permet d'évaluer la chémosensibilité individuelle à l'hypoxie et prédire la réponse cardio-ventilatoire et la désaturation artérielle en oxygène au cours d'une hypoxie.

### 11.1.1 Hypothèses et objectifs

A notre connaissance, aucune étude n'a examiné l'éventuelle implication des gènes codants *HMOX2* ou *COMT* dans les réponses physiologiques à l'hypoxie aiguë, qui impliquent la chémosensibilité et une activation du système nerveux autonome. De même, aucune étude n'a porté sur la relation entre le sommeil sur la tolérance à l'altitude, alors que sommeil et tolérance à l'hypoxie ont des mécanismes physiologiques (régulation de la ventilation) et des conséquences pathologiques intriquées (MAM).

L'objectif de la première partie de cette étude était d'analyser l'association entre le polymorphisme mononucléotidique rs4786504\_ *HMOX2* et la chémosensibilité évaluée par les réponses ventilatoires au test d'effort en hypoxie dans une population européenne de sujets vivant au niveau de la mer.

Nous nous sommes ensuite intéressés au polymorphisme mononucléotidique rs4680\_ *COMT*, qui influence l'activité enzymatique de la COMT, une enzyme dégradant les catécholamines. Certes, *COMT* n'est pas considéré comme un gène candidat de premier plan (par rapport aux gènes régulés par le facteur induit par l'hypoxie (HIF) qui orchestrent la réponse transcriptionnelle à l'hypoxie). Nous l'avons testé secondairement en relation avec l'activation du système nerveux autonome (SNA) et son influence sur l'augmentation de la libération de catécholamines et l'augmentation de la fréquence cardiaque après détection de la diminution en O<sub>2</sub> par les cellules glomiques des corps carotidiens.

L'objectif de la seconde partie était de mettre en évidence une association entre les réponses au test d'effort en hypoxie et la durée et l'architecture du sommeil des participants la nuit précédant et la nuit suivant le test. Nous avons émis l'hypothèse qu'il pourrait exister un *pattern* prédictif de la réponse au test d'effort en hypoxie dans le sommeil.

### 11.1.2 Matériels et méthodes

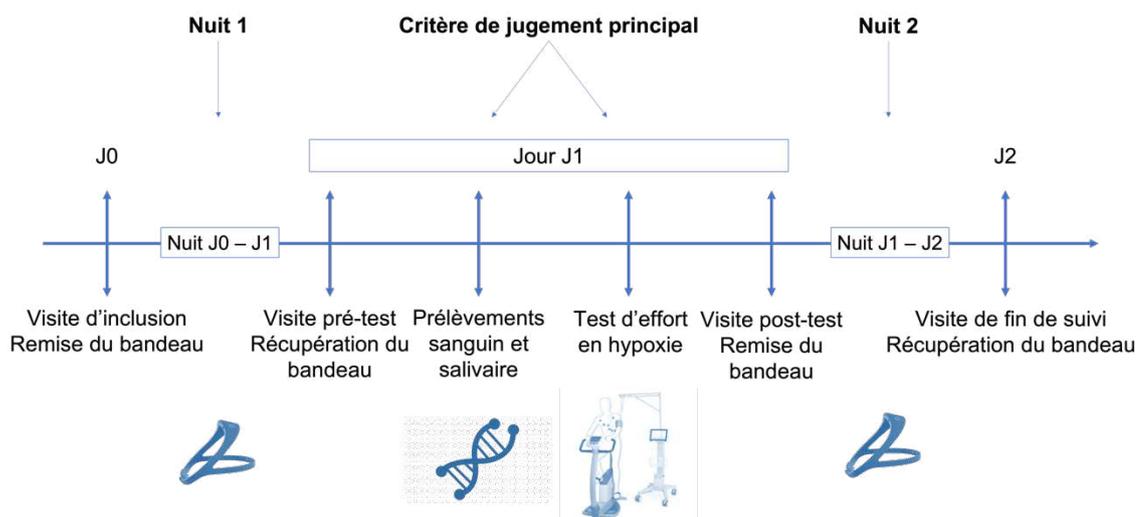
#### 11.1.2.1 Type d'essai

Il s'agissait d'une étude multicentrique (menée à l'IRBA et au Centre principal d'expertise médicale du personnel navigant (CPEMPN)), prospective, qui entrait dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine de type interventionnelle à risques et contraintes minimales (RIPH2). L'étude comportait des prélèvements sanguins et salivaires, et la réalisation d'un test d'effort avec utilisation de dispositifs médicaux conformes à des conditions d'utilisations courantes.

Après une première analyse de notre protocole par le comité de protection des personnes Sud Méditerranée III en juillet 2019, nous avons obtenu un avis favorable en novembre 2019 (Annexe III). La période d'inclusion s'est déroulée d'octobre 2020 à avril 2022.

#### 11.1.2.2 Schéma d'étude

L'étude comportait un seul groupe de sujets volontaires sains qui a réalisé la séquence suivante (Figure 34) :



**Figure 34.** Schéma d'étude de l'expérimentation « GENERICH ».

- Jour J0 : visite médicale d'inclusion ;
- Nuit du jour J0 au jour J1 : enregistrement ambulatoire du sommeil à domicile (Nuit 1) ;
- Jour J1 :
  - visite médicale pré-test ;
  - réalisation du test d'effort en hypoxie, prélèvement sanguin (2 tubes de 5 mL) et recueil de cellules de l'épithélium buccal ;
  - visite médicale post-test ;
- Nuit de jour J1 au jour J2 : enregistrement ambulatoire du sommeil à domicile (Nuit 2) ;
- Jour J2 : visite de fin de suivi.

Toutes les procédures ont été menées conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux protocoles institutionnels.

### *11.1.2.3 Sujets*

Le recrutement des volontaires militaires ou civils a été réalisé par les investigateurs et expérimentateurs participant à l'étude. Les sujets ont été recrutés par appel à volontaires par voie d'annonce et par affichage au sein de l'IRBA et du CPMPN, mais également dans les Universités de l'Essonne, les structures militaires et les structures des sapeurs- pompiers de la région parisienne.

Les sujets inclus dans l'étude étaient de sexe masculin ou féminin (hors phase lutéale, la réponse ventilatoire est en effet modifiée au cours du cycle menstruel (Richalet et al., 2020)) ; âgés de 18 à 45 ans, indemnes de toute pathologie ou de toute prise en charge médicamenteuse « participant sain » (déterminé lors de la visite médicale d'inclusion avec examen médical) ; affiliés ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale ; ayant préalablement à l'étude donné par écrit leur consentement après avoir été informés des modalités et des objectifs de l'analyse génétique réalisée.

N'ont pas été inclus dans l'étude, les sujets de sexe féminin en phase lutéale ; présentant un IMC > 30 (majoration du risque d'hypoventilation) ; présentant une pathologie médicale active (cardiologique, rénale, hépatique, cutanée, neurologique, etc.), un antécédent de pathologie active inférieure à 3 mois, ou prise médicamenteuse (hors contraceptifs oraux) ou une anomalie lors de l'examen médical ; ayant effectué un séjour en haute altitude (> 3500 mètres) durant les 3 derniers mois, en raison d'une possible pré-acclimatation ; déclarant une contre-indication absolue ou relative à un séjour en haute altitude ; ayant une contre-indication médicale à la pratique d'activités sportives ; ayant une allergie cutanée à l'éthanol modifié ou à la capsaïcine ; portant un pacemaker ou implants ferromagnétiques ; présentant un mauvais capital veineux ; présentant un trouble du sommeil constaté

par questionnaire (questionnaire d'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh avec un score > 5) ; ne bénéficiant pas d'un régime d'assurance maladie ; présentant une altération médicalement établie de ses fonctions cognitives ou incapables majeurs (sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de la justice) ; en arrêt maladie ; refusant de réaliser le test génétique de détermination des polymorphismes.

Tous les participants volontaires ont fourni un consentement éclairé écrit avant leur participation. La participation était indemnisée.

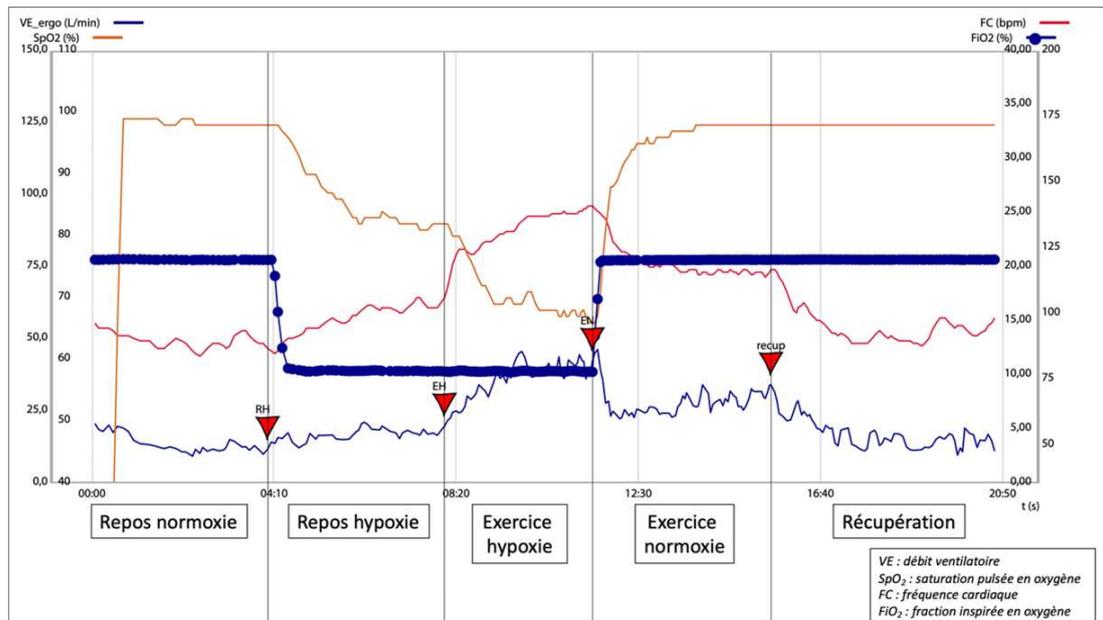
#### *11.1.2.4 Critères d'évaluation*

Les critères d'évaluation étaient :

- Les fréquences de répartition T/T, C/T et C/C du polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* parmi les réponses physiologiques des participants au test d'effort mis au point par le professeur Richalet ;
- Les fréquences de répartition G/G, G/A et A/A du polymorphisme rs4680\_ *COMT* parmi les réponses physiologiques des participants au test d'effort en hypoxie ;
- Les interactions des polymorphismes rs4786504\_ *HMOX2* et rs4680\_ *COMT* selon les réponses des participants au test d'effort en hypoxie ;
- Les modifications de la durée de sommeil total (quantité) et de la répartition du sommeil dans les différents stades (architecture de sommeil) de la nuit précédant et suivant le test selon les réponses au test d'effort en hypoxie.

#### *11.1.2.5 Test d'effort en hypoxie*

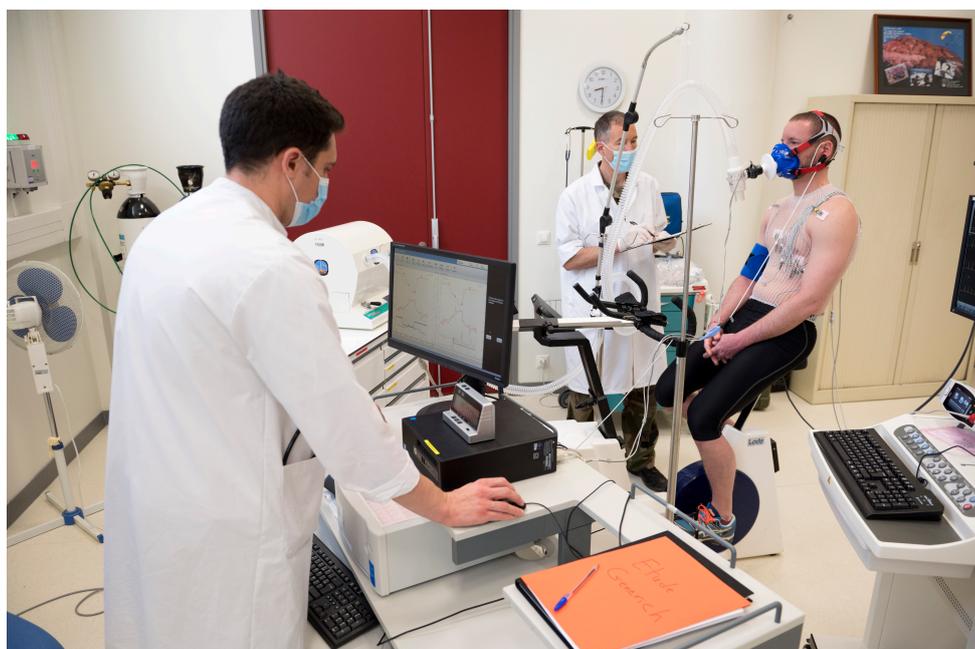
La réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'effort était le critère de jugement principal de la première partie de l'étude. Elle a été évaluée grâce au test développé et validé par le professeur Richalet (2012) et largement utilisé dans les centres européens de consultation en médecine de montagne (Richalet et al., 2021). Il permet de tester les chémorécepteurs périphériques au stress hypoxique aigu et donc d'explorer la chémosensibilité périphérique. Au cours de ce test (Richalet et al., 2021), les sujets ont été exposés aux quatre premières phases successives de 4 minutes de 1) repos en normoxie, 2) repos en hypoxie normobare au masque ( $F_{I}O_2 = 0,115$  correspondant à une altitude simulée d'environ 4800 mètres), 3) exercice sous-maximal en hypoxie (environ 30 % de la puissance aérobie maximale, ce qui équivaut à 40 à 50 % de la fréquence cardiaque (FC) de réserve, en se basant sur la valeur maximale théorique de la FC) et 4) exercice en normoxie à la même intensité (Figure 35). Dans notre protocole, nous n'avons pas réalisé la 5<sup>ème</sup> phase en normoxie.



**Figure 35.** Test d'effort en hypoxie,

Évolution du débit ventilatoire ( $\dot{V}E$ , courbe bleue), de la fréquence cardiaque (FC, courbe rouge) et de la saturation pulsée en oxygène ( $SpO_2$ , courbe orange), de la fraction inspirée en oxygène ( $F_{I}O_2$ , courbe et points bleus) au cours des 4 phases du test (Marchandot et Fabries, 2021).

La température de la pièce a été maintenue à 22°C. L'hypoxie normobare a été obtenue au masque en utilisant un mélange gazeux avec ajout d'azote médical (Altitrainer, SMTEC®). Des filtres antibactériens pour spiromètres ont été utilisés pour tous les sujets. Le test a été réalisé sur un cycloergomètre à freinage électrique (Excalibur, Lode®) (Figure 36).



**Figure 36.** Réalisation du test d'effort en hypoxie au laboratoire d'exercice de l'IRBA (© Deslais, Didier).

Le débit ventilatoire ( $\dot{V}E$ , en L.min<sup>-1</sup>), la FC (en battements par minute (bpm)) et la saturation artérielle en oxygène (SpO<sub>2</sub>) (%) ont été mesurées avec un chariot métabolique (CPET Quark, Cosmed ® équipé d'un capteur de SpO<sub>2</sub> Nonin ® qui était positionné au niveau du lobe de l'oreille, préalablement vasodilaté (Dolpic, PharmUp ®)). Les pressions artérielles systolique et diastolique (SBP-DBP, de l'anglais *systolic* et *diastolic blood pressure*) ont été mesurées à chaque phase (Tango M2, SunTech ®). L'électrocardiogramme a été surveillé pendant le test d'effort (Case, GE healthcare ®). Un second capteur de SpO<sub>2</sub> assurait une double surveillance de cette variable physiologique (Radical-7, Masimo®). Les 2 oxymètres de pouls utilisés répondent à la norme ISO 80601-2-61 qui porte sur les exigences particulières pour la sécurité de base et les performances essentielles pour les oxymètres de pouls électromédicaux.

Les réponses ventilatoire et cardiaque à l'hypoxie (respectivement HVR et HCR, de l'anglais *hypoxic ventilatory and cardiac response*) et la désaturation (DSaO<sub>2</sub>) ont été calculées, respectivement à l'effort (e) et au repos (r), en utilisant les valeurs moyennes du  $\dot{V}E$ , de la FC et SaO<sub>2</sub> mesurées lors des plateaux de la dernière minute des différentes phases :

$$\text{Exercise HVR} = \Delta\dot{V}E_e / DSaO_{2e} / \text{Body weight} * 100 \text{ (L.min}^{-1}\text{.kg}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Resting HVR} = \Delta\dot{V}E_r / DSaO_{2r} / \text{Body weight} * 100 \text{ (L.min}^{-1}\text{.kg}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Exercise HCR} = \Delta HR_e / DSaO_{2e} \text{ (min}^{-1}\text{.}\%^{-1}\text{)}$$

$$\text{Resting HCR} = \Delta HR_r / DSaO_{2r} \text{ (min}^{-1}\text{.}\%^{-1}\text{)}$$

$$DSaO_2 \text{ at exercise} = \Delta SaO_{2e} \text{ (\%)}$$

$$DSaO_2 \text{ at rest} = \Delta SaO_{2r} \text{ (\%)}$$

Parmi ces critères, la réponse ventilatoire à l'exercice hypoxique (exercice HVR ou HVR<sub>e</sub>) s'est révélée être le meilleur prédicteur indépendant d'une mauvaise tolérance à la haute altitude avec un seuil fixé < 0,78 L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (Richalet et al., 2018).

Ces critères calculés permettent d'établir un score clinicophysiological pour la détection des sujets susceptibles de développer une forme grave de pathologie liée à la haute altitude. Il faut pour cela y ajouter des données relatives au séjour à venir (ascension rapide et situation géographique) et des caractéristiques des sujets (antécédents de pathologie grave de haute altitude, âge, sexe féminin, entraînement physique régulier en endurance, antécédents de migraine). Le seuil de positivité du score est modulé selon la notion de séjours antérieurs en haute altitude (Figure 37).

	Avec séjours documentés précédents en haute altitude	Sans séjours documentés précédents en haute altitude
Antécédents de SHAI	2,5	
Montée rapide prévue (> 400 m/nuit)	2	2
Antécédents de migraine vraie	1,5	
Localisation géographique (Ladakh, Aconcagua, Mt Blanc)	1	0,5
Entraînement régulier en endurance	0,5	1
Âge < 46 ans	0,5	
Sexe féminin		0,5
RVH <sub>e</sub> < 0,68 L/min/kg	3	3
0,68 ≤ RVH <sub>e</sub> < 0,95 L/min/kg	1	1
RCH <sub>e</sub> < 0,72 b/min/%	1	
RCH <sub>e</sub> < 0,95 b/min/%		1
ΔSa <sub>e</sub> ≥ 24 %		2
24 % > ΔSa <sub>e</sub> ≥ 19 %		1
Valeur seuil du score correspondant à un risque élevé	5	5,5

SHAI : « severe high altitude illnesses » : MAM sévère ou OPHA ou OCHA ; RVH<sub>e</sub> : réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'exercice ; RCH<sub>e</sub> : réponse cardiaque à l'hypoxie à l'exercice ; ΔSa<sub>e</sub> : désaturation à l'exercice en hypoxie.

**Figure 37.** Score de prédiction de la susceptibilité à la pathologie grave de haute altitude (Richalet et al., 2015).

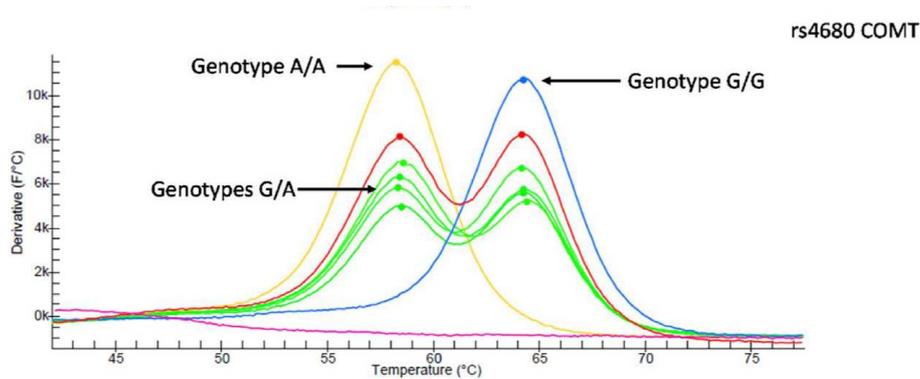
#### 11.1.2.6 Biologie et génotypage

Un total de 10 ml de sang a été prélevé au niveau de la veine antécubitale et stocké dans notre laboratoire pour analyse.

Un système automatisé (XN-L, Sysmex ®) a été utilisé pour déterminer la concentration plasmatique d'hémoglobine (Hb) (g/dL) et le taux d'hématocrite (%).

Les déterminations des polymorphismes rs4786504\_ *HMOX2* et rs4680\_ *COMT* ont été effectuées à l'IRBA en utilisant la technologie *Loop-mediated isothermal amplification – Melting Curve* (LAMP-MC). Elle consiste en une lyse de cellules de sang total suivie de l'amplification de la séquence cible à une température constante autour de 65°C en utilisant simultanément trois jeux d'amorces, une polymérase à forte activité de déplacement de brin en plus d'une activité de réplication et une sonde spécifique de la mutation d'intérêt couplée à un fluorophore (Drogou et al., 2020). La détection des génotypes mutants homozygotes ancestraux, hétérozygotes et homozygotes mutés est réalisée par analyse de la courbe de fusion après amplification (Figure 38). Les tests LAMP-MC ont été réalisés en utilisant les kits à façon *HMOX2* et *COMT* (LaCAR ® MDX, Liège, Belgique). Un contrôle positif et un contrôle négatif ont été fournis. Les échantillons, les contrôles et les réactifs ont été décongelés à température ambiante et les réactions ont été préparées avec 5 µL de sang ou de contrôle, dans 1 mL de tampon de lyse. Après 10 min d'incubation à température ambiante, 5 µL de l'échantillon lysé ou du contrôle ont été ajoutés à 20 µL de tampon de réaction par puits. Chaque *single nucleotid polymorphism* (SNP) a été détecté grâce à l'utilisation d'un tampon de réaction, contenant tous les réactifs spécifiques à son amplification et à sa détection. Une barrette de 8 puits, contenant 6 échantillons inconnus et 2 témoins, a été brièvement centrifugée puis placée dans l'analyseur (LC-Genie IIITM v3.17). Après l'étape d'amplification de 40 min à 65°C, le mélange a été refroidi à 35 °C pour permettre l'hybridation de la sonde marquée au fluorophore. Ensuite, des courbes de fusion ont été générées dans la page de

température de 35 à 80 °C avec une vitesse de rampe de 0,2 °C/s. L'augmentation de la température induit la séparation du fluorophore de son désactivateur (*quencheur*) et la génération d'un signal de fluorescence. Selon la conception de chaque sonde SNP, la présence ou l'absence de mutation diminue la température de déshybridation de la sonde.



**Figure 38.** Courbes de fusion LAMP des échantillons de sang pour le SNP rs4680\_COMT.

Les signaux des sujets homozygotes sont représentés par des lignes jaunes (A/A ou Met/Met) et bleues (G/G ou Val/Val), les signaux des sujets hétérozygotes (G/A ou Met/Val) sont représentés par des lignes vertes. Les lignes rouge et rose correspondent respectivement aux contrôles positif et négatif (adaptée de Drogou et al., 2021).

#### 11.1.2.7 Enregistrement ambulatoire du sommeil

Plusieurs outils ont été utilisés pour l'enregistrement des données sommeil, critère de jugement de la seconde partie de cette étude :

##### - Agenda de sommeil

Il était renseigné par le sujet pour la nuit précédant et la nuit suivant la réalisation du test. Il a été récupéré lors de la visite de fin de suivi.

##### - Bandeau connecté à électrodes sèches

Un composant essentiel de l'étude précise du sommeil est l'enregistrement en continu de l'activité électrique cérébrale (EEG). Des dispositifs innovants développés ces dernières années permettent ce *monitoring* à domicile. Le bandeau Dreem® en fait partie. Il se présente sous la forme d'un bandeau qui se positionne sur la tête avec lequel le sujet s'équipe en se couchant (Figure 39).



**Figure 39.** Sujet équipé avec le bandeau Dreem ® ([www.dreem.com](http://www.dreem.com)).

Il est composé d'électrodes sèches qui s'appliquent sur le front et le cuir chevelu et permettent un enregistrement EEG tout au long de la nuit. Il comporte également un accéléromètre (Figure 40).



**Figure 40.** Composants du bandeau Dreem ® ([www.dreem.com](http://www.dreem.com)).

Ce dispositif a été validé pour l'étude du sommeil (Arnal et al., 2020). Les chercheurs ont ainsi la possibilité de récupérer les données brutes acquises sur un serveur sécurisé dédié à l'IRBA. Elles sont traitées par un algorithme qui a été validé en laboratoire (Arnal et al., 2020) et permet l'obtention d'un hypnogramme. Les paramètres enregistrés sont présentés dans la Figure 41.

<b>Sleep Architecture Parameters</b>	<b>Definition</b>
Total Recording time (min)	Total time from lights out to lights on
Total sleep time (TST) (min)	Time spent in different stages of sleep
Sleep latency (min)	Time from start of recording, “lights out”, to the start of first epoch of sleep.
REM latency (min)	Time from first epoch of sleep to first epoch of stage REM
Wake after sleep onset (WASO)	Stage wake recorded after sleep onset until end of recording, “lights on.”
Arousal Index	Total number of arousals × 60/TST (min)
Sleep efficiency (%)	TST × 100/Total recording time

<b>Stage</b>	<b>Percentage</b>
Wakefulness in sleep	5% of the night
Stage N1	2%–5% of sleep
Stage N2	45%–55% of sleep
Stage N3	5%–15% of sleep
Stage R (4–6 episodes)	20%–25% of sleep

**Figure 41.** Paramètres enregistrés avec le bandeau Dreem ®.

#### 11.1.2.8 Analyses statistiques

Le logiciel statistique Jamovi ® (version 1.6.23.0) a été utilisé pour les analyses statistiques. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

##### 11.1.2.8.1 Partie 1 : Réponses physiologiques, variables biologiques et polymorphismes génétiques

À des fins descriptives, nous avons calculé les fréquences génotypiques pour chaque polymorphisme individuellement.

Pour tester les associations génotype-phénotype, nous avons considéré les résultats physiologiques mesurés et calculés (au repos et pendant l'exercice, en normoxie et en hypoxie) et les résultats biologiques (hémoglobine et hématoците). Pour l'association avec *HMOX2* (deux modalités, génotypes T/T – C/T vs. C/C), nous avons utilisé le test t de Student ( $n > 30$ ) ou le test t de Welch (selon l'homogénéité de la variance évaluée par le test de Levene). Pour l'association avec *COMT* (trois modalités, génotypes G/G vs. G/A vs. A/A), nous avons préalablement vérifié l'hypothèse de normalité à l'aide d'un

test de Shapiro-Wilk, et nous avons utilisé une ANOVA à un facteur suivi d'un test post-hoc de Tukey pour identifier les différences entre les génotypes. De plus, les caractéristiques cliniques, les niveaux d'entraînement en endurance et les paramètres hémodynamiques sont présentés pour mettre en évidence l'homogénéité de l'échantillon d'étude.

Nous avons effectué une analyse du chi-2 et calculé les rapports de cotes avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95) pour tester la relation entre le polymorphisme *HMOX2* et les phénotypes physiologiques en tenant compte des seuils validés de l'HVR à l'exercice, de l'HCR à l'exercice, de DSaO<sub>2</sub> à l'exercice et la valeur du score de Richalet.

Pour tester l'association entre le score de Richalet calculé et les paramètres hématologiques, nous avons utilisé le test t de Student ( $n < 30$ ) après avoir testé la normalité de leur distribution (test de Shapiro-Wilk) ou le test t de Welch selon l'homogénéité de variance (évaluée par le test de Levene). Les caractéristiques cliniques ont également été testées pour mettre en évidence l'homogénéité des deux sous-groupes selon le score de Richalet.

Afin d'évaluer l'association entre les polymorphismes *HMOX2* et *COMT* sur les paramètres calculés HVR, HCR et DSaO<sub>2</sub> au repos et pendant l'exercice, nous avons utilisé une ANOVA à deux facteurs (niveaux fixes *HMOX2* et *COMT*).

Le nombre de sujets porteurs du génotype T/T étant faible ( $n = 9$ ), nous avons analysé les porteurs homozygotes mutés C/C du polymorphisme *HMOX2* versus les porteurs de l'allèle 5 (T/T et C/T groupés).

#### 11.1.2.8.2 Partie 2 : Sommeil et réponses physiologiques

Dans un premier temps, les variables ont été étudiées une à une, et la normalité des variables quantitatives a été recherchée par le test de Shapiro-Wilk.

Dans un second temps, les variables appariées et indépendantes ont été comparées deux à deux grâce au test t de Student. Lorsque les conditions d'application n'étaient pas réunies, des tests non paramétriques ont été utilisés (Wilcoxon Whitney, Welch's).

Dans un troisième temps, une analyse multivariée par corrélation de Pearson a été réalisée pour les variables quantitatives.

Enfin, pour une variable binaire à expliquer, nous avons réalisé une analyse par régression logistique. Pour l'analyse du pourcentage de variation des variables continues des données sommeil, ces variables ont été exprimées en pourcentage de variation par rapport à la valeur témoin Nuit 1 comme suit :

$$\text{Normalized value} = \frac{\text{value Night 2} - \text{value Night 1}}{\text{value Nuit 1}} \times 100$$

### 11.1.3 Partie 1 « vulnérabilité individuelle » : Résultats et discussion

Cette partie de la thèse a fait l'objet de la publication d'un article original (Fabries et al., 2022) (Annexe II).

#### 11.1.3.1 Résultats concernant les réponses physiologiques, les variables biologiques et les polymorphismes génétiques

##### 11.1.3.1.1 Association entre rs4786504\_HMOX2 et les réponses physiologiques lors du test d'effort hypoxique

La fréquence allélique pour le polymorphisme mononucléotidique rs4786504\_HMOX2 est donnée dans le Tableau 1. La prévalence génotypique de ce SNP est similaire aux données du projet « 1000 Genomes - référence GRCh38 » pour la population européenne (<http://www.international-genome.org>, dernier accès le 15/04/2022).

Genetic polymorphisms (chromosome:location)	Genotypes	n (%, [IC 95])	1000 Genomes - European (%)	Age (Years)	Male (%)
rs4786504_HMOX2 (16:4537693)	T/T (ancestral) - C/T	44 (52.4 [41;63])	49.5	27.7 ± 6.44	84.1
	C/C	40 (47.6 [37;59])	50.5	26.9 ± 6.96	87.5
rs4680_COMT (22:19.963.748)	G/G (ancestral)	30 (35.7 [26;47])	32.9	26.5 ± 6.36	86.6
	A/G	36 (42.9 [32;54])	47.1	27.8 ± 7.52	83.3
	A/A	18 (21.4 [13;32])	26.4	27.7 ± 5.46	88.8

MEAN ± SD. \*  $p < 0.05$

**Tableau 1.** Distribution génétique des polymorphismes *HMOX2* et *COMT* dans notre population et dans la base de données « 1000 génomes » (Fabries et al., 2022).

Les caractéristiques cliniques et physiologiques des 84 sujets inclus selon les génotypes rs4786504\_HMOX2 sont présentées dans le Tableau 2.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le sexe, l'âge, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), le niveau d'endurance, les paramètres hémodynamiques au repos (pressions artérielles systolique et diastolique), le taux d'hémoglobine (Hb) et le taux d'hématocrite. Il n'y avait pas de différence entre les valeurs de la saturation en oxygène, de la fréquence cardiaque et de la ventilation pendant la normoxie et l'hypoxie normobare, au repos et pendant l'exercice sous-maximal.

	rs4786504_HMOX2			rs4680_COMT			p	Total population n=84
	C/T - T/T	C/C	p	G/G	G/A	A/A		
	n=44	n=40		n=30	n=36	n=18		
<b>Clinical characteristics</b>								
Male (%)	37 (84.1)	35 (87.5)	0.656	26 (86.7)	30 (83.3)	16 (88.8)	0.845	72 (85.7)
Age (years)	27.7 ± 6.4	26.9 ± 7	0.561	26.5 ± 16.4	27.8 ± 7.5	27.7 ± 5.5	0.71	27.3 ± 6.7
Height (cm)	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.455	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.77 ± 0.1	0.948	1.8 ± 0.1
Weight (kg)	74.1 ± 11.3	73.2 ± 9.5	0.694	72.8 ± 12.1	74 ± 9	74.3 ± 10.7	0.879	73.6 ± 10.4
BMI	23.4 ± 2.8	23.5 ± 2.6	0.868	23.1 ± 3	23.7 ± 2.7	23.5 ± 2.1	0.659	23.5 ± 2.7
Endurance (%)	50	45	0.737	46.7	44.4	55.5	0.737	47.6
SBP at rest normoxia (mmHg)	124.4 ± 12.3	128.2 ± 14	0.185	124.7 ± 15.2	125.1 ± 12.5	131.1 ± 10.2	0.126	126 ± 13.2
DBP at rest normoxia (mmHg)	76.8 ± 8.7	76.5 ± 10.7	0.898	75.9 ± 10	77 ± 1.5	77.2 ± 11.1	0.889	76.6 ± 9.7
<b>Biological characteristics</b>								
Hemoglobin (g/dL)	14.8 ± 1.1	15 ± 1	0.373	15 ± 1.2	14.7 ± 0.9	15 ± 1.2	0.582	14.9 ± 1.1
Hematocrit (%)	42.7 ± 3.6	43.1 ± 2.8	0.579	43.4 ± 3.5	42.8 ± 2.6	42.4 ± 3.8	0.596	42.9 ± 3.2
<b>Physiological characteristics</b>								
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>								
Rest (normoxia)	98.7 ± 0.5	98.7 ± 0.5	0.98	98.8 ± 0.5	98.7 ± 0.4	98.8 ± 0.5	0.527	98.7 ± 0.5
<b>Rest (hypoxia)</b>	88.8 ± 4.5	88.7 ± 4.8	0.898	<b>88.6 ± 4.4</b>	<b>87.6 ± 4.5</b>	<b>91.2 ± 4.3 *</b>	<b>0.024</b>	88.7 ± 4.6
Exercise (normoxia)	97.9 ± 0.8	97.6 ± 1	0.231	97.9 ± 0.8	97.5 ± 1	98 ± 0.9	0.108	97.8 ± 9
Exercise (hypoxia)	76.9 ± 6.9	76.4 ± 6.1	0.723	77.3 ± 5.8	75.8 ± 7.2	77.3 ± 6.2	0.611	76.7 ± 6.5
<b>Heart rate (min<sup>-1</sup>)</b>								
Rest (normoxia)	79.5 ± 14.6	77.8 ± 14.6	0.615	80.5 ± 13.6	75.4 ± 14.2	82.3 ± 16.1	0.201	78.7 ± 14.5
Rest (hypoxia)	90.9 ± 16.5	91.5 ± 17.1	0.869	93.1 ± 15.7	88.2 ± 16.4	93.8 ± 18.7	0.383	91.2 ± 16.7
Exercise (normoxia)	100 ± 11.3	103 ± 12.1	0.27	103 ± 12.7	100 ± 10.9	102 ± 11.9	0.617	101 ± 11.7
Exercise (hypoxia)	120 ± 12.8	124 ± 12.3	0.237	123 ± 12.8	120 ± 11.9	124 ± 13.7	0.377	122 ± 12.6
<b>Ventilation (L.min<sup>-1</sup>)</b>								
Rest (normoxia)	10.7 ± 3.6	10.3 ± 3.7	0.62	10.6 ± 3.6	10.5 ± 3.5	10.5 ± 4.1	0.998	10.5 ± 3.6
Rest (hypoxia)	13.2 ± 4.4	13.8 ± 4.3	0.527	13.7 ± 4.2	12.9 ± 3.7	14.2 ± 5.7	0.598	13.5 ± 4.3
Exercise (normoxia)	21.5 ± 5.8	21.5 ± 5.6	0.957	21.2 ± 5.8	20.8 ± 4.2	23.5 ± 7.8	0.409	21.5 ± 5.7
Exercise (hypoxia)	29.4 ± 10.2	31.8 ± 8.2	0.245	30.5 ± 8.7	29.3 ± 6.7	32.9 ± 14	0.547	30.5 ± 9.3
Power output at exercise (W)	45.8 ± 22.9	45 ± 26.9	0.874	43.5 ± 27	45.9 ± 21.9	47.8 ± 27.5	0.864	45.4 ± 24.8
<b>Calculated parameters</b>								
<b>DSaO<sub>2</sub> at rest (%)</b>	9.9 ± 4.3	10.1 ± 4.8	0.897	<b>10.2 ± 4.3</b>	<b>11 ± 4.4</b>	<b>7.6 ± 4.2 *</b>	<b>0.027</b>	10 ± 4.5
DSaO <sub>2</sub> at exercise (%)	21 ± 6.6	21.2 ± 5.9	0.852	20.6 ± 5.7	21.7 ± 6.9	20.7 ± 6	0.778	21.1 ± 6.2
Resting HCR (min <sup>-1</sup> .% <sup>-1</sup> )	1.3 ± 0.7	1.6 ± 1.1	0.134	1.3 ± 0.8	1.3 ± 1	1.8 ± 1	0.156	1.4 ± 0.9
Exercise HCR (min <sup>-1</sup> .% <sup>-1</sup> )	1 ± 0.3	1 ± 0.3	0.777	1 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.3	1 ± 0.3
<b>Resting HVR (L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>	<b>0.4 ± 0.4</b>	<b>0.8 ± 1.2</b>	<b>0.042</b>	<b>0.6 ± 1.1</b>	<b>0.3 ± 0.2</b>	<b>1 ± 1.1 *</b>	<b>0.031</b>	0.5 ± 0.4
<b>Exercise HVR (L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>	<b>0.5 ± 0.4</b>	<b>0.7 ± 0.5</b>	<b>0.043</b>	0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	0.7 ± 0.6	0.41	0.6 ± 0.4

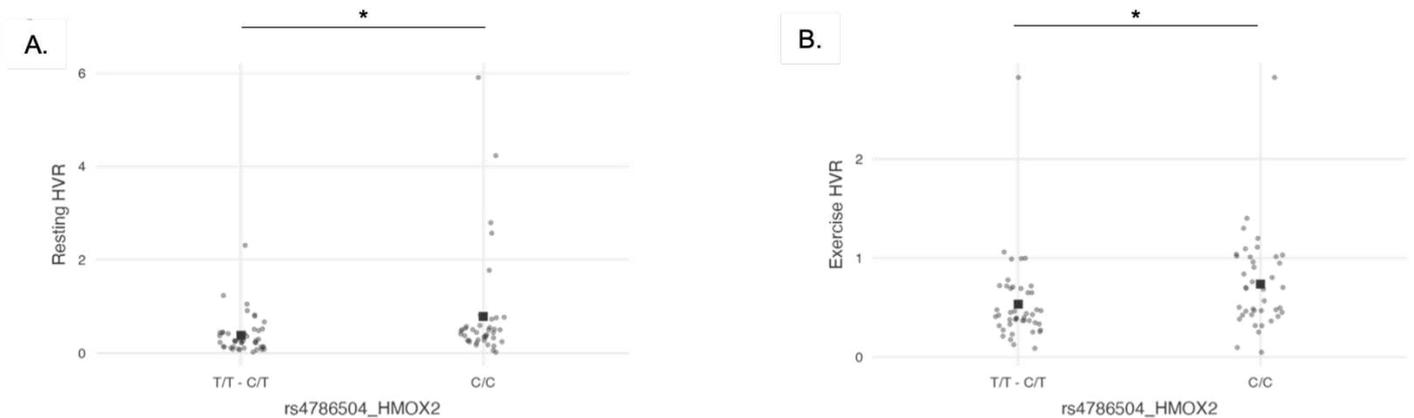
MEAN ± SD. \*  $p < 0.05$  COMT A/A vs G/A

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques, biologiques et physiologiques des sujets selon les polymorphismes *HMOX2* et *COMT*.

Les données pour l'ensemble de la population se trouvent dans la dernière colonne à droite.

IMC, indice de masse corporelle ; SaO<sub>2</sub>, saturation en oxygène ; DSaO<sub>2</sub>, différence de saturation en oxygène ; HCR : réponse cardiaque hypoxique ; HVR : réponse ventilatoire hypoxique ; \* en gras  $p < 0,05$  (Fabries et al., 2022).

Il existe une association significative entre le SNP rs4786504\_ *HMOX2* et les réponses ventilatoires hypoxiques (HVR) calculées au repos et à l'exercice sous-maximal. Comparativement aux porteurs de l'allèle T, les homozygotes mutés C/C ont des réponses ventilatoires plus élevées à l'hypoxie au repos ( $p = 0,042$ ) et à l'exercice sous-maximal ( $p = 0,043$ ). Les réponses individuelles sont présentées dans la Figure 42.



**Figure 42.** Valeurs individuelles des réponses ventilatoires hypoxiques (A) au repos et (B) à l'effort (HVR, L.min-1.kg-1), respectivement, en fonction du polymorphisme mononucléotidique rs4786504\_ *HMOX2*.

Le carré représente la valeur moyenne ; \*  $p < 0,05$  (Fabries et al., 2022).

Il n'y a pas de relation entre le SNP et les différences de saturation en oxygène (DSaO<sub>2</sub>) ou les réponses cardiaques hypoxiques calculées (HCR) au repos, ni à l'exercice (Tableau 2). Cependant, une tendance est observée concernant l'HCR au repos, plus élevée pour les homozygotes mutés C/C que pour les porteurs de l'allèle T ( $p = 0,134$ ).

Le Tableau 3 présente les résultats de l'analyse du chi-2 entre les génotypes *HMOX2* et les paramètres calculés : 62 % des sujets avec une HVR faible à l'effort ( $< 0,78$  L.min-1.kg-1) sont porteurs de l'allèle T. En revanche, seuls 24 % des sujets avec une HVR élevée à l'effort étaient porteurs de l'allèle T (chi-2 = 9,16 ;  $p = 0,002$  ; OR = 5,2 [1,69 ; 16,03]).

		n	<i>HMOX2</i>		Chi-square	p	OR [IC 95]
			T/T – C/T	C/C			
Exercise HVR	≥ 0.78 L.min-1.kg-1	21	24%	76%	9.16	0.002	5.2 [1.69 ;16.03]
	< 0.78 L.min-1.kg-1	63	62%	38%			
Exercise HCR	≥ 0.84 min-1.%-1	56	52%	48%	0.02	0.8	1 [0.43 ;2.66]
	< 0.84 min-1.%-1	28	54%	46%			
DsaO <sub>2</sub> at exercise	< 22 %	41	60%	40%	2.31	0.1	0.5 [0.21 ;1.22]
	≥ 22 %	43	44%	56%			
Richalet's score	≤ 5.5	65	52 %	48 %	0	0.98	0.99 [0.36 ;2.76]
	> 5.5	19	52 %	48 %			

**Tableau 3.** Tableau de contingence montrant la corrélation entre les génotypes rs4786504\_ *HMOX2* et les paramètres calculés.

HVR, réponse ventilatoire hypoxique ; HCR, réponse cardiaque hypoxique ; DsaO<sub>2</sub>, différence de saturation en oxygène ; \* en gras  $p < 0,05$  (Fabries et al., 2022).

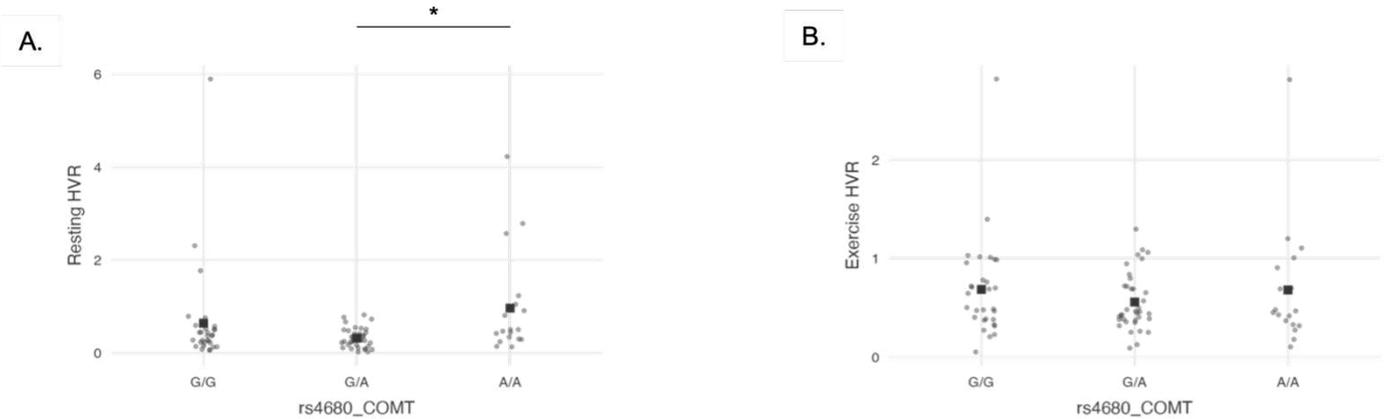
Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les génotypes et l'HCR à l'exercice, la DsaO<sub>2</sub> à l'exercice ou le score de susceptibilité à développer une pathologie de haute altitude (chi-2 < 3,84).

#### 11.1.3.1.2 Association entre rs4680\_ *COMT* et les réponses physiologiques lors d'un test d'effort hypoxique

La fréquence des allèles pour l'allèle rs4680\_ *COMT* est donnée dans le Tableau 1.

Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes sur le sexe, l'âge, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), le niveau d'endurance, les paramètres hémodynamiques au repos (pressions artérielles systolique et diastolique), le taux d'hémoglobine (Hb) et le taux d'hématocrite. Ils sont également similaires concernant les valeurs de fréquence cardiaque et la ventilation mesurées pendant la normoxie et l'hypoxie au repos et pendant l'exercice sous-maximal (Tableau 2).

Il existe une association significative entre le polymorphisme et l'HVR au repos (Tableau 2). Les sujets porteurs du génotype homozygote muté A/A (Met/Met) ont une réponse ventilatoire hypoxique plus élevée que les porteurs G/G homozygotes ancestraux (Val/Val) et G/A hétérozygotes ( $p = 0,031$ ). Les réponses individuelles sont présentées dans la Figure 43.



**Figure 43.** Valeurs individuelles des réponses ventilatoires hypoxiques (A) au repos et (B) à l'effort (HVR, L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>), respectivement, en fonction du polymorphisme mononucléotidique rs4680\_COMT. Le carré représente la valeur moyenne ; \*  $p < 0,05$  (Fabries et al., 2022).

Les sujets porteurs du génotype homozygote muté A/A ont également une DSaO<sub>2</sub> au repos plus faible que les sujets porteurs hétérozygotes G/A et homozygotes G/G ( $p = 0,027$ ) (Tableau 2). La saturation en oxygène mesurée au cours de l'hypoxie au repos des homozygotes A/A est supérieure à celle des deux autres groupes ( $p = 0,024$ ). Concernant l'HCR, il y a une tendance entre la réponse au repos. La réponse cardiaque à l'hypoxie des sujets mutés A/A a une tendance supérieure aux G/A et G/G ( $p = 0,156$ ).

Enfin, il n'y avait pas d'interaction significative entre les polymorphismes *HMOX2* et *COMT* sur les paramètres calculés HVR, HCR et DSaO<sub>2</sub> au repos et à l'exercice ( $p > 0,05$ ).

### 11.1.3.1.3 Paramètres hématologiques et score pour la détection des sujets à haut risque de pathologie grave de haute altitude

Les deux groupes de sujets (identifiés comme « Tolérants » ou « Sensibles » au score clinico-physiologique de détection des sujets à haut risque de pathologie grave d'altitude, respectivement  $\leq 5,5$  et  $> 5,5$ , sont identiques en termes de répartition par sexe, âge, taille, poids et IMC (Tableau 4).

	Richalet's score		Total	p
	$\leq 5.5$ n=65 (77.4 %)	$> 5.5$ n=19 (22.6 %)		
Male (%)	58 (89.2)	14 (73.7)	72 (85.7)	0.131
Age (years)	27.3 $\pm$ 6.6	27.2 $\pm$ 7.1	27.3 $\pm$ 6.7	0.949
Height (cm)	1.8 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.1	0.542
Weight (kg)	73.6 $\pm$ 10.1	73.9 $\pm$ 11.6	73.6 $\pm$ 10.4	0.896
BMI	23.3 $\pm$ 2.5	23.8 $\pm$ 3.2	23.5 $\pm$ 2.7	0.494
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	<b>15 <math>\pm</math> 1.1</b>	<b>14.4 <math>\pm</math> 0.7</b>	<b>14.9 <math>\pm</math> 1.1</b>	<b>0.007</b>
<b>Hematocrit (%)</b>	<b>43.3 <math>\pm</math> 3.3</b>	<b>41.6 <math>\pm</math> 2.5</b>	<b>42.9 <math>\pm</math> 3.2</b>	<b>0.039</b>

MEAN  $\pm$  SD

**Tableau 4.** Caractéristiques cliniques et biologiques selon le score de Richalet. IMC, indice de masse corporelle ; \* en gras  $p < 0,05$  (Fabries et al., 2022).

Le taux d'Hb est significativement plus faible dans le groupe « Sensibles » ayant un score supérieur 5,5 ( $p = 0,007$ ), ainsi que le taux d'hématocrite ( $p = 0,039$ ), par rapport au groupe « Tolérants » avec un score inférieur à 5,5.

### 11.1.3.2 Discussion concernant les réponses physiologiques, les variables biologiques et les polymorphismes génétiques

Il s'agit de la première étude dans un groupe relativement important d'européens vivant au du niveau de la mer à associer le polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* à des réponses ventilatoires hypoxiques au repos et à l'exercice, évaluées à partir du test d'effort en hypoxie. Ce test évalue la chémosensibilité individuelle à l'hypoxie aiguë. De plus, le polymorphisme rs4680\_ *COMT*, codant COMT, une enzyme impliquée dans la dégradation des catécholamines, est également associé à une différence des réponses physiologiques au repos (HVR au repos ; DSaO<sub>2</sub> et SaO<sub>2</sub> au repos). Enfin, dans cette étude,

le taux d'Hb est associé au score de détection des sujets à haut risque de pathologie grave de haute altitude.

### **Polymorphisme mononucléotidique rs4786504\_ *HMOX2* et réponses ventilatoires à l'hypoxie**

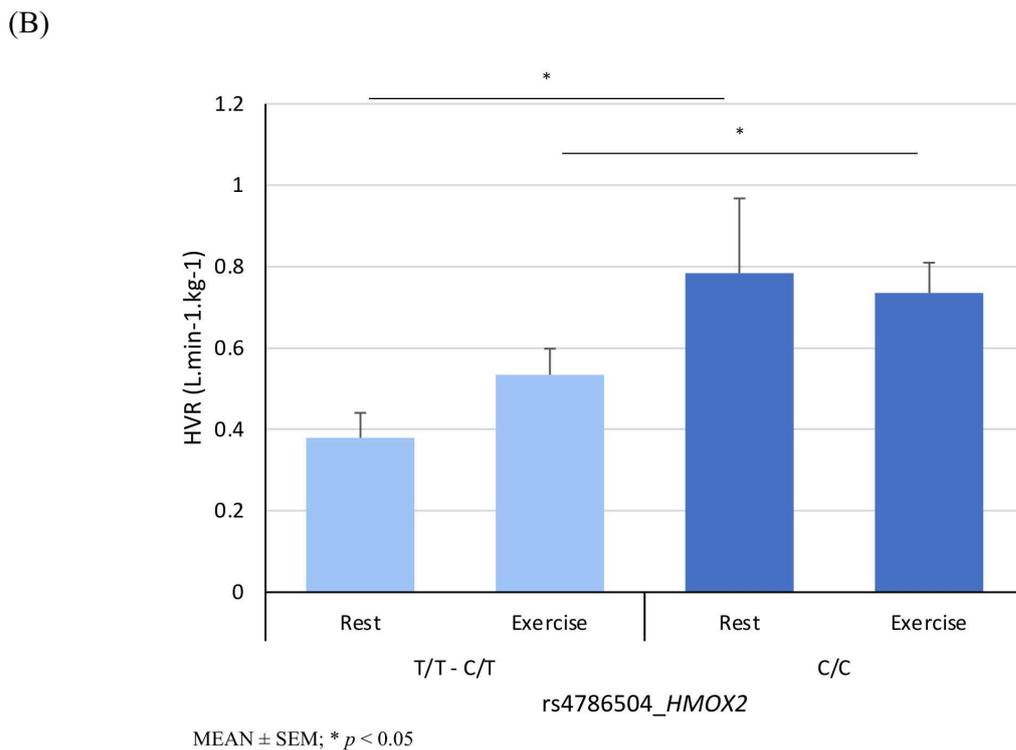
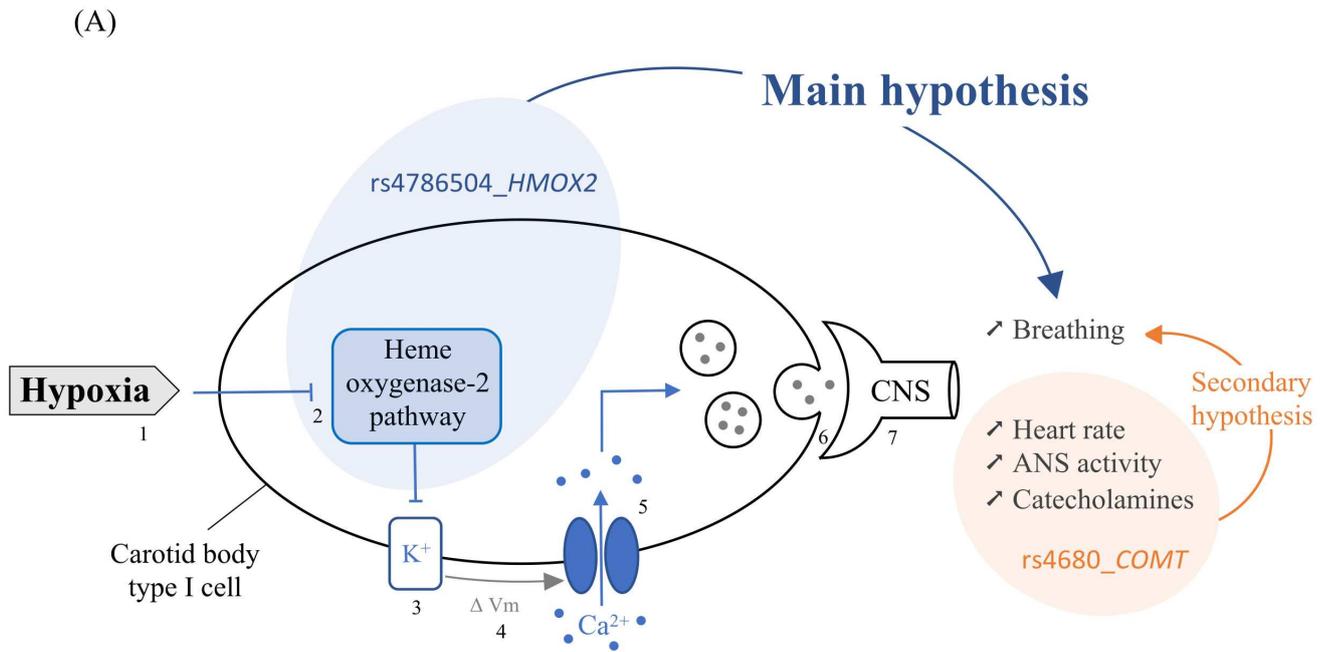
Le polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* semble être directement impliqué dans la chémosensibilité au niveau des cellules glomiques en modulant les réponses ventilatoires à l'hypoxie, où HO-2 est considéré comme le "capteur d'O<sub>2</sub>" dans le "chémosome" des cellules glomiques de type 1 des corps carotidiens (Williams et al., 2004 ; Prabhakar et al., 2018) (Figure 14). Il a été démontré *in vitro* que le rs4786504\_ *HMOX2* est associé à une activité régulatrice variable de l'expression d'*HMOX2*, celle de l'allèle C étant significativement plus élevée que celle de l'allèle T (Yang et al., 2016) (Figure 25). Cela est probablement dû au fait que l'allèle T n'a qu'une seule liaison Sp1 au lieu de 2 dans la région régulatrice du gène (boîte tata) (Yang et al., 2016).

Nos résultats montrent que les porteurs de l'allèle T (T/T et C/T), avec une expression plus faible de *HMOX2*, ont des HVR au repos et à l'effort sous-maximal inférieures à celles des homozygotes mutés C/C (Figure 44).

La distribution de fréquence des allèles dans notre échantillon est conforme aux données attendues de la base de données « 1000 Genomes ».

L'HVR à l'effort est présentée comme le meilleur facteur prédictif indépendant de la survenue de pathologies sévères de haute altitude (MAM sévère, œdèmes cérébral et pulmonaire de haute altitude) avec un seuil défini  $< 0,78 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Dans notre étude, les porteurs de l'allèle T ont une HVR à l'effort plus faible et un risque plus élevé de pathologies de haute altitude ( $\chi^2 = 9,16$  ; OR = 5,2 [1,69 ; 16,03]) (Tableau 3).

Nos résultats sont conformes aux études montrant une HVR émoussée chez les animaux *knock-out* HO-2<sup>-/-</sup> (Adachi et al., 2004) (Figure 13) et les données issues des populations tibétaines adaptées à la haute altitude qui présentent une ventilation basale augmentée au repos (Beall et al., 1997 ; Wu et al., 2006 ; Beall et al., 2007).



**Figure 44.** (A) Représentation schématique de la signalisation de l'hème oxygénase-2 dans la détection de l'hypoxie par le corps carotidien où apparaissent les hypothèses de l'étude « GENERICH », et (B) calcul des réponses ventilatoires hypoxiques au repos et à l'exercice en fonction du polymorphisme rs4786504\_HMOX2:T>C.

ΔV<sub>m</sub>, variation du potentiel de membrane ; CNS, système nerveux central ; ANS, système nerveux autonome ; BP, pression artérielle ; HVR, réponse ventilatoire hypoxique (Fabries et al., 2022).

Nous ajoutons maintenant des informations sur l'influence génétique d'*HMOX2* dans la réponse à l'hypoxie aiguë, complétant l'étude de Yang et al. (2016) sur l'adaptation à l'hypoxie chronique dans la population tibétaine, qui avait mis en évidence le rôle de rs4786504\_*HMOX2* sur le métabolisme de l'hème, chez les hommes tibétains en particulier.

### ***HMOX2*, hémoglobine et hématocrite**

Nos résultats n'ont montré aucune différence significative entre les niveaux d'Hb dans les deux groupes de porteurs de rs4786504\_*HMOX2* (porteurs de l'allèle T vs. C/C)

Chez les hommes tibétains, les porteurs de l'allèle C ont des taux d'Hb inférieurs à ceux des porteurs T/T (~ 18 contre 21 g/dL) (Yang et al., 2016). Chez les femmes avec des taux d'Hb inférieurs (~ 16-17 g/dL), il n'y a pas de différence. Ces taux (masculins et féminins) sont tous supérieurs à ceux de notre échantillon, en raison d'une exposition chronique à l'hypoxie avec sécrétion d'érythropoïétine (EPO). Le mécanisme physiologique possible de la baisse des taux d'Hb chez l'Homme serait basé sur l'activité de HO-2 pour dégrader l'hème en biliverdine, CO et Fe<sup>2+</sup>. Cette activité pourrait être déclenchée à partir d'un seuil d'Hb afin de prévenir le mal chronique des montagnes dans les populations adaptées à la haute altitude, avec l'implication éventuelle de cofacteurs (comme le statut Fe<sup>2+</sup> par exemple). Grâce à d'autres études, ce seuil possible d'Hb pourrait être défini autour de 20 – 21 g/dL, seuil fixé pour le diagnostic de la maladie de Monge (León-Velarde et al., 2005).

Par ailleurs, le taux d'Hb dépend également de la pression d'oxygène dans les tissus. Les sujets ayant une réponse ventilatoire adaptée à l'hypoxie auront une moindre diminution de la pression d'oxygène tissulaire, moins de sécrétion d'EPO et donc un plus faible taux d'Hb. Sous stress hypoxique chronique, tous les porteurs du génotype C/C seraient ainsi protégés de la maladie de Monge.

### **Chémoréflexe et HO-2 « capteur d'oxygène » au sein du « chémosome »**

Nos résultats sont cohérents avec le rôle de HO-2 en tant que "capteur d'O<sub>2</sub>" dans le "chémosome" des corps carotidiens humains comme première étape des réponses hypoxiques (Prabhakar et al., 2018) et nécessitent une confirmation dans des échantillons plus importants. Dans de futures études, les mécanismes moléculaires responsables de la régulation de la ventilation en relation avec l'activité d'HO-2 pourraient être mieux explorés et compris. Cela permettra également de prendre en compte la variabilité interindividuelle, en particulier sur l'HVR au repos. En effet, l'HVR au repos est supérieure à 4 L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> pour deux porteurs C/C de rs4786504\_*HMOX2* (Figure 42 ; A). Un stress mental anticipatoire a pu contribuer à élever l'HVR au repos, sans avoir d'impact sur l'HVR à l'exercice (Figure 42 ; B) (Burtscher et al., 2022).

Le lien fonctionnel entre ce polymorphisme *HMOX2* et la susceptibilité individuelle à la pathologie grave de haute altitude doit également être confirmé dans de larges cohortes avant de pouvoir considérer ce polymorphisme comme un marqueur prédictif avant exposition. Ces résultats seront d'autant plus intéressants que les nouvelles technologies moléculaires permettent de déterminer le polymorphisme d'un individu en une seule étape et en moins d'une heure, à l'aide d'un appareil miniaturisé, directement à partir d'un échantillon de sang ou de salive, et sans extraction d'ADN (Drogou et al., 2020 ; Notomi et al., 2000 ; Chakraborty et al., 2017). Ce polymorphisme pourrait ainsi être déterminé lors des consultations de médecine de montagne.

Cependant, dans notre étude, nous ne pouvons pas exclure que d'autres SNP d'*HMOX2* puissent être fonctionnels.

### **Polymorphisme mononucléotidique rs4680\_ *COMT* et réponses au test d'effort en hypoxie**

Le polymorphisme fonctionnel rs4680\_ *COMT* module l'activité de la catéchol-O-méthyl transférase (*COMT*), une protéine dont l'activité enzymatique entraîne la dégradation des catécholamines. Lors d'un exercice maximal, les porteurs du génotype muté A/A (Met/Met) présentent une activité enzymatique plus faible, des niveaux de catécholamines accrus et donc une activité du système nerveux autonome (SNA) plus élevée que les hétérozygotes G/A (Val/Met) ou les ancêtres homozygotes G/G (Val/Val) (Ghimire et al., 2012).

En hypoxie aiguë, le SNA et le système catécholaminergique jouent un rôle direct dans l'augmentation de la FC après détection de la diminution en O<sub>2</sub> par les cellules glomiques (Figure 8), et influencent également indirectement la réponse ventilatoire (Asano et al., 1997 ; Richalet et al., 2016). En effet, une augmentation progressive de l'activité sympathique a été constatée chez l'Homme lors d'une exposition à haute altitude, et cette augmentation s'est avérée corrélée à l'augmentation du débit ventilatoire (Asano et al., 1997).

Nos résultats montrent des différences significatives entre les réponses physiologiques au « seul » stress hypoxique pendant la phase de repos selon les génotypes *COMT*. Les porteurs du génotype homozygote A/A muté ont une HVR au repos plus élevé, une saturation en oxygène mesurée plus élevée et une moindre désaturation en oxygène au repos en hypoxie, par rapport aux sujets hétérozygotes G/A. Nous avons également observé une tendance à une réponse hypoxique cardiaque au repos plus élevée ( $p = 0,156$ ), qui demande à être confirmée dans un échantillon plus important.

Néanmoins, il n'y a pas de différence significative liée au polymorphisme *COMT* au cours des deux phases d'exercice sous-maximal (normoxique et hypoxique), et même s'il y a une influence

significative des polymorphismes *HMOX2* et *COMT* individuellement sur l'HVR au repos, et une tendance sur l'HCR au repos, il n'y a aucun effet significatif de la combinaison des polymorphismes (*HMOX2* et *COMT*) sur les paramètres calculés HVR, HCR et DSaO<sub>2</sub>. Le manque d'interaction entre ces polymorphismes pourrait s'expliquer par le faible effectif des sous-groupes (3 profils génotypiques *COMT* et 2 profils génotypiques *HMOX2*).

### Susceptibilité à la pathologie de haute altitude et taux d'hémoglobine et d'hématocrite

La tolérance à l'hypoxie chronique nécessite des augmentations contrôlées des taux d'Hb pour prévenir le mal chronique des montagnes (Petousi et al., 2014 ; Beall et al., 1987). Actuellement, de nombreuses études explorent la relation entre les niveaux d'Hb et la survenue de maladies de haute altitude dans les populations qui y vivent (Beall et al., 1998).

Concernant l'hypoxie aiguë, l'accent est plutôt mis sur l'étude de l'affinité élevée de l'hémoglobine pour l'oxygène et la tolérance à l'exercice (Yalcin et al., 2012 ; Dominelli et al., 2020). En 2009, Richalet et al. ont présenté des résultats entre l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (SaO<sub>2</sub>) et les réponses ventilatoires chez les sujets vivant au niveau de la mer : les sujets avec une bonne réponse ventilatoire (HVR+) avaient des taux de SaO<sub>2</sub> plus élevés et une DSaO<sub>2</sub> plus faible au repos et à l'effort en hypoxie par rapport aux sujets avec une réponse ventilatoire plus faible (HVR-).

Dans notre étude, les taux d'Hb et d'hématocrite étaient significativement plus élevés chez les sujets identifiés comme étant à faible risque de graves pathologies de haute altitude (score  $\leq 5,5$ ) (Richalet et al., 2012 ; Richalet et al., 2021). Ce score clinico-physiologique a été validé par un consensus européen pour détecter les sujets à haut risque de graves pathologies de haute altitude (Lhuissier et al., 2012 ; Richalet et al., 2021), avec une sensibilité de 87,3% et une spécificité de 73,1% chez les sujets sans expérience préalable à la haute altitude (Richalet et al., 2021). Si nos résultats concernant les taux d'Hb et d'hématocrite sont confirmés dans des cohortes plus importantes, ces deux critères, facilement accessibles lors d'une consultation de médecine de montagne, pourraient être pris en compte dans la validation d'un nouveau modèle de score clinico-physiologique et biologique.

Ainsi, pour les populations vivant au niveau de la mer, les bons réponders à l'hypoxie seraient les sujets ayant une bonne réponse ventilatoire (HVR+), une moindre DSaO<sub>2</sub> à l'hypoxie et des taux d'Hb et d'hématocrite plus élevés. En comparaison, dans les populations vivant en haute altitude, le stress hypoxique chronique induit des taux élevés d'Hb et les expose au mal chronique des montagnes (maladie de Monge) et à ses complications (Léon-Velarde et al., 2005). Les sujets bien adaptés à la vie en altitude seraient ceux ayant une bonne réponse ventilatoire, une meilleure SaO<sub>2</sub> et une augmentation « contrôlée » de l'Hb et de l'hématocrite ; ainsi les populations tibétaines présentent ces caractéristiques contrairement aux populations andines qui sont plus susceptibles à la maladie de Monge (Beall et al., 1997 ; Beall et al., 2007).

#### 11.1.4 Partie 2 « sommeil » : Résultats et discussion

Cette partie de la thèse a fait l'objet d'un travail de thèse de médecine générale :

- Vincent Marchandot et Pierre Fabries. *Prédiction et prévention de la pathologie d'altitude : une place pour le sommeil ?* Université Paris-Saclay, Faculté de médecine, 2021.

##### 11.1.4.1 Résultats concernant l'étude du sommeil et les réponses physiologiques

###### 11.1.4.1.1 Description de la population

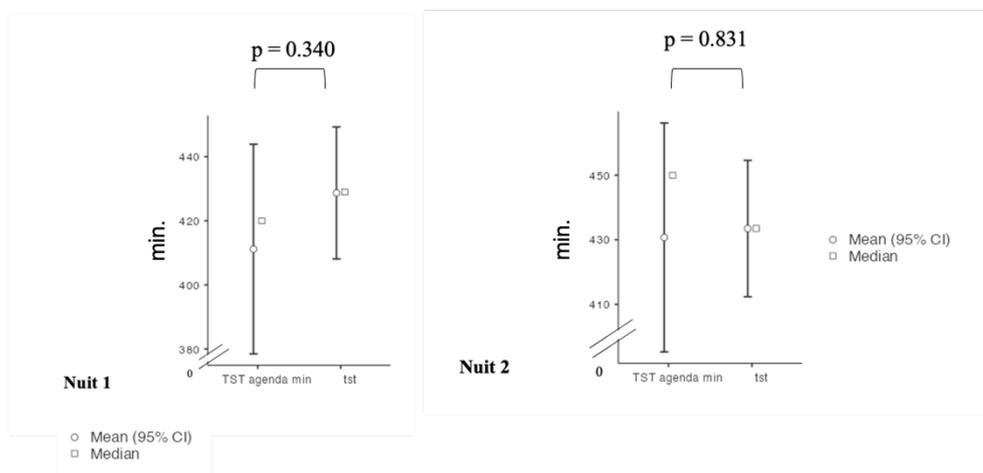
39 sujets pour lesquels nous avons l'ensemble des données ont été inclus dans les analyses, dont 36 hommes et 3 femmes (âge moyen :  $27,4 \pm 6,45$  ans ; taille :  $1,77 \pm 0,07$  cm, poids :  $76,1 \pm 9,89$  kg et IMC :  $24,2 \pm 2,32$ ).

###### 11.1.4.1.2 Données subjectives et architecture de la Nuit 1 et de la Nuit 2 de l'ensemble des sujets

La valeur moyenne observée au questionnaire d'Index de Qualité de Sommeil de Pittsburgh était de  $3,16 \pm 1,44$ .

Nous avons observé une différence significative entre la durée habituelle des nuits de sommeil déclarée sur le cahier d'observation et la durée totale de la nuit 1 déclarée sur l'agenda du sommeil ( $p = 0,003$ ). La moyenne des temps de sommeil des nuits expérimentales 1 était plus faible, par rapport à la valeur habituelle des nuits ( $414 \pm 95$  minutes vs.  $471 \pm 53$  minutes,  $p = 0,003$ ).

Il n'y avait pas de différence significative entre les temps totaux de sommeil déclarés des Nuits 1 et 2 sur l'agenda du sommeil, par rapport aux données enregistrées par le bandeau Dreem®. Les valeurs sont présentées dans la Figure 45.



**Figure 45.** Comparaison du temps total de sommeil (TST) en minutes entre l’agenda et le bandeau (tst) pour la Nuit 1 et la Nuit 2 (Marchandot et Fabries, 2021).

L’architecture du sommeil de la première et de la seconde nuit expérimentale de l’ensemble des sujets est présentée sur le Tableau 5.

	Night 1	Night 2	<i>p</i>
TST (min)	429.84 ± 60.45	431.35 ± 64.54	0.370
SEI	90.11 ± 6.89	92.70 ± 3.98	0.056
<b>SOL (min)</b>	<b>16.37 ± 10.29</b>	<b>11.32 ± 6.52</b>	<b>0.002 **</b>
<b>LPS</b>	<b>25.65 ± 8.003</b>	<b>24.882 ± 9.03</b>	<b>0.001 ***</b>
<b>WAKE (min)</b>	<b>49.50 ± 34.87</b>	<b>36.03 ± 18.31</b>	<b>0.016 *</b>
Micro arousal index	8.58 ± 2.87	8.03 ± 2.70	0.166
WASO (min)	28.84 ± 26.27	21.66 ± 14.86	0.221
NREM (min)	317.38 ± 49.36	309.41 ± 49.46	0.408
<b>% NREM</b>	<b>73.94 ± 6.18</b>	<b>71.96 ± 7.05</b>	<b>0.042 *</b>
- N1 (min)	28.72 ± 10.81	28.03 ± 9.61	0.421
% N1	6.71 ± 2.47	6.44 ± 1.78	0.906
- N2 (min)	220.57 ± 42.04	194.79 ± 42.89	0.447
% N2	46.63 ± 6.99	45.11 ± 6.90	0.202
- N1 + N2 (min)	231.63 ± 44.69	213.80 ± 62.38	0.207
% N1 + N2	53.70 ± 7.71	51.78 ± 7.08	0.151
- N3 (min)	88.09 ± 30.54	86.59 ± 24.77	0.784
% N3	20.59 ± 7.06	20.41 ± 6.21	0.876
<b>REM (min)</b>	<b>112.46 ± 30.28</b>	<b>121.94 ± 36.52</b>	<b>0.05 *</b>
<b>% REM</b>	<b>26.06 ± 6.18</b>	<b>28.04 ± 7.05</b>	<b>0.042 *</b>

**Tableau 5.** Comparaison des paramètres du sommeil pour l’ensemble des sujets entre Nuit 1 et Nuit 2.

TST, *total sleep time* (temps de sommeil total) ; SEI, *sleep efficiency* (efficacité du sommeil) ; SOL : *sleep onset latency* (temps de latence du sommeil) ; LPS : *latency to persistent sleep, wake* : éveils ; WASO, *wake after sleep onset* (durée des éveils après endormissement) ; NREM, *non-rapid eye movement* (sommeil lent) ; N1, stade 1 du sommeil lent léger ; N2, stade 2 du sommeil lent léger ; N3, stade 3 du sommeil lent profond ; REM, *rapid eye movement* (sommeil paradoxal) ; \* en gras  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$  (Marchandot et Fabries, 2021).

Parmi les données acquises par le bandeau Dreem ®, nous avons observé une différence significative dans les pourcentages de sommeil paradoxal (REM) et de sommeil lent (NREM) entre les deux nuits ( $p = 0,042$ ). Le pourcentage de sommeil paradoxal (REM) était plus élevé lors de la

seconde nuit de sommeil (Tableau 5). Nous avons également observé une différence significative dans les durées d'éveil, de latence d'endormissement et de *latency to persistent sleep* (LPS) ( $p = 0,016$ ,  $p = 0,002$  et  $p = 0,001$ , respectivement). Lors de la seconde nuit, ces durées étaient inférieures (Tableau 5).

#### 11.1.4.1.3 Analyse au regard des résultats au test d'effort en hypoxie

Pour l'analyse des données du sommeil au regard des résultats au test d'effort en hypoxie, nous avons dans un premier temps séparé notre échantillon en deux sous-groupes : « Tolérants » vs. « Sensibles ». Les sujets inclus dans l'étude n'avaient pas de séjours documentés en haute altitude. Après calcul du score de susceptibilité (seuil à 5,5), nous avons observé 25 « Tolérants » et 14 « Sensibles ». Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur l'âge, la taille et le poids. Le Tableau 6 présente les valeurs moyennes des réponses ventilatoires, cardiaques et les variations de saturation à l'exercice en hypoxie.

Profil de susceptibilité	n	Score total	RVHe (L/min/kg)	RCHe (bpm/min/%)	DSaE (%)
« Tolérants »	25	3,50 ± 1,78	0,695 ± 0,531	1,070 ± 0,347	21,50 ± 5,98
« Sensibles »	14	6,64 ± 0,46	0,435 ± 0,255	0,829 ± 0,154	27,50 ± 5,46

**Tableau 6.** Paramètres du test d'effort en hypoxie selon les profils de tolérance.

RVHe, réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'exercice ; RCHe, réponse cardiaque à l'hypoxie à l'exercice ; DSaE, désaturation à l'exercice en hypoxie (valeurs moyennes ± écart-type) (Marchandot et Fabries, 2021).

Les données sommeil enregistrées pendant les Nuits 1 et 2 sont présentées dans le Tableau 7.

	Night 1			Night 2		
	Tolerant	Sensitive	<i>p</i>	Tolerant	Sensitive	<i>p</i>
TST (min)	428.64 ± 64.14	430.71 ± 54.32	0.921	446.48 ± 67.92	414.731 ± 53.76	0.155
SEI	90.57 ± 4.82	89.53 ± 8.91	0.642	92.85 ± 3.61	91.95 ± 4.86	0.564
SOL (min)	15.32 ± 9.50	16.96 ± 11.36	0.656	10.44 ± 5.58	12.00 ± 7.955	0.489
LPS (min)	23.75 ± 25.70	24.11 ± 19.21	0.962	12.458 ± 7.12	19.692 ± 15.75	0.137
WAKE (min)	45.77 ± 24.85	51.96 ± 46.35	0.651	35.44 ± 18.27	35.92 ± 17.04	0.936
Micro arousal index	8.84 ± 2.70	7.77 ± 3.09	0.279	7.98 ± 2.34	7.87 ± 3.29	0.915
WASO (min)	26.36 ± 18.25	30.82 ± 35.08	0.666	21.58 ± 14.56	21.96 ± 14.30	0.940
<b>NREM (min)</b>	324.09 ± 47.15	307.43 ± 49.73	0.319	<b>323.81 ± 48.47</b>	<b>291.46 ± 44.25</b>	<b>0.048 *</b>
<b>% NREM</b>	<b>75.88 ± 5.56</b>	<b>71.24 ± 5.99</b>	<b>0.024 *</b>	72.96 ± 7.83	70.28 ± 5.38	0.263
- N1 (min)	28.98 ± 11.39	27.29 ± 9.66	0.649	28.19 ± 9.41	27.85 ± 9.44	0.917
% N1	6.72 ± 2.39	6.47 ± 2.56	0.775	6.26 ± 1.71	6.68 ± 1.86	0.497
<b>- N2 (min)</b>	206.27 ± 43.84	190.71 ± 37.14	0.279	<b>205.98 ± 28.60</b>	<b>175.12 ± 36.35</b>	<b>0.033 *</b>
% N2	48.05 ± 6.64	44.27 ± 6.68	0.105	46.20 ± 6.83	42.22 ± 6.68	0.097
<b>- N1 + N2 (min)</b>	234.17 ± 47.63	181.82 ± 67.70	0.412	<b>234.17 ± 47.63</b>	<b>181.82 ± 67.70</b>	<b>0.008 **</b>
% N1 + N2	52.461 ± 7.192	49.51 ± 6.72	0.223	52.46 ± 7.19	49.51 ± 6.72	0.231
- N3 (min)	88.84 ± 28.88	89.43 ± 89.50	0.955	89.65 ± 28.60	88.50 ± 21.42	0.964
% N3	21.11 ± 7.55	20.50 ± 6.56	0.808	20.50 ± 7.25	21.38 ± 4.46	0.694
REM (min)	104.55 ± 30.18	123.29 ± 27.30	0.068	122.67 ± 43.18	123.27 ± 26.81	0.964
<b>% REM</b>	<b>24.12 ± 5.56</b>	<b>28.76 ± 5.99</b>	<b>0.024 *</b>	27.04 ± 7.83	29.72 ± 5.38	0.228

**Tableau 7.** Comparaison des paramètres du sommeil « Tolérants » vs. « Sensibles » pour les nuits 1 et 2.

TST, *total sleep time* (temps de sommeil total) ; SEI, *sleep efficiency* (efficacité du sommeil) ; SOL, *sleep onset latency* (temps de latence du sommeil) ; LPS, *latency to persistent sleep* ; wake : éveils ; WASO, *wake after sleep onset* (durée des éveils après endormissement) ; NREM, *non-rapid eye movement* (sommeil lent) ; N1, stade 1 du sommeil lent léger ; N2, stade 2 du sommeil lent léger ; N3, stade 3 du sommeil lent profond ; REM, *rapid eye movement* (sommeil paradoxal) ; \* en gras  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$  (Marchandot et Fabries, 2021).

Lors de la première nuit, nous avons mis en évidence une différence significative entre les deux sous-groupes sur le pourcentage de sommeil lent (NREM) et paradoxal (REM) ( $p = 0,024$ ). Les sujets du sous-groupe « Tolérants » avaient un pourcentage de sommeil lent (NREM) plus élevé que le sous-groupe « Sensibles ».

Lors de la seconde nuit, nous avons mis en évidence une différence significative entre ces sous-groupes sur la durée de sommeil lent (NREM), de sommeil stade N2 et la durée cumulée stades N1+N2 et ( $p = 0,048$ ,  $p = 0,033$  et  $p = 0,008$ , respectivement). Les sujets du sous-groupe « Tolérants » avaient des durées de sommeil lent (NREM), N2 et N1+N2 plus longues que les sujets du groupe « Sensibles ».

Proportionnellement, il n'y avait pas de différence significative dans les variations de ces paramètres entre la Nuit 1 et la Nuit 2 au sein des groupes.

#### 11.1.4.1.4 Analyse par corrélations linéaires entre les variables quantitatives

Ensuite, nous avons réalisé une analyse par corrélation linéaire entre les différentes variables continues enregistrées pendant les Nuits 1 et 2, et le score total au test d'effort en hypoxie. Une valeur élevée de ce score est associée à une susceptibilité augmentée à la pathologie de haute altitude (Tableau 8).

Richalet's test total score	Correlation « Night 1 » Mean r	Correlation « Night 2 » Mean r
<b>TST (min)</b>	<b>- 0.351 *</b>	<b>- 0.397 *</b>
<b>NREM (min)</b>	<b>- 0.362 *</b>	<b>- 0.336 *</b>
% NREM	- 0.120	0.030
- N1 (min)	- 0.002	- 0.027
% N1	0.078	0.173
<b>- N2 (min)</b>	<b>- 0.286</b>	<b>- 0.404 *</b>
% N2	- 0.225	- 0.204
<b>- N1 + N2 (min)</b>	<b>- 0.222</b>	<b>- 0.436 **</b>
% N1 + N2	- 0.121	0.121
- N3 (min)	0.019	0.035
% N3	0.087	0.209
REM (min)	- 0.014	- 0.240
% REM	0.120	- 0.030

**Tableau 8.** Résultats de l'analyse par corrélation linéaire entre la valeur du score d'effort en hypoxie et les paramètres sommeil (Nuit 1 et Nuit 2).

TST, *total sleep time* (temps de sommeil total) ; NREM, *non-rapid eye movement* (sommeil lent) ; N1, stade 1 du sommeil lent léger ; N2, stade 2 du sommeil lent léger ; N3, stade 3 du sommeil lent profond ; REM, *rapid eye movement* (sommeil paradoxal) ; \* en gras  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  (Marchandot et Fabries, 2021).

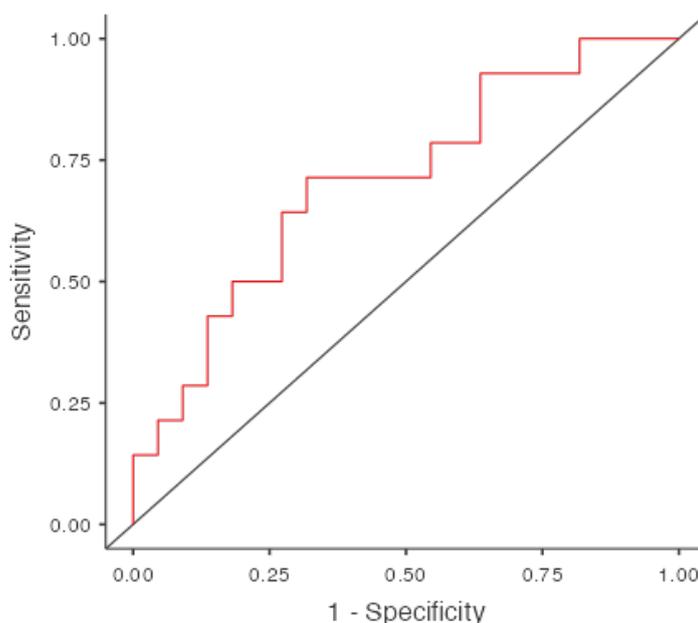
Nous avons mis en évidence une relation négative de faible intensité entre la valeur totale du score au test d'effort en hypoxie et les durées totales de sommeil et de sommeil lent (NREM) des

deux nuits. Plus le score était élevé lors du test d'effort en hypoxie (sensibles), plus les durées totales de sommeil et de sommeil lent (NREM) étaient faibles (Tableau 8).

#### 11.1.4.1.5 Analyse par régression logistique

Enfin, nous avons réalisé une analyse par régression logistique binomiale avec la variable à expliquer « résultats au test d'effort en hypoxie » en fonction de la variable explicative « proportion de sommeil lent (NREM) de la première nuit expérimentale » .

Le pourcentage de sommeil lent (NREM) lors de la nuit 1 était associé aux « Tolérants » au test d'effort en hypoxie avec une spécificité de 81,8 % et une sensibilité de 50,0 % ( $p = 0,037$ ) (Figure 46).



**Figure 46.** Courbe ROC (*receiver operating characteristic*) illustrant la relation existant entre la sensibilité et la spécificité du modèle (Marchandot et Fabries, 2021).

#### 11.1.4.2 Discussion concernant l'étude du sommeil et les réponses physiologiques

Dans l'ensemble, notre étude a mis en évidence une différence d'architecture du sommeil de la Nuit 2 par rapport à la Nuit 1. La proportion de temps passé en sommeil paradoxal (REM) au cours de la Nuit 2 était plus importante. Cette nuit était également marquée par une diminution de la latence d'endormissement et de la durée des éveils. Il n'y avait pas de différence entre les durées totales de sommeil déclarées et enregistrées par le bandeau.

Selon les groupes « Tolérants » vs. « Sensibles », nous avons observé une différence d'architecture du sommeil des deux nuits. Les sujets « Tolérants » avaient une quantité de sommeil lent (NREM) plus importante au cours de la nuit précédant (proportion) et de la nuit suivant le test (durée).

Il existait une corrélation négative entre la tolérance évaluée par le test d'effort en hypoxie (diminution du score) et l'augmentation de la durée totale de sommeil et de la durée de sommeil lent au cours des deux nuits.

Enfin, la proportion de sommeil lent au cours de la Nuit 1 permettait de prédire les « Tolérants » avec une spécificité de 81,8 % et une sensibilité de 50 %.

## **Relation entre sommeil et susceptibilité à la pathologie d'altitude**

Il apparaît que les sujets ayant été assignés au groupe « Tolérants » avaient une quantité plus importante de sommeil lent (NREM) au cours de la Nuit 1 et de la Nuit 2. Les sujets « Sensibles » avaient une durée plus importante de sommeil paradoxal au cours de la première nuit. Ces résultats semblent indiquer qu'il pourrait exister un lien entre la répartition du sommeil lent et paradoxal, et la susceptibilité à la pathologie de haute altitude.

### **Sommeil paradoxal**

C'est durant le sommeil paradoxal que de nombreux auteurs font état d'une nette dégradation de la ventilation (Dauvilliers, 2019). La respiration y est alors souvent décrite comme irrégulière, rapide et moins efficace. Plusieurs études ont mis en évidence la survenue de désaturations plus importantes au cours du sommeil paradoxal chez les patients souffrants d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (Findley et al., 1985). Dans le cadre des pathologies, les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive présentent des épisodes d'hypercapnie et d'hypoxémie nocturnes durant les phases de sommeil paradoxal (Coccagna et Lugaresi, 1978 ; Koo et al., 1975 ; Leitch et al., 1976). Il a été observé parmi ces patients que les épisodes d'hypoxémie étaient d'autant plus sévères que la durée du sommeil paradoxal était longue. En outre, des auteurs ont décrit un nombre plus important d'apnées en sommeil paradoxal (Berssenbrugge et al., 1984). Chez les patients atteints de syndrome des apnées obstructives du sommeil, la durée des apnées obstructives est plus longue dans le stade paradoxal (Findley et al., 1985). Des hypothèses pourraient proposer une explication à ces phénomènes. La baisse de l'activité des muscles des voies aériennes supérieures lors de ce stade favorise le collapsus de celles-ci. La diminution du tonus des muscles inspiratoires dégrade l'efficacité de la ventilation. Durant le sommeil paradoxal, la diminution de la sensibilité des chémorécepteurs serait susceptible de limiter la réponse ventilatoire secondaire aux stimuli hypocapniques et hypoxémiques (Sullivan et al., 1978).

Il convient alors de se poser la question d'un lien entre la proportion de temps passé en sommeil paradoxal et le niveau de chémosensibilité chez un sujet sain. La quantité de sommeil paradoxal

pourrait être en lien avec la chémosensibilité, et donc avec la réponse ventilatoire au test d'effort en hypoxie. Cette hypothèse pourrait expliquer le fait que les sujets ayant passé plus de temps en sommeil paradoxal lors de la Nuit 1 correspondent à ceux prédisposés à être sensibles. Il conviendrait de le confirmer avec de plus amples expérimentations incluant notamment un enregistrement des variables ventilatoires pendant le sommeil.

### **Sommeil lent**

Les sujets assignés au groupe « Tolérants » ont une quantité plus importante de sommeil lent, et des corrélations négatives existent entre la durée totale de sommeil, la durée de sommeil lent et le score de susceptibilité au test d'effort en hypoxie. Ce score a été validé avec une valeur seuil de 5,5 en l'absence d'antécédents d'exposition à l'altitude. En-deçà de cette valeur, le sujet est déclaré « Tolérant », au-delà il est « Sensible » (susceptible de développer une grave pathologie de haute altitude). En admettant l'hypothèse que la valeur quantitative du score est associée à la vulnérabilité individuelle, notre étude mettrait en évidence une corrélation entre la tolérance à l'hypoxie et l'augmentation du sommeil lent lors des deux nuits (plus les durées de sommeil lent étaient élevées, plus la valeur du score était faible lors du test d'effort en hypoxie (Tableau 8)). Cette corrélation existe également entre la tolérance au test d'effort en hypoxie et l'augmentation de la durée totale de sommeil.

Aussi, dans un modèle prédictif de la réponse au test d'effort en hypoxie, nos résultats montrent que la variable explicative « proportion de sommeil lent en Nuit 1 » permettait de prédire un classement dans le groupe « Tolérants » avec une bonne spécificité (81,8 %) et une sensibilité de 50 %. Dans notre modèle, la proportion importante de sommeil lent en nuit 1 est un marqueur prédictif d'appartenance au groupe « Tolérants ».

En général, le sommeil lent, qui permet la récupération physique (Léger et al., 2018), pourrait être considéré comme marqueur prédictif de la tolérance à l'hypoxie d'altitude. Ce lien sera à confirmer dans des études spécifiques où les sujets seront exposés à une hypoxie environnementale suite à des modifications préalables du sommeil (quantité). L'activité EEG devra être enregistrée pendant le sommeil.

Ces relations entre durée totale de sommeil et durée de sommeil lent corrélées au score de susceptibilité, et notre modèle prédictif pourraient être illustrées de la façon suivante : un sujet qui dort peu et passe moins de temps en sommeil lent a un score de susceptibilité plus élevé et serait donc plus susceptible de développer une grave pathologie de haute altitude. Inversement, les sujets « Tolérants » dormiraient plus et passeraient plus de temps en sommeil lent récupérateur.

#### 11.1.4.2.1 Limites

Les différences de durée et d'architecture de la Nuit 2 par rapport à la Nuit 1 observées au cours de notre étude ne semblent pas liées à la brève contrainte hypoxique du test. L'hypoxie a des effets sur le sommeil lors des nuits passées en altitude sous une contrainte hypoxique permanente (Bloch et al., 2015).

Par ailleurs, le port du bandeau enregistrant le sommeil peut être initialement associé à un certain inconfort avec gêne à l'endormissement et réveils nocturnes. Durant la nuit, certains sujets s'inquiétaient du positionnement du bandeau et de l'acquisition des données. Au fur et à mesure des nuits, les sujets s'habituent au port du bandeau, s'endorment plus vite et se réveillent moins. Dans notre étude, le raccourcissement de la durée d'endormissement et de la durée totale des éveils lors de la Nuit 2 pourraient refléter ce phénomène d'accoutumance au port du bandeau. Le gain lors de la seconde nuit pourrait se faire au profit du temps de sommeil paradoxal. Ceci serait en accord avec les données de la littérature qui rapportent une augmentation de sommeil paradoxal au cours des nuits de récupération dans les troubles du sommeil. Nous n'avons pas de données relatives à une dette chronique ou aiguë de sommeil pour nos sujets. La durée de la première nuit était plus courte que la durée déclarée sur le dernier mois, mais la durée totale de sommeil et l'architecture étaient dans des valeurs jugées normales (durée du temps de sommeil total et répartition du sommeil lent).

### 11.1.5 Conclusion

En conclusion, l'étude « GENERICH » confirme dans un premier temps la relation entre le polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* et les réponses ventilatoires au test d'effort en hypoxie chez des européens vivant au niveau de la mer, probablement par des variations de la chémosensibilité individuelle et de l'activité du chémoréflexe. Bien que ces résultats demandent à être confirmés sur des échantillons plus importants, ils soulignent le rôle majeur de HO-2 en tant que « capteur d'O<sub>2</sub> » au niveau des cellules glomériques de type I.

Une meilleure compréhension des facteurs génétiques impliqués dans la vulnérabilité individuelle à l'hypoxie aiguë permettra d'améliorer la prédiction et la prévention de pathologies sévères de haute altitude.

Aussi, cette étude confirme une association potentielle entre sommeil et susceptibilité à la pathologie d'altitude prédite à partir des variables physiologiques mesurées et calculées lors du test d'effort en hypoxie. La mise en évidence d'une relation spécifique entre la durée totale de sommeil, le sommeil lent, et les réponses au test d'effort en hypoxie démontrerait l'intérêt d'introduire les caractéristiques du sommeil (durée, architecture) en tant que facteur prédictif de la tolérance à l'hypoxie d'altitude.

Afin d'explorer et confirmer ces derniers résultats, nous avons entrepris une nouvelle étude dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'une diminution de la durée totale de sommeil sur les réponses à l'hypoxie.

## 11.2 ÉTUDE 2 « HYPSON »

La période d'inclusion de cette étude s'est terminée le 25 janvier 2023. L'ensemble du protocole expérimental est présenté dans ce document où seuls les principaux résultats préliminaires disponibles seront discutés.

Au cours de voyages touristiques, en opérations ou à l'entraînement, l'exposition à l'altitude est souvent associée à une dette de sommeil importante.

La combinaison de ces contraintes induit un stress physiologique qui peut favoriser l'altération des performances mentales, majorer le risque de survenue d'incapacités et/ou d'intolérances à l'altitude, ou encore la survenue de pathologies d'altitude.

Dans le domaine aéronautique, la contre-mesure à l'hypoxie d'altitude est l'utilisation d'oxygène mais son indication n'est pas systématique entre 3000 et 4000 mètres pour les aéronefs non pressurisés en aéronautique opérationnelle (hors aviation commerciale). Son utilisation dépend de la durée d'exposition, sans que les normes soient clairement établies. Des incapacités impactant l'état de santé des militaires peuvent donc survenir dès le seuil des troubles à 3500 mètres. Ce risque pourrait être majoré en cas de combinaison des contraintes.

### 11.2.1 Objectifs

L'hypothèse principale de cette expérimentation est que la dette aiguë de sommeil majore la dégradation des performances mentales et impacte les réponses physiologiques et la tolérance à l'hypoxie aiguë.

L'objectif principal était d'évaluer, chez le sujet sain, l'impact d'une restriction de sommeil à 3 heures sur les performances attentionnelles (PVT de 10 minutes) en hypoxie normobare, équivalente à 3500 mètres d'altitude.

Les objectifs secondaires concernaient les réponses cognitives, physiologiques, biologiques et la tolérance à l'hypoxie, suite à une restriction aiguë de sommeil.

#### **Réponses cognitives**

Il s'agissait d'évaluer l'impact d'une restriction de sommeil sur la capacité exécutive d'inhibition (Go-noGo), la mémoire de travail (N-Back), la réalisation d'une tâche complexe de simulation

(MATB-II), la capacité d'intégration cognitive visuelle et auditive (onde P300 à l'EEG lors d'un *Oddball*) et sur le suivi oculaire et la taille pupillaire lors des tâches cognitives.

### **Réponses physiologiques**

Il s'agissait d'évaluer l'impact d'une restriction de sommeil sur la réponse cardio-circulatoire à l'hypoxie (FC, SpO<sub>2</sub>, contenu périphérique en oxygène (CpO<sub>2</sub>)) et la réponse ventilatoire à l'hypoxie (FR, volume courant (Vt), CO<sub>2</sub>, *end-tidal* (EtCO<sub>2</sub>)).

### **Réponses biologiques**

Il s'agissait d'évaluer l'impact d'une restriction de sommeil sur l'érythropoïèse induite par l'hypoxie (érythropoïétine (EPO), réticulocytes, hémoglobine, diphosphoglycérate (2,3-DPG)), les réponses immuno-inflammatoires et endocriniennes à l'hypoxie (globules blancs, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, adrénaline et noradrénaline, cortisol, alpha-amylase, testostérone), et sur la réponse métabolique à l'hypoxie (insuline, glycémie).

### **Tolérance à l'hypoxie d'altitude**

Il s'agissait d'évaluer l'impact d'une restriction de sommeil sur les signes fonctionnels de mauvaise « adaptation » à l'hypoxie (EVA et *Lake Louise score*).

Enfin, la combinaison des contraintes restriction de sommeil et hypoxie sera analysée au regard de la tolérance individuelle à l'hypoxie selon les profils de susceptibilité au test d'effort en hypoxie et les polymorphismes génétiques *HMOX2*, *COMT* et *ADORA2A*.

## 11.2.2 Matériels et méthodes

### 11.2.2.1 Type d'essai

Il s'agissait d'une étude expérimentale, prospective, monocentrique, randomisée, portant sur des sujets sains.

Cette étude rentrait dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine interventionnelle hors produit de santé, à risques et contraintes minimales (RIPH2). En effet, les interventions (exposition à l'hypoxie et restriction de sommeil) sont des conditions couramment observées.

### 11.2.2.2 Schéma d'étude

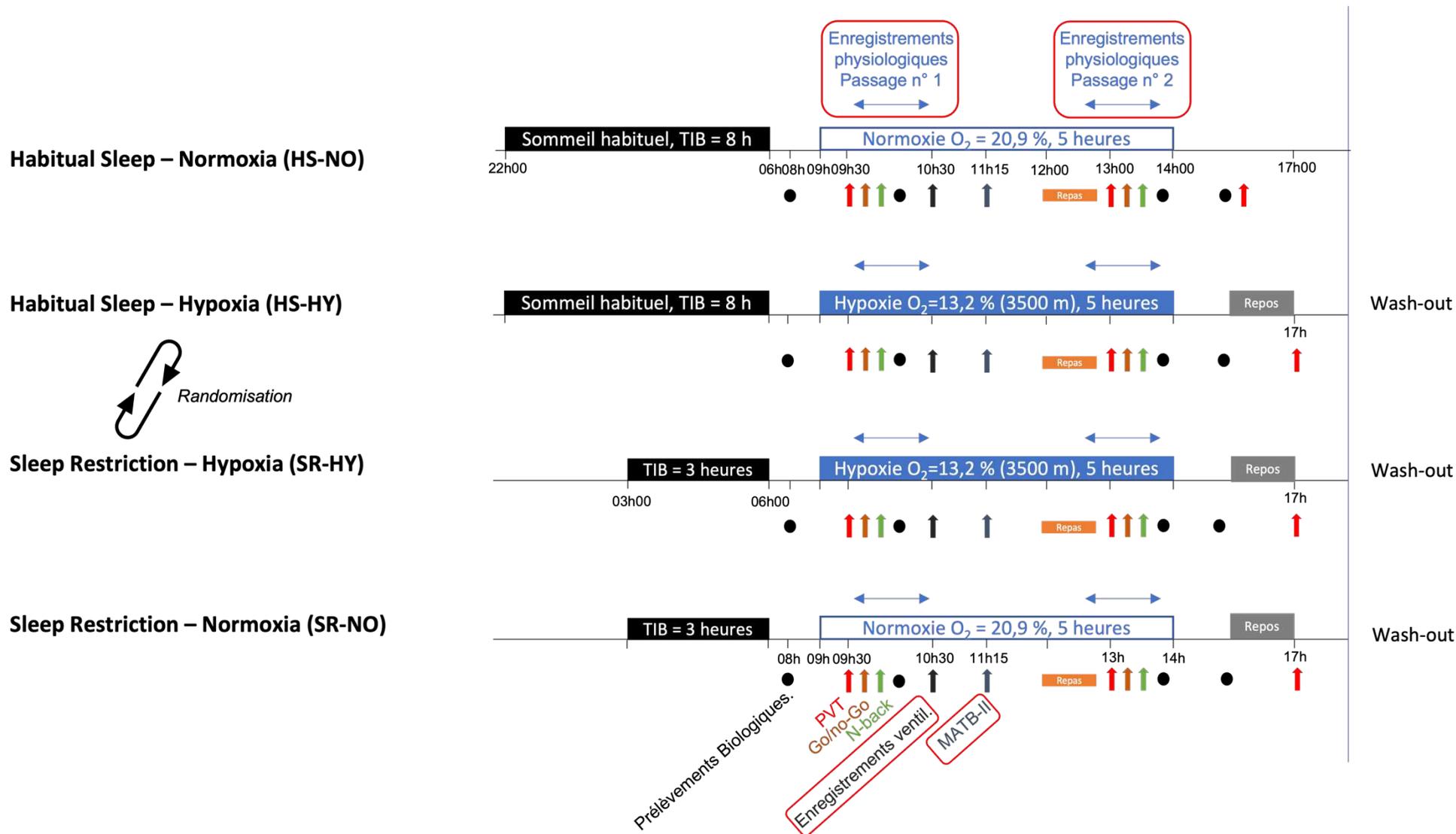
L'étude comportait deux bras contre-balancés avec un design en *cross-over* : tous les participants ont été exposés à l'hypoxie à deux reprises, une première fois après une nuit habituelle de sommeil et une seconde fois après une restriction de sommeil (ou inversement). Deux situations « témoins » ont permis d'enregistrer les réponses suite à une nuit habituelle ou une nuit de restriction, sans exposition à l'hypoxie. Les deux bras différaient par l'ordre d'exposition aux quatre conditions expérimentales.

Au final, chaque participant a été exposé aux quatre conditions expérimentales suivantes (Figure 47) :

- en normoxie ( $F_{I}O_2 = 20,9\%$ ) après une nuit de sommeil habituel (> 6 heures) [HS-NO, pour *habitual sleep – normoxia*] ;
- en normoxie ( $F_{I}O_2 = 20,9\%$ ) après une nuit de sommeil réduite (3 heures) [SR-NO, pour *sleep restriction – normoxia*] ;
- en hypoxie normobare ( $F_{I}O_2 = 13,2\%$ , équivalente à une altitude simulée de 3500 mètres) après une nuit de sommeil habituel (> 6 heures) [HS-HY, pour *habitual sleep – hypoxia*] ;
- en hypoxie normobare ( $F_{I}O_2 = 13,2\%$ ) après une nuit de sommeil réduite (3 heures) [SR-HY, pour *sleep restriction – hypoxia*].

Une période wash-out de 7 à 21 jours a été réalisée après chaque période de restriction de sommeil et/ou d'exposition à l'hypoxie.

Le sommeil s'est déroulé en normoxie dans les quatre conditions expérimentales.



**Figure 47.** Schéma représentant les 4 conditions expérimentales de l'expérimentation « HYPSOM ».

Les 4 points de mesure sont encadrés en rouge à 30 minutes (passage n° 1), 1h30 (enregistrements ventilatoires), 2h15 (MATB-II) et 4h d'exposition à l'hypoxie (passage n° 2). TIB, *time in bed*.

Après une première analyse de notre protocole par le comité de protection des personnes Île-de-France VIII en mai 2022, nous avons obtenu un avis favorable en août 2022 (Annexe IV). La période d'inclusion s'est déroulée de novembre 2022 à janvier 2023.

Le protocole de recherche a été enregistré sur la plateforme *clinicalTrials.gov* : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563688>

### 11.2.2.3 Sujets

Les participants ont été recrutés par appel à volontaires par voie d'annonce et par affichage au sein de l'IRBA mais également dans les Universités d'Ile-de-France, les structures militaires et les structures des sapeurs-pompiers de la région parisienne. L'affiche de l'étude a été envoyée par courriel aux personnes ayant déjà participé à l'étude « GENERICH » et ayant accepté d'être contactées pour d'autres études. La notice d'information a été fournie aux personnes intéressées pour participer au protocole.

Ont été inclus les sujets de sexe masculin ; sains (indemnes de toute pathologie ou de toute prise en charge médicamenteuse « participant sain » (déterminé lors de la visite médicale d'inclusion)) ; âgés de 18 et 45 ans ; déclarant une consommation de tabac < 5 cigarettes par jour ou vapotage sans nicotine ; ayant une activité physique régulière (entre 1 et 4 heures d'activités physiques par semaine) ; affiliés ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale ; sans contre-indication à la pratique d'un exercice physique ; ayant donné leur consentement.

N'ont pas été inclus dans l'étude, les sujets de sexe féminin (compte tenu des différences connues de la réponse ventilatoire en hypoxie selon les phases du cycle menstruel (Richalet et al., 2015)) ; présentant un IMC > 30 (majoration du risque d'hypoventilation) ; présentant une pathologie médicale active (cardiologique, rénale, hépatique, cutanée, neurologique, etc.), un antécédent de pathologie active inférieure à 6 mois, ou une déviation significative avec les valeurs normales observées lors de l'interrogatoire, de l'examen clinique ou de l'électrocardiogramme (ECG) ; ayant effectué un séjour en altitude (> 3500 mètres) durant les 3 derniers mois (en raison d'une possible pré-acclimatation) ; déclarant une contre-indication absolue ou relative à un séjour en haute altitude (Richalet et al., 2015) ; ayant une contre-indication médicale à la pratique d'activités sportives ; ayant une allergie cutanée à l'éthanol modifié ou à la capsaïcine (utilisée comme vasodilatateur au niveau du lobe de l'oreille) ; portant un *pacemaker* ou des implants ferromagnétiques ; présentant un mauvais capital veineux ; présentant un trouble du sommeil constaté par questionnaire (questionnaire d'Index de Qualité du Sommeil

de Pittsburgh > 5) ; présentant une durée habituelle de sommeil < 6 heures ; ne bénéficiant pas d'un régime d'assurance maladie ; présentant une altération médicalement établie de ses fonctions cognitives (incapables majeurs) ; participant sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de la justice ; en arrêt maladie ; personne ne pouvant être contactée en cas d'urgence.

Tous les participants volontaires ont fourni un consentement éclairé écrit avant leur participation. La participation était indemnisée.

#### *11.2.2.4 Modèles d'exposition à l'hypoxie normobare et à la restriction de sommeil*

### **Hypoxie normobare**

L'exposition à l'hypoxie a été réalisée à l'IRBA, dans une tente hypoxique normobare (Figure 48) (Sporting Edge ®) qui permet d'exposer les sujets à une atmosphère dont la composition est maîtrisée, tout en assurant le recueil en continu des données physiologiques (SpO<sub>2</sub>, fréquence cardiaque, etc.) et une surveillance visuelle constante. Ces dispositifs sont utilisés par les équipes de recherche, mais également par les entraîneurs sportifs pour les entraînements simulés en altitude. Ils permettent notamment d'abaisser à 13,2 % la F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, ce qui équivaut à une altitude simulée de 3500 mètres.

En plus du système SportingEdge ®, nous avons mesuré la composition de l'air dans la tente (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> et F<sub>I</sub>CO<sub>2</sub>) à l'aide d'un analyseur de gaz calibré quotidiennement (GA-200, Iworx ®) et relié à un module d'acquisition (PowerLab, ADInstruments ®).





**Figure 48.** Tente hypoxique normobare (Sporting Edge®) de l'IRBA – vue intérieure et vue extérieure (© Deslais, Didier).

### Restriction de sommeil

La restriction de sommeil correspondait à une période de sommeil réduite avec un temps passé au lit de 3 heures (03h00 – 06h00). Cette nuit de restriction de sommeil était réalisée dans l'appartement climatique et sommeil de l'IRBA. Cette unité dispose des capacités de mesure de la qualité de l'éveil et du sommeil. L'endormissement était identifié a posteriori par un bandeau de sommeil et un actimètre. Selon les études antérieurement menées dans l'unité, 3 heures passées au lit dans ces conditions permettent d'obtenir dans notre laboratoire une durée de sommeil d'environ 2 heures 45 minutes (Rabat et al., 2016, Gomez-Merino et al., 2022). L'absence de sommeil n'a pas été un critère d'exclusion.

La comparaison est réalisée avec une période de sommeil dite habituelle avec un temps passé au lit de 8 heures (22h00 – 06h00).

La durée et la qualité du sommeil ont été évaluées à l'aide d'un bandeau de sommeil validé (Bandeau Dreem® ; Arnal et al., 2020 ; Figure 39), d'un actimètre (Actiwatch®) et d'un agenda du sommeil.

De l'arrivée du sujet à 19h00 jusqu'à 03h00 du matin, outre le repas et la toilette, un programme d'activités reproductible a été proposé. Une période de repos compensateur avec possibilité de sieste a été systématiquement réalisée avant que les participants ne quittent le laboratoire en fin de visite.

### 11.2.2.5 Critères d'évaluation

Les différentes mesures ont eu lieu dans la tente à hypoxie normobare (en hypoxie ou normoxie). Le schéma d'étude peut-être présenté selon quatre points de mesure (cadres rouges sur la Figure 47) :

- « Passage n°1 » à 30 minutes d'exposition à l'hypoxie : réalisation du PVT-10, *Oddball*, Go-noGo et N-Back avec enregistrement des variables physiologiques (FC et SpO<sub>2</sub>) ;
- « Enregistrements physiologiques de la ventilation » à 1h30 d'exposition à l'hypoxie (débit ventilatoire, fréquence respiratoire, volume courant, *end-tidal* CO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, FC) et prélèvements sanguins ;
- « MATB-II » à 2 heures 15 minutes d'exposition à l'hypoxie : simulateur MATB-II et questionnaires de tolérance à l'hypoxie (EVA et *Lake Louise score*) ;
- « Passage n°2 » à 4 heures d'exposition à l'hypoxie, après le repas : réalisation du PVT-10, *Oddball*, Go-noGo et N-Back avec enregistrement des variables physiologiques (FC et SpO<sub>2</sub>) ; questionnaires de tolérance à l'hypoxie (EVA et *Lake Louise score*) et prélèvements sanguins.

Le premier point de mesure « Passage n°1 » permettra d'évaluer les effets de la combinaison des contraintes à 30 minutes d'exposition à l'hypoxie. Cette temporalité est justifiée par les mesures dérogatoires de mise en place de l'oxygène au sein des aéronefs non pressurisés. Le dernier point de mesure « Passage n°2 » permettra d'évaluer les effets de la combinaison des contraintes à 4 heures d'exposition à l'hypoxie. Cette temporalité correspond à une exposition prolongée à une hypoxie d'altitude terrestre ou dans la cabine peu pressurisée d'un aéronef.

#### Tests cognitifs :

##### Test permettant d'évaluer les performances attentionnelles :

- Attention soutenue : *psychomotor vigilance test* de 10 minutes (PVT – 10)

Les performances attentionnelles ont été évaluées grâce au *Psychomotor Vigilance test* (PVT). Nous avons utilisé une version informatisée de 10 minutes (Khitrov et al., 2014). Le sujet est assis devant un ordinateur. Il a devant lui un écran avec un compteur de 4 chiffres (0 au départ). Il reçoit la consigne de cliquer le plus vite possible avec le bouton gauche de la souris lorsque le compteur se met à défiler. Le compteur revient à zéro lorsque le sujet a cliqué. Le temps de réaction (TR, en ms) et la vitesse de réaction (1/TR) sont calculés pour chaque stimulus. Les stimuli sont déclenchés après un temps de latence variable de 2 à 10 s.

Dans cette tâche le sujet doit répondre le plus rapidement possible à un stimulus (compteur rouge dont le temps défile) dont la durée de présentation varie en fonction du délai de réponse du sujet mais n'excède pas 5 minutes. Le délai d'apparition de ce stimulus est aléatoire et oblige donc le sujet à rester vigilant durant toute la durée de la tâche (10 minutes).

**Critères d'évaluation :** temps de réaction, anticipations et *lapses* ont été enregistrés pour chacune des sessions de ce test.

#### Tests permettant d'évaluer les capacités exécutives :

- Inhibition motrice : tâche du *Go-noGo task*

Durant ce test, le sujet doit répondre ou s'abstenir de répondre à l'arrivée d'un stimulus (une flèche qui pointe à gauche ou à droite). Après l'apparition d'une croix de fixation pendant 500 ms, une flèche apparaît pendant 1 seconde. Soit cette flèche pointe à droite et le sujet répond le plus rapidement possible (« Go ») soit la flèche pointe à gauche et le sujet s'abstient (« no-Go »). La proportion de présentation est respectivement de 75 % de « Go » et de 25 % de « no-Go ». Le sujet a deux secondes pour répondre et l'essai suivant s'engage dès que le sujet a répondu permettant ainsi de placer ce dernier en situation d'automatisation dans ses réponses et ainsi de mesurer la capacité du sujet à inhiber les réponses non pertinentes (« no-go ») (Rabat et al., 2016, adapté de Sagaspe et al., 2012).

**Critères d'évaluation :** temps de réaction, nombre d'omissions, nombre d'erreurs par commission et précision ont été pris en compte dans ce test qui dure 10 minutes.

- Mémoire de travail : tâche de N-back

Dans cette tâche le sujet doit soit répondre à la présence d'une lettre cible, déterminée au début du bloc et qui reste affichée en bas de l'écran (condition 0n), soit répondre à une lettre qui était présentée une (condition 1n) ou deux (condition 2n) essais avant l'essai en cours. Le sujet doit donc en permanence retenir 1 (1n) ou 2 (2n) lettres en mémoire et réactualiser ce contenu à chaque essai. Plus le facteur n est grand, plus la charge mnésique pour le sujet est importante (Cohen et al., 1994).

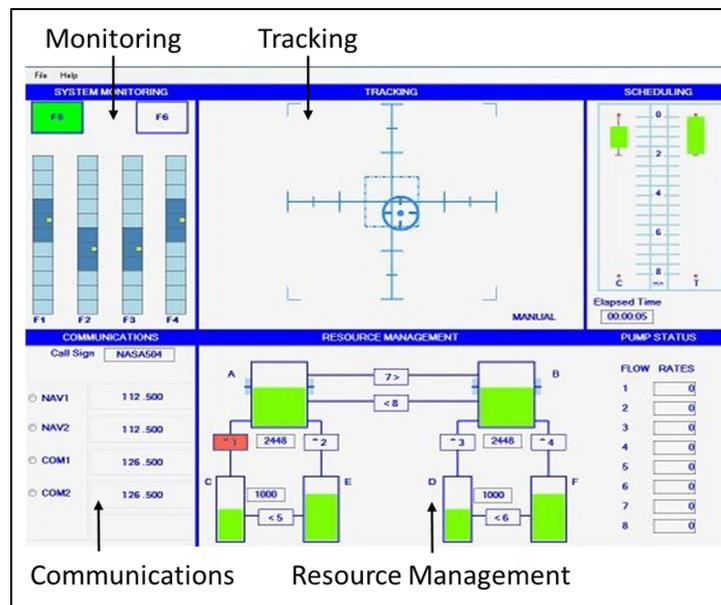
**Critères d'évaluation :** temps de réaction, nombre d'omissions ainsi que le nombre d'erreurs ont été pris en compte dans ce test qui dure 17 minutes.

### Tâche de simulation complexe :

#### - Simulateur de vol MATB-II

La batterie de tâches multiples MATB-II (*multi-attribute task battery*) est un simulateur de vol informatisé, développé par la *National aeronautics and space administration* (NASA), qui simule des tâches réalistes et complexes liées à l'aviation et exécutées couramment par les pilotes d'avion (Comstock et Arnegard, 1992 ; Santiago, 2011 ; Cegarra et al., 2020). L'exécution simultanée de plusieurs tâches est une caractéristique centrale du MATB-II. Le sujet doit réaliser en même temps avec des niveaux d'intensité variable une surveillance (détection d'alarmes, *monitoring*), une gestion dynamique des ressources (*resource management – fuel*), la retranscription de données audio (*communication*) et un suivi de cible (*tracking*). Ce simulateur en version française est facile d'utilisation par des sujets non pilotes et adapté à des études en laboratoire. Nous avons utilisé la version 2 du simulateur (MATB-II) programmée sous MATLAB (Cegarra et al., 2020) (Figure 49).

Le sujet doit réaliser 3 tâches de 12 minutes avec un niveau de difficulté variable : faible (1 événement toutes les 10 à 30 secondes), modéré (1 événement toutes les 4 à 10 secondes) et fort (1 événement toutes les 4 secondes ou moins). Entre chaque bloc de 12 minutes, le sujet a 3 minutes de repos.



**Figure 49.** Illustration de la tâche de simulation MATB-II.

**Critères d'évaluation :** la variabilité de la position de la cible au *tracking* par rapport au centre, le temps de réaction lors de l'apparition d'alarmes, le nombre d'erreurs de retranscription des

données audio et la performance lors de la gestion des ressources (équilibre de l'alimentation en essence, chaque réservoir devant être le plus proche possible de 50 %) ont été pris en compte.

#### Tests permettant d'évaluer les capacités d'intégration cognitive :

##### - *Oddball*

Le test du *Oddball* auditif permet de générer une onde P300 à l'EEG, reflétant les capacités d'intégration de l'information sensorielle, dans lequel deux stimuli qui diffèrent sur un paramètre psychophysique (intensité, durée, tonalité, etc.) sont délivrés avec des probabilités contrastées (80 % pour le son non-cible et 20 % pour le son cible) (Picton et al., 1992 ; Polich et al., 2007). L'onde P300 (potentiel cognitif évoqué) survient lorsque le participant a détecté un stimulus pertinent dans l'environnement. Généralement, il est demandé au participant de porter son attention à la stimulation « rare » et d'y répondre soit en appuyant sur un bouton, soit en réalisant une opération cognitive déterminée. Dans ce contexte, 2 sons (non cible grave à 500 Hz et aigu cible à 1000 Hz) sont présentés au sujet avec une occurrence rare (20 %) et aléatoire pour la stimulation cible à laquelle il doit répondre le plus rapidement possible en appuyant sur une touche du clavier.

**Critères d'évaluation :** l'amplitude et la latence de l'onde P300 (potentiel évoqué) à l'EEG lors du *Oddball* (stimulation auditive) ont été enregistrées. Par ailleurs, le PVT-10 permet également de générer une onde P300 à l'EEG par stimulation visuelle. L'amplitude et la latence de ces P300 « visuelles » ont été enregistrées.

#### Suivi oculaire et de la taille pupillaire :

Les mouvements oculaires et la taille de la pupille ont été enregistrés pendant les tests cognitifs à l'aide d'une barre *Eye Tracker* (Tobii 4c ®). Après avoir été calibrée, cette barre permet de recueillir les mouvements des yeux et des pupilles.

Les mouvements des yeux sont des paramètres prédictifs de la somnolence ou de la fatigue mentale aujourd'hui validés (Fafrowicz et al., 2010 ; Morgante et al., 2012). L'utilisation de ces barres pourrait être une alternative à l'EEG pour la détection des altérations des performances mentales.

**Critères d'évaluation :** les mouvements oculaires, la taille de la pupille, le nombre et la fréquence de clignements, le nombre et fréquence de saccades lors des tâches cognitives ont été enregistrés.

### Questionnaires sommeil :

#### - Index de qualité du sommeil de Pittsburgh

Le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) est un questionnaire d'auto-évaluation qui évalue la qualité et les perturbations du sommeil (Buysse et al., 1989). Dix-neuf éléments individuels génèrent sept scores : qualité subjective du sommeil, latence du sommeil, durée du sommeil, efficacité habituelle du sommeil, troubles du sommeil, utilisation de somnifères et dysfonctionnement diurne. La somme des scores de ces sept composantes donne un score global. Un score PSQI global supérieur à 5 a donné une sensibilité diagnostique de 89,6 % et une spécificité de 86,5 % (Kappa = 0,75,  $p < 0,001$ ) pour distinguer les bons et les mauvais dormeurs.

#### - Questionnaire de typologie circadienne de Horne et Ostberg (Horne et Ostberg, 1976)

Le questionnaire de typologie circadienne demeure le plus utilisé pour mesurer le chronotype. Les questions permettent de déterminer si le participant est du type « matin », « soir » ou « intermédiaire ».

### **Variables physiologiques :**

Les variables physiologiques ont été enregistrées aux 4 points de mesure : Passages n° 1 et 2, enregistrements ventilatoires et MATB-II (cadres rouges sur la Figure 47).

Un système d'acquisition (PowerLab, ADInstruments®) nous a permis de d'acquérir la fréquence cardiaque (électrodes cutanées, DualBioAmp, ADInstrument®), la SpO<sub>2</sub> (capteur digital, Radical-7, Masimo®) et la fréquence respiratoire (ceinture thoracique, ADInstruments®). Ces données ont été synchronisées aux performances cognitives et aux enregistrements EEG 32 voies (BrainAmp, Brain Products®) grâce au logiciel Lab Streaming Layer (LSL®).

Pour l'enregistrement physiologique de la ventilation, nous avons utilisé un chariot métabolique (Quark CPET, COSMED®), calibré quotidiennement, permettant la mesure des variables ventilatoires ( $\dot{V}_E$ ,  $V_t$ , FR) et des échanges gazeux (EtCO<sub>2</sub>) au masque facial ; ainsi qu'un capteur de SpO<sub>2</sub> / fréquence cardiaque au niveau du lobe de l'oreille (Nonin®), préalablement vasodilaté (Dolpic, PharmUp®).

En plus de ces mesures dans la tente à hypoxie normobare, un test d'effort en hypoxie (Richalet et al., 2012) a été réalisé en amont lors de la visite de randomisation afin de déterminer le profil de susceptibilité du participant à développer une grave pathologie de haute altitude.

### **Variables biologiques :**

A partir des prélèvements sanguins réalisés lors des enregistrements ventilatoires (à 1h30 d'exposition à l'hypoxie) et du passages numéro 2 à la suite des tests cognitifs (à 4 heures d'exposition), seront analysés :

- le dosage des marqueurs de l'érythropoïèse : hémoglobine (Hb), réticulocytes, érythropoïétine (EPO), 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) ;
- le dosage des marqueurs des réponses immuno-inflammatoires et endocriniennes : nombre de globules blancs (GB), lymphocytes et polynucléaires neutrophiles (PnN) ; concentrations plasmatiques de TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 ; insuline et glycémie ;
- la détermination des polymorphismes génétiques par la méthode LAMP-MC (Drogou et al., 2020) : *HMOX2*, *COMT* et *ADORA2A*.

Sur les prélèvements salivaires (au moment des enregistrements ventilatoires et passage n°2, ainsi que 15 minutes avant l'entrée et 15 minutes après la sortie de la tente à hypoxie) nous quantifierons les concentrations de testostérone, de cortisol et d'alpha-amylase (respectivement marqueurs de la fatigue, du stress et de l'activité sympathique).

### **Tolérance à l'hypoxie d'altitude :**

- Évaluation des céphalées de haute altitude

Afin d'évaluer l'apparition de céphalées et leur évolution, nous avons utilisé une échelle visuelle analogique (EVA). Elle permet de mesurer l'intensité de la douleur sur une échelle allant de 0 à 10. En fonction du score à l'EVA et de l'intensité des symptômes, un antalgique de palier 1 ou 2 a été proposé sur prescription médicale du médecin investigateur ou l'exposition à l'hypoxie a été arrêtée.

- Échelle *Lake Louise Score* (LLS)

Le score de Lake Louise permet de diagnostiquer et évaluer la gravité du MAM (Roach et al., 2018). Il est en pratique recommandé de l'utiliser uniquement après 6 heures, pour éviter de confondre le mal aigu des montagnes avec des réponses à une hypoxie aiguë (des réponses vagues par

exemple). Dans notre contexte expérimental, bien que les symptômes puissent se développer dans les 6 heures suivant le gain d'altitude à partir de 2500 mètres (Basnyat et al., 2003), nous avons mesuré la valeur du score comme critère de jugement.

**Critère d'évaluation :** valeur du *Lake Louise score*.

#### 11.2.2.6 Analyses statistiques préliminaires

Le plan d'analyse statistique comprenait deux étapes. Nous avons dans un premier temps évalué l'effet d'une restriction aiguë de sommeil sur les réponses cognitives (critère principal de l'étude) et physiologiques à l'hypoxie aiguë. Dans un second temps, nous avons évalué les interactions de ces réponses en fonction des profils génotypiques du polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2*.

Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel Jamovi pour R (version 1.6.23.0). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

### Effet d'une restriction de sommeil sur les performances cognitives et les réponses physiologiques à l'hypoxie

Sur les performances cognitives (PVT, Go-noGo et N-Back), nous avons effectué des ANOVA à mesures répétées à 3 facteurs : restriction de sommeil (habituel vs. restriction), exposition à l'hypoxie (normoxie vs. hypoxie) et passage (n°1 vs. n°2).

Pour les variables physiologiques, nous avons effectué des ANOVA à 2 facteurs : restriction de sommeil (habituel vs. restriction) et exposition à l'hypoxie (normoxie vs. hypoxie) sur la SpO<sub>2</sub>, la FC, le VE, la FR et l'EtCO<sub>2</sub> mesurés à 1h30 d'exposition à l'hypoxie.

En cas d'interaction significative, des tests post-hoc de Bonferroni ont été réalisés pour comparer les résultats 2 à 2.

### Interactions avec *HMOX2*

Le nombre de sujets porteurs du génotype T/T du rs4786504\_ *HMOX2* étant faible (n = 3), nous avons analysé les porteurs homozygotes mutés C/C (n = 7) vs. les porteurs de l'allèle T (T/T et C/T groupés, n = 10 au total), comme lors de notre précédente étude « GENERICH ».

Nous avons ensuite évalué les interactions entre les effets de l'exposition à l'hypoxie et à la restriction de sommeil avec les profils génotypiques de *HMOX2* sur les performances cognitives (PVT, Go-noGo et N-Back) et les réponses physiologiques (SpO<sub>2</sub> et FC). Pour cela nous avons réalisé une

analyse linéaire mixte (Fonction REML de R sous Jamovi) avec comme facteur fixe l'exposition à l'hypoxie, la restriction de sommeil, le passage (n° 1 à 30 minutes et n° 2 à 4 heures d'exposition à l'hypoxie) et le polymorphisme génétique. Un effet aléatoire a été ajouté pour les sujets pour l'exposition à l'hypoxie, la restriction de sommeil et la session car ces mesures étaient répétées. En cas d'effet du polymorphisme ou d'une interaction nous avons comparé les résultats entre les différents génotypes en début et en fin d'exposition à l'hypoxie.

Nous avons enfin évalué la corrélation (test de Pearson) entre le temps de réaction au PVT et la fréquence cardiaque durant les tests, en prenant comme covariable le polymorphisme d'*HMOX2*, et cela dans les 4 conditions expérimentales (sommeil habituel et hypoxie, sommeil habituel et hypoxie, sommeil réduit et normoxie, et sommeil réduit et hypoxie).

### 11.2.3 Résultats préliminaires

#### Participants

17 sujets masculins ont été inclus dans l'analyse statistique (âge moyen de  $30,9 \pm 7,4$  ans, taille de  $1,80 \pm 0,1$  cm, poids de  $77,1 \pm 8,5$  kg et IMC de  $23,8 \pm 1,7$ ).

##### 11.2.3.1 « Effet d'une restriction de sommeil »

#### Réponses cognitives

Les réponses cognitives ont été évaluées en utilisant le PVT de 10 min, puis le Go-noGo de 10 minutes et le N-Back de 17 minutes ; à 30 minutes (passage n°1) et 4 heures d'exposition à l'hypoxie (passage n°2). Les résultats des ANOVA sont présentés dans le Tableau 9.

	Hypoxia (H)	Sleep restriction (S)	Passage (P)	H x S	H x P	S x P	H x S x P
	F (1, 16)	F (1, 16)	F (1, 16)	F (1, 16)	F (1, 16)	F (1, 16)	F (1, 16)
<b>Sustained attention (PVT)</b>							
Mean RT	0.2 ( $p = 0.62$ )	<b>55.9 ***</b>	0 ( $p = 0.92$ )	0.3 ( $p = 0.57$ )	0.6 ( $p = 0.44$ )	1 ( $p = 0.32$ )	0.4 ( $p = 0.55$ )
lapses	2.1 ( $p = 0.15$ )	<b>57.3 ***</b>	0.1 ( $p = 0.73$ )	0.1 ( $p = 0.73$ )	0.1 ( $p = 0.80$ )	1.3 ( $p = 0.26$ )	0 ( $p = 0.96$ )
Minor lapses	0.8 ( $p = 0.36$ )	<b>103.3 **</b>	0 ( $p = 0.98$ )	1.2 ( $p = 0.28$ )	0.1 ( $p = 0.80$ )	0.2 ( $p = 0.63$ )	0.1 ( $p = 0.75$ )
<b>Inhibition capacity (Go-noGo)</b>							
RT	<b>9.2 **</b>	0.5 ( $p = 0.45$ )	<b>19.3 ***</b>	0.7 ( $p = 0.42$ )	0 ( $p = 1$ )	<b>6.3 *</b>	0 ( $p = 0.94$ )
Omm errors	0.9 ( $p = 0.35$ )	1.6 ( $p = 0.24$ )	3.2 ( $p = 0.09$ )	0.6 ( $p = 0.43$ )	2.1 ( $p = 0.16$ )	3.5 ( $p = 0.08$ )	0 ( $p = 0.94$ )
Comm errors	0.6 ( $p = 0.47$ )	3.7 ( $p = 0.07$ )	1.0 ( $p = 0.33$ )	0 ( $p = 0.93$ )	2 ( $p = 0.18$ )	0.2 ( $p = 0.65$ )	<b>10.324 **</b>
Correct rate	2.3 ( $p = 0.15$ )	2.3 ( $p = 0.15$ )	1.6 ( $p = 0.22$ )	0.4 ( $p = 0.53$ )	0.8 ( $p = 0.38$ )	2.0 ( $p = 0.17$ )	<b>7.441 **</b>
<b>Working memory (N-Back)</b>							
0-Back precision	<b>4.696 *</b>	3.9 ( $p = 0.06$ )	0.1 ( $p = 0.80$ )	0.7 ( $p = 0.42$ )	0 ( $p = 0.95$ )	1.1 ( $p = 0.31$ )	0.5 ( $p = 0.47$ )
1-Back precision	<b>5.607 *</b>	<b>6.257 *</b>	0.8 ( $p = 0.37$ )	3.4 ( $p = 0.08$ )	4.2 ( $p = 0.55$ )	1.3 ( $p = 0.28$ )	0.4 ( $p = 0.54$ )
1-Back mean RT	0 ( $p = 0.91$ )	<b>5.601 *</b>	0 ( $p = 0.99$ )	<b>8.705 **</b>	0.4 ( $p = 0.54$ )	0.4 ( $p = 0.54$ )	1.6 ( $p = 0.21$ )
2-Back precision	0.5 ( $p = 0.48$ )	0 ( $p = 1$ )	2.0 ( $p = 0.17$ )	<b>9.793 **</b>	<b>4.962 *</b>	0.7 ( $p = 0.40$ )	0.5 ( $p = 0.49$ )
2-Back mean RT	1.2 ( $p = 0.18$ )	0.5 ( $p = 0.49$ )	3.3 ( $p = 0.09$ )	<b>12.627 **</b>	0 ( $p = 0.94$ )	0.3 ( $p = 0.6$ )	<b>5.958 *</b>

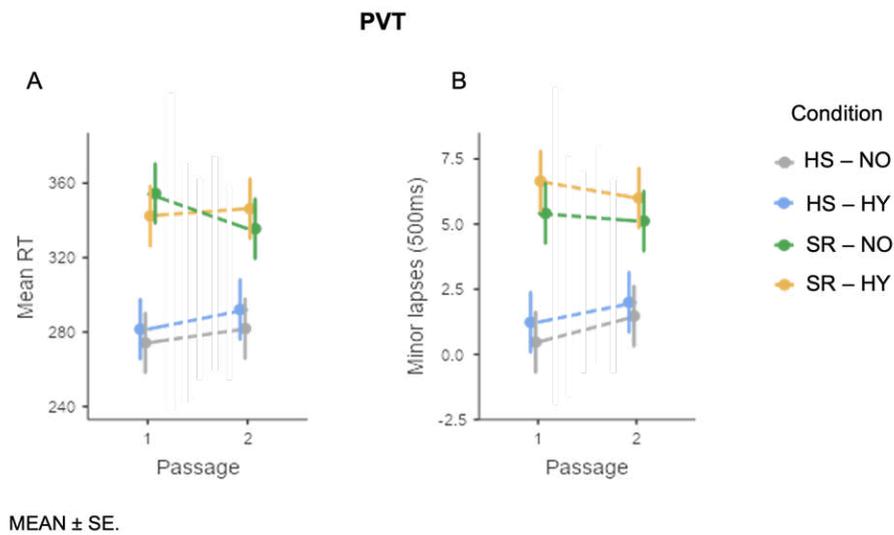
**Tableau 9.** Analyse ANOVA pour les tests cognitifs PVT, Go-noGo et N-back.

Cases oranges, effet significatif pour 1 facteur ; cases rouges, interaction de 2 ou 3 facteurs. Cadre rouge, double interaction entre hypoxie et restriction de sommeil (H x S), et triple interaction entre hypoxie, restriction de sommeil et passage (H x S x P) ; RT, *reaction time* ; \* en gras, indique un effet statistiquement significatif à  $p < 0,05$ , \*\* à  $p < 0,01$ , \*\*\* à  $p < 0,001$  (données non publiées).

- Attention soutenue (PVT)

L'analyse ANOVA n'a montré qu'un effet significatif du facteur restriction de sommeil sur le temps de réaction et le nombre de *lapses* (Tableau 9).

Nous visualisons une dégradation de ces paramètres en restriction de sommeil (points verts (SR-NO) et points oranges (SR-HY) sur la Figure 50).



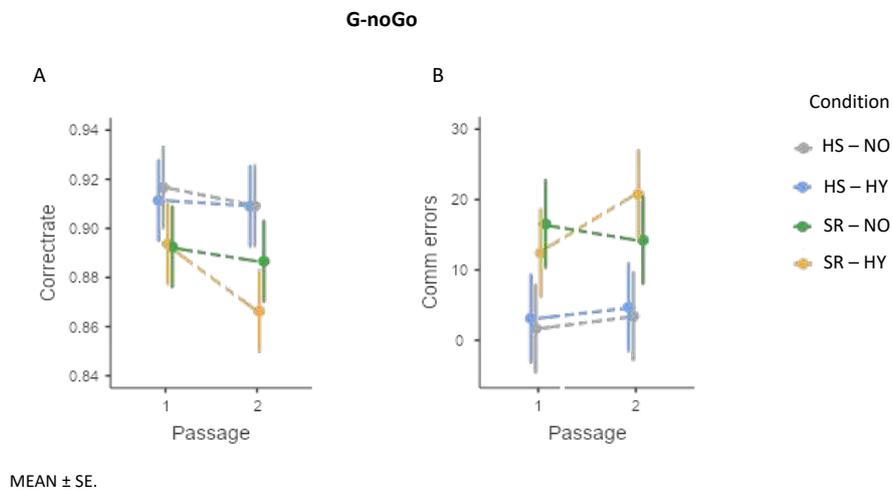
**Figure 50.** Résultats du PVT concernant (A) le temps de réaction (RT, en ms) et (B) le nombre d'erreurs, selon les passages n°1 et n°2 et les conditions expérimentales.

Points gris, sommeil normal et normoxie (HS-NO) ; points bleus, sommeil normal et hypoxie (HS-HY) ; points verts, sommeil réduit et normoxie (SR-NO) et points oranges, sommeil réduit et hypoxie (SR-HY) (données non publiées).

- Capacité d'inhibition (Go-noGo)

Nous avons observé des effets significatifs des facteurs hypoxie et passage, avec une interaction significative entre restriction de sommeil et passage concernant le temps de réaction. Il existait également une triple interaction significative entre hypoxie, restriction de sommeil et passage sur le pourcentage d'erreurs de commissions et le taux de bonnes réponses (Tableau 9).

Nous observons une diminution du taux de bonnes réponses et une augmentation du nombre d'erreurs par commission en hypoxie et restriction de sommeil lors du passage n° 2 (points oranges (SR-HY) sur la Figure 51).



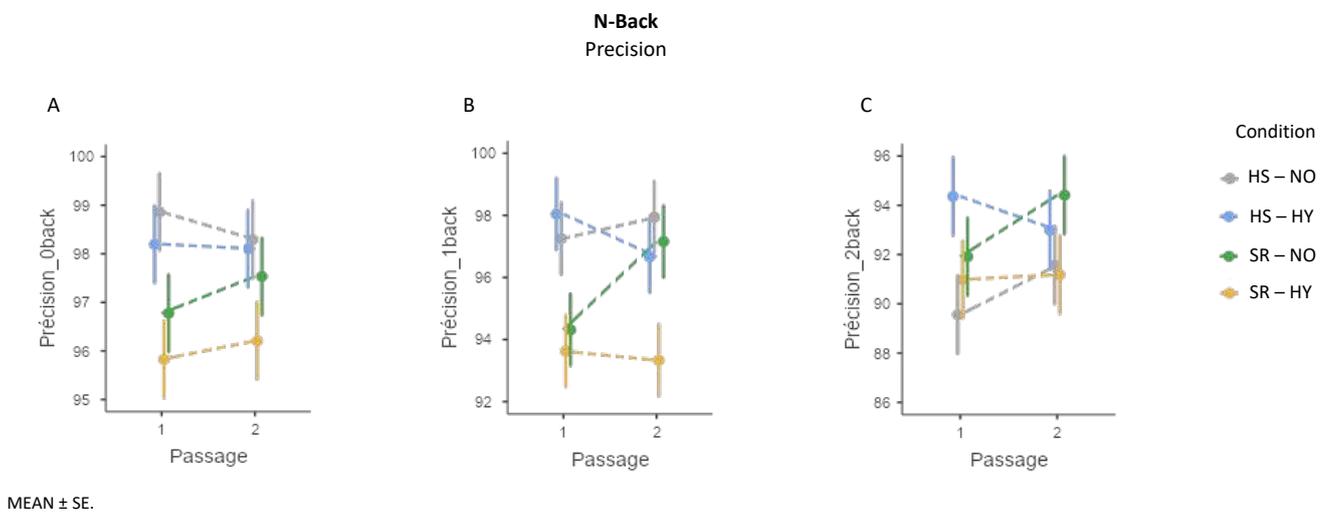
**Figure 51.** Résultats du Go-noGo concernant (A) le taux de bonnes réponses (en %) et (B) le nombre d'erreurs par commissions, selon les passages n°1 et n°2 et les conditions expérimentales.

Points gris, sommeil normal et normoxie (HS-NO) ; points bleus, sommeil normal et hypoxie (HS-HY) ; points verts, sommeil réduit et normoxie (SR-NO) et points oranges, sommeil réduit et hypoxie (SR-HY) (données non publiées).

- Mémoire de travail (N-Back)

Nous avons mis en évidence un effet significatif du facteur hypoxie sur la précision au 0-Back et 1-Back. Il existait un effet significatif de la restriction de sommeil sur la précision et le temps de réaction au 1-Back. Une interaction significative entre hypoxie et restriction de sommeil a été retrouvée sur le temps de réaction aux 1 et 2-Back, et sur la précision au 2-Back. Nous avons enfin mis en évidence une interaction entre hypoxie et passage sur la précision au 2-Back, et une triple interaction hypoxie, restriction de sommeil et passage sur le temps de réaction au 2-Back (Tableau 9).

Nous observons une diminution de la précision en hypoxie, restriction de sommeil et passage n° 2 (points oranges (SR-HY) sur la Figure 52).



**Figure 52.** Résultats de la précision (en %) concernant (A) le 0-Back, (B) le 1-Back et (C) le 2-Back, selon les passages n°1 et n°2 et les conditions expérimentales.

Points gris, sommeil normal et normoxie (HS-NO) ; points bleus, sommeil normal et hypoxie (HS-HY) ; points verts, sommeil réduit et normoxie (SR-NO) et points oranges, sommeil réduit et hypoxie (SR-HY) (données non publiées).

## Réponses physiologiques

Les réponses physiologiques ont été mesurées au repos, pendant 10 minutes, à 1h30 du début de l'exposition à l'hypoxie lors de l'enregistrement ventilatoire (chariot métabolique). Les résultats de l'ANOVA sont présentés dans le Tableau 10.

	Hypoxia (H)	Sleep restriction (S)	H x S
	F (1, 16)	F (1, 16)	F (1, 16)
SpO <sub>2</sub> (%)	<b>207.7 ***</b>	0.3 ( <i>p</i> = 0.59)	0.2 ( <i>p</i> = 0.62)
HR (bpm)	<b>40.6 ***</b>	0.2 ( <i>p</i> = 0.64)	2.0 ( <i>p</i> = 0.18)
VR (L.min-1)	0.7 ( <i>p</i> = 0.42)	<b>4.31 *</b>	2.9 ( <i>p</i> = 0.08)
RR (/min)	<b>10.7 **</b>	<b>8.9 *</b>	0.7 ( <i>p</i> = 0.41)
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	<b>13.2 **</b>	0.5 ( <i>p</i> = 0.50)	2.5 ( <i>p</i> = 0.12)

**Tableau 10.** Analyse ANOVA pour les variables physiologiques.

Bpm, battements par minute ; EtCO<sub>2</sub>, *end-tidal* CO<sub>2</sub> ; HR, *heart rate* ; RR, *respiratory rate* ; VR, *ventilation rate*. Cases oranges, effet significatif pour 1 facteur ; \* en gras indique un effet statistiquement significatif à *p* < 0,05, \*\* à *p* < 0,01, \*\*\* à *p* < 0,001 (données non publiées).

Nous observons un effet significatif du facteur hypoxie sur la SpO<sub>2</sub>, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et le *end-tidal* CO<sub>2</sub>. Il existait un effet significatif du facteur restriction de sommeil sur le débit ventilatoire et la fréquence respiratoire, mais il n'y avait pas d'interaction significative entre l'hypoxie et la restriction de sommeil. Les valeurs moyennes (± écart-type) sont présentées dans le tableau 11.

Conditions	SpO <sub>2</sub> (%)	HR (bpm)	VR (L.min-1)	RR (/min)	EtCO <sub>2</sub> (mmHg)
HS-NO	99.3 ± 0.7	56.4 ± 7.7	7.3 ± 2.6	11.4 ± 3.3	35.0 ± 4.0
HS-HY	89.3 ± 2.7	61.2 ± 8.5	7.1 ± 2.1	13.0 ± 3.1	34.0 ± 3.0
SR-NO	99.7 ± 0.5	55.9 ± 6.4	7.5 ± 2.2	12.3 ± 4.0	35.3 ± 3.5
SR-HY	89.5 ± 3.7	63.0 ± 6.7	8.1 ± 2.4	13.4 ± 3.4	33.2 ± 3.3

**Tableau 11.** Valeurs moyennes des variables physiologiques mesurées selon les conditions expérimentales. Sommeil normal et normoxie (HS-NO), sommeil normal et hypoxie (HS-HY), sommeil réduit et normoxie (SR-NO) et sommeil réduit et hypoxie (SR-HY). Bpm, battements par minute ; EtCO<sub>2</sub>, *end-tidal* CO<sub>2</sub> ; HR, *heart rate* ; RR, *respiratory rate* ; VR, *ventilation rate*. Valeurs moyennes ± écart-type (données non publiées).

Nous présentons dans un premier temps les résultats des analyses ANOVA des réponses cognitives et physiologiques (passages n° 1 et 2) selon le polymorphisme génétique srs4786504\_ *HMOX2*. Nous avons ensuite réalisé une analyse par corrélation entre les réponses cognitives et physiologiques selon *HMOX2* dans les 4 conditions expérimentales.

## *HMOX2*

### Analyse par corrélation

Il n'y avait pas de différence sur l'âge, la taille et le poids dans les sous-groupes des génotypes des polymorphismes *HMOX2* C/C (n = 7) vs. C/T et T/T groupés (n = 10).

#### - Réponses cognitives

Les réponses cognitives ont été évaluées en utilisant le PVT de 10 min, puis le Go-noGo de 10 minutes et le N-Back de 17 minutes ; à 30 minutes (passage n°1) et 4 heures d'exposition à l'hypoxie (passage n°2). Les résultats des ANOVA sont présentés dans le Tableau 12.

	Hypoxia (H) x <i>HMOX2</i> (SNP)	Sleep restriction (S) x SNP	Passage (P) x SNP	H x S x SNP	H x P x SNP	S x P x SNP
	F (2, 32)	F (2, 32)	F (2, 32)	F (1, 32)	F (2, 32)	F (2, 32)
<b>Sustained attention (PVT)</b>						
Mean RT	0.1 (p = 0.78)	<b>5.9 *</b>	0.2 (p = 0.63)	0.5 (p = 0.50)	1.2 (p = 0.28)	0.8 (p = 0.38)
<b>Inhibition capacity (Go-noGo)</b>						
Accuracy	0.1 (p = 0.75)	<b>6.7 *</b>	0.4 (p = 0.53)	0.3 (p = 0.57)	0.1 (p = 0.79)	0.1 (p = 0.81)
Comm errors	0.3 (p = 0.61)	<b>5.4 *</b>	0.3 (p = 0.56)	3.6 (p = 0.06)	0 (p = 0.87)	1.2 (p = 0.28)
Omm errors	0 (p = 0.88)	<b>12.47 ***</b>	0.7 (p = 0.40)	0 (p = 0.92)	0.1 (p = 0.74)	0.2 (p = 0.64)
<b>Working memory (N-Back)</b>						
2-Back accuracy	0 (p = 0.93)	0.7 (p = 0.42)	<b>5.0 *</b>	<b>4.0 *</b>	0.6 (p = 0.47)	0.1 (p = 0.46)
<b>Physiological variables</b>						
SpO <sub>2</sub>	1.2 (p = 0.28)	1.1 (p = 0.29)	2.2 (p = 0.14)	1.11 (p = 0.29)	<b>3.4 *</b>	0 (p = 0.94)
HR	0.8 (p = 0.40)	0 (p = 0.96)	0.4 (p = 0.54)	<b>7.0 *</b>	1.4 (p = 0.24)	<b>4.0 * (p = 0.05)</b>

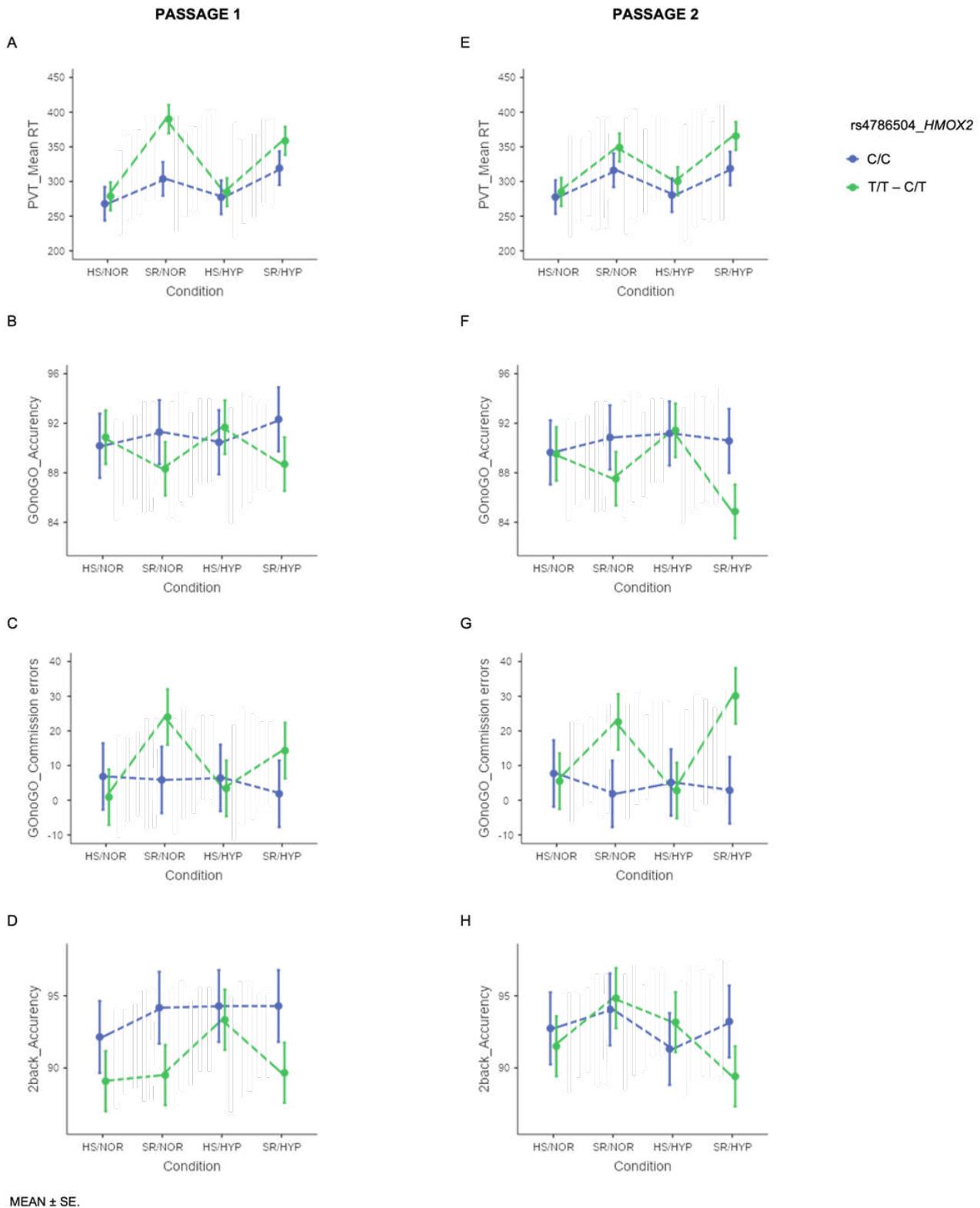
**Tableau 12.** Analyse ANOVA pour les tests cognitifs PVT, Go-noGo et N-back, et les variables physiologiques (saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>), fréquence cardiaque (HR)).

Cases rouges, interaction de 2 ou 3 facteurs. Cadre rouge, triple interaction entre hypoxie, restriction de sommeil et *HMOX2* ; \* en gras, indique un effet statistiquement significatif à  $p < 0,05$ , \*\*\* à  $p < 0,001$  (données non publiées).

Concernant l'attention soutenue (PVT), il existe une interaction significative entre les facteurs restriction de sommeil et *HMOX2* sur le temps de réaction moyen. Nous visualisons des temps de réaction allongés pour les sujets porteurs de l'allèle ancestral T (points verts sur la Figure 53 ; A et E).

Concernant la capacité d'inhibition (Go-noGo), cette même interaction significative a été retrouvée entre les facteurs restriction de sommeil et *HMOX2* sur la précision, les erreurs par commission et par omission. Nous visualisons une moindre précision et des taux d'erreurs plus élevés pour les sujets porteurs de l'allèle T (points verts sur la Figure 53 ; B, C, F et G).

Enfin concernant la mémoire de travail (N-Back), il existe des interactions significatives entre les facteurs passage et *HMOX2*, et entre hypoxie et sommeil et *HMOX2* sur la précision. Nous visualisons une moindre précision au 2-Back pour les sujets porteurs de l'allèle T (points verts sur la Figure 53 ; D et H).



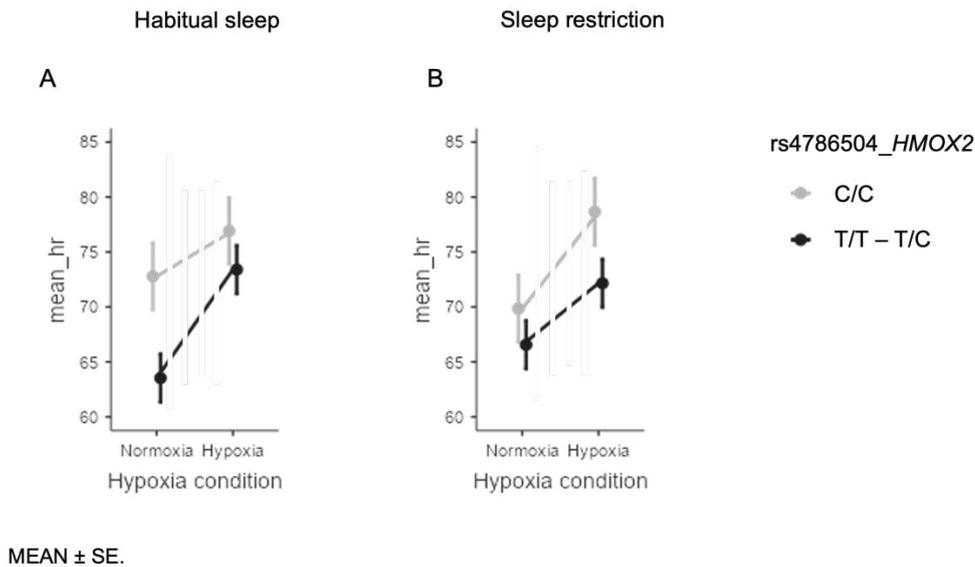
**Figure 53.** Résultats des tests cognitifs selon le polymorphisme *HMOX2* et les passages (n° 1 et 2). Temps de réaction (RT) au PVT (A et E) (en ms), précision au Go-noGo (B et F) (en %), nombre d'erreurs par commission au Go-no-Go (C et G) et précision au 2-Back (D et H) (en %). Points bleus, rs4786504\_ *HMOX2* C/C ; points verts, rs4786504\_ *HMOX2* T/T et C/T. HS/NOR, *habitual sleep - normoxia* ; SR/NOR, *sleep restriction - normoxia* ; HS/HYP, *habitual sleep - hypoxia* ; SR/HYP, *sleep restriction - hypoxia* (données non publiées).

- Réponses physiologiques

Les résultats présentés ici concernent les réponses physiologiques (SpO<sub>2</sub> et fréquence cardiaque) mesurées au cours des tests cognitifs PVT, Go-noGo et N-Back, lors des passages n°1 et n°2 à 30 minutes et 4 heures d'exposition à l'hypoxie, respectivement (Tableau 12).

Concernant la SpO<sub>2</sub>, l'analyse ANOVA a montré une triple interaction significative entre les facteurs hypoxie, passage et *HMOX2*. Lors du passage n°2 en hypoxie, les valeurs de SpO<sub>2</sub> étaient plus faibles pour les porteurs de l'allèle ancestral T par rapport aux sujets homozygotes C/C ( $89,3 \pm 0,5$  vs.  $91,1 \pm 0,7$  % ;  $p = 0,039$ ).

Concernant la fréquence cardiaque, il existait des triples interactions significatives entre les facteurs restriction de sommeil, passage et *HMOX2* ; et entre hypoxie, restriction de sommeil et *HMOX2*. Nous observons des valeurs moyennes de fréquence cardiaque plus basses pour les sujets porteurs de l'allèle T, et une moindre augmentation en hypoxie et restriction de sommeil (points noirs (T/T – C/T) sur la Figure 54).

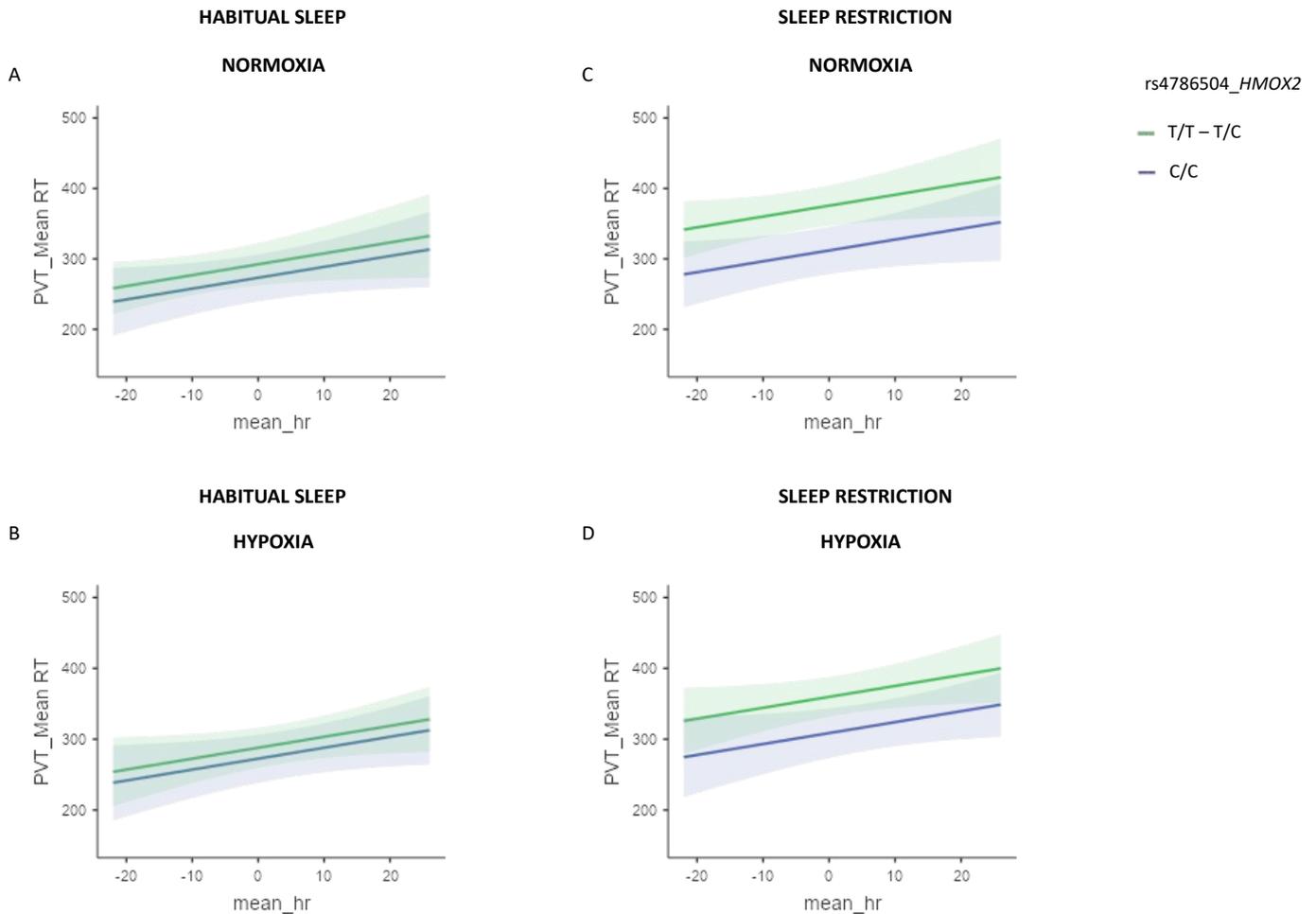


**Figure 54.** Résultats de la fréquence cardiaque (hr) selon le polymorphisme *HMOX2* et la normoxie ou l'hypoxie, en sommeil normal (A) et restriction de sommeil (B).

Points gris, rs4786504\_HMOX2 C/C ; points noirs, rs4786504\_HMOX2 T/T et C/T (données non publiées).

## Analyse par corrélation

Nos résultats montrent une corrélation linéaire positive entre le temps de réaction au PVT et la fréquence cardiaque durant ce test selon *HMOX2* dans les 4 conditions expérimentales (Figure 55).



**Figure 55.** Corrélations linéaires entre le temps de réaction moyen au PVT (RT) et la fréquence cardiaque (hr), selon *HMOX2*, dans les 4 conditions expérimentales.

Courbe verte, rs4786504\_ *HMOX2* T/T et C/T ; courbe bleue, rs4786504\_ *HMOX2* C/C (données non publiées).

En sommeil normal, les sujets porteurs de la version homozygote mutée C/C présentent un temps de réaction plus court par rapport aux sujets porteurs de l'allèle ancestral T du rs4786504\_ *HMOX2*. Cette différence est majorée en restriction de sommeil où le temps de réaction s'allonge pour les sujets porteurs de l'allèle T, de façon corrélée à une augmentation de la fréquence cardiaque.

## 11.2.4 Discussion

### Effet d'une restriction de sommeil sur les performances cognitives en hypoxie

D'après nos résultats préliminaires, une nuit de restriction de sommeil de 3 heures n'affecte pas l'attention soutenue au cours d'une exposition hypoxique au seuil des troubles à 3500 mètres d'altitude simulée. En revanche, les fonctions exécutives sont atteintes par la combinaison de ces contraintes, et par la durée d'exposition à l'hypoxie. La restriction de sommeil affecte la mémoire de travail en hypoxie, d'autant plus que la charge mnésique est élevée (temps de réaction allongés aux 1 et 2-Back et précision diminuée au 2-Back), et que l'exposition à l'hypoxie se prolonge (diminution de la précision au 2-Back selon le passage). La capacité d'inhibition est impactée par la restriction de sommeil lorsque l'exposition à l'hypoxie est prolongée (majoration des erreurs par commission et dégradation du taux de bonnes réponses).

En ce qui concerne les variables physiologiques, il n'y a pas d'interaction entre l'hypoxie et la restriction de sommeil. Nos résultats confirment l'effet hypoxie significatif pour la saturation en oxygène, la fréquence cardiaque et l'*end-tidal* CO<sub>2</sub>. De façon originale, la restriction de sommeil impacte la fréquence respiratoire et le débit ventilatoire à l'hypoxie.

### Vulnérabilité individuelle

Concernant la vulnérabilité individuelle, la mémoire de travail en hypoxie est impactée par la restriction de sommeil selon les profils génotypiques du polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* (diminution de la précision au 2-Back pour les sujets porteurs de l'allèle T).

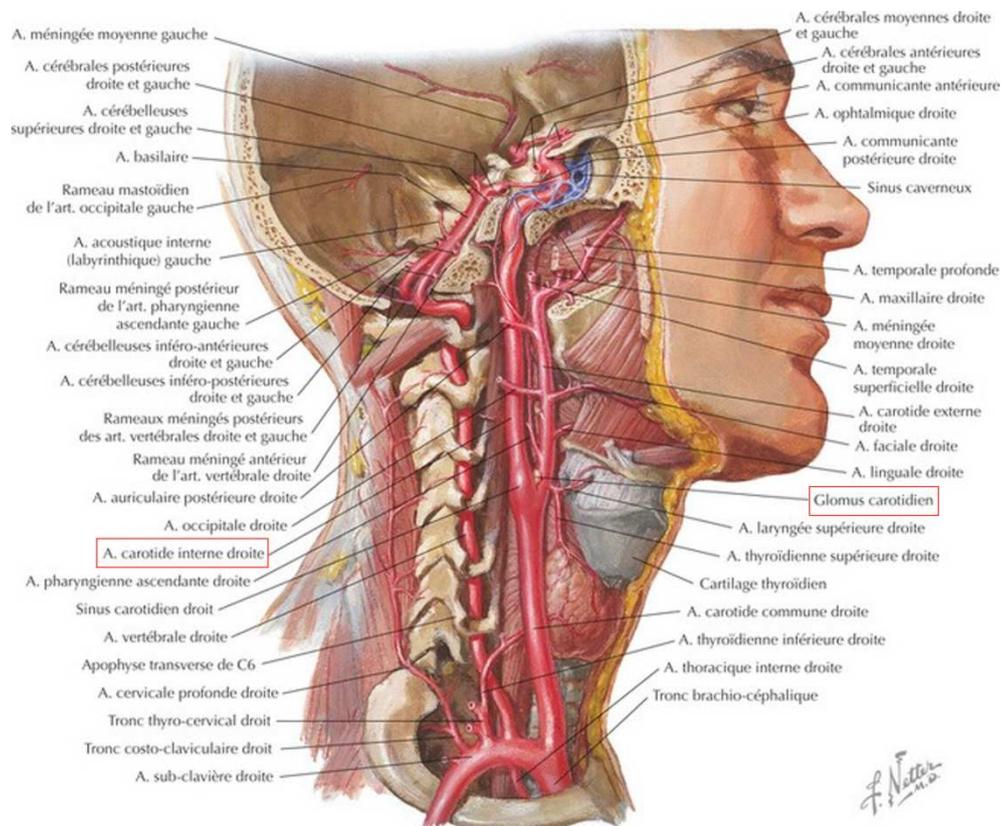
Concernant les variables physiologiques, nous retrouvons une triple interaction entre l'hypoxie et la restriction de sommeil avec le polymorphisme *HMOX2* sur la fréquence cardiaque (valeurs de fréquence cardiaque plus basses pour les sujets porteurs de l'allèle T) ; et un effet de l'hypoxie et de la durée d'exposition sur la SpO<sub>2</sub> selon *HMOX2* (SpO<sub>2</sub> plus basse pour les sujets porteurs de l'allèle T en hypoxie lors du passage n° 2).

### Sommeil, performances cognitives et *HMOX2*

Nos résultats confirment l'effet connu de la restriction de sommeil sur l'attention soutenue évaluée par le PVT (allongement du temps moyen de réaction, augmentation du nombre de *lapses*). De façon originale, notre étude a mis en évidence un effet du polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* sur ces réponses (allongement des temps de réaction), mais également sur la capacité d'inhibition (diminution de la précision et augmentation des erreurs par commission et omission au Go-noGo). Il existe également une corrélation linéaire positive entre le temps de réaction au PVT et la fréquence cardiaque selon les génotypes *HMOX2* dans les 4 conditions expérimentales. Les sujets porteurs de l'allèle T ont des temps de réaction moyens rallongés par rapport aux porteurs homozygotes mutés C/C en sommeil habituel

(normoxie et hypoxie). Cette différence est majorée par la restriction de sommeil, que ce soit en normoxie ou en hypoxie.

De précédentes études ont montré une relation entre le temps de réaction et la PaO<sub>2</sub> : une diminution de PaO<sub>2</sub> est associée à un temps de réaction plus long (Williams et al., 2019). Au niveau périphérique, la PaO<sub>2</sub> est surveillée en permanence par les chémorécepteurs (Prabhakar et al., 2018), situés à la base des artères carotides internes qui assurent, avec les artères vertébrales, la vascularisation du cerveau (Figure 56).



**Figure 56.** Vascularisation artérielle du cerveau et des méninges.

Le corps carotidien et l'artère carotide interne sont encadrés en rouge (adaptée de Netter, 2019).

A ce niveau, plusieurs études suggèrent le rôle de l'HO-2 comme « capteur d'oxygène ». Des études récentes ont montré que les sujets porteurs de l'allèle C du rs4786504\_HMOX2 présentent une meilleure affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (Yang et al., 2016), et nous avons mis en évidence des différences de réponses ventilatoires à l'hypoxie (Fabries et al., 2022), qui pourraient être en partie dues à une sensibilité accrue à la disponibilité d'oxygène et une meilleure réactivité du chémoréflexe pour les sujets porteurs du génotype homozygote muté C/C. Les cellules neuronales étant très

sensibles à la disponibilité en oxygène, nous pouvons alors suggérer que les sujets porteurs de la mutation C/C assureraient une meilleure oxygénation cérébrale et auraient de meilleures performances cognitives en restriction de sommeil (meilleure saturation en oxygène et augmentation de la fréquence cardiaque). Ils seraient « bons répondeurs » au PVT sous cette contrainte (moins de diminution des temps de réaction). Inversement, les sujets porteurs de l'allèle T auraient un temps de réaction plus long. Pour ces sujets, des valeurs plus basses de fréquence cardiaque en restriction de sommeil et une moindre élévation en hypoxie, potentiellement médiées par une moindre activation du chémoréflexe, ne suffiraient pas à mettre à disposition suffisamment d'oxygène aux cellules neuronales. Ils seraient ainsi « mauvais répondeurs » au PVT sous cette contrainte.

**L'ensemble de ces résultats préliminaires sera enrichi au regard des variables cognitives, physiologiques, biologiques et moléculaires décrites dans le protocole et toujours en cours d'analyse.**

## 12 DISCUSSION GENERALE

---

Nous avons fait le choix d'explorer la vulnérabilité individuelle à l'hypoxie chez l'Homme au regard de facteurs intrinsèques liés à des polymorphismes génétiques. La première réponse à l'hypoxie est l'augmentation de la ventilation. Cette réponse, variable d'un individu à l'autre, a été mise en relation avec la survenue d'intolérance à l'altitude. La réponse ventilatoire à l'hypoxie aiguë est d'abord médiée par les corps carotidiens, sensibles aux variations de PaO<sub>2</sub>. À ce niveau, l'hème oxygénase-2 (HO-2) est positionnée comme étant le « capteur d'oxygène » (Prabhakar et al., 2018). Des travaux ont été menés en ce sens sur modèle de souris transgénique (Adachi et al. 2004), mais à notre connaissance, cette hypothèse n'a pas été confirmée chez l'Homme.

Dans la première partie de ce travail, nous avons mis en évidence, chez des sujets européens vivant au niveau de la mer, une relation entre les réponses ventilatoires à l'hypoxie et le polymorphisme mononucléotidique fonctionnel rs4786504, du gène *HMOX2* codant l'HO-2 (Fabries et al., 2022). Les sujets porteurs de la version homozygote mutée C/C, qui présentent une expression plus importante du gène (Yang et al., 2016), ont des réponses ventilatoires au repos et à l'effort en hypoxie majorées par rapport aux sujets porteurs de l'allèle ancestral T. Par ailleurs, les sujets porteurs du génotype C/C se trouvent dans le groupe à faible susceptibilité de développer de graves pathologies de haute altitude, et sont donc considérés comme tolérants à ce stress environnemental.

Après avoir étudié la vulnérabilité individuelle à l'hypoxie, nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact, encore méconnu, de la dette de sommeil sur les réponses à l'hypoxie aiguë. Cette combinaison de contraintes survient fréquemment, quelle que soit la population concernée (professionnels ou touristes).

Afin de répondre à cette problématique, nous avons dans un premier temps rédigé une revue narrative de la littérature au cours de laquelle nous avons examiné les réponses physiologiques, biologiques et cognitives à la dette de sommeil, à l'hypoxie environnementale et à la combinaison de ces contraintes (Fabries et al., 2022). Nous avons ainsi identifié des points d'interférences qui nous ont conduit à formuler des hypothèses sur les effets respectifs et combinés de la restriction de sommeil et de l'hypoxie. La combinaison de ces contraintes pourrait en particulier impacter les performances cognitives (attention soutenue et mémoire de travail) et la tolérance à l'altitude (risque de survenue de mal aigu des montagnes) (Figure 33).

Afin de vérifier nos hypothèses, nous avons mené une seconde expérimentation chez l'Homme. Les résultats préliminaires nous permettent d'emblée de mettre en évidence une dégradation

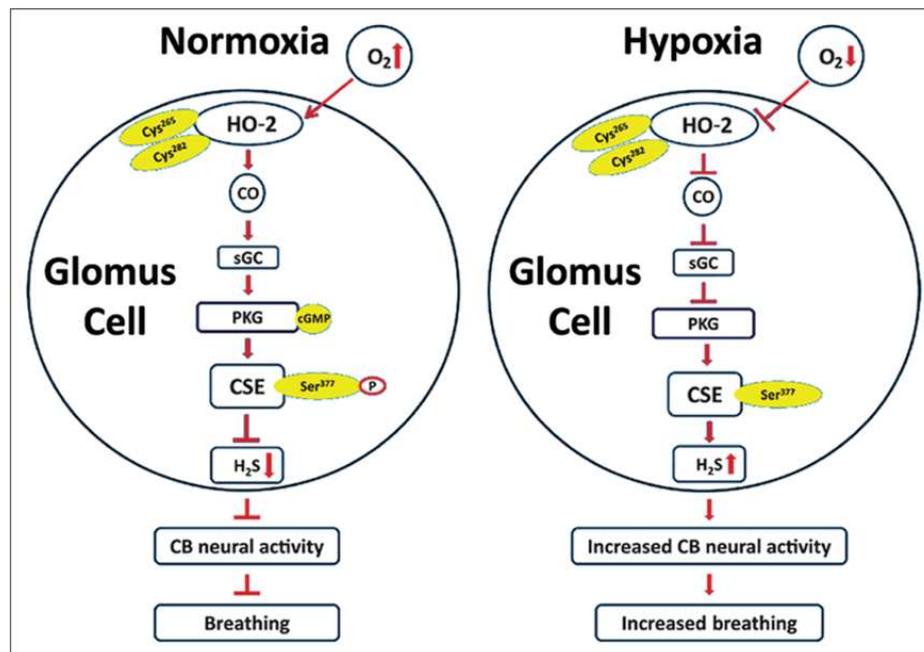
des performances cognitives concernant la mémoire de travail et la capacité d'inhibition lorsque les contraintes se combinent, dès 3500 mètres (au niveau du seuil des troubles entre les zones de compensation complète et incomplète) après une seule nuit réduite à 3 heures de sommeil. De plus, nous mettons en évidence des différences de réponses individuelles selon le polymorphisme d'*HMOX2*.

Enfin, de façon originale, il apparaît que le polymorphisme mononucléotidique rs4786504\_ *HMOX2* module les réponses à la restriction de sommeil, contrainte connue pour dégrader les performances cognitives. Dans cette condition, nous avons mis en évidence une relation entre les performances d'attention soutenue, la fréquence cardiaque et les profils génotypiques d'*HMOX2*. Ceci pourrait être en partie expliqué par le rôle de « capteur d'O<sub>2</sub> » de l'HO-2. Le chémoréflexe entraînerait une augmentation de la fréquence cardiaque plus importante chez les sujets porteurs de l'allèle C du rs4786504\_ *HMOX2*, qui ont par ailleurs des valeurs de SaO<sub>2</sub> plus élevées que les sujets porteurs de l'allèle ancestral T. Les cellules neuronales sont très dépendantes de la disponibilité en oxygène. Une diminution de la PaO<sub>2</sub> étant d'ailleurs associée à une augmentation du temps de réaction (Williams et al., 2019).

La présence de l'allèle C muté du rs4786504\_ *HMOX2* pourrait ainsi s'avérer bénéfique pour les sujets porteurs, mieux à même de faire face aux contraintes environnementales et/ou opérationnelles (hypoxie, dette de sommeil), seules ou combinées, par une sensibilité accrue à la diminution d'oxygène et une activation plus importante du chémoréflexe. À l'inverse, les porteurs de l'allèle ancestral T seraient plus vulnérables à l'exposition de ces contraintes, du fait d'une moindre activation du chémoréflexe. Si ces liens sont démontrés, l'identification d'un tel profil pourrait permettre d'améliorer la prédiction et la prévention des incapacités et des pathologies de haute altitude par la mise au point de recommandations et de contre-mesures personnalisées afin de préserver l'état de santé de toutes les personnes exposées. En plus des règles hygiéno-diététiques et des recommandations actuelles en contexte d'altitude terrestre ou aéronautique, des stratégies d'extension de sommeil avant exposition à l'hypoxie, la prescription d'une chimioprophylaxie, ou encore la mise en place précoce d'une supplémentation en oxygène au sein des avions pourraient être envisagées, selon les facteurs individuels intrinsèques et la combinaison à d'autres contraintes (fatigue, restriction de sommeil, période d'entraînement, mission de nuit, etc.).

Ces observations acquises sur des sujets sains exposés à des contraintes environnementales donnent un éclairage nouveau sur les patients présentant des pathologies qui impliquent le chémoréflexe dans leurs mécanismes physiopathologiques (Figure 57), telles que le syndrome des apnées obstructives

du sommeil, l'hypertension artérielle neurogène et l'insuffisance cardiaque congestive (Prabhakar, 2022).



**Figure 57.** Présentation schématique des voies de signalisation associées à la détection de l'O<sub>2</sub> par les cellules glomériques de type I du corps carotidien (CB), impliquant l'interaction entre trois gaz - O<sub>2</sub>, monoxyde de carbone (CO) et sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) - et leur impact sur l'activité neuronale du corps carotidien et la respiration.

CSE, cystathionine γ-lyase; HO-2, hème oxygénase-2 (Prabhakar, 2022 ; adaptée de Yuan et al., 2015).

Dans ces pathologies, un chémoréflexe majoré joue un rôle délétère sur la survenue de complications. Si le lien entre les différences de sensibilité et d'activité du chémoréflexe avec le polymorphisme mononucléotidique rs4786504\_ *HMOX2* qui module l'expression d'*HMOX2* et/ou l'activité enzymatique d'HO-2 est clairement démontré dans de nouvelles études, cela permettra d'envisager une prise en compte de ce facteur génétique dans l'histoire évolutive de ces pathologies. Des profils à risque de complications pourraient ainsi être identifiés, afin de mieux les prévenir.

### Syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Le SAOS est un trouble respiratoire très répandu qui touche 20 à 30 % des hommes et 10 à 15 % des femmes (Peppard et al., 2013 ; Dempsey et al., 2010), dont l'hypoxie intermittente (IH) est la manifestation caractéristique. Les souris *knock-out* HO-2 présentent un SAOS, qui pourrait être prévenu par un blocage de la synthèse de H<sub>2</sub>S (Prabhakar et al., 2020 ; Peng et al., 2017). En effet, l'hypersensibilité du corps carotidien à l'hypoxie provoquée par l'IH, l'augmentation de l'activité sympathique et l'hypertension sont prévenues par un blocage pharmacologique de la synthèse de H<sub>2</sub>S (Peng et al., 2017).

Dans ce cas, les sujets porteurs de l'allèle C muté du rs4786503\_ *HMOX2* pourraient être identifiés comme étant à risque de complications à type d'hypertension artérielle.

Par ailleurs, la physiopathologie du SAOS pourrait, en partie, impliquer une balance entre deux molécules gazeuses CO et H<sub>2</sub>S au niveau des corps carotidiens (Peng et al., 2017 ; Wollman et Fregosi, 2023). À ce niveau, la production de CO dépendante de l'O<sub>2</sub> à partir de HO-2 médie la réponse hypoxique du corps carotidien en régulant la génération de sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) (Figure 14) (Prabhakar et al., 2018). Après avoir démontré que l'activité enzymatique de HO-2 serait en lien avec le niveau d'expression d'*HMOX2* selon son polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2*, nous pourrions envisager l'identification de profils à risque de SAOS, dans l'objectif de personnaliser la prise en charge.

### **Hypertension artérielle neurogène**

Le chémoréflexe du corps carotidien est augmenté en cas d'hypertension neurogène (Fisher et Paton, 2012). Sur un modèle rongeur de cette pathologie, une hypersensibilité à l'hypoxie des corps carotidiens et des niveaux élevés de H<sub>2</sub>S dans le corps carotidien sont observés (Peng et al., 2014). Le blocage pharmacologique de la synthèse de H<sub>2</sub>S abaisse la pression artérielle chez ces rats (Peng et al., 2016).

De même, les sujets porteurs de l'allèle C muté d'*HMOX2* pourraient être identifiés à risque d'hypertension artérielle neurogène.

### **Insuffisance cardiaque congestive (ICC)**

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive présentent une activité nerveuse sympathique élevée, qui contribue à l'évolution de la pathologie et expose aux complications (mortalité) (Schultz et al., 2013 ; Shutlz et Li, 2007). L'augmentation du chémoréflexe du corps carotidien contribue de manière importante à l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique dans les modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque congestive (Del Rio et al., 2013). L'inhibiteur de la synthèse d'H<sub>2</sub>S normalise l'hypersensibilité du corps carotidien à l'hypoxie et prévient l'augmentation de l'activation sympathique dans les modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque congestive (Del Rio et al., 2013).

Ainsi dans le cadre de la physiopathologie, la présence de l'allèle C du polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* exposerait les patients porteurs à un risque de survenue de complications des pathologies mettant en jeu le chémoréflexe.

L'identification de facteurs intrinsèques génétiques permettrait d'orienter les recherches pour proposer de nouvelles thérapeutiques, ciblées dans ce cas sur l'activité de l'hème oxygénase-2 et du chémoréflexe.

## 13 CONCLUSION

---

En conclusion, ce travail permet d'apporter des informations originales sur les facteurs intrinsèques et extrinsèques impliqués dans les réponses et la tolérance à l'hypoxie chez l'Homme :

- Parmi les facteurs intrinsèques, une relation a été mise en évidence entre le polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2*, les réponses ventilatoires à l'hypoxie et la tolérance à la pathologie d'altitude ;
- Parmi les facteurs extrinsèques, nous avons mis en évidence qu'une nuit de restriction de sommeil à 3 heures impacte les réponses cognitives dès 3500 mètres d'altitude simulée. Il existe par ailleurs une vulnérabilité individuelle selon le polymorphisme génétique du polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2*.

Notre travail apporte ainsi des arguments en faveur du rôle central de l'hème oxygénase-2 (HO-2) comme « capteur d'O<sub>2</sub> » au niveau de chémorécepteurs périphériques chez l'Homme. En hypoxie, la réponse ventilatoire est en lien avec le polymorphisme rs4786504\_ *HMOX2* (lui-même lié au niveau d'expression du gène codant l'HO-2 (Yang et al., 2016)). En restriction de sommeil, ce polymorphisme pourrait également être en lien avec la performance cognitive à une tâche d'attention soutenue, elle-même associée au niveau de PaO<sub>2</sub>.

Une meilleure connaissance et compréhension de ces facteurs intrinsèques et extrinsèques impliqués dans les réponses et la tolérance à l'hypoxie pourraient permettre de prédire et prévenir les incapacités et la survenue de pathologies de haute altitude, ouvrant la voie vers la mise en place de recommandations et de contre-mesures, personnalisées, dans l'objectif de préserver l'état de santé des personnels exposés à l'altitude.

Nous présentons dans un premier temps les perspectives à court terme centrées sur l'analyse de l'ensemble des variables de l'étude « HYPSON » qui s'est achevée avec l'inclusion du 17<sup>ème</sup> et dernier sujet volontaire sain le 25 janvier 2023. Nous exposons ensuite l'intérêt de mener de futures études sur l'hème oxygénase-2 et la chémosensibilité, ainsi que des études sur la voie adénosinergique.

### 14.1 POURSUITE DE L'ANALYSE « HYPSON »

Les données acquises lors de l'étude « HYPSON » qui restent à analyser sont :

- les données de performance acquises au cours de la tâche de simulation complexe MATB-II et la capacité d'intégration cognitive (onde P300 à l'EEG durant le *Oddball* auditif ou la stimulation visuelle du PVT) ;
- la tolérance à l'altitude au niveau du seuil des troubles suite à une nuit de restriction de sommeil (EVA, *Lake Louise score*) ;
- les profils biologiques ;
- les données des enregistrements EEG du sommeil ;
- les profils de tolérance selon le test d'effort en hypoxie et les polymorphismes de *COMT* et d'*ADORA2A*.

Dans notre revue narrative de la littérature (Figure 33 ; Annexe I), nous avons formulé des hypothèses sur les effets d'une restriction de sommeil sur les réponses à l'hypoxie, en particulier les réponses cognitives et la tolérance évaluée au travers du risque de survenue de MAM. Les résultats préliminaires montrent des effets cognitifs dès le seuil des troubles situé à 3500 mètres, après une seule nuit réduite à 3 heures de sommeil. L'analyse EEG permettra d'explorer ces effets dans le but d'évaluer la capacité d'intégration cognitive (onde P300).

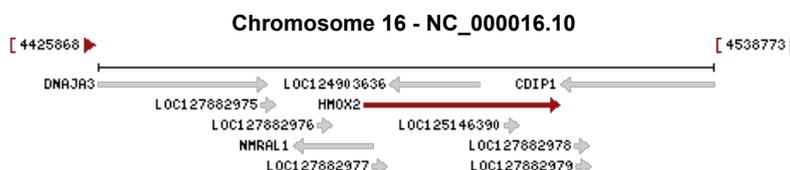
L'étude des réponses biologiques et physiologiques recherchera en particulier l'existence d'une majoration des marqueurs du stress et des marqueurs d'intolérance qui pourraient être objectivée par l'EVA et le *Lake Louise Score*.

Enfin, nous analyserons l'ensemble de ces données au regard de facteurs intrinsèques afin d'identifier des profils de tolérance et/ou de vulnérabilité à cette combinaison de contraintes (réponses au test d'effort en hypoxie et au regard de polymorphismes génétiques *COMT* et *ADORA2A*, seuls ou combinés).

## 14.2 HEME OXYGENASE-2

### 14.2.1 Chez l'Homme

Nous pouvons émettre l'hypothèse que le gène *HMOX2*, porté par le chromosome 16p13.3 (Figure 58), pourrait contenir plusieurs mutations en lien avec la tolérance à l'hypoxie d'altitude.



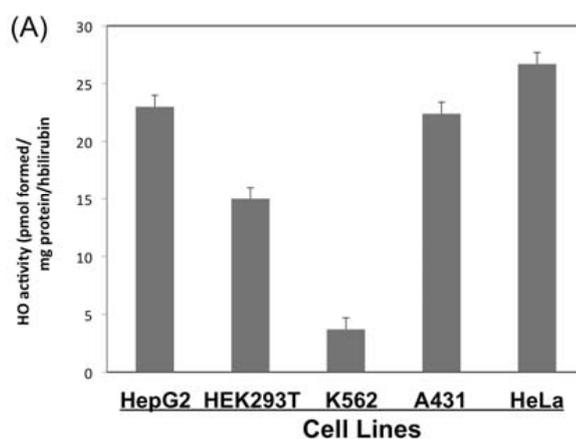
**Figure 58.** Gène *HMOX2* sur le chromosome 16 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=Details-Search&Term=3163>; consultée le 22 février 2023).

Nous pourrions ainsi séquencer *HMOX2* afin de mettre en évidence un ou plusieurs autres polymorphismes mononucléotidiques dans de larges cohortes humaines exposées à l'hypoxie d'altitude (Richalet et al., 2021). Ces polymorphismes pourraient être en lien, seuls ou regroupés au sein d'haplotypes, avec la tolérance à l'hypoxie d'altitude évaluée par les réponses au test d'effort en hypoxie (en particulier la réponse ventilatoire à l'exercice) et/ou l'apparition de graves pathologies lors d'expositions à la haute altitude (*Lake Louise score*, OCHA et/ou OPHA). Ce séquençage pourrait être réalisé au Centre National de Recherche en Génomique Humaine d'Evry avec qui nous collaborons depuis 2019 (Erblang et al., 2019).

### 14.2.2 Activité de l'hème oxygénase-2 sur lignées cellulaires

Nous émettons l'hypothèse que l'activité enzymatique de la protéine hème oxygénase-2 sera différente selon l'allèle T (ancestral) ou C (muté) du rs4786504 *HMOX2*.

Afin de répondre à cette hypothèse, une étude dont l'objectif serait de mesurer l'activité protéique d'HO-2 sur des lignées cellulaires HEK923T et/ou HeLa mutées sur le SNP d'*HMOX2*, pourrait être menée. Nous compléterions ainsi les travaux de Yang et al. (2016) qui avaient eu recours à ce modèle pour mesurer l'expression d'*HMOX2* selon le rs4786504 (Figure 25). L'activité de la protéine dans les lignées ancestrales ou mutées serait mesurée à l'aide de la technique mise au point par Liem et al. en 2015 (Figure 59). Nous nous attendons à une moindre activité enzymatique dans le groupe des cellules porteuses de l'allèle ancestral T.

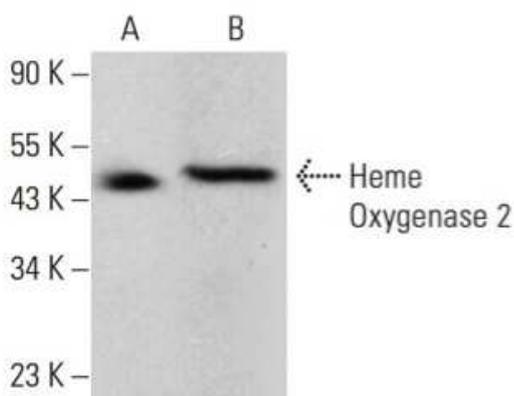


**Figure 59.** Activité HO dans des cellules humaines, en particulier HEK293T (2<sup>nd</sup>e barre) et HeLa (5<sup>ème</sup> barre) (adaptée de Liem et al., 2015)

### 14.2.3 Évaluation de la chémosensibilité sur modèle animal

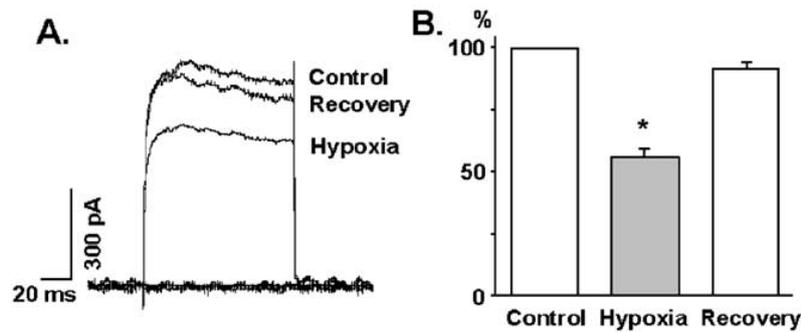
Enfin, nous émettons l'hypothèse que la chémosensibilité des chémorécepteurs périphériques (et donc l'activation chémoréflexe (Figure 8)) est modulée en amont par l'hème oxygénase 2 (Figure 57).

Afin de confirmer cette hypothèse, nous pourrions avoir recours à une lignée de souris *knock-out* HO-2<sup>-/-</sup> (comme Adachi et al., 2004) avec des plasmides CRISPR/Cas9 KO spécifiques de *HMOX2* (Santa Cruz Biotechnology, Inc.®). Après transfection du plasmide dans le noyau, l'inactivation de ce gène (niveau d'expression) devra être évaluée par des techniques semi-quantitatives de *Western-blot* en utilisant des anticorps dirigés contre des acides aminés d'HO-2 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.®) (Figure 60).



**Figure 60.** Analyse *Western blot* de l'expression de l'hème oxygénase-2 dans les lysats de cellules entières HEL 92.1.7 (A) et HeLa (B) (Anticorps Hème Oxygénase 2 (B-3): sc-17786.) (adaptée de Santa Cruz Biotechnology, Inc.®).

Ensuite, la chémosensibilité des corps carotidiens de ces modèles murins transgéniques pourrait être évaluée par des techniques *patch clamp* (permettant l'étude des variations du potentiel de membrane) selon la méthode décrite par Yamaguchi et al. (2004) pour l'étude spécifique des cellules glomiques des corps carotidiens de souris (Figure 61).



**Figure 61.** Le courant K voltage-dépendant des cellules glomiques de souris est sensible à l'hypoxie (150 vs. 165 mmHg).

(A) Le courant K voltage-dépendant évoqué par une impulsion test de - 80 à + 60 mV a été inhibé de manière réversible par une légère hypoxie. L'inhibition était réversible. (B) Données récapitulatives de huit cellules ; \*  $p < 0,01$  significativement différent selon le témoin et la récupération. Il n'y a pas de différence statistique entre le témoin et la récupération (adaptée de Yamaguchi et al., 2003).

Nous supposons que les cellules glomiques des animaux *knock-out* HO-2<sup>-/-</sup> auront une moindre inhibition en hypoxie vs. les animaux *wild-type*. Les souris HO-2<sup>-/-</sup> pourraient même ne pas présenter de différence significative entre les valeurs mesurées en hypoxie vs. la situation témoin et la récupération, qui témoignerait d'une moindre, voire d'une absence de chémosensibilité des corps carotidiens de ces animaux *knock-out*.

Ceci apporterait des informations complémentaires sur les mécanismes impliqués dans la réponse ventilatoire hypoxique émoussée des souris HO-2<sup>-/-</sup> (Adachi et al., 2004) (Figure 13).

### 14.3 ÉTUDE DE LA VOIE DE SIGNALISATION DE L'ADENOSINE

D'après la littérature, il existerait un point d'interférence majeur entre les réponses à l'hypoxie aiguë (via la co-signalisation HIF et NF- $\kappa$ B) et à la restriction de sommeil (identifiée comme marqueur de la pression de sommeil) qui pourrait impliquer la voie adénoenergique. Le niveau d'adénosine a ainsi été mis en relation avec la réponse ventilatoire à l'hypoxie (Drumm et al., 2004) et la survenue de syncope chez les apnéistes (Joulia et al., 2013). Par ailleurs la caféine, inhibiteur non-sélectif des récepteurs de l'adénosine, améliore les performances cognitives en restriction de sommeil (Urry et

Landolt, 2015). Les effets de la caféine seraient également susceptibles d'améliorer la tolérance à l'altitude (Hackett, 2010), de même que la théophylline (Fischer et al., 2000), autre antagoniste spécifique des récepteurs de l'adénosine. Dans une population particulière, en néonatalogie, la caféine est également utilisée dans le traitement des apnées du prématuré, avec une action centrale et périphérique au niveau pulmonaire et au niveau des chémorécepteurs selon leur maturité (Abdel-Hady et al., 2015).

Dans notre revue de la littérature (Annexe I), nous avons émis des hypothèses impliquant la voie de l'adénosine sur les réponses cognitives, physiologiques et la tolérance à l'hypoxie suite à une dette de sommeil. Afin de vérifier ces hypothèses, il conviendra de réaliser une étude chez l'Homme dont l'objectif principal sera d'évaluer l'effet de la combinaison des contraintes sur la voie de l'adénosine. Les critères d'évaluation concerneront la voie adénoenergique, notamment les niveaux plasmatiques d'adénosine, mais également l'expression des ARNm de ses récepteurs, voire l'activité enzymatique du CD73 plasmatique (Song et al., 2017). Cette étude randomisée en *cross-over* sera semblable à notre seconde étude « HYPSON » (Figure 47), en ajustant les niveaux de contrainte (sommeil et hypoxie). La littérature montre en effet une augmentation de la disponibilité en récepteurs A<sub>1</sub> de l'adénosine au niveau cérébral chez l'Homme après une nuit de privation totale de sommeil (Elmenhorst et al., 2007). Song et al. ont eux-mêmes montré en 2017 une augmentation de la concentration plasmatique d'adénosine chez l'Homme en hypoxie, mais après 16 jours à 5260 mètres, avec une augmentation de l'activité enzymatique du CD73 observée dès le premier jour à cette même altitude. Les résultats concernant nos critères d'évaluation de la voie de l'adénosine seront à corrélérer aux réponses cognitives, physiologiques et à la tolérance à l'hypoxie, suite à une dette de sommeil.

Si le lien entre l'adénosine et la tolérance à l'hypoxie, seule ou combinée à une dette de sommeil, est établi, il conviendra alors de se poser la question de la place d'un inhibiteur des récepteurs à l'adénosine comme contre-mesure, en particulier la caféine qui semble par ailleurs améliorer la symptomatologie en altitude (Hackett, 2010). L'indication pourrait alors être personnalisée selon les facteurs de tolérance à l'altitude et les polymorphismes génétiques fonctionnels des récepteurs de l'adénosine (comme par exemple *ADORA2A*).

## 15 TRAVAUX REALISES DURANT CETTE THESE

---

Ce travail de thèse a fait l'objet de publications et communications orales et affichées lors de congrès nationaux et internationaux. Il m'a par ailleurs permis d'installer et mettre en œuvre le laboratoire d'hypoxie normobare individuelle et collective à l'Institut de recherche biomédicale des armées à Brétigny-sur-Orge.

En plus de ma formation continue, j'ai eu l'opportunité de participer à d'autres projets de recherche de l'IRBA ; et d'effectuer des activités d'enseignement, d'encadrement, et d'expertise dans le domaine de la physiologie intégrée centrée sur le milieu aéronautique. En 2020, une mission en opération extérieure à Barkhane comme médecin-chef de la base aérienne projetée de Niamey (Niger) m'a permis d'enrichir ma connaissance du milieu aéronautique et de ses contraintes pour le personnel navigant.

### 15.1 EN RAPPORT AVEC LE SUJET DE THESE

#### 15.1.1 Articles publiés

- Fabries P, Drogou C, Sauvet F, Nespoulous O, Erkel MC, Marchandot V, Bouaziz W, Lepetit B, Hamm-Hornez AP, Malgoyre A, Koulmann N, Gomez-Merino D, Chennaoui M. *The HMOX2 polymorphism contributes to the carotid body chemoreflex in European sea-level residents by regulating hypoxic ventilatory responses*. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 3;9:1000786. doi: 10.3389/fmed.2022.1000786. PMID: 36405624; PMCID: PMC9669423.

- Fabries P, Gomez-Merino D, Sauvet F, Malgoyre A, Koulmann N, Chennaoui M. *Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia*. *Front Physiol*. 2022 Dec 12;13:1046166. doi: 10.3389/fphys.2022.1046166. PMID: 36579023; PMCID: PMC9792101.

#### 15.1.2 Communications orales

##### 15.1.2.1 En congrès international

- Pierre Fabries, Vincent Marchandot, Mathias Guillard, Danielle Gomez-Merino, Catherine Drogou, Fabien Sauvet, Anne-Pia Hamm-Hornez, Olivier Nespoulous, Alexandra Malgoyre, Natahlie Koulmann, Mounir Chennaoui. *Individual vulnerability to hypoxia: relationship between sleep (quantity and quality) and high-altitude tolerance evaluated by hypoxic testing*. **1<sup>st</sup> International Conference of Aerospace Medicine (ICAM), 2022**. Paris, France.

- Pierre Fabries, Danielle Gomez-Merino, Fabien Sauvet, Alexandra Malgoyre, Nathalie Koulmann, Mounir Chennaoui. *Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia*. Présentation orale acceptée au symposium « *Soldiers at High Altitude* ». **6<sup>th</sup> International congress on soldier's physical performance (ICSPP), 2023**. London, United Kingdom.

#### 15.1.2.2 En congrès national

- Présentation des travaux de thèse lors des journées des doctorants de l'IRBA (2018, 2021 et 2022) et de la journée de rentrée de l'ED 566 (2022).

- Vincent Marchandot, Pierre Fabries, Mounir Chennaoui, Fabien Sauvet, Mathias Guillard, Catherine Drogou. *Prévention et prédiction de la pathologie d'altitude : une place pour le sommeil ?* **15<sup>ème</sup> Journée des assistants et des internes de l'École du Val-de-Grâce (JASSINT) de la Société française de médecine des armées (SFMA), 2021.** Paris, France.

- *Abstract : Médecine et Armées Vol. 48 No. 2. Numéro spécial : Journées des assistants et des internes*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Revue Médecine et Armées», France, ISBN : 9782813004802, 175p., doi : <https://doi.org/10.17184/eac.9782813004802>.

- Pierre Fabries, Catherine Drogou, Danielle Gomez-Merino, Fabien Sauvet, Olivier Nes-poulous, Marie-Claire Erkel, Benoît Lepetit, Anne-Pia Hamm-Hornez, Alexandra Malgoyre, Nathalie Koulmann, Mounir Chennaoui. *Variabilité individuelle génétique à l'hypoxie : association entre le polymorphisme HMOX2 et la chémosensibilité.* **16<sup>ème</sup> JASSINT de la SFMA, 2022.** Paris, France.

- Prix de la meilleure présentation de la session « Facteur humain ».

- *Abstract : Médecine et Armées Vol. 48 No. 2. Numéro spécial : Journées des assistants et des internes*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Revue Médecine et Armées», France, ISBN : 9782813004802, 175p., doi : <https://doi.org/10.17184/eac.9782813004802>.

#### 15.1.3 Communications affichées

- Présentation lors de la journée de rentrée de l'ED 566 (2021).

##### 15.1.3.1 En congrès international

- Pierre Fabries, Catherine Drogou, Danielle Gomez-Merino, Fabien Sauvet, Olivier Nes-poulous, Marie-Claire Erkel, Benoît Lepetit, Anne-Pia Hamm-Hornez, Alexandra Malgoyre, Nathalie Koulmann, Mounir Chennaoui. *Genetic vulnerability to hypoxia : association bewtween HMOX2 polymorphism and chemosensitivity evaluated by hypoxic testing.* **1<sup>st</sup> ICAM, 2022.** Paris, France.

- Pierre Fabries, Catherine Drogou, Danielle Gomez-Merino, Fabien Sauvet, Olivier Nes-poulous, Marie-Claire Erkel, Benoît Lepetit, Anne-Pia Hamm-Hornez, Alexandra Malgoyre, Nathalie Koulmann, Mounir Chennaoui. *Individual vulnerability to hypoxia: impact of an HMOX2 single nucleotide polymorphism on chemosensitivity in Caucasians.* Acceptée au **6<sup>th</sup> ICSPP, 2023.** London, United Kingdom.

#### 15.1.4 Encadrements

##### **Étudiant de master 1**

- Tuteur de stage de M. Théo Pinalie, étudiant en master 1 STAPS : Entaînement et optimisation de la performance sportive (EOPS), Université Paris-Saclay, Evry, depuis 2023.

Titre du mémoire : « *Shaping of Sleep Data Acquired with an Innovative Device During Human Research and Exploratory Study of Automated Artefact Detection.* »

##### **Étudiants en médecine**

*Projet « GENERICH »*

- Interne des hôpitaux des Armées (IHA) Vincent Marchandot (Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Percy, Clamart)

Titre de la thèse d'exercice : Prédiction et prédiction de la pathologie d'altitude : une place pour le sommeil ?

Soutenue le 29/10/2021 (mention très honorable, prix de thèse, médaille de bronze)

*Projet « HYPSON »*

- IHA Louis David (HIA Clermont Tonnerre, Brest)

Titre de la thèse d'exercice : Prévention de la pathologie d'altitude : impact de la restriction de sommeil sur l'incidence du mal aigu des montagnes,

Depuis novembre 2022.

- IHA Paco Clavé (HIA Sainte-Anne, Toulon)

Titre de la thèse d'exercice : Comportement et préférences alimentaires en altitude : optimisation des apports énergétiques,

Depuis novembre 2022, co-encadrement avec le Dr Keyne Charlot (U. PEACE).

- Aspirant médecin Ulysse Comte (École de Santé des Armées, Bron)

Titre du mémoire de mastère spécialisé en santé des armées : Effet d'une restriction aigüe de sommeil sur les réponses à l'hypoxie : exploration des fonctions exécutives de la mémoire de travail

#### 15.1.5 Élaboration de l'outil de recherche à l'IRBA

Installation du laboratoire hypoxie normobare de l'IRBA (hypoxie individuelle au masque Altitrainer® et collective en tente SportingEdge®) et des chaînes de mesure physiologiques, neurophysiologiques et cognitives dédiées (Figures 36 et 48).

Mise au point des sondes ADNi Taqman ® *custom* afin de déterminer le *single nucleotide polymorphism* rs4786504\_HMOX2.

## 15.2 EN PARALLELE DU TRAVAIL DE THESE

### 15.2.1.1 Participation à d'autres études

- Chef de projet à financement BIOMEDEF MRH1-0727 « *Monitoring* physiologique et neurophysiologique du pilote de chasse » (2020 – en cours) avec le Dr Mounir Chennaoui.
- Membre du groupe des investigateurs de la recherche « PERCAF ».

### 15.2.1.2 Article publiés

- Quiquempoix, M.; Drogou, C.; Erblang, M.; Van Beers, P.; Guillard, M.; Tardo-Dino, P.-E.; Rabat, A.; Léger, D.; Chennaoui, M.; Gomez-Merino, D. and Fabien Sauvet; on behalf of the Percaf Investigator Group (Philippe Colin, Benoît Lepetit, Cyprien Bourrilhon, Pierre Fabriès, Rodolphe Dorey and Bruno Schmid). *Relationship between Habitual Caffeine Consumption, Attentional Performance, and Individual Alpha Frequency during Total Sleep Deprivation*. Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 4971. [https:// doi.org/10.3390/ijerph20064971](https://doi.org/10.3390/ijerph20064971)

### 15.2.1.3 Articles acceptés

Drogou C, Sauvet F, Erblang M, Leger D, Thomas C, Chennaoui M, Gomez-Merino D., Investigators group (Cyprien Bourrilhon, Philippe Colin, Aurélie Trignol, Marie Claire Erkel, Pierre Fabries, Benoit Lepetit, Haïk Ayounts, Lise Mateo, Pierre Emmanuel Josse, Rodolphe Dorey, and Bruno Schmid). *Effects of acute caffeine intake on Insulin-like Growth Factor-1 responses to total sleep deprivation: interactions with COMT polymorphism, a randomized, cross over study*. Lifestyle Genom. 2023 Jun 6. doi: 10.1159/000529897. Epub ahead of print. PMID: 37279709.

### 15.2.1.4 Communications orales

- P. Fabries, O. Nespoulous, B. Lepetit, D. Maquilon, A. Malgoyre, M. Chennaoui, N. Koulmann, S. Montmerle-Borgdorff. *Effets des variations aiguës du volume sanguin central sur la réponse à l'orthostatisme (baroréflexe et fonction cardio-vasculaire)*. **13<sup>ème</sup> JASSINT de la SFMA, 2018**. Paris, France.

- *Abstract* : Médecine et Armées Vol. 48 No. 2. Numéro spécial : Journées des assistants et des internes, Editions des archives contemporaines, Coll. «Revue Médecine et Armées», France, ISBN : 9782813004802, 175p., doi : <https://doi.org/10.17184/eac.9782813004802>

- Fabries P. Monitoring du pilote de chasse : *intérêt et enjeux pour la sécurité aérienne.*

**Journée de développement professionnel continu de médecine aéronautique « Forces – TAP » (SFMA), 2021.** Paris, France.

- Fabries P., Nespoulou O, Chennaoui M. *An innovative and progressive pedagogical approach for aeromedical centrifuge training based on active trainee participation.* **1<sup>st</sup> ICAM, 2022.** Paris, France.

#### 15.2.1.5 Communications affichées

- P. Fabries, O. Nespoulous, B. Lepetit, D. Maquilon, A. Malgoyre, M. Chennaoui, N. Koulmann, S. Montmerle-Borgdorff. *Effets des variations aiguës du volume sanguin central sur la réponse à l'orthostatisme (baroréflexe et fonction cardio-vasculaire).* **18<sup>ème</sup> Journée clinique de médecine aéronautique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy, 2018.** Clamart, France.

- Pierre Fabries; Olivier Nespoulous; Alexandra Malgoyre; Mounir Chennaoui; Nathalie Koulmann; Stéphanie Montmerle-Borgdorff. *Effects of acute changes in central blood volume on the response to orthostatism (baroreflex and cardiovascular function).* **3<sup>rd</sup> Congress of Physiology and Integrative Biology (CPBI) and 86th Congress of French Physiological Society (SFP), 2019.** Montpellier, France.

- *Abstract* : Acta Physiol 2019, 227, S720, 1748-1708.  
<https://doi.org/10.1111/apha.13389>.

- Fabien Sauvet, Killian Soulabail, Christiane Cavell, Pierre Fabries, Vincent beauchamp, Pascal Van Beers, Mathias Guillard, Danielle Gomez-Merino, Mounir Chennaoui, *Impact of boarding on the aircraft carrier Charles de Gaulle on Navy pilots' sleep parameters. Interst of a connected head-band for sleep recording.* **1<sup>st</sup> ICAM, 2022.** Paris, France.

- Chaufer M, Fabries P., Sauvet F, Meunier C, Gras D, Chennaoui M. *French defence aviation medical permanent working group. Organization and activities.* **1<sup>st</sup> ICAM, 2022.** Paris, France.

#### 15.2.1.6 Activités d'enseignement

##### **Au profit du SSA**

Chargé d'enseignement au Centre de formation en médecine aéronautique de l'École du Val-de-Grâce pour les cours de physiologie aéronautique : altitude, hypoxie et moyens de protection ; accidents de décompression ; accélérations, siège, équipements et abandon de bord ; ambiances thermiques ; microgravité ; actualités en médecine et physiologie aéronautiques.

- Brevets de médecine aéronautique de défense (BMAD) 2019, 2020, 2021 et 2022 : 13 heures de cours / an ;

- Brevets internationaux de médecine aéronautique (BIMA) 2019, 2020, 2021 et 2022 : 9 heures de cours / an ;
- Brevets supérieurs de médecine aéronautique 2021 et 2022 : 2 heures de cours / an ;
- Certificat de médecine appliquée au parachutisme (CMAP) 2021 : 4 heures de cours ;
- Certificat d'infirmier.e convoyeur.se de l'air 2018, 2019, 2020, 2021 et 2022 : 4 heures de cours / an ;
- Militaires, infirmier.es et technicien.nes des hôpitaux des armées 2020, 2021 et 2022 : 4 heures de cours / an.

### **Jury d'examen**

Épreuves de physiologie lors des BMAD (2019, 2020, 2021 et 2022), BIMA (2019, 2020, 2021 et 2022) et CMAP (2021).

### **Au profit des Forces**

- Depuis 2017, formateur en instruction aéro-médicale aux effets des accélérations aéronautiques en centrifugeuse humaine au profit du personnel navigant de l'Armée de l'Air et de l'Espace, de l'aéronavale, de la Direction générale de l'armement et des praticiens du Service de santé des Armées.

### **Au profit des étudiants civils**

- De 2019 à 2020

École française d'orthopédie et de massage (cumul d'activité à titre accessoire) :

Cours, travaux dirigés et examens de physiologie cardio-vasculaire aux étudiants de 2 et 3<sup>ème</sup> années (30 heures de cours / an).

- Depuis 2021

Université Paris – Saclay (Unité mixte de recherche (UMR) LBEPS) :

Cours de physiologie « *Exercise in altitude* » au profit d'étudiants de Master 1 international (2 heures de cours / an).

- Depuis 2022

Université Claude Bernard Lyon-1 – Faculté de médecine Lyon-Est :

Cours de physiologie « Hypobarie, hypoxie » dans le cadre de l'UELV « Prise en charge médicale d'urgence en environnement hostile » au profit d'étudiants civils en 4, 5 et 6<sup>ème</sup> années de médecine (2 heures de cours / an).

#### 15.2.1.7 Activités d'expertise

##### - **Task Force « Recueil, Analyse, Propositions Techniques et Scientifiques » Covid-19 de l'IRBA**

Tardo-dino P-E, Valentino S., Gomez-Merino D., Fabries P. ; Rapport « Le surfactant peut-il être une thérapeutique utilisable dans le SDRA, dans un contexte de COVID ? Analyse bibliographique du 26/03/2020 » ;

##### - **Aeromedical working group de l'OTAN (Board air)**

Représentant France suppléant et pilote de 5 accords de normalisation (STANAG), depuis 2018.

#### 15.2.1.8 Formation continue

- Attestation de formation à l'expérimentation animale : conception et réalisation de procédures – rongeurs /lapin, École nationale vétérinaire d'Alfort, 2018 ;

- École d'été de santé publique et d'épidémiologie de Bicêtre : méthodologie de base en statistique et épidémiologie, Université Paris-Sud, 2018 ;

- Diplôme inter-universitaire de pédagogie médicale, Sorbonne-Université, 2019 ;

- *TaqMan Genotyping with 7900 HT training*, ThermoFisher scientific, 2029 ;

- Diplôme inter-universitaire de physiopathologie de l'exercice et explorations fonctionnelles de l'effort, Université Sorbonne Paris Nord, 2021 ;

- Diplôme universitaire d'intelligence artificielle appliquée en santé, Université Paris Cité, 2022.

## 16 BIBLIOGRAPHIE

---

- Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr.* 2015 Nov 8;4(4):81-93.
- Abraïni JH, Bouquet C, Joulia F, Nicolas M, Kriem B. Cognitive performance during a simulated climb of Mount Everest: implications for brain function and central adaptive processes under chronic hypoxic stress. *Pflüg Arch.* 1998 Jul 1;436(4):553–9.
- Adachi T, Ishikawa K, Hida W, Matsumoto H, Masuda T, Date F, et al. Hypoxemia and blunted hypoxic ventilatory responses in mice lacking heme oxygenase-2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Jul 23;320(2):514–22.
- Ahmad A, Ahmad S, Glover L, Miller SM, Shannon JM, Guo X, et al. Adenosine A2A receptor is a unique angiogenic target of HIF-2 $\alpha$  in pulmonary endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2009 Jun 30;106(26):10684–9.
- Ainslie PN, Ogoh S, Burgess K, Celi L, McGrattan K, Peebles K, et al. Differential effects of acute hypoxia and high altitude on cerebral blood flow velocity and dynamic cerebral autoregulation: alterations with hyperoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2008 Feb;104(2):490–8.
- Ainslie PN, Subudhi AW. Cerebral blood flow at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2014 Jun;15(2):133–40.
- Alizadeh R, Ziaee V, Aghsaeifard Z, Mehrabi F, Ahmadinejad T. Characteristics of Headache at Altitude among Trekkers; A comparison between Acute Mountain Sickness and Non-Acute Mountain Sickness Headache. *Asian J Sports Med.* 2012 Jun;3(2):126–30.
- Allan JS, Czeisler CA. Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):508-512.
- Arnal PJ, Thorey V, Debellemannièrè E, Ballard ME, Bou Hernandez A, Guillot A, et al. The Drem Headband compared to polysomnography for electroencephalographic signal acquisition and sleep staging. *Sleep.* 2020 Nov 12;43(11):zsaa097.
- Asano K, Mazzeo RS, McCullough RE, Wolfel EE, Reeves JT. Relation of sympathetic activation to ventilation in man at 4300 m altitude. *Aviat Space Environ Med.* 1997 Feb;68(2):104–10.
- Atrooz F, Salim S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;119:309–36.
- Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. 1000 Genomes Project Consortium, A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015 Oct 1;526(7571):68–74.

- Ayday E, Raisaro JL, Hubaux JP, Rougemont J. Protecting and evaluating genomic privacy in medical tests and personalized medicine. In: Proceedings of the 12th ACM workshop on Workshop on privacy in the electronic society. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2013. p. 95–106.
- Bahrke MS, Shukitt-Hale B. Effects of altitude on mood, behaviour and cognitive functioning. A review. *Sports Med Auckl NZ*. 1993 Aug;16(2):97–125.
- Bailey DM, Willie CK, Hoiland RL, Bain AR, MacLeod DB, Santoro MA, et al. Surviving Without Oxygen: How Low Can the Human Brain Go? *High Alt Med Biol*. 2017 Mar;18(1):73–9.
- Bandarra D, Biddlestone J, Mudie S, Müller HAJ, Rocha S. HIF-1 $\alpha$  restricts NF- $\kappa$ B-dependent gene expression to control innate immunity signals. *Dis Model Mech*. 2015 Feb;8(2):169–81.
- Bartels K, Grenz A, Eltzhig HK. Hypoxia and inflammation are two sides of the same coin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Nov 12;110(46):18351–2.
- Bärtsch P, Gibbs JSR. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation*. 2007 Nov 6;116(19):2191–202.
- Bärtsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports*. 2008 Aug;18 Suppl 1:1–10.
- Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol*. 2004 Aug;73(6):379–96.
- Basner M, Rao H, Goel N, Dinges DF. Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Oct;23(5):854–63.
- Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet Lond Engl*. 2003 Jun 7;361(9373):1967–74.
- Beall CM, Goldstein MC. Hemoglobin concentration of pastoral nomads permanently resident at 4,850–5,450 meters in Tibet. *Am J Phys Anthropol*. 1987 Aug;73(4):433–8.
- Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almasy LA, Decker MJ, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am J Phys Anthropol*. 1997;104(4):427–47.
- Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol*. 1998 Jul;106(3):385–400.
- Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 15;104 Suppl 1:8655–60.
- Beer JMA, Shender BS, Chauvin D, Dart TS, Fischer J. Cognitive Deterioration in Moderate and Severe Hypobaric Hypoxia Conditions. *Aerosp Med Hum Perform*. 2017 Jul 1;88(7):617–26.

- Berger A. J. (1988). "Control of breathing. Ch. 7," in *Textbook of respiratory medicine*. Murray JF. Editor J. A. Nadel (Philadelphia: W. B. Saunders), 49–166.
- Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J, Wilson P. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol*. 1983 Oct;343:507–24.
- Bert P. La pression barométrique - Recherches de physiologie expérimentale. Masson, Paris, 1878.
- Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch*. 2012 Jan;463(1):121–37.
- Bhagi S, Srivastava S, Tomar A, Bala Singh S, Sarkar S. Positive Association of D Allele of ACE Gene With High Altitude Pulmonary Edema in Indian Population. *Wilderness Environ Med*. 2015 Jun;26(2):124–32.
- Bianchetti CM, Yi L, Ragsdale SW, Phillips GN. Comparison of Apo- and Heme-bound Crystal Structures of a Truncated Human Heme Oxygenase-2. *J Biol Chem*. 2007 Dec 28;282(52):37624–31.
- Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev*. 2014 Oct 15;28(20):2189–204.
- Bigham AW. Genetics of human origin and evolution: high-altitude adaptations. *Curr Opin Genet Dev*. 2016 Dec;41:8–13.
- Blasi A, Jo J, Valladares E, Morgan BJ, Skatrud JB, Khoo MC. Cardiovascular variability after arousal from sleep: Time-varying spectral analysis. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(4):1394–1404.
- Bloch KE, Buenzli JC, Latshang TD, Ulrich S. Sleep at high altitude: guesses and facts. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2015 Dec 15;119(12):1466–80.
- Bodenmann S, Landolt HP. Effects of Modafinil on the Sleep EEG Depend on Val158Met Genotype of *COMT*. *Sleep*. 2010 Aug 1;33(8):1027–35.
- Bodenmann S, Hohoff C, Freitag C, Deckert J, Rétey JV, Bachmann V, et al. Polymorphisms of *ADORA2A* modulate psychomotor vigilance and the effects of caffeine on neurobehavioural performance and sleep EEG after sleep deprivation. *Br J Pharmacol*. 2012 Mar;165(6):1904–13.
- Boos CJ, Woods DR, Varias A, Biscocho S, Heseltine P, Mellor AJ. High Altitude and Acute Mountain Sickness and Changes in Circulating Endothelin-1, Interleukin-6, and Interleukin-17a. *High Alt Med Biol*. 2016 Mar;17(1):25–31.
- Born J, Fehm HL. Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106(3):153–163.

- Boutin I, Saint-Raymond C, Borel JC, Tamisier R, Lévy P, Pépin JL. Conduite à tenir devant un syndrome d'apnées du sommeil central [Management of central sleep apnea]. *Rev Pneumol Clin*. 2009 Aug;65(4):261-72.
- Bowser JL, Lee JW, Yuan X, Eltzhig HK. The hypoxia-adenosine link during inflammation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2017 Nov 1;123(5):1303–20.
- Braman SS. The regulation of normal lung function. *Allergy Proc Off J Reg State Allergy Soc*. 1995 Oct;16(5):223–6.
- Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene*. 1999 Jul 8;234(2):177–86.
- Brooks JTS, Elvidge GP, Glenny L, Gleadle JM, Liu C, Ragoussis J, et al. Variations within oxygen-regulated gene expression in humans. *J Appl Physiol*. 2009 Jan;106(1):212–20.
- Buckler KJ, Vaughan-Jones RD. Effects of hypoxia on membrane potential and intracellular calcium in rat neonatal carotid body type I cells. *J Physiol*. 1994 May 1;476(3):423–8.
- Burtscher M, Gatterer H, Kleinsasser A. Cardiorespiratory Fitness of High Altitude Mountaineers: The Underestimated Prerequisite. *High Alt Med Biol*. 2015 Jun;16(2):169–70.
- Burtscher J, Niedermeier M, Hüfner K, et al. The interplay of hypoxic and mental stress: Implications for anxiety and depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;138:104718.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193–213.
- Casale CE, Goel N. Genetic Markers of Differential Vulnerability to Sleep Loss in Adults. *Genes*. 2021 Aug 26;12(9):1317.
- Catcheside PG, Chiong SC, Mercer J, Saunders NA, McEvoy RD. Noninvasive cardiovascular markers of acoustically induced arousal from non-rapid-eye-movement sleep. *Sleep*. 2002;25(7):797–804.
- Cegarra J, Valéry B, Avril E, Calmettes C, Navarro J. OpenMATB: A Multi-Attribute Task Battery promoting task customization, software extensibility and experiment replicability. *Behav Res Methods*. 2020 Oct;52(5):1980–90.
- Chakraborty A. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A rapid molecular diagnosis technique for detection of human pathogens. *Nitte Univ J Health Sci*. 2017 Sep 1;7:42–7.
- Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13–23.

- Charu R, Stobdan T, Ram RB, Khan AP, Pasha MAQ, Norboo T, et al. Susceptibility to high altitude pulmonary oedema: role of ACE and ET-1 polymorphisms. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):1011.
- Chee MWL, Zhou J. Functional connectivity and the sleep-deprived brain. *Prog Brain Res*. 2019;246:159–76.
- Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Oct;140(4):907–9.
- Chen PZ, He WJ, Zhu ZR, E GJ, Xu G, Chen DW, et al. Adenosine A2A receptor involves in neuroinflammation-mediated cognitive decline through activating microglia under acute hypobaric hypoxia. *Behav Brain Res*. 2018 Jul 16;347:99–107.
- Chen R, Ye X, Sun M, Yang J, Zhang J, Gao X, et al. Blood Pressure Load: An Effective Indicator of Systemic Circulation Status in Individuals With Acute Altitude Sickness. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:765422.
- Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, Van Beers P, Langrume C, Guillard M, et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in healthy men. *Cytokine*. 2011 Nov 1;56(2):318–24.
- Chennaoui M, Léger D, Gomez-Merino D. Sleep and the GH/IGF-1 axis: Consequences and countermeasures of sleep loss/disorders. *Sleep Med Rev*. 2020 Feb;49:101223.
- Chevrier C, Bourdon L, Canini F. Cosignaling of adenosine and adenosine triphosphate in hypobaric hypoxia-induced hypothermia. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Mar 1;290(3):R595–600.
- Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2017;31:70–8.
- Coccagna G, Lugaresi E. Arterial blood gases and pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep*. 1978;1(2):117–24.
- Cogo A. The lung at high altitude. *Multidiscip Respir Med*. 2011 Feb 28;6(1):14–5.
- Cohen JD, Forman SD, Braver TS, Casey BJ, Servan-Schreiber D, Noll DC. Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI. *Hum Brain Mapp*. 1994;1(4):293–304.
- Colten HR, Altevogt BM. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006.
- Comstock JR, Arnegard RJ. The multi-attribute task battery for human operator workload and strategic behavior research. 1992 Jan. Report No.: NAS 1.15:104174.

- Copinschi G, Leproult R, Spiegel K. The important role of sleep in metabolism. *Front Horm Res.* 2014;42:59–72.
- Corcoran A, O'Connor JJ. Hypoxia-inducible factor signalling mechanisms in the central nervous system. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2013 Aug;208(4):298–310.
- Cremona G, Asnaghi R, Baderna P, Brunetto A, Brutsaert T, Cavallaro C, et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 2002 Jan 26;359(9303):303–9.
- Cunningham F, Amode MR, Barrell D, Beal K, Billis K, Brent S, et al. Ensembl 2015. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jan;43(Database issue):D662-669.
- Dauvilliers Y, Tafti M, Landolt HP. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. *Sleep Med Rev.* 2015 Aug;22:47–53.
- Dauvilliers Y. *Les troubles du sommeil.* Elsevier Health Sciences; 2019. 457 p.
- Davranche K, Casini L, Arnal PJ, Rupp T, Perrey S, Verges S. Cognitive functions and cerebral oxygenation changes during acute and prolonged hypoxic exposure. *Physiol Behav.* 2016 Oct 1;164(Pt A):189–97.
- De Castro, F. (1926). Sur la structure et l'innervation de la glande inter-carotidienne (glomus caroticum) de l'homme et des mammifères, et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glosopharyngien. *Trav. Lab. Rech. Biol.* 24, 365–432.
- Dejours P. Chemoreflexes in breathing. *Physiol Rev.* 1962 Jul;42:335–58.
- Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. Inhibition of hydrogen sulfide restores normal breathing stability and improves autonomic control during experimental heart failure. *J Appl Physiol.* 2013;114(1985):1141-50.
- Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Supplement.* 1957a;9(4):673–690.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112.
- Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SBPC de, Irigoyen MC, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2012 Jul;113(2):232–6.
- Dominelli PB, Wiggins CC, Baker SE, Shepherd JRA, Roberts SK, Roy TK, et al. Influence of high affinity haemoglobin on the response to normoxic and hypoxic exercise. *J Physiol.* 2020 Apr;598(8):1475–90.

- Douglas NJ. Respiratory physiology: Control of ventilation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 224–229.
- Drogou C, Sauvet F, Erblang M, Detemmerman L, Derbois C, Erkel MC, et al. Genotyping on blood and buccal cells using loop-mediated isothermal amplification in healthy humans. *Biotechnol Rep Amst Neth*. 2020 Jun;26:e00468.
- Drumm D, Hoefler M, Juhász J, Huszár É, Sybrecht GW. Plasma Adenosine during Investigation of Hypoxic Ventilatory Response. *Sleep Breath*. 2004 Feb;8(1):31–41.
- Dzhalilova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines*. 2020 Oct 18;8(10):428.
- Elmenhorst D, Meyer PT, Winz OH, Matusch A, Ermert J, Coenen HH, et al. Sleep Deprivation Increases A1 Adenosine Receptor Binding in the Human Brain: A Positron Emission Tomography Study. *J Neurosci*. 2007 Feb 28;27(9):2410–5.
- Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):656–65.
- Elvsåshagen T, Mutsaerts HJ, Zak N, Norbom LB, Quraishi SH, Pedersen PØ, et al. Cerebral blood flow changes after a day of wake, sleep, and sleep deprivation. *NeuroImage*. 2019 Feb 1;186:497–509.
- Erblang M, Drogou C, Gomez-Merino D, Metlaine A, Boland A, Deleuze JF, et al. The Impact of Genetic Variations in ADORA2A in the Association between Caffeine Consumption and Sleep. *Genes*. 2019 Dec 6;10(12):E1021.
- Erblang M, Sauvet F, Drogou C, Quiquempoix M, Van Beers P, Guillard M, et al. Genetic Determinants of Neurobehavioral Responses to Caffeine Administration during Sleep Deprivation: A Randomized, Cross Over Study (NCT03859882). *Genes*. 2021 Apr 10;12(4):555.
- Eugene AR, Masiak J. The Neuroprotective Aspects of Sleep. *MEDtube Sci*. 2015 Mar;3(1):35–40.
- Fabries P, Gomez-Merino D, Sauvet F, Malgoyre A, Koulmann N, Chennaoui M. Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia. *Front Physiol*. 2022;13:1046166.
- Fabries P, Drogou C, Sauvet F, Nespoulous O, Erkel MC, Marchandot V, et al. The *HMOX2* polymorphism contributes to the carotid body chemoreflex in European sea-level residents by regulating hypoxic ventilatory responses. *Front Med*. 2022;9:1000786.
- Fafrowicz M, Oginska H, Mojsa-Kaja J, Marek T, Golonka K, Tucholska K. Chronic sleep deficit and performance of a sustained attention task--an electrooculography study. *Chronobiol Int*. 2010 Jul;27(5):934–44.

- Fasano V, Paolucci E, Pomidori L, Cogo A. High-altitude exposure reduces inspiratory muscle strength. *Int J Sports Med.* 2007 May;28(5):426–30.
- Figueiredo PS, Sils IV, Staab JE, Fulco CS, Muza SR, Beidleman BA. Acute mountain sickness and sleep disturbances differentially influence cognition and mood during rapid ascent to 3000 and 4050 m. *Physiol Rep.* 2022 Feb;10(3):e15175.
- Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: Implications for hypertension. *J Hum Hypertens.* 2012;26:463-75.
- Findley LJ, Wilhoit SC, Suratt PM. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1985 Apr;87(4):432–6.
- Fischer R, Lang SM, Steiner U, Toepfer M, Hautmann H, Pongratz H, et al. Theophylline improves acute mountain sickness. *Eur Respir J.* 2000 Jan;15(1):123–7.
- Fleming GWTH. The Psychological Effects of Oxygen Deprivation (Anoxæmia) on Human Behaviour. (*Arch, of Psychol.*, No. 145, Dec, 1932.) Mcfarland, R. A. *J Ment Sci.* 1933 Oct;79(327):794–5.
- Floras JS, Jones JV, Johnston JA, Brooks DE, Hassan MO, Sleight P. Arousal and the circadian rhythm of blood pressure. *Clinical Science and Molecular Medicine Supplement.* 1978;55(4):395s–397s.
- Florian C, Vecsey CG, Halassa MM, Haydon PG, Abel T. Astrocyte-derived adenosine and A1 receptor activity contribute to sleep loss-induced deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory in mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2011 May 11;31(19):6956–62.
- Friend AT, Balanos GM, Lucas SJE. Isolating the independent effects of hypoxia and hyperventilation-induced hypocapnia on cerebral haemodynamics and cognitive function. *Exp Physiol.* 2019 Oct;104(10):1482–93.
- Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience.* 2002;22(15):6830–6834.
- Ghimire LV, Kohli U, Li C, Sofowora GG, Muszkat M, Friedman EA, et al. Catecholamine pathway gene variation is associated with norepinephrine and epinephrine concentrations at rest and exercise. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Apr;22(4):254–60.
- Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Aug;142(2):295–300.
- Godoy D, Seifi A, Garza D, Lubillo-Montenegro S, Murillo-Cabezas F. Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front Neurol.* 2017 Jul 17;8.

- Goel N, Banks S, Lin L, Mignot E, Dinges DF. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism associates with individual differences in sleep physiologic responses to chronic sleep loss. *PLoS One*. 2011;6(12):e29283.
- Goel N. Genetic Markers of Sleep and Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):289–99.
- Gomez-Merino D, Drogou C, DeBellemaniere E, Erblang M, Dorey R, Guillard M, et al. Strategies to Limit Cognitive Impairments under Sleep Restriction: Relationship to Stress Biomarkers. *Brain Sci*. 2022 Feb;12(2):229.
- Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. 1976; ii:1149-54
- Hackett PH. Mountain sickness, prevention, recognition and treatment. New York: American Alpine Club, 1980.
- Hackett PH, Oelz O. The Lake Louise consensus on the definition and quantification of altitude illness. *Hypoxia and mountain medicine*. 1992, 327-330.
- Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12;345(2):107–14.
- Hackett PH. Caffeine at high altitude: java at base cAMP. *High Alt Med Biol*. 2010;11(1):13–7.
- Hill CM, Dimitriou D, Baya A, Webster R, Gavlak-Dingle J, Lesperance V, et al. Cognitive performance in high-altitude Andean residents compared with low-altitude populations: From childhood to older age. *Neuropsychology*. 2014;28:752–60.
- Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, Ainslie PN. Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 2018 Aug;28(4):423–35.
- Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015 Mar;1(1):40–3.
- Holst SC, Müller T, Valomon A, Seebauer B, Berger W, Landolt HP. Functional Polymorphisms in Dopaminergic Genes Modulate Neurobehavioral and Neurophysiological Consequences of Sleep Deprivation. *Sci Rep*. 2017 Apr 10;7:45982.
- Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, Roach R, Yip R, Houston C, et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med*. 1993 Apr 15;118(8):587–92.
- Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97–110.

- Horne JA, Pettitt AN. Sleep deprivation and the physiological response to exercise under steady-state conditions in untrained subjects. *Sleep*. 1984;7(2):168–79.
- Horscroft JA, Kotwica AO, Laner V, West JA, Hennis PJ, Levett DZH, et al. Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jun 13;114(24):6382–7.
- Hudson AN, Van Dongen HPA, Honn KA. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2020 Jan;45(1):21–30.
- Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: current concepts. *Annu Rev Med*. 1996;47:267–84.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A.L., and Quan, S.F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*.
- Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1979–85.
- Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):538–40.
- Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015 Jan 3;66:143–72.
- Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016 Jul 1;80(1):40–52.
- Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019 Nov;19(11):702–15.
- Jensen JD, Vincent AL. *High Altitude Pulmonary Edema*. StatPearls Publishing; 2022.
- Joulia F, Coulange M, Lemaitre F, Costalat G, Franceschi F, Gariboldi V, et al. Plasma adenosine release is associated with bradycardia and transient loss of consciousness during experimental breath-hold diving. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 12;168(5):e138-141.
- Kamimori GH, Ryan EJ, Otterstetter R, Barkley JE, Glickman EL, Davis HQ. Catecholamine levels in hypoxia-induced acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*. 2009 Apr;80(4):376–80.
- Kammerer T, Faihs V, Hulde N, Stangl M, Brettner F, Rehm M, et al. Hypoxic-inflammatory responses under acute hypoxia: In Vitro experiments and prospective observational expedition trial. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 4;21(3):E1034.

- Khitrov MY, Laxminarayan S, Thorsley D, Ramakrishnan S, Rajaraman S, Wesensten NJ, et al. PC-PVT: A platform for psychomotor vigilance task testing, analysis, and prediction. *Behav Res Methods*. 2014 Mar 1;46(1):140–7.
- Kimura H, Weisz A, Kurashima Y, Hashimoto K, Ogura T, D'Acquisto F, et al. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide. *Blood*. 2000 Jan 1;95(1):189–97.
- Klocke DL, Decker WW, Stepanek J. Altitude-Related Illnesses. *Mayo Clin Proc*. 1998 Oct 1;73(10):988–93.
- Kobayashi S, Zimmermann H, Millhorn DE. Chronic hypoxia enhances adenosine release in rat PC12 cells by altering adenosine metabolism and membrane transport. *J Neurochem*. 2000 Feb;74(2):621–32.
- Koh MY, Powis G. Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci*. 2012 Sep;37(9):364–72.
- Koo KW, Sax DS, Snider GL. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1975 May;58(5):663–70.
- Kramer AF, Coyne JT, Strayer DL. Cognitive function at high altitude. *Hum Factors*. 1993 Jun;35(2):329–44.
- Kreutzmann JC, Havekes R, Abel T, Meerlo P. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*. 2015 Nov 19;309:173–90.
- Krieger J. Respiratory physiology: Breathing in normal subjects. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000. pp. 229–241.
- Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral Chemoreceptors: Function and Plasticity of the Carotid Body. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. 141–219.
- Landolt HP. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochem Pharmacol*. 2008 Jun 1;75(11):2070–9.
- Lange T, Luebber F, Grasshoff H, Besedovsky L. The contribution of sleep to the neuroendocrine regulation of rhythms in human leukocyte traffic. *Semin Immunopathol*. 2022 Mar;44(2):239–54.
- Lassen NA, Harper AM. Letter: High-altitude cerebral oedema. *Lancet Lond Engl*. 1975 Dec 6;2(7945):1154.
- Latshang TD, Turk AJ, Hess T, Schoch OD, Bosch MM, Barthelmes D, et al. Acclimatization improves submaximal exercise economy at 5533 m. *Scand J Med Sci Sports*. 2013 Aug;23(4):458–67.

- Leacy JK, Day TA, O'Halloran KD. Is alkalosis the dominant factor in hypoxia-induced cognitive dysfunction? *Exp Physiol*. 2019 Oct;104(10):1443–4.
- Léger D, Debellemanni E, Rabat A, Bayon V, Benchenane K, Chennaoui M. Slow-wave sleep: From the cell to the clinic. *Sleep Med Rev*. 2018 Oct;41:113–32.
- Leitch AG, Clancy LJ, Leggett RJ, Tweeddale P, Dawson P, Evans JI. Arterial blood gas tensions, hydrogen ion, and electroencephalogram during sleep in patients with chronic ventilatory failure. *Thorax*. 1976 Dec;31(6):730–5.
- Leiter JC, Knuth SL, Bartlett D. The Effect of Sleep Deprivation on Activity of the Genioglossus Muscle. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Dec;132(6):1242–5.
- León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6(2):147–57.
- Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*. 1997 Oct;20(10):865–70.
- Lhuissier FJ, Brumm M, Ramier D, Richalet JP. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at sub-maximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2012 Feb;112(4):566–70.
- Li X, Berg NK, Mills T, Zhang K, Eltzschig HK, Yuan X. Adenosine at the Interphase of Hypoxia and Inflammation in Lung Injury. *Front Immunol*. 2020;11:604944.
- Liem PH, Mu A, Kikuta S ichi, Ohta K, Kitajima S, Taketani S. A simple and highly sensitive method of measuring heme oxygenase activity: *Biol Chem*. 2015 Nov 1;396(11):1265–8.
- Linden J. Molecular approach to adenosine receptors: receptor-mediated mechanisms of tissue protection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:775–87.
- Lindsey BG, Nuding SC, Segers LS, Morris KF. Carotid Bodies and the Integrated Cardiorespiratory Response to Hypoxia. *Physiology*. 2018 Jul;33(4):281–97.
- Liu H, Zhang Y, Wu H, D'Alessandro A, Yegutkin GG, Song A, et al. Beneficial Role of Erythrocyte Adenosine A2B Receptor-Mediated AMP-Activated Protein Kinase Activation in High-Altitude Hypoxia. *Circulation*. 2016 Aug 2;134(5):405–21.
- Liu H, Chen A. Roles of sleep deprivation in cardiovascular dysfunctions. *Life Sci*. 2019 Feb 15;219:231–7.
- Liu Z, Yan S, Wang J, Xu Y, Wang Y, Zhang S, et al. Endothelial adenosine A2a receptor-mediated glycolysis is essential for pathological retinal angiogenesis. *Nat Commun*. 2017 Sep 19;8(1):584.

- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*. 1937;21(2):127–144.
- López-Barneo J, Ortega-Sáenz P, González-Rodríguez P, Fernández-Agüera MC, Macías D, Pardal R, et al. Oxygen-sensing by arterial chemoreceptors: Mechanisms and medical translation. *Mol Aspects Med*. 2016 Feb 1;47–48:90–108.
- Lugaresi E, Coccagna G, Cirignotta F, Farneti P, Gallassi R, Di Donato G, Verucchi P. Breathing during sleep in man in normal and pathological conditions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1978;99:35–45.
- Luks AM. Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2015 Mar 1;118(5):509–19.
- Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 31;26(143):160096.
- Lundeberg J, Feiner JR, Schober A, Sall JW, Eilers H, Bickler PE. Increased Cytokines at High Altitude: Lack of Effect of Ibuprofen on Acute Mountain Sickness, Physiological Variables, or Cytokine Levels. *High Alt Med Biol*. 2018 Sep;19(3):249–58.
- Madsen PL, Holm S, Vorstrup S, Friberg L, Lassen NA, Wildschiodtz G. Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*. 1991a;11(3):502–507.
- Mahamed S, Cunningham DA, Duffin J. Changes in respiratory control after three hours of isocapnic hypoxia in humans. *J Physiol*. 2003 Feb 15;547(Pt 1):271–81.
- Maille B, Lalevée N, Marlinge M, Vahdat J, Mottola G, Degioanni C, et al. Adenosine and Adenosine Receptors: Advances in Atrial Fibrillation. *Biomedicines*. 2022 Nov;10(11):2963.
- Mairer K, Wille M, Burtscher M. The prevalence of and risk factors for acute mountain sickness in the Eastern and Western Alps. *High Alt Med Biol*. 2010;11(4):343–8.
- Malacrida S, Giannella A, Ceolotto G, Reggiani C, Vezzoli A, Mrakic-Sposta S, et al. Transcription Factors Regulation in Human Peripheral White Blood Cells during Hypobaric Hypoxia Exposure: an in-vivo experimental study. *Sci Rep*. 2019 Jul 9;9(1):9901.
- Malle C. Effets de l'hypoxie aiguë induite, hypobare et normobare, sur les fonctions mnésiques chez le sujet jeune. Caen ; 2013.
- Marchandot V. Prédiction et prévention de la pathologie d'altitude : une place pour le sommeil ? Université Paris ; 2021.

- Marotte H. Physiologie aéronautique: comportement de l'organisme humain dans l'environnement aéronautique et spatial. Lognes, France: Ed. SEES; 2004.
- Martin BJ. Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1981;47(4):345–54.
- Massaad CA, Klann E. Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxid Redox Signal.* 2011 May 15;14(10):2013–54.
- McMorris T, Hale BJ, Barwood M, Costello J, Corbett J. Effect of acute hypoxia on cognition: a systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Mar 1;74(Part A):225–32.
- Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev.* 2008 Jun 1;12(3):197–210.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 18;43(4):678–83.
- Mertens HW, Collins WE. The Effects of Age, Sleep Deprivation, and Altitude on Complex Performance. *Hum Factors J Hum Factors Ergon Soc.* 1986 Oct;28(5):541–51.
- Monge C. Chronic Mountain Sickness. *Physiological Reviews*, Vol. 23, No. 1, 1943, pp. 166-184.
- Moore LG, Harrison GL, McCullough RE, McCullough RG, Micco AJ, Tucker A, et al. Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1986 Apr;60(4):1407–12.
- Morgante JD, Zolfaghari R, Johnson SP. A critical test of temporal and spatial accuracy of the Tobii T60XL eye tracker: Erratum. *Infancy.* 2012;17(2):245–245.
- Mulcahy D, Wright C, Sparrow J, Cunningham D, Curcher D, Purcell H, Fox K. Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon SIESTA (Snooze-Induced Excitation of Sympathetic Triggered Activity). *American Journal of Cardiology.* 1993;71(7):611–614.
- Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Feb;51(4):294–302.
- Murray AJ, Montgomery HE, Feelisch M, Grocott MPW, Martin DS. Metabolic adjustment to high-altitude hypoxia: from genetic signals to physiological implications. *Biochem Soc Trans.* 2018 Jun 19;46(3):599–607.
- Nation DA, Bondi MW, Gayles E, Delis DC. Mechanisms of Memory Dysfunction during High Altitude Hypoxia Training in Military Aircrew. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2017 Jan;23(1):1–10.

- Nespoulet H, Wuyam B, Tamisier R, Saunier C, Monneret D, Remy J, et al. Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep. *Eur Respir J*. 2012
- Netter F. Atlas d'Anatomie Humaine de Franck Netter. Elsevier-masson. 2019. 7ème Édition.
- Netzer N, Strohl K, Faulhaber M, Gatterer H, Burtscher M. Hypoxia-related altitude illnesses. *J Travel Med*. 2013;20(4):247–55.
- Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res*. 2000 Jun 15;28(12):E63.
- Ortiz-Prado E, Dunn JF, Vasconez J, Castillo D, Viscor G. Partial pressure of oxygen in the human body: a general review. *Am J Blood Res*. 2019;9(1):1–14.
- Pamenter ME, Powell FL. Time Domains of the Hypoxic Ventilatory Response and Their Molecular Basis. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016; p. 1345–85.
- Parker KP, Dunbar SB. Cardiac nursing. In: Woods SL, Froelicher ESS, Motzer SU, Bridges E, editors. *Sleep*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 197–219.
- Peng YJ, Makarenko VV, Nanduri J, Vasavda C, Raghuraman G, Yuan G, et al. Inherent variations in CO-H<sub>2</sub>S-mediated carotid body O<sub>2</sub> sensing mediate hypertension and pulmonary edema. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:1174-9.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-14.
- Perry JC, D'Almeida V, Souza FG, Schoorlemmer GHM, Colombari E, Tufik S. Consequences of sub-chronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 Jun 15;156(3):250–8.
- Peng YJ, Makarenko VV, Nanduri J, Vasavda C, Raghuraman G, Yuan G, et al. Inherent variations in CO-H<sub>2</sub>S-mediated carotid body O<sub>2</sub> sensing mediate hypertension and pulmonary edema. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:1174-9.
- Peng YJ, Zhang X, Gridina A, Chupikova I, McCormick DL, Thomas RJ, et al. Complementary roles of gasotransmitters CO and H<sub>2</sub>S in sleep apnea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:1413-8.
- Petousi N, Croft QPP, Cavalleri GL, Cheng HY, Formenti F, Ishida K, et al. Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014 Apr 1;116(7):893–904.
- Petrassi FA, Hodkinson PD, Walters PL, Gaydos SJ. Hypoxic hypoxia at moderate altitudes: review of the state of the science. *Aviat Space Environ Med*. 2012 Oct;83(10):975–84.

- Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and Inflammation: Insights From High-Altitude Physiology. *Front Physiol.* 2021; 12.
- Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 1992 Oct;9(4):456–79.
- Pizarro-Montaner C, Cancino-Lopez J, Reyes-Ponce A, Flores-Opazo M. Interplay between rotational work shift and high altitude-related chronic intermittent hypobaric hypoxia on cardiovascular health and sleep quality in Chilean miners. *Ergonomics.* 2020 Oct;63(10):1281–92.
- Plyley MJ, Shephard RJ, Davis GM, Goode RC. Sleep deprivation and cardiorespiratory function. Influence of intermittent submaximal exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1987;56(3):338–44.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2007 Oct;118(10):2128–48.
- Poth JM, Brodsky K, Ehrentraut H, Grenz A, Eltzhig HK. Transcriptional control of adenosine signaling by hypoxia-inducible transcription factors during ischemic or inflammatory disease. *J Mol Med Berl Ger.* 2013 Feb;91(2):183–93.
- Prabhakar N, Peng YJ, Nanduri J. Recent advances in understanding the physiology of hypoxic sensing by the carotid body. *F1000Research.* 2018 Dec 6;7:1900.
- Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 2020;130:5042-51.
- Prabhakar NR. Oxygen sensing. *Indian J Physiol Pharmacol* 2022;66:221-5.
- Pramsohler S, Wimmer S, Kopp M, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher M, et al. Normobaric hypoxia overnight impairs cognitive reaction time. *BMC Neurosci.* 2017 May 15;18(1):43.
- Rabat A, Gomez-Merino D, Roca-Paixao L, Bougard C, Van Beers P, Dispersyn G, et al. Differential Kinetics in Alteration and Recovery of Cognitive Processes from a Chronic Sleep Restriction in Young Healthy Men. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:95.
- Rault C, Sangaré A, Diaz V, Ragot S, Frat JP, Raux M, et al. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15;201(8):976–83.
- Reynolds AC, Banks S. Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption. *Prog Brain Res.* 2010;185:91–103.
- Richalet JP, Gimenez-Roqueplo AP, Peyrard S, Vénisse A, Marelle L, Burnichon N, et al. A role for succinate dehydrogenase genes in low chemoresponsiveness to hypoxia? *Clin Auton Res.* 2009 Dec 1;19(6):335.

- Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitrine F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):192–8.
- Richalet JP. Altitude et système cardiovasculaire. 2012 Jun 7; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/727684>
- Richalet JP, Lhuissier FJ, Larmignat P, Canouï-Poitrine F. Évaluation de la tolérance à l'hypoxie et susceptibilité aux pathologies de haute altitude. *Sci Sports*. 2015 Dec 1;30(6):355–63.
- Richalet JP. Physiological and Clinical Implications of Adrenergic Pathways at High Altitude. *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:343–56.
- Richalet JP, Lhuissier F, Jean D. Ventilatory Response to Hypoxia and Tolerance to High Altitude in Women: Influence of Menstrual Cycle, Oral Contraception, and Menopause. *High Alt Med Biol*. 2020 Mar;21(1):12–9.
- Richalet JP, Pillard F, LE Moal D, Rivière D, Oriol P, Poussel M, et al. Validation of a Score for the Detection of Subjects with High Risk for Severe High-Altitude Illness. *Med Sci Sports Exerc*. 2021 Jun 1;53(6):1294–302.
- Richalet JP, Julia C, Lhuissier FJ. Evaluation of the Lake Louise Score for Acute Mountain Sickness and Its 2018 Version in a Cohort of 484 Trekkers at High Altitude. *High Alt Med Biol*. 2021 Dec;22(4):353–61.
- Richard NA, Koehle MS. Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: a review. *Aviat Space Environ Med*. 2012 Jul;83(7):677–84.
- Roach R, Bartsch P, Hackett P. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. *Hypoxia Mol Med*. 1993 Jan 1;272.
- Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol*. 2018 Mar;19(1):4–6.
- Roberts SSH, Teo WP, Aisbett B, Warmington SA. Effects of total sleep deprivation on endurance cycling performance and heart rate indices used for monitoring athlete readiness. *J Sports Sci*. 2019 Dec;37(23):2691–701.
- Rolett EL, Azzawi A, Liu KJ, Yongbi MN, Swartz HM, Dunn JF. Critical oxygen tension in rat brain: a combined (31)P-NMR and EPR oximetry study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Jul;279(1):R9–16.
- Rupert JL, Koehle MS. Evidence for a genetic basis for altitude-related illness. *High Alt Med Biol*. 2006;7(2):150–67.

- Sagaspe P, Taillard J, Amiéva H, Beck A, Rascol O, Dartigues JF, et al. Influence of Age, Circadian and Homeostatic Processes on Inhibitory Motor Control: A Go/Nogo Task Study. *PLOS ONE*. 2012 Jun 25;7(6):e39410.
- Santiago-Espada Y, Myer RR, Latorella KA, Comstock JR. The Multi-Attribute Task Battery II (MATB-II) Software for Human Performance and Workload Research: A User's Guide. 2011 Jul. Report No.: L-20031. Available from: <https://ntrs.nasa.gov/citations/20110014456>
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005 Oct 27;437(7063):1257–63.
- Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-walking cycles. *Science*. 1969;165(3892):513-515.
- Satterfield BC, Wisor JP, Schmidt MA, Van Dongen HPA. Time-on-Task Effect During Sleep Deprivation in Healthy Young Adults Is Modulated by Dopamine Transporter Genotype. *Sleep*. 2017 Dec 1;40(12):zsx167.
- Satterfield BC, Hinson JM, Whitney P, Schmidt MA, Wisor JP, Van Dongen HPA. Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) Genotype Affects Cognitive Control during Total Sleep Deprivation. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2018 Feb;99:179–86.
- Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, Langrume C, Drogou C, Van Beers P, et al. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010 Jan;108(1):68–75.
- Sauvet F, Drogou C, Bougard C, Arnal PJ, Dispersyn G, Bourrilhon C, et al. Vascular response to 1 week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? *Int J Cardiol*. 2015;190:246–55.
- Sauvet F, Arnal PJ, Tardo-Dino PE, Drogou C, Van Beers P, Bougard C, et al. Protective effects of exercise training on endothelial dysfunction induced by total sleep deprivation in healthy subjects. *Int J Cardiol*. 2017 Apr 1;232:76–85.
- Sauvet, F.; Gomez, D.; Rabat, A.; Chennaoui, M. *Guide Pratique. Gestion du Cycle Veille—Sommeil en Milieu Militaire*; 2020. IRBA, Brétigny-sur-Orge, France.
- Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger GR, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 1996 Mar 7;334(10):624–9.
- Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH. Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO<sub>2</sub> but not load compensation. *Chest*. 1983 Dec;84(6):695–8.
- Schmitz R, Peigneux P. Plasticité cérébrale et processus mnésiques au cours du sommeil. In 2016. p. 113–58.

- Schultz HD, Li YL. Carotid body function in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;157:171-85.
- Schultz HD, Marcus NJ, Del Rio R. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:356-62.
- Secourgeon, J. F. (2012). "[Hypoxaemia, peripheral chemoreceptors and fetal heart rate]." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 41(1): 26-40.
- Semenza GL. Oxygen homeostasis. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2010 Jun;2(3):336–61.
- Semenza GL, Prabhakar NR. The role of hypoxia-inducible factors in carotid body (patho) physiology. *J Physiol.* 2018;596(15):2977–83.
- Shaw DM, Cabre G, Gant N. Hypoxic Hypoxia and Brain Function in Military Aviation: Basic Physiology and Applied Perspectives. *Front Physiol.* 2021;12:665821.
- Shukitt-Hale B, Banderet LE, Lieberman HR. Elevation-Dependent Symptom, Mood, and Performance Changes Produced by Exposure to Hypobaric Hypoxia. *Int J Aviat Psychol.* 1998 Oct 1;8(4):319–34.
- Silbernagl Stefan et Despopoulos Agamemnon. *Atlas de poche Physiologie.* Paris, France : Lavoisier ; 2017.
- Simon PM, Landry SH, Leifer JC. Respiratory control during sleep. In: Lee-Chiong TK, Sateia MJ, Carskadon MA, editors. *Sleep Medicine.* Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002. pp. 41–51.
- Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science.* 2010 Jul 2;329(5987):72–5.
- Smirl JD, Lucas SJE, Lewis NCS, duManior GR, Smith KJ, Bakker A, et al. Cerebral Pressure–Flow Relationship in Lowlanders and Natives at High Altitude. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Feb 1;34(2):248–57.
- Smith C, Lapp L. Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep.* 1991;14(4):325–330.
- Somers V, Dyken M, Mark A, Abboud F. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *New England Journal of Medicine.* 1993;328(5):303–307.
- Song A, Zhang Y, Han L, Yegutkin GG, Liu H, Sun K, et al. Erythrocytes retain hypoxic adenosine response for faster acclimatization upon re-ascent. *Nat Commun.* 2017 Feb 7;8:14108.
- Song TT, Bi YH, Gao YQ, Huang R, Hao K, Xu G, et al. Systemic pro-inflammatory response facilitates the development of cerebral edema during short hypoxia. *J Neuroinflammation.* 2016 Mar 11;13(1):63.

- Spengler CM, Shea SA. Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1124–8.
- Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 May;5(5):253–61.
- Steiger A. Endocrine and metabolic changes during sleep. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 98 (3rd series). Sleep Disorders, Part 1. Montagna P and Chokroverty S, eds. 2011.
- Subudhi AW, Fan JL, Evero O, Bourdillon N, Kayser B, Julian CG, et al. AltitudeOmics: cerebral auto-regulation during ascent, acclimatization, and re-exposure to high altitude and its relation with acute mountain sickness. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014 Apr 1;116(7):724–9.
- Sullivan CE, Kozar LF, Murphy E, Phillipson EA. Primary role of respiratory afferents in sustaining breathing rhythm. *J Appl Physiol*. 1978 Jul;45(1):11–7.
- Sunbul M, Kanar BG, Durmus E, Kivrak T, Sari I. Acute sleep deprivation is associated with increased arterial stiffness in healthy young adults. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2014 Mar;18(1):215–20.
- Tank J, Diedrich A, Hale N, Niaz FE, Furlan R, Robertson RM, Mosqueda-Garcia R. Relationship between blood pressure, sleep K-complexes, and muscle sympathetic nerve activity in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;285(1):R208–R214.
- Tkachenko O, Dinges DF. Interindividual variability in neurobehavioral response to sleep loss: A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jun;89:29–48.
- Tissandier G. Le voyage à grande hauteur du ballon « Le Zénith ». *La Nature*. Mai 1875;100.
- Urry E, Landolt HP. Adenosine, caffeine, and performance: from cognitive neuroscience of sleep to sleep pharmacogenetics. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:331–66.
- Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003 Mar 15;26(2):117–26.
- Van Patot MCT, Gassmann M. Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 $\alpha$ . *High Alt Med Biol*. 2011;12(2):157–67.
- Vinnikov D, Brimkulov N, Krasotski V. Chronic Intermittent Hypoxia and Blood Pressure: Is There Risk for Hypertension in Healthy Individuals? *High Alt Med Biol*. 2016 Mar;17(1):5–10.
- Virués-Ortega J, Buela-Casal G, Garrido E, Alcázar B. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev*. 2004 Dec;14(4):197–224.

- Wahl M, Unterberg A, Baethmann A, Schilling L. Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 1988 Oct;8(5):621–34.
- Walsh RS, Borges M, Thornton JD, Cohen MV, Downey JM. Hypoxia preconditions rabbit myocardium by an adenosine receptor-mediated mechanism. *Can J Cardiol*. 1995 Feb;11(2):141–6.
- Wang C, Jiang H, Duan J, Chen J, Wang Q, Liu X, et al. Exploration of Acute Phase Proteins and Inflammatory Cytokines in Early Stage Diagnosis of Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol*. 2018 Jun 1;19(2):170–7.
- Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2022 Jan;37(1):51–66.
- Westphal WP, Rault C, Robert R, Ragot S, Neau JP, Fernagut PO, et al. Sleep deprivation reduces vagal tone during an inspiratory endurance task in humans. *Sleep*. 2021 Oct 11;44(10):zsab105.
- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Dec;128(6):984–6.
- Williams PL, Warwick R [eds]: Splanchnology. In *Gray's Anatomy*. Philadelphia, WB Saunders, 1980.
- Williams SEJ, Wootton P, Mason HS, Bould J, Iles DE, Riccardi D, et al. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. *Science*. 2004 Dec 17;306(5704):2093–7.
- Williams TB, Corbett J, McMorris T, Young JS, Dicks M, Ando S, et al. Cognitive performance is associated with cerebral oxygenation and peripheral oxygen saturation, but not plasma catecholamines, during graded normobaric hypoxia. *Exp Physiol*. 2019;104(9):1384–97.
- Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):175–91.
- Wollman L, Fregosi R. When the tongue runs out of gas. *Elife*. 2023;12:e86447.
- Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol*. 2006;7(3):193–208.
- Wu Y, Tang D, Liu N, Xiong W, Huang H, Li Y, et al. Reciprocal Regulation between the Circadian Clock and Hypoxia Signaling at the Genome Level in Mammals. *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):73–85.
- Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2001 Oct;91(4):1555–62.
- Yalcin O, Cabrales P. Increased hemoglobin O<sub>2</sub> affinity protects during acute hypoxia. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2012 Aug 1;303(3):H271–81.

- Yamaguchi S, Lande B, Kitajima T, Hori Y, Shirahata M. Patch clamp study of mouse glomus cells using a whole carotid body. *Neurosci Lett*. 2004 Mar 4;357(2):155–7.
- Yan X. Cognitive impairments at high altitudes and adaptation. *High Alt Med Biol*. 2014 Jun;15(2):141–5.
- Yang D, Peng Y, Ouzhuluobu null, Bianbazhuoma null, Cui C, Bianba null, et al. *HMOX2* Functions as a Modifier Gene for High-Altitude Adaptation in Tibetans. *Hum Mutat*. 2016 Feb;37(2):216–23.
- Yu J, Zeng Y, Chen G, Bian S, Qiu Y, Liu X, et al. Analysis of High-altitude Syndrome and the Underlying Gene Polymorphisms Associated with Acute Mountain Sickness after a Rapid Ascent to High-altitude. *Sci Rep*. 2016 Dec 16;6:38323.
- Yuan G, Vasavda C, Peng YJ, Makarenko V, Raghuraman G, Nanduri J, et al. Protein kinase G-regulated production of H<sub>2</sub>S governs oxygen sensing. *Sci Signal*. 2015 Apr 21;8:ra37.
- Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. pp. 91–100.
- Zhang Y, Singh I, Krzyzanski W. Dynamics of Erythropoietic Markers in Response to Hypoxia in Rats. *J Blood Disord Transfus*. 2014 Feb 4;5(3):1–8.

### **Annexe I :**

Revue narrative de la littérature

Fabries P, Gomez-Merino D, Sauvet F, Malgoyre A, Koulmann N, Chennaoui M. *Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia*. Front Physiol. 2022 Dec 12;13:1046166. doi: 10.3389/fphys.2022.1046166. PMID: 36579023; PMCID: PMC9792101.

### **Annexe II :**

Article original

Fabries P, Drogou C, Sauvet F, Nespoulous O, Erkel MC, Marchandot V, Bouaziz W, Lepetit B, Hamm-Hornez AP, Malgoyre A, Koulmann N, Gomez-Merino D, Chennaoui M. *The HMOX2 polymorphism contributes to the carotid body chemoreflex in European sea-level residents by regulating hypoxic ventilatory responses*. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 3;9:1000786. doi: 10.3389/fmed.2022.1000786. PMID: 36405624; PMCID: PMC9669423.

### **Annexe III :**

Avis favorable du comité de protection des personnes Sud Méditerranée III en date du 07/11/2019.

### **Annexe IV :**

Avis favorable comité de protection des personnes Île-de-France VIII en date du 03/08/2022.

**Annexe I :**

Revue narrative de la littérature

Fabries P, Gomez-Merino D, Sauvet F, Malgoyre A, Koulmann N, Chennaoui M. *Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia*. Front Physiol. 2022 Dec 12;13:1046166. doi: 10.3389/fphys.2022.1046166. PMID: 36579023; PMCID: PMC9792101.



## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Niroj Kumar Sethy,  
Defence Institute of Physiology and  
Allied Sciences (DRDO), India

## REVIEWED BY

Denis Vinnikov,  
Al-Farabi Kazakh National University,  
Kazakhstan  
Dharmendra Kumar,  
High Altitude Medical Research center,  
India

## \*CORRESPONDENCE

Pierre Fabries,  
✉ pierfab21@hotmail.com

## SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Integrative  
Physiology, a section of the journal  
Frontiers in Physiology

RECEIVED 30 September 2022

ACCEPTED 29 November 2022

PUBLISHED 12 December 2022

## CITATION

Fabries P, Gomez-Merino D, Sauvet F,  
Malgoyre A, Koulmann N and  
Chennaoui M (2022), Sleep loss effects  
on physiological and cognitive  
responses to systemic  
environmental hypoxia.  
*Front. Physiol.* 13:1046166.  
doi: 10.3389/fphys.2022.1046166

## COPYRIGHT

© 2022 Fabries, Gomez-Merino, Sauvet,  
Malgoyre, Koulmann and Chennaoui.  
This is an open-access article  
distributed under the terms of the  
[Creative Commons Attribution License  
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or  
reproduction in other forums is  
permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s) are  
credited and that the original  
publication in this journal is cited, in  
accordance with accepted academic  
practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does  
not comply with these terms.

# Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia

Pierre Fabries<sup>1,2,3\*</sup>, Danielle Gomez-Merino<sup>1,4</sup>,  
Fabien Sauvet<sup>1,3,4</sup>, Alexandra Malgoyre<sup>1,2</sup>, Nathalie Koulmann<sup>2,3</sup>  
and Mounir Chennaoui<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>REF-Aero Department, French Armed Forces Biomedical Research Institute—IRBA, Brétigny-sur-Orge, France, <sup>2</sup>Laboratoire de Biologie de l'Exercice pour la Performance et la Santé (LBEPS), UMR, Université Paris-Saclay, IRBA, Evry-Courcouronnes, France, <sup>3</sup>French Military Health Academy—Ecole du Val-de-Grâce, Place Alphonse Laveran, Paris, France, <sup>4</sup>Vigilance Fatigue Sommeil et Santé Publique (VIFASOM) URP 7330, Université de Paris Cité, Paris, France

In the course of their missions or training, alpinists, but also mountain combat forces and mountain security services, professional miners, aircrew, aircraft and glider pilots and helicopter crews are regularly exposed to altitude without oxygen supplementation. At altitude, humans are exposed to systemic environmental hypoxia induced by the decrease in barometric pressure (<1,013 hPa) which decreases the inspired partial pressure of oxygen (PIO<sub>2</sub>), while the oxygen fraction is constant (equal to approximately 20.9%). Effects of altitude on humans occur gradually and depend on the duration of exposure and the altitude level. From 1,500 m altitude (response threshold), several adaptive responses offset the effects of hypoxia, involving the respiratory and the cardiovascular systems, and the oxygen transport capacity of the blood. Fatigue and cognitive and sensory disorders are usually observed from 2,500 m (threshold of prolonged hypoxia). Above 3,500 m (the threshold for disorders), the effects are not completely compensated and maladaptive responses occur and individuals develop altitude headache or acute altitude illness [Acute Mountain Sickness (AMS)]. The magnitude of effects varies considerably between different physiological systems and exhibits significant inter-individual variability. In addition to comorbidities, the factors of vulnerability are still little known. They can be constitutive (genetic) or circumstantial (sleep deprivation, fatigue, speed of ascent.). In particular, sleep loss, a condition that is often encountered in real-life settings, could have an impact on the physiological and cognitive responses to hypoxia. In this review, we report the current state of knowledge on the impact of sleep loss on responses to environmental hypoxia in humans, with the aim of identifying possible consequences for AMS risk and cognition, as well as the value of behavioral and non-pharmacological countermeasures.

## KEYWORDS

sleep, altitude, physiology, acute mountain sickness, cognition

## 1 Introduction

Climbing to altitude involves a non-linear decrease in barometric pressure, which leads to a decrease in inspired oxygen partial pressure ( $PIO_2$ ) and, subsequently, a decrease in oxygen partial pressure ( $PO_2$ ) at each point in the oxygen transport cascade (alveolar, arterial, tissue and venous blood) (Hurtado, 1964). The effects of altitude occur gradually and depends of the duration of exposure and altitude level. The reduction in  $PO_2$  results in several physiological responses over a period of minutes to weeks after the initial exposure (Luks, 1985; Marotte, 2004; Bärtsch and Gibbs, 2007; Burtcher et al., 2019). These responses are intended to promote acclimatization of the individual to compensate for hypoxic conditions. However, most unacclimatized subjects (50%–85%) traveling to an altitude between 4,500 and 5,000 m above sea level will develop acute mountain sickness (AMS) or experience symptoms (Maggiorini et al., 1990; Bärtsch and Swenson, 2013). Maladaptive reactions to high altitude present as one of three forms of acute altitude illness, namely AMS (combining headache with gastrointestinal symptoms, fatigue/weakness, dizziness and/or sleep disturbances, at different levels of severity), high altitude cerebral edema (HACE) or high altitude pulmonary edema (HAPE) (Linde et al., 2017; Luks et al., 2017). Exposure to high altitude also induces cognitive impairments, fatigue, headaches and sleep disorders (e.g., Cheyne-stoke breathing, increased wake after sleep onset and sleep onset latency, decrease in total sleep time) (Beaumont et al., 2007; de Aquino Lemos et al., 2012; Heinzer et al., 2016), sometimes linked to the environmental conditions of trekking (jet lag due to travel, sleeping in high-altitude refuges, departure at night or very early in the morning, cold weather), similar to an isolated, confined and extreme (ICE) environment (Zivi et al., 2020).

More and more lowlanders people are exposed to high altitude either for pleasure (mountaineering) or for work (military, high mountain guides, etc.), and would therefore be concerned by the importance of avoiding sleep deprivation/loss before altitude exposure. Indeed, sleep is considered crucial for the maintenance of physiological and psychological functions. Numerous human studies have shown that sleep deprivation (SD), whether total or partial, induces physiological and psychological disturbances, increases perceived fatigue, impairs cognitive functions (e.g., sustained attention, decision making, executive functions, etc.) and generally deteriorate physical capacity (Killgore, 2010; Arnal et al., 2015; Troxel et al., 2015; Rabat et al., 2016; Grandou et al., 2019). Given the critical role of sleep in regulating physiological systems, it can be hypothesized that sleep debt prior to exposure to high altitude could disrupt physiological responses, and increase the risk of developing AMS. The objective of this brief narrative review is to show that sleep deprivation can influence respiratory, cardiovascular and cognitive responses to environmental hypoxia, in relation to

the risk of AMS. Our review does not target sleep pathologies involving sleep loss or fragmentation.

## 2 Physiological and cognitive responses to sleep loss

Sleep is a fundamental physiological need for human life. For most individuals, sleep occupies between 20% and 40% of a 24-h day and provides multiple restorative functions for the body and brain. It affects temperature regulation and many systems such as the autonomic nervous system, the cardiovascular and respiratory systems, the immune system, etc. (Colten and Altevogt, 2006; Besedovsky et al., 2012; Sowho et al., 2014). It regulates endocrine function and synaptic homeostasis, while playing an important role in immune and inflammatory control, metabolism and tissue repair (Copinschi et al., 2014; Eugene and Masiak, 2015; Irwin, 2015; Chennaoui et al., 2020; Lange et al., 2022). Sleep also improves reaction time and memory recall through its role in synaptic homeostasis, and reduces mental fatigue (Copinschi et al., 2014; Eugene and Masiak, 2015; Irwin, 2015; Chennaoui et al., 2020; Lange et al., 2022).

### 2.1 Cardiovascular, inflammatory and metabolic responses

The known forms of sleep loss have been defined as total SD, chronic sleep restriction (also sometimes referred to as partial SD), and sleep fragmentation or disruption (Reynolds and Banks, 2010). Total SD is the suppression of sleep for a given period of time (at least one night) and it has been widely researched in laboratory protocols. Sleep restriction is a reduction in sleep time below an individual's usual amount, or the regular amount of sleep needed to maintain optimal performance.

SD has been found to lead to several biological consequences, such as autonomic dysregulation, increased oxidative stress, or altered endocrine and inflammatory responses (Mullington et al., 2009; Chennaoui et al., 2011; Irwin et al., 2016; Atrooz and Salim, 2020). Studies on both humans and rodents have shown that SD and sleep restriction are often associated with small and temporary increases in the activity of the major neuroendocrine stress systems, i.e., the autonomic sympatho-adrenal system and the hypothalamic-pituitary adrenal axis (HPA) (Meerlo et al., 2008). Indeed, levels of norepinephrine and epinephrine have been found significantly enhanced after partial SD in the late night (awake from 0300 to 0600 h), and plasma cortisol levels over the 1,800–2,300 h period were 37% and 45% higher on the day following acute partial SD (sleeping from 0400 to 0800 h) and total SD than on the previous day in healthy male volunteers (Leprout et al., 1997; Irwin et al., 1999). However, divergent findings have also been reported and discrepancies could be due to experimental conditions and/or

frequency of blood sampling. In addition, epidemiological and experimental studies have confirmed that SD is associated with increased blood pressure (BP) in healthy subjects, and adverse cardiovascular events (Sauvet et al., 2010; Liu and Chen, 2019). Sleep loss is considered as a risk factor for cardiovascular events mediated by endothelial dysfunction, and hormonal and inflammatory responses. Indeed, endothelial dysfunction is currently recognized as a key early factor in the development of atherosclerosis, and is associated with numerous risk factors for cardiovascular disease, including hypertension, coronary artery disease, vascular calcifications, heart failure with preserved ejection fraction, sudden death and the metabolic syndrome (Anderson et al., 1995; Davignon and Ganz, 2004). In laboratory experimental protocols, acute total SD or repeated partial deprivation (also named sleep restriction) cause significant increases in cardiac and peripheral sympathetic modulation, associated with mild and subclinical endothelial dysfunction and increased arterial stiffness in healthy young male subjects (Sauvet et al., 2010; Dettoni et al., 2012; Sunbul et al., 2014; Sauvet et al., 2015). It has been suggested that SD-related endothelial dysfunction is triggered by factors such as sympathetic activation and low-grade inflammatory responses.

Sleep is thought to play an important role in blood sugar control. Recurrent sleep restriction has been shown to have deleterious effects on carbohydrate metabolism and endocrine function (Spiegel et al., 2009). Sleep restriction also increased the levels of inflammatory mediators, contributing to the development of metabolic disorders and cardiovascular diseases. Recurrent sleep restriction induces metabolic and endocrine alterations leading to increased hunger and appetite, and weight gain (e.g., increased ghrelin levels, decreased leptin levels, decreased glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, increased evening cortisol concentrations.) (Spiegel et al., 2004; Bayon et al., 2014). In healthy subjects, SD can also cause an increase in white blood cells and other markers of inflammation to levels associated with the future development of cardiovascular diseases (Mullington et al., 2009). Subclinical increases in plasma concentration or expression in blood cells of the proinflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and C-reactive protein (CRP) were found during acute total SD and also during sleep restriction (Meier-Ewert et al., 2004; Chennaoui et al., 2011; Irwin et al., 2016; Sauvet et al., 2017). Cellular inflammatory signaling is activated due to the activation of nuclear factor-Kappa B (NF- $\kappa$ B), the key transcriptional control pathway in the inflammatory signaling cascade (Irwin et al., 2008).

## 2.2 Respiratory responses

The regulation of breathing is ensured by sensors, control centers and effectors (Berger and Nadel, 1988; Braman, 1995). Two categories of sensors control breathing: sensory receptors

and chemoreceptors. The latter are sensitive to variations in the concentration of oxygen, carbon dioxide and hydrogen ions in the blood. They send impulses to the control centers (located in the brainstem) which adapt the ventilation by acting on the effector organs (the respiratory muscles) (Braman, 1995).

The influence of SD on respiratory motor output has been poorly investigated. In the basal state for humans under eupneic conditions, it has been repeatedly demonstrated that one night of SD does not alter the functions of the ventilatory system: there is no change in ventilation or gas exchange (Chen and Tang, 1989; Spengler and Shea, 2000; Rault et al., 2020).

In contrast, when changing the gas composition of the inspired air in order to assess adaptive capacities, an altered ventilatory response to hypercapnia and to hypoxaemia was described following one night of SD (Schiffman et al., 1983; White et al., 1983). However, several authors have not reproduced the hypercapnic ventilator response to SD in humans (Leiter et al., 1985; Spengler and Shea, 2000). In Spengler and Shea (2000) demonstrated that SD *per se* does not reduce the sensitivity of central chemoreceptors and have suggested that associated confounding factors may be involved.

However, total SD has been found to decrease skeletal muscle endurance (the diaphragm and intercostal muscles) (Martin, 1981; Roberts et al., 2019), with a contradictory effect on maximal oxygen consumption, which is not or only slightly but significantly decreased (Horne and Pettitt, 1984; Pyley et al., 1987). The mechanisms behind the impairment of endurance performance after sleep loss are still unclear. With respect to effects of SD on the endurance of the ventilatory muscle function, a recent study in healthy subjects with normal diaphragm function has evidenced that one night SD reduces respiratory motor output by altering its cortical component with a subsequent reduction (50%) in inspiratory endurance (Rault et al., 2020). Thus, these authors suggested that impaired sleep triggers severe brain dysfunction that could precipitate respiratory failure. Their subsequent work demonstrated that SD abolished vagal tone response to inspiratory load, possibly contributing to a higher heart rate during the inspiratory loading trial and reduced inspiration endurance (Westphal et al., 2021).

## 2.3 Cognitive responses

Sleep loss is known to impair multiple neurobehavioral functions, such as reaction time for sustained attention and inhibition and working memory for executive functions, including in athletes, and induce daytime sleepiness, despite motivation to prevent these effects (Van Dongen et al., 2003; Reynolds and Banks, 2010; Basner et al., 2013; Vitale et al., 2019). In addition, SD may limit the benefits of sleep for memory consolidation. However, there are large interindividual differences in the degree of decline in cognitive performance over the course of SD, depending on the task and performance

metric under consideration (Killgore, 2010; Hudson et al., 2020). There are interindividual, trait-like phenotypic differences related to neurobehavioral deficits during SD, such that some individuals are minimally affected by sleep deprivation (i.e., resilient) and others are highly affected (i.e., vulnerable) (Van Dongen et al., 2004; Goel et al., 2009; Killgore, 2010).

The specific areas of the brain that are vulnerable to SD were studied using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET) (Basner et al., 2013). Early studies using PET revealed a reduction in metabolic rate in the thalamic, parietal, and prefrontal regions during prolonged SD of 24–72 h. Reduced fronto-parietal activation during lapses on a visual selective attention task has been evidenced after one night of acute total SD, using blood oxygenation level dependent fMRI. Sleep-deprived vulnerable individuals showed a reduction in frontoparietal signaling while resilient individuals showed a tendency to increase fronto-parietal activation. In the human brain, PET studies also evidenced a down-regulation of striatal D2/D3 dopamine receptors and an increase of the serotonin receptor binding potential in a variety of cortical regions. Changes in cerebral blood flow (CBF) were also demonstrated after a day of wakefulness, sleep and SD (Basner et al., 2013; Elvsåshagen et al., 2019). Finally, functional connectivity alterations have been evidenced following SD using resting-state functional connectivity (Chee and Zhou, 2019).

It is now known that one of the brain neuromodulators that may be involved in SD-induced changes in cognitive functioning is the adenosine system and its dynamically regulated receptors, which is considered an important sleep-regulating substance (Bjorness and Greene, 2009; Elmenhorst et al., 2017). Adenosine is a metabolic intermediate of adenosine triphosphate (ATP). Adenosine can cross the blood-brain barrier and has neuromodulatory properties; it is involved in sleep promotion and suppression of arousal with increased daytime wakefulness. Studies from Elmenhorst et al. (2007) team demonstrated *in vivo* that SD resulted in increased adenosine A1 receptor (A<sub>1</sub>R) availability and high individual A<sub>1</sub>R availability is related to a low sleep pressure and good cognitive performance (Elmenhorst et al., 2017). Further evidence for a role of adenosine in modulating sleep pressure and the associated variation in wakefulness and attention stems from the effects of the adenosine receptor antagonist caffeine that attenuates neurobehavioral consequences of SD (Urry and Landolt, 2015; Erblang et al., 2021a). Finally, several endogenous factors are thought to contribute to the cognitive consequences of severe sleep deficits including the growth hormone/insulin-like growth factor-1 (GH/IGF-1) trophic system, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), hormones, and cytokines (Kreutzmann et al., 2015; Chennaoui et al., 2020). There are also genotype-dependent interindividual differences in phenotypic neurobehavioral responses to sleep deprivation or restriction (Bodenmann et al., 2012; Erblang et al., 2021b; Casale and Goel, 2021).

### 3 Physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia

Exposure to high-altitude environments above 3,000 m for periods ranging from several hours to days presents a challenge to the human body due to the gradual reduction in barometric pressure and subsequent reduction in oxygen pressure, resulting in a series of important physiological responses (respiratory, cardiovascular, cerebrovascular, hematological and metabolic) that enable individuals to tolerate hypoxia and ensure tissue oxygen supply (Luks, 1985; Cogo, 2011). The physiological responses are mediated through chemosensitivity on the carotid bodies (CB) and intracellular signaling by hypoxia-inducible factors (HIFs), whereas others occur in a HIF-independent manner. The absence or excess of these hypoxia-induced physiological responses are responsible for maladaptive responses and primary altitude illnesses, foremost among them AMS (Klocke et al., 1998; Bartsch et al., 2004; Burtscher et al., 2021). However, the prevalence of AMS is highly dependent on the study setting: for Luks et al. (2017) it varies between 40% and 90%, depending on altitude and individual susceptibility, in unacclimatized individuals ascending more than 500 m per day at altitudes of 4,500–6,000 m, whereas it is ~25%–40% when passively ascending at 3,000–3,500 m. Hypoxia also has detrimental neurobehavioral effects for unacclimatized humans: alterations in cognitive function, mood and sleep quality occur after a high-altitude climb (Bahrke and Shukitt-Hale, 1993; Ainslie et al., 2013; Lombardi et al., 2013; McMorris et al., 2017). Interestingly, it has recently been shown that AMS and sleep disturbances differentially influence cognition and mood during rapid ascent (in a hypobaric chamber) to 3,000 and 4,050 m: the presence of AMS impacted mood while poor sleep impacted cognition (Figueiredo et al., 2022).

#### 3.1 Respiratory and cardiovascular responses

Systemic exposure to hypoxia is an important physiological stimulus that induces adaptive (homeostatic) responses: acute oxygen sensing is necessary for the activation of cardiorespiratory reflexes that allow individuals to survive in a hypoxic environment (López-Barneo et al., 2016). CB chemoreceptors, located at the bifurcation of carotid arteries, are sensors of arterial O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, and pH (Kumar and Prabhakar, 2012). These peripheral receptors function in cooperation with central chemoreceptors in the brain that monitor CO<sub>2</sub>-pH or O<sub>2</sub> (Lindsey et al., 2018). Decreased arterial O<sub>2</sub> levels increase CB sensory nerve activity (Kumar and Prabhakar, 2012). The chemosensory reflex from the CB is a major regulator of breathing (hyperventilation) and sympathetic nerve activity

cerebrospinal fluid pH, and hematocrit, but can be collectively summarized in terms of the relative strengths of four key built-in reflexes, i.e., hypoxic cerebral vasodilatation, hypocapnic cerebral vasoconstriction, hypoxic and hypercapnic ventilatory responses. In addition to these reflex responses, which are most likely adjusted during the acclimatization process, the CBF is also influenced by a myriad of other hypoxia-induced changes including adenosine, angiogenesis, nitric oxide, blood viscosity/hematocrit, HIF, endothelial growth factor (VEGF), and free radicals (Ainslie and Subudhi, 2014; Hoiland et al., 2018).

### 3.1.4 Respiratory, cardiovascular and cerebrovascular responses and AMS

Several factors for susceptibility to AMS have been identified including a history of previous AMS, the speed of ascent (Hsu et al., 2015; Poudel et al., 2022), baseline SpO<sub>2</sub> (Guo et al., 2014; Boos et al., 2016b), age, sex (Hou et al., 2019), smoking (Vinnikov et al., 2016a), obesity (Ri-Li et al., 2003), the studied population (e.g., mine workers) (Vinnikov et al., 2014), and individual susceptibility (Schneider et al., 2002).

Among the physiological factors for AMS, it has been hypothesized that people with a blunted hypoxic ventilatory response (HVR) would be more likely to suffer from AMS than those with a fast HVR, such as AMS-resistant people. Chemosensitivity parameters (high hypoxia desaturation and low HVR at submaximal exercise) were shown to be independent predictors of AMS in a large population undergoing outpatient altitude medicine consultation (Richalet et al., 2012). Thus, AMS-susceptible subjects have a lower HVR compared with their AMS-resistant counterparts (Moore et al., 1986; Nespolet et al., 2012).

Increased sympathoadrenal activity has been implicated in the pathogenesis of AMS; during an 8-h exposure to normobaric hypoxia (12% O<sub>2</sub>, equal to 4,600 m) subjects who developed AMS had significantly higher arterial epinephrine concentrations (Kamimori et al., 2009). In addition, individuals with AMS, and not those without AMS, had higher BP levels and BP load changes after an ascent to 3,700 m altitude (Chen et al., 2022). In this study, excessive BP load variations are associated with AMS, and BP load was suggested to be an effective indicator of systemic circulation status in AMS patients. On the other hand, it should be noted that chronic and intermittent exposure to hypoxia does not induce an increase in BP (in healthy miners) (Vinnikov et al., 2016b).

Changes in vascular endothelial cell function may also act as an important early warning sign and diagnostic index and play an important role in the occurrence and development of AMS. In the Boos et al. (2016a) study, ET-1 and SpO<sub>2</sub> were demonstrated independent predictors of both AMS and its severity, however, the overall risk prediction was relatively weak.

Finally, no significant relationship was found between changes in CBF (or velocity) and AMS, and the question

could still be asked (Ainslie et al., 2008; Smirl et al., 2014; Subudhi et al., 2014). Indeed, an increased CBF may contribute to the development of AMS in the face of other risk factors (e.g., metabolic/genetic profile, sleep, exercise) (Ainslie and Subudhi, 2014).

## 3.2 Cellular, inflammatory and metabolic responses

Inflammation plays a key role in the physiological response to several hypoxic stress conditions including high altitude exposure. At the cellular level, hypoxia can induce the expression of several inflammatory mediators that signal tissue damage and initiate survival responses (Eltzschig and Carmeliet, 2011). However, while hypoxia-induced inflammation can play a protective role by initiating an immune response and promoting tissue healing, it can also contribute to several high-altitude pathologies, particularly in the context of chronic hypoxia (Pham et al., 2021). Several studies have shown increases of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6) plasma levels or mRNA expression in humans exposed to high altitude (3,860 m) (Song et al., 2016; Lundeborg et al., 2018; Kammerer et al., 2020; Pham et al., 2021).

The main regulators of the transcriptional response to hypoxia and inflammation involve the HIF and NF- $\kappa$ B pathway, and adenosine may play a role at the interface (Eltzschig and Carmeliet, 2011; Bartels et al., 2013; Bowser et al., 2017). Cellular adaptations to hypoxia rely on HIF, which is inactive when oxygen is abundant but is activated in hypoxic conditions (Eltzschig and Carmeliet, 2011). HIF is a heterodimeric complex consisting of one of the oxygen-regulated  $\alpha$ -subunit isoforms (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  or HIF-3 $\alpha$ ) and the constitutively expressed subunit HIF-1 $\beta$  (Semenza, 2010). HIF-1 controls acute adaptation to hypoxia, while HIF-2 and HIF-3 activity begins later, during prolonged hypoxia, allowing transient switching between HIF proteins (Koh and Powis, 2012). When HIF-1 levels decrease, those of HIF-2 and HIF-3 increase, and the shift from HIF-1 signaling to that of HIF-2 and HIF-3 is important to enable adaptation of the endothelium to prolonged hypoxia. Under normoxia, *de novo* synthesized cytoplasmic HIF- $\alpha$  is regulated by hydroxylation performed by prolyl hydroxylases (PHDs) (Dzhalilova and Makarova, 2020). In hypoxic conditions, HIF- $\alpha$  and HIF- $\beta$  subunits translocate to the nucleus, where they bind as heterodimers to a hypoxia response promoter element (HRE), inducing transcription of numerous genes, including those of NF- $\kappa$ B and toll-like receptors (TLRs) (Bartels et al., 2013). Still in hypoxia, the activity of HIF-degrading PHDs drops, the rate of degradation of inhibitor-kappa B (IKK) of kinase I-kappa B (I $\kappa$ B) increases, releasing the repression of NF- $\kappa$ B and allowing it to translocate to the nucleus at higher rates and to upregulate the expression of inflammatory genes as well as the HIF protein (Eltzschig and Carmeliet, 2011).

There are significant differences between individuals in the degree to which expression of various HIF-regulated genes was induced by hypoxia, with an induction pattern common to all genes (Brooks et al., 2009). Individual variability in the expression of HIF and its dependent genes in response to hypoxic or inflammatory stimuli is, at least in part, due to genetic polymorphisms (van Patot and Gassmann, 2011; Zhang et al., 2014). It has been recently demonstrated in healthy participants, that a subacute ( $\leq 24$  h) and prolonged (72 h) exposure to sedentary hypobaric hypoxia (direct ascent to 3,830 m) transiently increased HIF-1 $\alpha$  mRNA levels peaking after 24 h, whereas HIF-2 $\alpha$  mRNA levels increase after 72 h, and the NF- $\kappa$ B mRNA levels remained unchanged (Malacrida et al., 2019). In this study, only the circulating protein concentration of IL-1 $\beta$  increases slightly and transiently after 24 h of exposure to hypobaric hypoxia.

The HIF pathway is also involved in cellular metabolism and contributes to the suppression of oxidative metabolism (Murray et al., 2018). In high altitude populations, fatty acid oxidation is abandoned in favor of a metabolism adapted to the lower oxygen availability. Genetic variants underlie these adaptations (Horscroft et al., 2017; Murray et al., 2018).

In recent decades, several studies have provided evidence that hypoxia/HIF signaling is closely related to adenosine signaling (in acute and chronic lung injury, for example) (Eltzschig and Carmeliet, 2011). At the cellular level, adenosine can be transported into the cell by equilibrative nucleoside transports (ENTs), and adenosine activates adenosine receptors (A<sub>1</sub>R, A<sub>2A</sub>R, A<sub>2B</sub>R, A<sub>3A</sub>R) playing a crucial role in different cells and organs. Under normoxic conditions, adenosine has a high affinity for adenosine receptors and ENTs. Under hypoxia, the release of extracellular ATP/adenosine diphosphate (ADP) increases, HIFs promote extracellular adenosine accumulation through inhibition of ENTs, and HIFs activate adenosine receptors, thereby modulating tissue barriers and inflammatory response (Li et al., 2020). Animal and human studies have shown that adenosine levels increase after exposure to hypoxia (Liu et al., 2016; Song et al., 2017). In Drumm et al. (2004) demonstrated in humans that plasma adenosine concentrations during an hypoxic condition are significantly correlated with HVR, indicating a possible role of endogenous adenosine in the regulation of breathing.

### 3.2.1 Cellular, inflammatory and metabolic responses and AMS

The higher levels of inflammatory biomarkers and the one of the circulating epinephrine were found associated with symptoms of AMS (Kamimori et al., 2009; Lundberg et al., 2018; Wang et al., 2018; Kammerer et al., 2020). Moreover, it has been shown that acting pharmacologically on adenosine, a catabolite of ATP, improves the AMS: theophylline, an adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> receptor inhibitor, was found to improve AMS during exposure to chamber decompression to

a simulated altitude of 4,500 m (Fischer et al., 2000). However, the exact biological mechanism involved in AMS remains to be elucidated.

The susceptibility to AMS is related to genetic background. Comparison of symptom scores and physiological parameters between subjects (healthy young non-Tibetan Chinese men residing in the plains) at 500 m and 3,700 m (airplane ascent) showed that the rs4953348 polymorphism of the *EPAS1* gene (encoding HIF-2 $\alpha$ ) significantly correlated with SaO<sub>2</sub> level and AMS (Yu et al., 2016). Several studies have also shown associations of single nucleotide polymorphisms in the *NOS3* gene [encoding the nitric oxide synthase 3 which produces nitric oxide (NO) and is involved in vascular smooth muscle relaxation] with AMS susceptibility (Wang et al., 2010; Hannemann et al., 2021).

## 3.3 Cognitive responses

Hypoxic conditions at high altitude can have adverse effects on the cognitive performance of human subjects (Virués-Ortega et al., 2004; Yan, 2014; McMorris et al., 2017). In the 1930s, the first observation of cognitive disorders under hypoxia was reported by studying reaction times when performing cognitive tasks (Fleming, 1933). Many studies concerning the effects of high altitude on cognitive functions have been published in different populations such as climbers, trekkers, military personnel, flight crews and high-altitude residents (Abraini et al., 1998; Shukitt-Hale et al., 1998; Hill et al., 2014; Nation et al., 2017; Shaw et al., 2021). Although there are differences in the types of hypoxia exposure, duration, modality, and severity, neurocognitive impairments are consistently reported. Hypoxia at medium and high altitudes results in cognitive and psychomotor deficits (e.g., learning, reaction time, decision making, and certain types of memory) (Virués-Ortega et al., 2004; Wilson et al., 2009; Petrassi et al., 2012; Yan, 2014; McMorris et al., 2017).

The cognitive performance under acute exposure to altitude has been investigated on subjects during high altitude expedition or during simulated altitude chambers in laboratory. In Kramer et al. (1993) evidenced that the climbers' rate of learning in new skills was impaired relative to that of the control subjects during and after ascent to 6,194 m of altitude. The deficits occurred in perceptual as well as semantic memory tasks. In a recent study, in 2015, Davranche et al. (2016) reported deleterious consequences on information processing in terms of speed and accuracy during 4 days exposure to 4,350 m of altitude. Slower reaction time occurs in the early hours of exposure, which is no longer detectable after 2 days, while decision errors were higher than at sea level during the entire sojourn. The acute exposure to high altitude in hypoxic chambers also negatively impacts cognitive capacities. In military personnel, mood and cognitive/ motor performance are affected during a 4.5 h exposure to three

different levels of hypobaric hypoxia (500 m, 4,200 m, and 4,700 m), and the severity of the effects increases significantly at 4,700 m compared to 4,200 m (Shukitt-Hale et al., 1998). In this study, the administered tasks required cognitive processes inherent in many real-world tasks such as maintaining sustained attention, applying prior knowledge to problems, processing spatial and verbal information, performing mathematical calculations and decision making. Further, among specific cognitive task components, mathematical calculation and auditory monitoring appeared particularly vulnerable in military personnel exposed to acute moderate (5,486 m) and severe (7,620 m) hypobaric hypoxia (Beer et al., 2017). During and at the cessation of a brief (15 min) exposure to a high-altitude (6,096 m) simulation in a hypobaric chamber, a predominant impairment of learning and memory occurs, associated with slight distortions of visual and perceptual organization, and a relative preservation of basic visual and auditory attention (Nation et al., 2017). In addition, participants failed to form and consolidate (i.e., encode) new information into memory. Recently in Pramsöhler et al. (2017) evidenced that the cognitive part of reaction time was impaired after sleeping one night at simulated 3,500 m and 5,500 m in comparison with sea level, while no changes were detected in the motoric part of reaction time. Finally, the systematic review and meta-regression analysis of McMorris et al. (2017) showed that acute hypoxia negatively affect cognition, whether it involves central or non-executive perception/attention or short-term memory. Low PaO<sub>2</sub> (35–60 mmHg) was the main predictor of cognitive performance, regardless of whether exposure occurred under hypobaric or normobaric hypoxic conditions.

In summary, the cognitive impairments associated with acute and gradual altitude exposure were schematized in the Wilson et al. (2009) review and remain relevant: decreased complex reaction time at medium altitudes up to 2,000–3,000 m, impairments in psychomotor abilities at 3,000–4,000 m, impairments in working memory and learning at 4,000–6,000 m, and hallucinations at extreme altitudes above 7,500 m. The study by Kryskow et al. (2013) illustrated one of the above points by showing that simple psychomotor performance in the military task of disassembling and reassembling a weapon was unaffected between 2,500 and 4,300 m, whereas complex psychomotor performance (i.e., rate of fire with a rifle) was degraded at 4,300 m, and this was most likely due to an increase in sleepiness (Kryskow et al., 2013).

In the central nervous system, neurons are very sensitive to the availability of oxygen (Bailey et al., 2017), and failure of synaptic transmission can be observed within minutes of acute hypoxia (Corcoran and O'Connor, 2013). The acute effects of hypoxia on synaptic transmission are mediated primarily by alterations in ion fluxes across membranes, presynaptic effects of adenosine and other actions at glutamatergic receptors (Corcoran and O'Connor, 2013). Several mechanisms are

involved in the cognitive impairment after both acute and chronic hypoxia, such as glycolysis, the rapid increase of brain adenosine and related activation of receptors, oxidative stress, calcium overload and inflammation, but substantial differences exist in response to these in two hypoxia conditions (Massaad and Klann, 2011; Chen et al., 2018; Wang et al., 2022). With respect to adenosine receptors, genetic inactivation of A<sub>2A</sub> receptors in a model of mice prevented spatial memory impairment in an acute hypobaric hypoxia (7 days to 8,000 m) (Chen et al., 2018). During chronic hypoxia, the mechanisms of oxidative stress and inflammation are somewhat different from those of acute hypoxia, and some signaling pathways mediated by transcription factors are involved (Wang et al., 2022). In addition, there are also mechanisms acting specifically in the chronic stage of hypoxia, with adaptive responses. These involve an increase in Hb concentration and hematocrit (after upregulation of erythropoietin), angiogenesis, and adaptive mitochondrial responses.

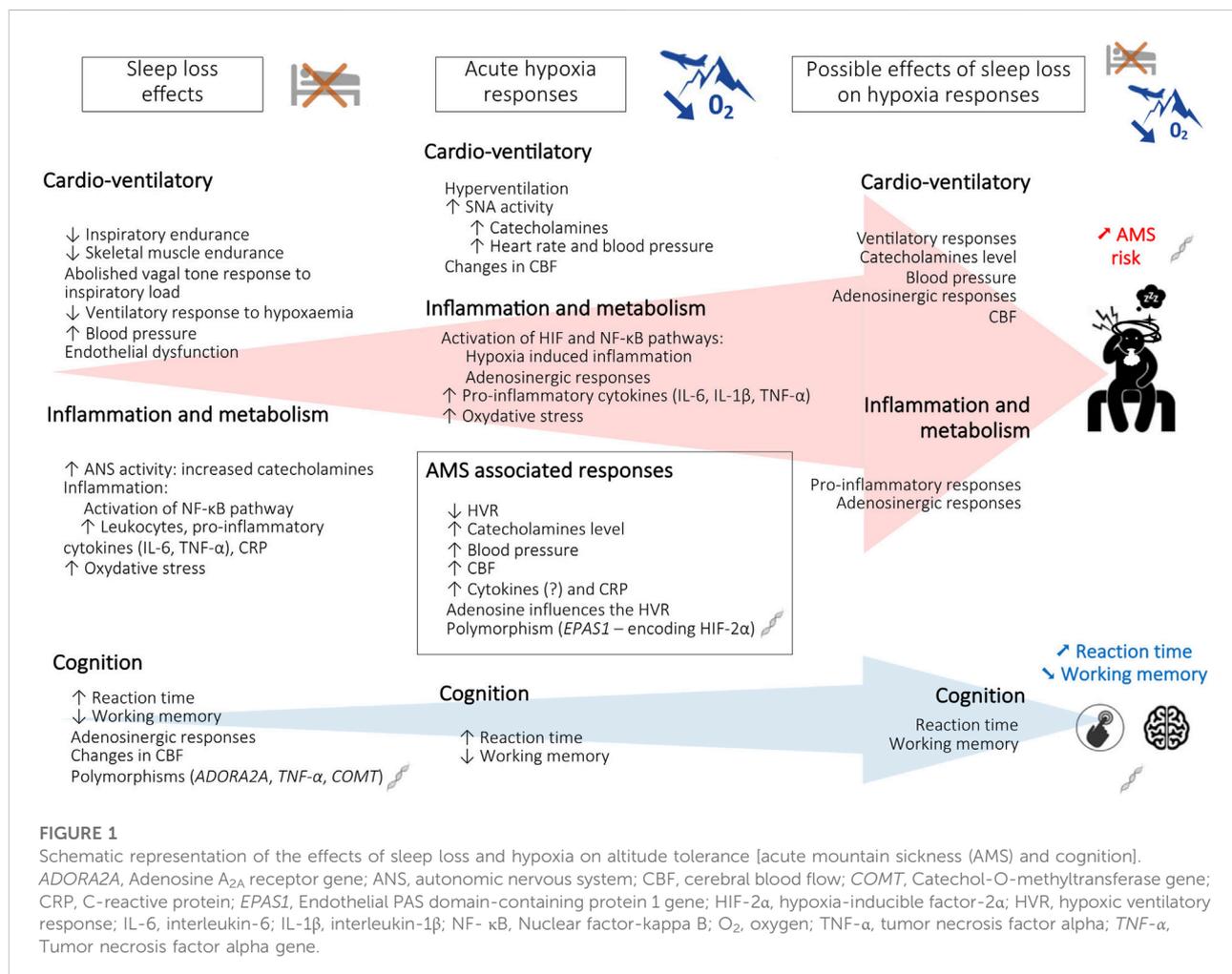
Finally, the brain is a high-flow organ that depends on acute increases in regional blood flow and oxygen supply to sustain increases in neuronal activity, a process known as neurovascular coupling. Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood and/or acid-base status (i.e., alkalosis) was found to influence not only cerebrovascular hemodynamics but also cognitive performance (Friend et al., 2019; Leacy et al., 2019).

## 4 Physiological and cognitive responses to hypoxic hypoxia after sleep loss

Data from the first two chapters of this review show that SD and exposure to environmental hypoxia influence respiratory/cardiovascular and metabolic/inflammatory/hormonal responses (Spengler and Shea, 2000; Mullington et al., 2009; Chennaoui et al., 2020). These different points of interference between SD and responses to hypoxia make it possible to formulate hypotheses on the alteration of physiological tolerance, the risk of AMS, and the deterioration of cognitive performance, when these two constraints are combined (Figure 1). In this sense, Figueiredo et al. (2022) demonstrated that AMS symptoms have a greater negative impact on mood while poor sleep has a greater negative impact on cognition, in unacclimatized lowlanders exposed to either 3,000 m or 4,050 m for 20 h in a hypobaric chamber.

### 4.1 Respiratory responses and AMS

In the recent study by Rault et al. (2020) and Anderson et al. (1995), progressive reduction of cortical contribution to respiratory motor output was associated with SD-related



**FIGURE 1**

Schematic representation of the effects of sleep loss and hypoxia on altitude tolerance [acute mountain sickness (AMS) and cognition]. *ADORA2A*, Adenosine A<sub>2A</sub> receptor gene; ANS, autonomic nervous system; CBF, cerebral blood flow; *COMT*, Catechol-O-methyltransferase gene; CRP, C-reactive protein; *EPAS1*, Endothelial PAS domain-containing protein 1 gene; HIF-2α, hypoxia-inducible factor-2α; HVR, hypoxic ventilatory response; IL-6, interleukin-6; IL-1β, interleukin-1β; NF-κB, Nuclear factor-kappa B; O<sub>2</sub>, oxygen; TNF-α, tumor necrosis factor alpha; *TNF-α*, Tumor necrosis factor alpha gene.

decrease in inspiratory endurance, with unaffected diaphragmatic contractile function. Thus, SD could have a negative impact on physiological responses to environmental hypoxia, e.g., desensitization of the physiological ventilatory response. In 2007, it was shown that respiratory muscle strength (assessed by maximal inspiratory pressure) is transiently reduced during the 4-day progressive ascent to 4,559 m in the Italian Alps, with values always remaining within an acceptable range to avoid true muscle fatigue, and without reports of severe AMS (Fasano et al., 2007).

As the ventilatory response to hypoxia appears to be linked to the adenosinergic system, it is possible that this system, or even its genetic determinism, has an impact on ventilatory adaptations during the combination of stressors, SD plus hypoxia exposure. We therefore postulated that lack of sleep prior to ascent would have an additional deleterious effect on the acute and sustained ventilatory response to hypoxia and could increase the risk of AMS.

## 4.2 Cardiovascular responses and AMS

Some studies have shown that insufficient sleep can disturb cardiovascular responses to environmental hypoxia in healthy humans. In the animal model, subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia combined to SD was found to modify biochemical blood parameters relative to cardiovascular risk in distinct ways (Perry et al., 2007). Moreover, a recent study demonstrated that the combined exposure to a rotational work with a chronic intermittent hypoxia due to altitude (e.g., for mining workers) (between 2,600 and 3,600 m above sea level and off duty days at <800 m) induced a higher cardiovascular risk compared with workers exposed to rotational work shift alone (Pizarro-Montaner et al., 2020). Finally, a potentiation of the increase of heart rate induced by SD and by an inspiratory loading task as observed in hypoxia, which may be due to a reduced adaptive response of vagal tone (Westphal et al., 2021).

These observations suggest that SD associated with exposure to hypoxia can increase cardiovascular risk and the occurrence of

cardiovascular events, already favored by the decrease in tissue PO<sub>2</sub>. We also hypothesize that the increase in blood pressure following SD would favor the occurrence of AMS, this pathology being associated with higher blood pressure values.

### 4.3 Inflammatory and metabolic responses and AMS

SD is associated with an increase in the level pro-inflammatory markers in blood (CRP but also cytokines, chemokines) and tissues (e.g., in the brain). SD also reduces the Th1 response and increases the Th2 response, alters the presentation of the antigen by the reduction of dendritic cells and reduces the production of antibodies (Besedovsky et al., 2012; Irwin, 2019). The sympathetic nervous system (SNS) and HPA are main effector systems that link sleep disturbances and immunity. DS is associated with SNS activation and systemic catecholamine release, but to some extent HPA stimulation may be impaired. Alterations in SNS and HPA associated with reactive oxygen species and adenosine trigger inflammatory activation of brain and tissue immune cells through the activation of transcriptional regulators of pro-inflammatory gene expression (primarily NF- $\kappa$ B) (Irwin, 2019). Yet, hypoxia is also known to induce inflammatory responses and cytokine release (Lundeberg et al., 2018; Wang et al., 2018; Kammerer et al., 2020). Furthermore, there is significant crosstalk between the transcription factors NF- $\kappa$ B and HIF involved in inflammation and hypoxia (Bandarra et al., 2015). Therefore, we can hypothesize that a prior pro-inflammatory state (even low-grade) due to SD will be detrimental upon exposure to high altitude with the risk of developing AMS, itself associated with inflammation (Wang et al., 2018).

### 4.4 Cognitive responses

Cognitive impairments, particularly increased reaction time, may be induced by both SD and exposure to acute or chronic hypoxia, and potentially exacerbated or recovery delayed if these stresses are successively accumulated, sharing possibly common mechanisms including brain adenosine, inflammation, oxidative stress, and activation of the HIF and NF- $\kappa$ B pathway. Indeed, in 1986, it was described that there was a significant interaction between SD and altitude (simulated by gas mixtures, 3,810 m) that was enhanced by increasing workload in a complex performance task (Mertens and Collins, 1986). When the subjects were sleep deprived (one night), performance was significantly lower, and the greatest decrement in performance occurred at altitude. It therefore seems relevant to limit sleep deprivation before exposure to environmental hypoxia, or even to create a sleep capital for oneself. Our previous results showed that “banking” about 1 h of sleep during the seven nights prior to

total sleep deprivation limits the degradation of sustained attention in healthy subjects, and the “banking sleep” concept emerged (Arnal et al., 2015; Axelsson and Vyazovskiy, 2015; Yarnell and Deuster, 2016; Walsh et al., 2020). It has even been shown that “banking sleep” is beneficial for motivation during cognitive tasks and fatigue in healthy young adults with normal sleep patterns (Ritland et al., 2019; Mantua et al., 2021), and that it is feasible in healthy, free-living young adults, who are habitually short-sleepers, underlying the utility of including sleep hygiene guidelines in public health messages (Al Khatib et al., 2018). The influence of other behavioral countermeasures used to prevent the deleterious effects of SD (napping, blue-enriched light, caffeine consumption) on cognition (Arnal et al., 2015; Faraut et al., 2017; Faraut et al., 2020; Erblang et al., 2021a) would merit investigation with the goal of mitigating the potential exacerbation induced by the combination of SD and hypoxia stressors. The very first recommendation for people who will be exposed to hypoxia (professionally or recreationally) would be not to be in SD before the exposure, at least with respect to cognitive performance.

In addition, in order to propose personalized countermeasures, differences in responses associated with genetic polymorphisms should also be taken into account. Several genetic polymorphisms related to adenosine receptors (*ADORA2A*), inflammatory biomarker (*TNF- $\alpha$* ), or catecholamine functioning (*COMT*), have been associated with neurobehavioral resilience and vulnerability to SD (Casale and Goel, 2021), and other polymorphisms related to hypoxia tolerance such as *HMOX2* (implicating possible adaptive regulation of Hb levels at high altitude), and hypoxia-induced AMS such as mutations in *HIF 2 (EPAS1)* (Yang et al., 2016; Yu et al., 2016; Fabries et al., 2022). It will thus be interesting to further investigate genetic influences on the combined stressors of SD and hypoxia.

### 4.5 Practical recommendations for operational military personnel

Military personnel in particular (mountain combat forces, security and emergency services, helicopter crews, pilots) may be acutely exposed to altitudes at the threshold for acute hypoxia disorders (3,500 m), being sleep deprived, sometimes even associated with additional constraints (climatic, nutritional, psychological, physical and mental). This can have deleterious consequences on their cognitive and psychomotor operational performances, alone or in groups, with a one-off risk of AMS, but also a medium and long-term risk of metabolic and cardiovascular diseases in the event of repeated missions without adequate recovery.

Awareness of the multiple consequences (physiological and operational) of sleep deprivation and hypoxia in military personnel has become essential prior to missions at altitudes in the range of 3,000–4,000 m, knowing that the risk of AMS may

be present. The development of sleep interventions, such as sleep extension, is important to limit cognitive impairment and hypoxia-related fatigue, and improve motivation.

With respect to high altitude-related AMS risk, gradual ascent is the cornerstone of prevention, and current recommendations are to avoid abrupt ascents to altitudes higher than 3,000 m (sudden increases of greater than 600 m should be avoided) and to spend 2 or 3 nights at 2,500–3,000 m before further ascent. In addition, the physical exhaustion had to be avoided and a high-carbohydrate diet may benefit to the metabolic demand of exercise at high altitude, and may aid in acclimatization (Klocke et al., 1998; Hill et al., 2011; Luks et al., 2017). In the aeronautical context, to improve flight safety, pilots and crewmembers flying on unpressurized aircraft could receive oxygen supplementation from the first 30 min at pressure altitudes above 3,048 m [COMMISSION REGULATION (EU), 2013; Code of Federal Regulation, 2022; NATO, 2017], in particular when personnel are exposed to a combination of operational constraints (night flights, training periods for parachutists, fatigue, etc.) or during repeated exposures. Finally, all of these recommendations should be tailored to individual intrinsic factors.

## 5 Conclusion

To our knowledge, this review is the first to present data in healthy humans regarding the effects of sleep loss and exposure to environmental hypoxia on their most common physiological and cognitive responses in relation to the risk of AMS, and to hypothesize a potentiation of these effects in a sleep-deprived individual during high altitude exposure. In this regard, a recent study evaluating the latest version of the Lake Louise AMS score in a cohort of 484 high altitude hikers emphasizes the item “sleep restriction” as a contributor to AMS diagnosis (Richalet et al., 2021). Therefore, our future laboratory protocols should assess the impact of sleep deprivation/restriction on physiological and cognitive responses (i.e., those defined in this review) to prolonged acute normobaric hypoxia, using counterbalanced cross-over designs. There is also a need to investigate

ecologically valid protocols for the sleep deprivation condition. This research would allow us to formulate non-pharmacological advice primarily on sleep management before exposure to high altitude, towards professionals or even for leisure activities. A final point that should be explored is the interaction between sleep deficit and additional constraints (e.g., physical and psychological load, nutrition/hydration, thermal conditions) on physiological and cognitive responses to environmental hypoxia.

## Author contributions

PF drafted versions of the manuscript with input and revisions mainly from DG-M, MC, and NK. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Acknowledgments

The authors thank the institutions that have funded this review, the Service de Santé des Armées and the Direction Générale de l'Armement, grant Biomedef MRH1-0725.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Abraini, J. H., Bouquet, C., Joulia, F., Nicolas, M., and Kriem, B. (1998). Cognitive performance during a simulated climb of mount everest: Implications for brain function and central adaptive processes under chronic hypoxic stress. *Pflug Arch.* 436 (4), 553–559.
- Ainslie, P. N., Lucas, S. J. E., and Burgess, K. R. (2013). Breathing and sleep at high altitude. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 188 (3), 233–256.
- Ainslie, P. N., Ogoh, S., Burgess, K., Celi, L., McGrattan, K., Peebles, K., et al. (2008). Differential effects of acute hypoxia and high altitude on cerebral blood flow velocity and dynamic cerebral autoregulation: Alterations with hyperoxia. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 104 (2), 490–498.
- Ainslie, P. N., and Poulin, M. J. (2004). Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: Regulation by carbon dioxide. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 97 (1), 149–159.
- Ainslie, P. N., and Subudhi, A. W. (2014). Cerebral blood flow at high altitude. *High. Alt. Med. Biol.* 15 (2), 133–140.
- Al Khatib, H. K., Hall, W. L., Creedon, A., Ooi, E., Masri, T., McGowan, L., et al. (2018). Sleep extension is a feasible lifestyle intervention in free-living adults who are habitually short sleepers: A potential strategy for decreasing intake of free sugars? A randomized controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr.* 107 (1), 43–53.
- Anderson, T. J., Uehata, A., Gerhard, M. D., Meredith, I. T., Knab, S., Delagrang, D., et al. (1995). Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26 (5), 1235–1241.
- Arnal, P. J., Sauvet, F., Leger, D., van Beers, P., Bayon, V., Bougard, C., et al. (2015). Benefits of sleep extension on sustained attention and sleep pressure before and during total sleep deprivation and recovery. *Sleep* 38 (12), 1935–1943.

- Atrooz, F., and Salim, S. (2020). Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 119, 309–336.
- Axelsson, J., and Vyazovskiy, V. V. (2015). Banking sleep and biological sleep need. *Sleep* 38 (12), 1843–1845.
- Bahrke, M. S., and Shukitt-Hale, B. (1993). Effects of altitude on mood, behaviour and cognitive functioning. *Sports Med.* 16 (2), 97–125.
- Bailey, D. M., Willie, C. K., Hoiland, R. L., Bain, A. R., MacLeod, D. B., Santoro, M. A., et al. (2017). Surviving without oxygen: How low can the human brain go? *High. Alt. Med. Biol.* 18 (1), 73–79.
- Bandarra, D., Biddlestone, J., Mudie, S., Müller, H. A. J., and Rocha, S. (2015). HIF-1 $\alpha$  restricts NF- $\kappa$ B-dependent gene expression to control innate immunity signals. *Dis. Model Mech.* 8 (2), 169–181.
- Bartels, K., Grenz, A., and Eltzhig, H. K. (2013). Hypoxia and inflammation are two sides of the same coin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110 (46), 18351–18352.
- Bartsch, P., Bailey, D. M., Berger, M. M., Knauth, M., and Baumgartner, R. W. (2004). Acute mountain sickness: Controversies and advances. *High. Alt. Med. Biol.* 5 (2), 110–124.
- Bartsch, P., and Gibbs, J. S. R. (2007). Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* 116 (19), 2191–2202.
- Bartsch, P., and Swenson, E. R. (2013). Acute high-altitude illnesses. *N. Engl. J. Med.* 368 (24), 2294–2302.
- Basner, M., Rao, H., Goel, N., and Dinges, D. F. (2013). Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23 (5), 854–863.
- Bayon, V., Leger, D., Gomez-Merino, D., Vecchierini, M. F., and Chennaoui, M. (2014). Sleep debt and obesity. *Ann. Med.* 46 (5), 264–272.
- Beall, C. M. (2007). Two routes to functional adaptation: Tibetan and andean high-altitude natives. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 (1), 8655–8660.
- Beaumont, M., Batéjat, D., Piérard, C., Van Beers, P., Philippe, M., Léger, D., et al. (2007). Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude. *Sleep* 30 (11), 1527–1533.
- Ber, J. M. A., Shender, B. S., Chauvin, D., Dart, T. S., and Fischer, J. (2017). Cognitive deterioration in moderate and severe hypobaric hypoxia conditions. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 88 (7), 617–626.
- Berger, A. J. (1988). "Control of breathing. Ch. 7," in *Textbook of respiratory medicine*. Murray JF. Editor J. A. Nadel (Philadelphia: W. B. Saunders), 49–166.
- Besedovsky, L., Lange, T., and Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 463 (1), 121–137.
- Bigham, A. W. (2016). Genetics of human origin and evolution: High-altitude adaptations. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 41, 8–13.
- Bjorness, T. E., and Greene, R. W. (2009). Adenosine and sleep. *Curr. Neuropharmacol.* 7 (3), 238–245.
- Bodenmann, S., Hohoff, C., Freitag, C., Deckert, J., Rétey, J. V., Bachmann, V., et al. (2012). Polymorphisms of ADORA2A modulate psychomotor vigilance and the effects of caffeine on neurobehavioural performance and sleep EEG after sleep deprivation. *Br. J. Pharmacol.* 165 (6), 1904–1913.
- Boos, C. J., Hodkinson, P., Mellor, A., Green, N. P., and Woods, D. R. (2012). The effects of acute hypobaric hypoxia on arterial stiffness and endothelial function and its relationship to changes in pulmonary artery pressure and left ventricular diastolic function. *High. Alt. Med. Biol.* 13 (2), 105–111.
- Boos, C. J., O'Hara, J. P., Mellor, A., Hodkinson, P. D., Tsakirides, C., Reeve, N., et al. (2016b). A four-way comparison of cardiac function with normobaric normoxia, normobaric hypoxia, hypobaric hypoxia and genuine high altitude. *PLoS One* 11 (4), e0152868.
- Boos, C. J., Woods, D. R., Varias, A., Biscocho, S., Heseltine, P., and Mellor, A. J. (2016a). High altitude and acute mountain sickness and changes in circulating endothelin-1, interleukin-6, and interleukin-17a. *High. Alt. Med. Biol.* 17 (1), 25–31.
- Bowser, J. L., Lee, J. W., Yuan, X., and Eltzhig, H. K. (2017). The hypoxia-adenosine link during inflammation. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 123 (5), 1303–1320.
- Braman, S. S. (1995). The regulation of normal lung function. *Allergy Proc. Off. J. Reg. State Allergy Soc.* 16 (5), 223–226.
- Brooks, J. T. S., Elvidge, G. P., Glenney, L., Gleadle, J. M., Liu, C., Ragoussis, J., et al. (2009). Variations within oxygen-regulated gene expression in humans. *J. Appl. Physiol.* 106 (1), 212–220.
- Brown, D. E., Beall, C. M., Strohl, K. P., and Mills, P. S. (2006). Exhaled nitric oxide decreases upon acute exposure to high-altitude hypoxia. *Am. J. Hum. Biol.* 18 (2), 196–202.
- Burtscher, M., Gatterer, H., and Kleinsasser, A. (2015). Cardiorespiratory fitness of high altitude mountaineers: The underestimated prerequisite. *High. Alt. Med. Biol.* 16 (2), 169–170.
- Burtscher, M., Hefti, U., and Hefti, J. P. (2021). High-altitude illnesses: Old stories and new insights into the pathophysiology, treatment and prevention. *Sports Med. Health Sci.* 3 (2), 59–69.
- Burtscher, M., Philadelphia, M., Gatterer, H., Burtscher, J., Faulhaber, M., Nachbauer, W., et al. (2019). Physiological responses in humans acutely exposed to high altitude (3480 m): Minute ventilation and oxygenation are predictive for the development of acute Mountain Sickness. *High. Alt. Med. Biol.* 20 (2), 192–197.
- Casale, C. E., and Goel, N. (2021). Genetic markers of differential vulnerability to sleep loss in adults. *Genes* 12 (9), 1317.
- Chee, M. W. L., and Zhou, J. (2019). Functional connectivity and the sleep-deprived brain. *Prog. Brain Res.* 246, 159–176.
- Chen, H. I., and Tang, Y. R. (1989). Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140 (4), 907–909.
- Chen, P. Z., He, W. J., Zhu, Z. R., Xu, G., and Chen, D. W., (2018). Adenosine A2A receptor involves in neuroinflammation-mediated cognitive decline through activating microglia under acute hypobaric hypoxia. *Behav. Brain Res.* 347, 99–107.
- Chen, R., Ye, X., Sun, M., Yang, J., Zhang, J., Gao, X., et al. (2022). Blood pressure load: An effective indicator of systemic circulation status in individuals with acute altitude sickness. *Front. Cardiovasc Med.* 8, 765422.
- Chennaoui, M., Léger, D., and Gomez-Merino, D. (2020). Sleep and the GH/IGF-1 axis: Consequences and countermeasures of sleep loss/disorders. *Sleep. Med. Rev.* 49, 101223.
- Chennaoui, M., Sauvet, F., Drogou, C., Van Beers, P., Langrume, C., Guillard, M., et al. (2011). Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in healthy men. *Cytokine* 56 (2), 318–324.
- Code of Federal Regulation (2022). *Code of federal regulation 14, § 91.211 - supplemental oxygen*. Washington, DC: Federal Aviation Administration (FAA).
- Cogo, A. (2011). The lung at high altitude. *Multidiscip. Respir. Med.* 6 (1), 14–15.
- Colten, H. R., and Altevogt, B. M. (2006). "Institute of medicine (US) committee on sleep medicine and research," in *Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem* Washington DC: National Academies Press US.
- Commission Regulation (Eu) (2013). *COMMISSION REGULATION (EU) No 800/2013 of 2013 Aug 14 amending Regulation (EU) No 965/2012 laying down technical requirements and administrative procedures related to air operations pursuant to Regulation (EC) No 216/2008 of the European Parliament and of the Council*. Brussels, Belgium: EASA.
- Copinschi, G., Leproult, R., and Spiegel, K. (2014). The important role of sleep in metabolism. *Front. Horm. Res.* 42, 59–72.
- Corcoran, A., and O'Connor, J. J. (2013). Hypoxia-inducible factor signalling mechanisms in the central nervous system. *Acta Physiol. Oxf Engl.* 208 (4), 298–310.
- Cremona, G., Asnaghi, R., Baderna, P., Brunetto, A., Brutsaert, T., Cavallaro, C., et al. (2002). Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: A prospective study. *Lancet Lond Engl.* 359 (9303), 303–309.
- Davignon, J., and Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109 (1), III27–32.
- Davranche, K., Casini, L., Arnal, P. J., Rupp, T., Perrey, S., and Verges, S. (2016). Cognitive functions and cerebral oxygenation changes during acute and prolonged hypoxic exposure. *Physiol. Behav.* 164 (1), 189–197.
- de Aquino Lemos, V., Antunes, H. K. M., dos Santos, R. V. T., Lira, F. S., Tufik, S., and de Mello, M. T. (2012). High altitude exposure impairs sleep patterns, mood, and cognitive functions. *Psychophysiology* 49 (9), 1298–1306.
- Dettoni, J. L., Consolim-Colombo, F. M., Drager, L. F., Rubira, M. C., Souza, S. B. P. C., Irigoyen, M. C., et al. (2012). Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 113 (2), 232–236.
- Drumm, D., Hoefler, M., Juhász, J., Huszár, É., and Sybrecht, G. W. (2004). Plasma adenosine during investigation of hypoxic ventilatory response. *Sleep. Breath.* 8 (1), 31–41.
- Dzhalilova, D., and Makarova, O. (2020). Differences in tolerance to hypoxia: Physiological, biochemical, and molecular-biological characteristics. *Biomedicines* 8 (10), 428.
- Elmenhorst, D., Elmenhorst, E. M., Hennecke, E., Kroll, T., Matusch, A., Aeschbach, D., et al. (2017). Recovery sleep after extended wakefulness restores elevated A1 adenosine receptor availability in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114 (16), 4243–4248.
- Elmenhorst, D., Meyer, P. T., Winz, O. H., Matusch, A., Ermert, J., Coenen, H. H., et al. (2007). Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor binding in the human brain: A positron emission tomography study. *J. Neurosci.* 27 (9), 2410–2415.
- Eltzhig, H. K., and Carmeliet, P. (2011). Hypoxia and inflammation. *N. Engl. J. Med.* 364 (7), 656–665.

- Elvsåshagen, T., Mutsaerts, H. J., Zak, N., Norbom, L. B., Quraishi, S. H., Pedersen, P. Ø., et al. (2019). Cerebral blood flow changes after a day of wake, sleep, and sleep deprivation. *NeuroImage* 186, 497–509.
- Erbang, M., Drogou, C., Gomez-Merino, D., Rabat, A., Guillard, M., Beers, P. V., et al. (2021). Genetics and cognitive vulnerability to sleep deprivation in healthy subjects: Interaction of ADORA2A, TNF- $\alpha$  and COMT polymorphisms. *Life* 11 (10), 1110.
- Erbang, M., Sauvet, F., Drogou, C., Quiquempoix, M., Van Beers, P., Guillard, M., et al. (2021). Genetic determinants of neurobehavioral responses to caffeine administration during sleep deprivation: A randomized, cross over study (NCT03859882). *Genes* 12 (4), 555.
- Eugene, A. R., and Masiak, J. (2015). The neuroprotective aspects of sleep. *MEDtube Sci.* 3 (1), 35–40.
- Fabries, P., Drogou, C., Sauvet, F., Nespoulous, O., Erkel, M. C., Marchandot, V., et al. (2022). The HMOX2 polymorphism contributes to the carotid body chemoreflex in European sea-level residents by regulating hypoxic ventilatory responses. *Front. Med. [Internet]* 9, 1. doi:10.3389/fmed.2022.1000786
- Faraud, B., Andrillon, T., Drogou, C., Gauriau, C., Dubois, A., Servonnet, A., et al. (2020). Daytime exposure to blue-enriched light counters the effects of sleep restriction on cortisol, testosterone, alpha-amylase and executive processes. *Front. Neurosci.* 13, 1366.
- Faraud, B., Andrillon, T., Vecchierini, M. F., and Leger, D. (2017). Napping: A public health issue. From epidemiological to laboratory studies. *Sleep. Med. Rev.* 35, 85–100.
- Fasano, V., Paolucci, E., Pomidori, L., and Cogo, A. (2007). High-altitude exposure reduces inspiratory muscle strength. *Int. J. Sports Med.* 28 (5), 426–430.
- Figueiredo, P. S., Sils, I. V., Staab, J. E., Fulco, C. S., Muza, S. R., and Beidleman, B. A. (2022). Acute mountain sickness and sleep disturbances differentially influence cognition and mood during rapid ascent to 3000 and 4050 m. *Physiol. Rep.* 10 (3), e15175.
- Fischer, R., Lang, S. M., Steiner, U., Toepfer, M., Hautmann, H., Pongratz, H., et al. (2000). Theophylline improves acute mountain sickness. *Eur. Respir. J.* 15 (1), 123–127.
- Fleming, G. W. T. H. (1933). The psychological effects of oxygen deprivation (anoxæmia) on human behaviour. (*Arch. of psychol.*, No. 145, dec, 1932.) mcfarland, R. A. *J. Ment. Sci.* 79 (327), 794–795.
- Friend, A. T., Balanos, G. M., and Lucas, S. J. E. (2019). Isolating the independent effects of hypoxia and hyperventilation-induced hypocapnia on cerebral haemodynamics and cognitive function. *Exp. Physiol.* 104 (10), 1482–1493.
- Goel, N., Rao, H., Durmer, J. S., and Dinges, D. F. (2009). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin. Neurol.* 29 (4), 320–339.
- Grandou, C., Wallace, L., Fullagar, H. H. K., Duffield, R., and Burley, S. (2019). The effects of sleep loss on military physical performance. *Sports Med. Auckl N. Z.* 49 (8), 1159–1172.
- Guo, G., Zhu, G., Sun, W., Yin, C., Ren, X., Wang, T., et al. (2014). Association of arterial oxygen saturation and acute mountain sickness susceptibility: A meta-analysis. *Cell Biochem. Biophys.* 70 (2), 1427–1432.
- Hannemann, J., Siques, P., Schmidt-Hutten, L., Zummack, J., Brito, J., and Böger, R. (2021). Association of genes of the NO pathway with altitude disease and hypoxic pulmonary hypertension. *J. Clin. Med.* 10 (24), 5761.
- Heinzer, R., Saugy, J. J., Rupp, T., Tobback, N., Faiss, R., Bourdillon, N., et al. (2016). Comparison of sleep disorders between real and simulated 3,450-m altitude. *Sleep* 39 (8), 1517–1523.
- Hill, C. M., Dimitriou, D., Baya, A., Webster, R., Gavlak-Dingle, J., Lesperance, V., et al. (2014). Cognitive performance in high-altitude Andean residents compared with low-altitude populations: From childhood to older age. *Neuropsychology* 28, 752–760.
- Hill, N. E., Stacey, M. J., and Woods, D. R. (2011). Energy at high altitude. *J. R. Army Med. Corps* 157 (1), 43–48.
- Hoiland, R. L., Howe, C. A., Coombs, G. B., and Ainslie, P. N. (2018). Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 28 (4), 423–435.
- Horne, J. A., and Pettitt, A. N. (1984). Sleep deprivation and the physiological response to exercise under steady-state conditions in untrained subjects. *Sleep* 7 (2), 168–179.
- Horscroft, J. A., Kotwica, A. O., Laner, V., West, J. A., Hennis, P. J., Levett, D. Z. H., et al. (2017). Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114 (24), 6382–6387.
- Hou, Y. P., Wu, J. L., Tan, C., Chen, Y., Guo, R., and Luo, Y. J. (2019). Sex-based differences in the prevalence of acute mountain sickness: A meta-analysis. *Mil. Med.* Res. 6 (1), 38.
- Hsu, T. Y., Weng, Y. M., Chiu, Y. H., Li, W. C., Chen, P. Y., Wang, S. H., et al. (2015). Rate of ascent and acute mountain sickness at high altitude. *Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med.* 25 (2), 95–104.
- Hudson, A. N., Van Dongen, H. P. A., and Honn, K. A. (2020). Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: A review. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 45 (1), 21–30.
- Hurtado, A. (1964), 1. Washington: American Physiological Society, 843–859. (Handbook of physiology). Handbook of physiology. section 4, Adaptation to the environment *Dill DB*
- Irwin, M., Thompson, J., Miller, C., Gillin, J. C., and Ziegler, M. (1999). Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: Clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (6), 1979–1985.
- Irwin, M. R., Olmstead, R., and Carroll, J. E. (2016). Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol. Psychiatry* 80 (1), 40–52.
- Irwin, M. R. (2019). Sleep and inflammation: Partners in sickness and in health. *Nat. Rev. Immunol.* 19 (11), 702–715.
- Irwin, M. R., Wang, M., Ribeiro, D., Cho, H. J., Olmstead, R., Breen, E. C., et al. (2008). Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol. Psychiatry* 64 (6), 538–540.
- Irwin, M. R. (2015). Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Annu. Rev. Psychol.* 66, 143–172.
- Kamimori, G. H., Ryan, E. J., Otterstetter, R., Barkley, J. E., Glickman, E. L., and Davis, H. Q. (2009). Catecholamine levels in hypoxia-induced acute mountain sickness. *Aviat. Space Environ. Med.* 80 (4), 376–380.
- Kammerer, T., Faihs, V., Hulde, N., Stangl, M., Brettner, F., Rehm, M., et al. (2020). Hypoxic-inflammatory responses under acute hypoxia: *In vitro* experiments and prospective observational expedition trial. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (3), E1034.
- Kane, A. D., Kothmann, E., and Giussani, D. A. (2020). Detection and response to acute systemic hypoxia. *BJA Educ.* 20 (2), 58–64.
- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog. Brain Res.* 185, 105–129.
- Klocke, D. L., Decker, W. W., and Stepanek, J. (1998). Altitude-related illnesses. *Mayo Clin. Proc.* 73 (10), 988–993.
- Koh, M. Y., and Powis, G. (2012). Passing the baton: The HIF switch. *Trends Biochem. Sci.* 37 (9), 364–372.
- Kramer, A. F., Coyne, J. T., and Strayer, D. L. (1993). Cognitive function at high altitude. *Hum. Factors* 35 (2), 329–344.
- Kreutzmann, J. C., Havekes, R., Abel, T., and Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: Changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience* 309, 173–190.
- Kryskow, M. A., Beidleman, B. A., Fulco, C. S., and Muza, S. R. (2013). Performance during simple and complex military psychomotor tasks at various altitudes. *Aviat. Space Environ. Med.* 84 (11), 1147–1152.
- Kumar, P., and Prabhakar, N. R. (2012). Peripheral chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body. *Compr. Physiol.* 2 (1), 141–219.
- Lange, T., Luebber, F., Grasshoff, H., and Besedovsky, L. (2022). The contribution of sleep to the neuroendocrine regulation of rhythms in human leukocyte traffic. *Semin. Immunopathol.* 44 (2), 239–254.
- Latshang, T. D., Turk, A. J., Hess, T., Schoch, O. D., Bosch, M. M., Barthelmes, D., et al. (2013). Acclimatization improves submaximal exercise economy at 5533 m. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 23 (4), 458–467.
- Leacy, J. K., Day, T. A., and O'Halloran, K. D. (2019). Is alkalosis the dominant factor in hypoxia-induced cognitive dysfunction? *Exp. Physiol.* 104 (10), 1443–1444.
- Leiter, J. C., Knuth, S. L., and Bartlett, D. (1985). The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132 (6), 1242–1245.
- Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., and Van Cauter, E. (1997). Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 20 (10), 865–870.
- Li, X., Berg, N. K., Mills, T., Zhang, K., Eltzschig, H. K., and Yuan, X. (2020). Adenosine at the interphase of hypoxia and inflammation in lung injury. *Front. Immunol.* 11, 604944.
- Linde, M., Edvinsson, L., Manandhar, K., Risal, A., and Steiner, T. J. (2017). Migraine associated with altitude: Results from a population-based study in Nepal. *Eur. J. Neurol.* 24 (8), 1055–1061.
- Lindsey, B. G., Nuding, S. C., Segers, L. S., and Morris, K. F. (2018). Carotid bodies and the integrated cardiorespiratory response to hypoxia. *Physiology* 33 (4), 281–297.
- Liu, H., and Chen, A. (2019). Roles of sleep deprivation in cardiovascular dysfunctions. *Life Sci.* 219, 231–237.

- Liu, H., Zhang, Y., Wu, H., D'Alessandro, A., Yegutkin, G. G., Song, A., et al. (2016). Beneficial role of erythrocyte adenosine A2B receptor-mediated AMP-activated protein kinase activation in high-altitude hypoxia. *Circulation* 134 (5), 405–421.
- Lombardi, C., Meriggi, P., Agostoni, P., Faini, A., Bilo, G., Revera, M., et al. (2013). High-altitude hypoxia and periodic breathing during sleep: Gender-related differences. *J. Sleep. Res.* 22 (3), 322–330.
- López-Barneo, J., Ortega-Sáenz, P., González-Rodríguez, P., Fernández-Agüera, M. C., Macías, D., Pardal, R., et al. (2016). Oxygen-sensing by arterial chemoreceptors: Mechanisms and medical translation. *Mol. Asp. Med.* 47–48, 90–108.
- Lorenzo, F. R., Huff, C., Myllymäki, M., Olenchock, B., Swierczek, S., Tashi, T., et al. (2014). A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat. Genet.* 46 (9), 951–956.
- Luks, A. M. (1985). Physiology in medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 118 (5), 509–519.
- Luks, A. M., Swenson, E. R., and Bärtsch, P. (2017). Acute high-altitude sickness. *Eur. Respir. Rev.* 26 (143), 160096.
- Lundeberg, J., Feiner, J. R., Schober, A., Sall, J. W., Eilers, H., and Bickler, P. E. (2018). Increased cytokines at high altitude: Lack of effect of ibuprofen on acute Mountain Sickness, physiological variables, or cytokine levels. *High. Alt. Med. Biol.* 19 (3), 249–258.
- Maggiolini, M., Bühler, B., Walter, M., and Oelz, O. (1990). Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ* 301 (6756), 853–855.
- Mahamed, S., Cunningham, D. A., and Duffin, J. (2003). Changes in respiratory control after three hours of isocapnic hypoxia in humans. *J. Physiol.* 547 (1), 271–281.
- Malacrida, S., Giannella, A., Ceolotto, G., Reggiani, C., Vezzoli, A., Mrakic-Sposta, S., et al. (2019). Transcription factors regulation in human peripheral white blood cells during hypobaric hypoxia exposure: An *in-vivo* experimental study. *Sci. Rep.* 9 (1), 9901.
- Mallet, R. T., Burtscher, J., Richalet, J. P., Millet, G. P., and Burtscher, M. (2021). Impact of high altitude on cardiovascular health: Current perspectives. *Vasc. Health Risk Manag.* 17, 317–335.
- Mantua, J., Brager, A. J., Alger, S. E., Adewale, F., Skeiky, L., Balkin, T. J., et al. (2021). Self-reported sleep need, subjective resilience, and cognitive performance following sleep loss and recovery sleep. *Psychol. Rep.* 124 (1), 210–226.
- Marotte, H. (2004). *Physiologie aéronautique: Comportement de l'organisme humain dans l'environnement aéronautique et spatial*. Lognes, France: SEES.
- Martin, B. J. (1981). Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 47 (4), 345–354.
- Massaad, C. A., and Klann, E. (2011). Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid. Redox Signal* 14 (10), 2013–2054.
- McMorris, T., Hale, B. J., Barwood, M., Costello, J., and Corbett, J. (2017). Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 74, 225–232.
- Meerlo, P., Sgoifo, A., and Suchecki, D. (2008). Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress reactivity. *Sleep. Med. Rev.* 12 (3), 197–210.
- Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Regan, M. M., Price, N. J., Dinges, D. F., et al. (2004). Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43 (4), 678–683.
- Mertens, H. W., and Collins, W. E. (1986). The effects of age, sleep deprivation, and altitude on complex performance. *Hum. Factors J. Hum. Factors Ergon. Soc.* 28 (5), 541–551.
- Moore, L. G., Harrison, G. L., McCullough, R. E., McCullough, R. G., Micco, A. J., Tucker, A., et al. (1986). Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 60 (4), 1407–1412.
- Mullington, J. M., Haack, M., Toth, M., Serrador, J. M., and Meier-Ewert, H. K. (2009). Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 51 (4), 294–302.
- Murray, A. J., Montgomery, H. E., Feelisch, M., Grocott, M. P. W., and Martin, D. S. (2018). Metabolic adjustment to high-altitude hypoxia: From genetic signals to physiological implications. *Biochem. Soc. Trans.* 46 (3), 599–607.
- Nation, D. A., Bondi, M. W., Gayles, E., and Delis, D. C. (2017). Mechanisms of memory dysfunction during high altitude hypoxia training in military aircrew. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23 (1), 1–10.
- Nato (2017). *Nato standard, AAMedP-1.3 functional requirements of aircraft oxygen equipment and pressure suits*. Edition A, Version 1.
- Nespoulet, H., Wuyam, B., Tamisier, R., Saunier, C., Monneret, D., Remy, J., et al. (2012). Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep. *Eur. Respir. J.* 40 (3), 673–680.
- Pamenter, M. E., and Powell, F. L. (2016). Time domains of the hypoxic ventilatory response and their molecular basis. *Compr. Physiol.* 6 (3), 1345–1385.
- Peng, Y. J., Makarenko, V. V., Nanduri, J., Vasavda, C., Raghuraman, G., Yuan, G., et al. (2014). Inherent variations in CO-H2S-mediated carotid body O2 sensing mediate hypertension and pulmonary edema. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111 (3), 1174–1179.
- Perry, J. C., D'Almeida, V., Souza, F. G., Schoorlemmer, G. H. M., Colombari, E., and Tufik, S. (2007). Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 156 (3), 250–258.
- Petrassi, F. A., Hodkinson, P. D., Walters, P. L., and Gaydos, S. J. (2012). Hypoxic hypoxia at moderate altitudes: Review of the state of the science. *Aviat. Space Environ. Med.* 83 (10), 975–984.
- Pham, K., Parikh, K., and Heinrich, E. C. (2021). Hypoxia and inflammation: Insights from high-altitude physiology. *Front. Physiol.* 12, 676782.
- Pizarro-Montaner, C., Cancino-Lopez, J., Reyes-Ponce, A., and Flores-Opazo, M. (2020). Interplay between rotational work shift and high altitude-related chronic intermittent hypobaric hypoxia on cardiovascular health and sleep quality in Chilean miners. *Ergonomics* 63 (10), 1281–1292.
- Plyley, M. J., Shephard, R. J., Davis, G. M., and Goode, R. C. (1987). Sleep deprivation and cardiorespiratory function. Influence of intermittent submaximal exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 56 (3), 338–344.
- Poudel, K. M., Poudel, T. R., Shah, N., Bhandari, S., Sharma, R., Timilsina, A., et al. (2022). Ascent rate and the Lake Louise scoring system: An analysis of one year of emergency ward entries for high-altitude sickness at the Mustang district hospital, Nepal. *PLoS One* 17 (10), e0276901.
- Prabhakar, N., Peng, Y. J., and Nanduri, J. (2018). Recent advances in understanding the physiology of hypoxic sensing by the carotid body. *F1000Research* 7, 1900.
- Pramsohler, S., Wimmer, S., Kopp, M., Gatterer, H., Faulhaber, M., Burtscher, M., et al. (2017). Normobaric hypoxia overnight impairs cognitive reaction time. *BMC Neurosci.* 18 (1), 43.
- Rabat, A., Gomez-Merino, D., Roca-Paixao, L., Bougard, C., Van Beers, P., Dispersyn, G., et al. (2016). Differential kinetics in alteration and recovery of cognitive processes from a chronic sleep restriction in young healthy men. *Front. Behav. Neurosci.* 10, 95.
- Rajput, C., Najib, S., Norboo, T., Afrin, F., and Qadar Pasha, M. A. (2006). Endothelin-1 gene variants and levels associate with adaptation to hypobaric hypoxia in high-altitude natives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 341 (4), 1218–1224.
- Rault, C., Sangaré, A., Diaz, V., Ragot, S., Frat, J. P., Raux, M., et al. (2020). Impact of sleep deprivation on respiratory motor output and endurance. A physiological study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201 (8), 976–983.
- Reynolds, A. C., and Banks, S. (2010). Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption. *Prog. Brain Res.* 185, 91–103.
- Ri-Li, G., Chase, P. J., Witkowski, S., Wyrick, B. L., Stone, J. A., Levine, B. D., et al. (2003). Obesity: Associations with acute mountain sickness. *Ann. Intern. Med.* 139 (4), 253–257.
- Richalet, J. P., Julia, C., and Lhuissier, F. J. (2021). Evaluation of the Lake Louise score for acute Mountain Sickness and its 2018 version in a cohort of 484 trekkers at high altitude. *High. Alt. Med. Biol.* 22 (4), 353–361.
- Richalet, J. P., Larmignat, P., Poitrine, E., Letournel, M., and Canoui-Poitrine, F. (2012). Physiological risk factors for severe high-altitude illness: A prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185 (2), 192–198.
- Richalet, J. P. (2016). Physiological and clinical implications of adrenergic pathways at high altitude. *Adv. Exp. Med. Biol.* 903, 343–356.
- Richard, N. A., and Koehle, M. S. (2012). Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: A review. *Aviat. Space Environ. Med.* 83 (7), 677–684.
- Ritland, B. M., Simonelli, G., Gentili, R. J., Smith, J. C., He, X., Mantua, J., et al. (2019). Effects of sleep extension on cognitive/motor performance and motivation in military tactical athletes. *Sleep. Med.* 58, 48–55.
- Roberts, S. S. H., Teo, W. P., Aisbett, B., and Warmington, S. A. (2019). Effects of total sleep deprivation on endurance cycling performance and heart rate indices used for monitoring athlete readiness. *J. Sports Sci.* 37 (23), 2691–2701.
- Sauvet, F., Arnal, P. J., Tardo-Dino, P. E., Drogou, C., Van Beers, P., Bougard, C., et al. (2017). Protective effects of exercise training on endothelial dysfunction induced by total sleep deprivation in healthy subjects. *Int. J. Cardiol.* 232, 76–85.

- Sauvet, F., Drogou, C., Bougard, C., Arnal, P. J., Dispersyn, G., Bourrilhon, C., et al. (2015). Vascular response to 1 week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? *Int. J. Cardiol.* 190, 246–255.
- Sauvet, F., Leftheriotis, G., Gomez-Merino, D., Langrume, C., Drogou, C., Van Beers, P., et al. (2010). Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 108 (1), 68–75.
- Schiffman, P. L., Trontell, M. C., Mazar, M. F., and Edelman, N. H. (1983). Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO<sub>2</sub> but not load compensation. *Chest* 84 (6), 695–698.
- Schneider, M., Bernasch, D., Weymann, J., Holle, R., and Bartsch, P. (2002). Acute mountain sickness: Influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Med. Sci. Sports Exerc* 34 (12), 1886–1891.
- Semenza, G. L. (2010). Oxygen homeostasis. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2 (3), 336–361.
- Semenza, G. L., and Prabhakar, N. R. (2018). The role of hypoxia-inducible factors in carotid body (patho) physiology. *J. Physiol.* 596 (15), 2977–2983.
- Shaw, D. M., Cabre, G., and Gant, N. (2021). Hypoxic hypoxia and brain function in military aviation: Basic physiology and applied perspectives. *Front. Physiol.* 12, 665821.
- Shukitt-Hale, B., Banderet, L. E., and Lieberman, H. R. (1998). Elevation-dependent symptom, mood, and performance changes produced by exposure to hypobaric hypoxia. *Int. J. Aviat. Psychol.* 8 (4), 319–334.
- Smirl, J. D., Lucas, S. J. E., Lewis, N. C. S., duManoir, G. R., Smith, K. J., Bakker, A., et al. (2014). Cerebral pressure–flow relationship in lowlanders and natives at high altitude. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 34 (2), 248–257.
- Song, A., Zhang, Y., Han, L., Yegutkin, G. G., Liu, H., Sun, K., et al. (2017). Erythrocytes retain hypoxic adenosine response for faster acclimatization upon re-ascend. *Nat. Commun.* 8, 14108.
- Song, T. T., Bi, Y. H., Gao, Y. Q., Huang, R., Hao, K., Xu, G., et al. (2016). Systemic pro-inflammatory response facilitates the development of cerebral edema during short hypoxia. *J. Neuroinflammation* 13 (1), 63.
- Sowho, M., Amatoury, J., Kirkness, J. P., and Patil, S. P. (2014). Sleep and respiratory physiology in adults. *Clin. Chest Med.* 35 (3), 469–481.
- Spengler, C. M., and Shea, S. A. (2000). Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161 (1), 1124–1128.
- Spiegel, K., Leproult, R., L'hermite-Balériaux, M., Copinschi, G., Penev, P. D., and Van Cauter, E. (2004). Leptin levels are dependent on sleep duration: Relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (11), 5762–5771.
- Spiegel, K., Tasali, E., Leproult, R., and Van Cauter, E. (2009). Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5 (5), 253–261.
- Subudhi, A. W., Fan, J. L., Evero, O., Bourdillon, N., Kayser, B., Julian, C. G., et al. (2014). AltitudeOmics: Cerebral autoregulation during ascent, acclimatization, and re-exposure to high altitude and its relation with acute mountain sickness. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 116 (7), 724–729.
- Sunbul, M., Kanar, B. G., Durmus, E., Kivrak, T., and Sari, I. (2014). Acute sleep deprivation is associated with increased arterial stiffness in healthy young adults. *Sleep. Breath. Schlaf Atm* 18 (1), 215–220.
- Troxel, W. M., Shih, R. A., Pedersen, E. R., Geyer, L., Fisher, M. P., Griffin, B. A., et al. (2015). Sleep in the military: Promoting healthy sleep among U.S. Servicemembers. *Rand Health Q.* 5 (2), 19.
- Urry, E., and Landolt, H. P. (2015). Adenosine, caffeine, and performance: From cognitive neuroscience of sleep to sleep pharmacogenetics. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 25, 331–366.
- Van Dongen, H. P. A., Baynard, M. D., Maislin, G., and Dinges, D. F. (2004). Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: Evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* 27 (3), 423–433.
- Van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Mullington, J. M., and Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 26 (2), 117–126.
- van Patot, M. C. T., and Gassmann, M. (2011). Hypoxia: Adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 $\alpha$ . *High. Alt. Med. Biol.* 12 (2), 157–167.
- Vinnikov, D., Blanc, P. D., and Steinmaus, C. (2016). Is smoking a predictor for acute Mountain Sickness? Findings from a meta-analysis. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* 18 (6), 1509–1516.
- Vinnikov, D., Brimkulov, N., and Krasotski, V. (2016). Chronic intermittent hypoxia and blood pressure: Is there risk for hypertension in healthy individuals? *High. Alt. Med. Biol.* 17 (1), 5–10.
- Vinnikov, D., Brimkulov, N., Krasotski, V., Redding-Jones, R., and Blanc, P. D. (2014). Risk factors for occupational acute mountain sickness. *Occup. Med. Oxf Engl.* 64 (7), 483–489.
- Virués-Ortega, J., Buéla-Casal, G., Garrido, E., and Alcázar, B. (2004). Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol. Rev.* 14 (4), 197–224.
- Vitale, K. C., Owens, R., Hopkins, S. R., and Malhotra, A. (2019). Sleep hygiene for optimizing recovery in athletes: Review and recommendations. *Int. J. Sports Med.* 40 (8), 535–543.
- Walsh, N. P., Halson, S. L., Sargent, C., Roach, G. D., Nédélec, M., Gupta, L., et al. (2020). Sleep and the athlete: Narrative review and 2021 expert consensus recommendations. *Br. J. Sports Med.* 1, 1. bjsports-2020-102025.
- Wang, C., Jiang, H., Duan, J., Chen, J., Wang, Q., Liu, X., et al. (2018). Exploration of acute phase proteins and inflammatory cytokines in early stage diagnosis of acute Mountain Sickness. *High. Alt. Med. Biol.* 19 (2), 170–177.
- Wang, P., Ha, A. Y. N., Kidd, K. K., Koehle, M. S., and Rupert, J. L. (2010). A variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) associated with AMS susceptibility is less common in the quechua, a high altitude native population. *High. Alt. Med. Biol.* 11 (1), 27–30.
- Wang, X., Cui, L., and Ji, X. (2022). Cognitive impairment caused by hypoxia: From clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab. Brain Dis.* 37 (1), 51–66.
- Westphal, W. P., Rault, C., Robert, R., Ragot, S., Neau, J. P., Fernagut, P. O., et al. (2021). Sleep deprivation reduces vagal tone during an inspiratory endurance task in humans. *Sleep* 44 (10), zsab105.
- White, D. P., Douglas, N. J., Pickett, C. K., Zwillich, C. W., and Weil, J. V. (1983). Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128 (6), 984–986.
- Wilson, M. H., Newman, S., and Imray, C. H. (2009). The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol.* 8 (2), 175–191.
- Wu, T., and Kayser, B. (2006). High altitude adaptation in Tibetans. *High. Alt. Med. Biol.* 7 (3), 193–208.
- Xie, A., Skatrud, J. B., Puleo, D. S., and Morgan, B. J. (1985). Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 91 (4), 1555–1562.
- Yan, X. (2014). Cognitive impairments at high altitudes and adaptation. *High. Alt. Med. Biol.* 15 (2), 141–145.
- Yang, D., Peng, Y., Cui, C., Wang, L., Xiang, K., He, Y., et al. (2016). HMOX2 functions as a modifier gene for high-altitude adaptation in Tibetans. *Hum. Mutat.* 37 (2), 216–223.
- Yarnell, A. M., and Deuster, P. (2016). Sleep as A strategy for optimizing performance. *J. Spec. Oper. Med. Peer Rev. J. SOF Med. Prof.* 16 (1), 81–85.
- Yu, J., Zeng, Y., Chen, G., Bian, S., Qiu, Y., Liu, X., et al. (2016). Analysis of high-altitude syndrome and the underlying gene polymorphisms associated with acute Mountain Sickness after a rapid ascent to high-altitude. *Sci. Rep.* 6, 38323.
- Yuan, G., Vasavda, C., Peng, Y. J., Makarenko, V., Raghuraman, G., Nanduri, J., et al. (2015). Protein kinase G-regulated production of H<sub>2</sub>S governs oxygen sensing. *Sci. Signal* 8, ra37.
- Zhang, Y., Singh, I., and Krzyzanski, W. (2014). Dynamics of erythropoietic markers in response to hypoxia in rats. *J. Blood Disord. Transfus.* 5 (3), 1–8.
- Zivi, P., De Gennaro, L., and Ferlazzo, F. (2020). Sleep in isolated, confined, and extreme (ICE): A review on the different factors affecting human sleep in ICE. *Front. Neurosci.* 14, 851.

## **Annexe II :**

Article original

Fabries P, Drogou C, Sauvet F, Nespoulous O, Erkel MC, Marchandot V, Bouaziz W, Lepetit B, Hamm-Hornez AP, Malgoyre A, Koulmann N, Gomez-Merino D, Chennaoui M. *The HMOX2 polymorphism contributes to the carotid body chemoreflex in European sea-level residents by regulating hypoxic ventilatory responses*. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 3;9:1000786. doi: 10.3389/fmed.2022.1000786. PMID: 36405624; PMCID: PMC9669423.



## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Tobias Kammerer,  
Cologne University Hospital, Germany

## REVIEWED BY

Camilo Toledo,  
Pontificia Universidad Católica de  
Chile, Chile  
Tatum S. Simonson,  
University of California, San Diego,  
United States

## \*CORRESPONDENCE

Pierre Fabries  
pierfab21@hotmail.com

## SPECIALTY SECTION

This article was submitted to  
Translational Medicine,  
a section of the journal  
Frontiers in Medicine

RECEIVED 22 July 2022

ACCEPTED 17 October 2022

PUBLISHED 03 November 2022

## CITATION

Fabries P, Drogou C, Sauvet F,  
Nespoulous O, Erkel M-C,  
Marchandot V, Bouaziz W, Lepetit B,  
Hamm-Hornez A-P, Malgoyre A,  
Koulmann N, Gomez-Merino D and  
Chennaoui M (2022) The *HMOX2*  
polymorphism contributes to the  
carotid body chemoreflex in European  
sea-level residents by regulating  
hypoxic ventilatory responses.  
*Front. Med.* 9:1000786.  
doi: 10.3389/fmed.2022.1000786

## COPYRIGHT

© 2022 Fabries, Drogou, Sauvet,  
Nespoulous, Erkel, Marchandot,  
Bouaziz, Lepetit, Hamm-Hornez,  
Malgoyre, Koulmann, Gomez-Merino  
and Chennaoui. This is an  
open-access article distributed under  
the terms of the [Creative Commons  
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,  
distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the  
original author(s) and the copyright  
owner(s) are credited and that the  
original publication in this journal is  
cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use, distribution  
or reproduction is permitted which  
does not comply with these terms.

# The *HMOX2* polymorphism contributes to the carotid body chemoreflex in European sea-level residents by regulating hypoxic ventilatory responses

Pierre Fabries<sup>1,2,3\*</sup>, Catherine Drogou<sup>1,4</sup>, Fabien Sauvet<sup>1,2,4</sup>,  
Olivier Nespoulous<sup>1</sup>, Marie-Claire Erkel<sup>1,4</sup>,  
Vincent Marchandot<sup>5</sup>, Walid Bouaziz<sup>1</sup>, Benoît Lepetit<sup>1,3</sup>,  
Anne-Pia Hamm-Hornez<sup>6</sup>, Alexandra Malgoyre<sup>1,3</sup>,  
Nathalie Koulmann<sup>2,3</sup>, Danielle Gomez-Merino<sup>1,4</sup> and  
Mounir Chennaoui<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>French Armed Forces Biomedical Research Institute – IRBA, Brétigny-sur-Orge, France, <sup>2</sup>French Military Health Academy – Ecole du Val-de-Grâce, Paris, France, <sup>3</sup>Laboratoire de Biologie de l'Exercice pour la Performance et la Santé – LBEPS – UMR, Université Paris-Saclay, IRBA, Evry-Courcouronnes, France, <sup>4</sup>Vigilance Fatigue Sommeil et Santé Publique – VIFASOM – UPR 7330, Université de Paris Cité, Paris, France, <sup>5</sup>41ème Antenne médicale, 5ème Centre médical des Armées, Dieuze, France, <sup>6</sup>Aeromedical Center – CPEMPN – Percy Military Hospital, Clamart, France

This study investigates whether a functional single nucleotide polymorphism of *HMOX2* (heme oxygenase-2) (rs4786504 T>C) is involved in individual chemosensitivity to acute hypoxia, as assessed by ventilatory responses, in European individuals. These responses were obtained at rest and during submaximal exercise, using a standardized and validated protocol for exposure to acute normobaric hypoxia. Carriers of the ancestral T allele ( $n = 44$ ) have significantly lower resting and exercise hypoxic ventilatory responses than C/C homozygous carriers ( $n = 40$ ). In the literature, a hypoxic ventilatory response threshold to exercise has been identified as an independent predictor of severe high altitude-illness (SHAI). Our study shows that carriers of the T allele have a higher risk of SHAI than carriers of the mutated C/C genotype. Secondly, we were also interested in *COMT* (rs4680 G > A) polymorphism, which may be indirectly involved in the chemoreflex response through modulation of autonomic nervous system activity. Significant differences are present between *COMT* genotypes for oxygen saturation and ventilatory responses to hypoxia at rest. In conclusion, this study adds information on genetic factors involved in individual vulnerability to acute hypoxia and supports the critical role of the «  $O_2$  sensor » - heme oxygenase-2 - in the chemosensitivity of carotid bodies in Humans.

## KEYWORDS

acute hypoxia, exercise, chemosensitivity, heme oxygenase-2, genetics, individual vulnerability, high altitude illness, Europeans

## Introduction

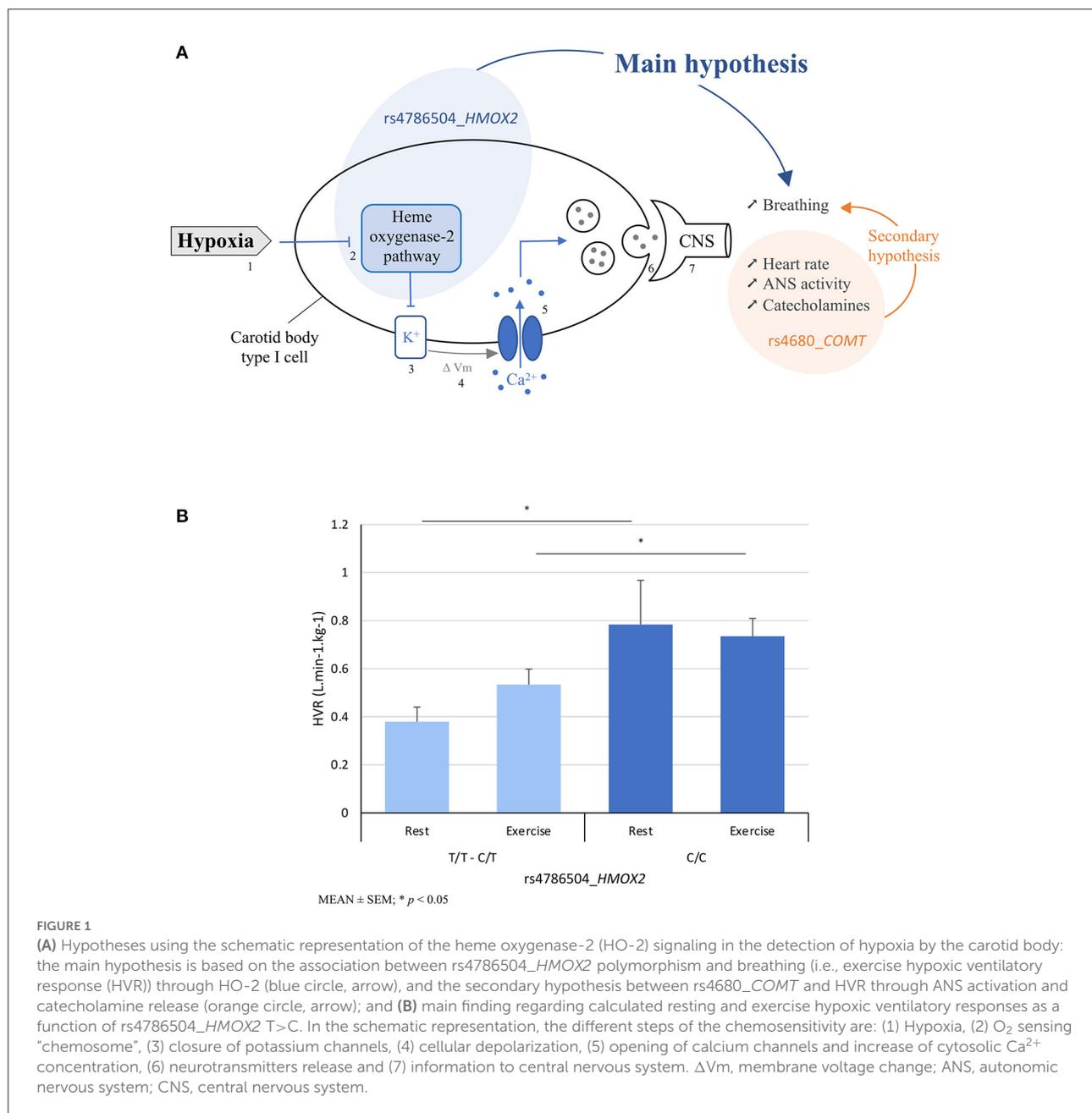
The ascent to high altitude exposes to decreased oxygen partial pressure due to the decrease of barometric pressure, inducing physiological responses such as increased ventilation and heart rate (HR), dedicated to maintain arterial oxygen saturation, blood pressure and homeostasis (1, 2). However, high altitude illness (HAI) intolerance can manifest as high altitude headaches, acute mountain sickness (AMS), high altitude cerebral edema (HACE) or high altitude pulmonary edema (HAPE) to varying degrees (3, 4). This depends on the altitude reached, the speed of ascent, the length of stay, and also intrinsic and genetic factors (1, 5). Thus, individual low chemoresponsiveness, implying decreased alveolar oxygen and increased hypoxemia, was found associated with acute high altitude intolerance (6–8). In case of long-term maladaptation, chronic mountain sickness can also be explained by maladjusted chemosensitivity (9, 10). Individual chemosensitivity to hypoxia can be assessed by the hypoxic exercise test, developed and validated by Prof. Richalet et al. (11), which measures the ventilatory response to poikilocapnic hypoxia during submaximal exercise (i.e., simulating the effort of walking to the summit of Mont Blanc) (11). The ventilatory response to exercise at sea-level involves different determinants (12). These include information from peripheral and central chemoreceptors, muscle demand and generated metabolic changes, as well as ventilatory fatigue, breathing patterns and changes in ventilation/perfusion ratios. In the Richalet's test, in healthy subject, the intensity and duration (30% maximal oxygen uptake, ~4 min) of exercise in hypoxia appear to be too low to modify the muscular metabolic balance, and to generate a ventilatory fatigue or to set up the hypocapnic inhibition mechanisms of hypoxic hyperventilation. The level of endurance training is one of the inputs influencing the responses to exercise in hypoxia, particularly in terms of oxygen saturation. The reproducible exercise test of Richalet et al. (11) allows the assessment of individual chemosensitivity to hypoxia through the calculation of exercise hypoxic ventilatory response (HVR) and hypoxic cardiac response (HCR), which are independent of altitude and exercise intensity (13). Low values of exercise HVR (<0.78 L/min/kg), low exercise HCR, and high values of changes in arterial oxygen saturation during exercise (DSaO<sub>2</sub>), were independent predictors of severe HAI (SHAI) (11). Clinical characteristics and trekking conditions are added to the measured physiological parameters to establish the score that detects subjects at high risk for severe high-altitude illness (14).

Carotid body (CB) chemoreceptors located at the bifurcation of carotid arteries, and composed of type 1 and type 2 cells, are sensors of arterial O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, and pH (15). The type 1 glomus cells have a nerve connection and are called “sensor units”. They are the first step of the chemoreflex: an increase

in nerve discharge is observed in hypoxia with a rapid increase in ventilation and HR through activation of the autonomic nervous system (ANS) (15). Several signaling pathways are thought to function as a “chemosome” within these cells to detect and mediate the response to hypoxia, with the predominant pathway being heme oxygenase (HO)-2, a carbon monoxide (CO)-producing enzyme considered as the primary O<sub>2</sub> sensor (16, 17) (Figure 1A). The activity of this enzyme depends on the presence of O<sub>2</sub> to degrade heme into biliverdin, Fe<sup>2+</sup>, and CO (18). Besides regulating plasma hemoglobin (Hb) concentration through heme degradation, HO-2 is involved in the hypoxic chemoreflex of carotid bodies by reducing CO production, which would lead to inhibition of potassium channels and then CB sensory nerve activity. HO-2 is a protein encoded by the *HMOX2* gene carried by chromosome 16. A study on *HMOX2* knockout mice thus showed a blunted hypoxic ventilatory response (19).

While more and more people go to high altitude for leisure or professional activities, few studies have explored the part of genetic factors involved in acute tolerance to hypoxia in Caucasians (20–22), and only one using the Richalet's test (23). In contrast, many studies have associated genetic polymorphisms with chronic adaptation in high-altitude populations, such as in the Andes and Tibet (2, 24). Most of the results concern intracellular responses downstream or upstream of the hypoxia inducible factor (HIF) (25–27). In 2010, Simonson et al. (28) identified *HMOX2* as one of the top HIF-independent candidate genes of high altitude adaptation in Tibetans. This was subsequently confirmed (29, 30). Tibetan population has thus acquired several key adaptive traits to cope with low oxygen conditions, such as increased ventilation at rest (31, 32), improved blood oxygen saturation levels, and lower Hb levels (33, 34). Recently, a functional *HMOX2* rs4786504 T>C polymorphism encoding the HO-2 protein was identified in relation to tolerance to high altitude adaptation in male Tibetans: carriers with the C allele at rs4786504 displayed lower Hb level as compared with the T allele carriers (35). These authors also demonstrated *in vitro* that the C allele could increase the expression of *HMOX2*, presumably leading to a more efficient degradation of heme which could contribute to maintaining a relatively lower Hb level at high altitude.

To our knowledge, no studies have examined the possible involvement of the gene coding for HO-2 in physiological responses to acute hypoxia. The objective of this study was to analyze the association between the rs4786504\_ *HMOX2* single nucleotide polymorphism (SNP) and chemosensitivity assessed by the ventilatory responses to the hypoxic exercise test (11) in an European sea-level residents population (Figure 1A). We also focused secondarily on the catechol-O-methyl transferase (*COMT*) SNP rs4680, which influences the enzymatic activity of *COMT*, a catecholamine-degrading enzyme. Admittedly, *COMT* is not considered a top candidate gene (compared



with genes in the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway that orchestrate the transcriptional response to hypoxia). We tested it secondarily in relation to autonomic nervous system (ANS) activation and its influence on increased HR and catecholamine release after detection of O<sub>2</sub> depletion by glomus cells (36) (Figure 1A). The *rs4680\_COMT* markedly affected enzyme activity, protein abundance, and protein stability (37). It is generally accepted that *rs4680* is the main source of individual variation in human *COMT* activity (38) and it is associated with higher catecholamine response to exercise (39).

## Materials and methods

### Protocol

From 2019 to 2022, 84 healthy European sea-level residents under 45 years of age were included without a history of migraine or HAI, or high-altitude exposure in the past 3 months. We included subjects without sleep disturbances, verified by the Pittsburgh sleep quality index <5 (40). Included women performed the protocol during the follicular phase of the menstrual cycle, because of physiological responses

to hypoxic exercise depend on the ovarian cycle (41). The protocol was approved by the CPP SUD MEDITERRANEE III on 07 November 2019 (approval no.: 2019.10.03 bis \_19.07.29.38738). All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and institutional protocols. All participants provided written informed consent before participation. Subjects were included at the French Armed Forces Biomedical Research Institute—IRBA—Brétigny-sur-Orge (Fr-91220) or at the Aeromedical Center—CPEMPN—Percy Military Hospital—Clamart (Fr-92140).

## Laboratory testing

In our study, the hypoxic ventilatory response at exercise was the main outcome. It was assessed through the test developed and validated by Professor Richalet (2012) and used extensively (42). It allows testing chemoreceptors to acute hypoxic stress and exploring peripheral chemosensitivity. During this test used in European centers for mountain medicine consultation (14), the subjects are exposed to the first four successive phases of 4 min of rest in normoxia, rest in normobaric hypoxia with a mask ( $\text{FiO}_2 = 0.115$  corresponding to an altitude of about 4800 m), submaximal exercise in hypoxia (about 30% of maximal aerobic power which equals to 40–50% of HR reserve based on the value of theoretical maximal HR) and submaximal exercise in normoxia at the same intensity. We did not carry out the 5th phase in normoxia which allows to obtain the decrease in power output. Room air temperature was maintained at 22°C. The normobaric hypoxia was obtained by using a mixture of gases in the mask (Altitrainer, SMTEC®). Antibacterial filters for spirometers were used for all subjects. The exercise was performed on an electrically braked cycloergometer (Excalibur, Lode®). Minute ventilation ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ), HR (bpm) and arterial oxygen saturation ( $\text{SaO}_2$ ) (%) were measured with a Quark CPET, Cosmed® device and a Nonin® sensor at the level of the earlobe previously vasodilated (Dolpic, PharmUp®). Systolic and diastolic blood pressure (SBP–DBP) were measured at each phase (Tango M2, SunTech®). Hypoxic ventilatory and cardiac responses (HVR and HCR) and desaturation ( $\text{DSaO}_2$ ) were calculated, respectively at exercise (e) and at rest (r), using the mean values of minute ventilation ( $\dot{V}E$ , L/min), HR and  $\text{SaO}_2$  during the last minute of the different phases:

$$\text{Exercise HVR} = \Delta \dot{V}E_e / \text{DSaO}_{2e} / \text{Body weight} * 100 \text{ (L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Resting HVR} = \Delta \dot{V}E_r / \text{DSaO}_{2r} / \text{Body weight} * 100 \text{ (L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Exercise HCR} = \Delta \text{HR}_e / \text{DSaO}_{2e} \text{ (min}\cdot\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Resting HCR} = \Delta \text{HR}_r / \text{DSaO}_{2r} \text{ (min}\cdot\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\text{)}$$

$$\text{DSaO}_2 \text{ at exercise} = \Delta \text{SaO}_{2e} \text{ (\%)}$$

$$\text{DSaO}_2 \text{ at rest} = \Delta \text{SaO}_{2r} \text{ (\%)}$$

Among these criteria, the ventilatory response to hypoxic exercise (exercise HVR) has been shown to be the best predictor of poor tolerance to high altitude with a threshold fixed  $<0.78 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . These results also allow the calculation of a clinicophysiological score for the detection of subjects with high risk for severe high-altitude illness (a score  $> 5.5$ ). The score included history of SHAI, rapid ascent, geographical location, female sex, regular endurance physical activity and exercise HVR, exercise HCR and  $\text{DSaO}_2$  at exercise (11, 14, 43).

## Sample collection, biology and genotyping

A total of 10 mL of blood was collected from the antecubital vein and stored in our laboratory for analysis. An automated system (XN-L, Sysmex®) was used to determine the plasma Hb concentration (g/dL) and the hematocrit level (%).

Determinations of rs4786504\_HMOX2 and rs4680\_COMT polymorphisms were performed at IRBA using LAMP-MC technology. LAMP-MC consists in a lysis of cells from whole blood followed by the amplification of the target sequence at a constant temperature around 65°C using simultaneously three sets of primers, a polymerase with high strand displacement activity in addition to a replication activity and a fluorophore-labeled probe (44). Detection of homozygous wild, heterozygous and homozygous mutant genotypes is performed by melting curve analysis after amplification. LAMP-MC assays were realized by use of the customized HMOX2 and COMT kit (LaCAR MDX, Liège, Belgium). A positive control and a negative control were supplied. Samples, controls and reagents were thawed at room temperature and the reactions were set up with 5  $\mu\text{L}$  blood or control, or one swab, in 1 mL of lysis buffer. After 10 min of incubation at room temperature, 5  $\mu\text{L}$  of the lysed sample or control were added to 20  $\mu\text{L}$  reaction buffer per well. The SNP was detected by a specific reaction buffer, containing all reagents specific for the amplification and detection. The 8 wells strip, containing 6 unknown samples and 2 controls, was briefly centrifuged and then placed in the analyzer (LC-Genie IIITM v3.17). Following the 40 min amplification step at 65°C, the mix were cooled down to 35°C to allow fluorophore-labeled probe annealing. Then melting curves were generated in the temperature range of 35–80°C with ramp rate of 0.2°C/s. The increasing of temperature induces the separation of the fluorophore from the quencher and the generation of a fluorescence signal. According to the design of each SNP probe, the presence or the absence of mutation decreases the dehybridization temperature of probe.

TABLE 1 Genetic distribution of *HMOX2* and *COMT* polymorphisms in our population and in the data base of 1000 genomes.

Genetic polymorphisms (chromosome: location)	Genotypes	<i>n</i> (% , [IC 95])	1000 Genomes – European (%)	Age (years)	Male (%)
rs4786504_ <i>HMOX2</i> (16:4537693)	T/T (ancestral) - C/T	44 (52.4 [41; 63])	49.5	27.7 ± 6.44	84.1
	C/C	40 (47.6 [37; 59])	50.5	26.9 ± 6.96	87.5
rs4680_ <i>COMT</i> (22:19.963.748)	G/G (ancestral)	30 (35.7 [26; 47])	32.9	26.5 ± 6.36	86.6
	A/G	36 (42.9 [32; 54])	47.1	27.8 ± 7.52	83.3
	A/A	18 (21.4 [13; 32])	26.4	27.7 ± 5.46	88.8

Mean ± SD.

## Statistics

For descriptive purposes, we calculated genotype frequencies for each individual polymorphism. To test genotype-phenotype associations, we considered measured and calculated physiological outcomes (at rest and during exercise, in normoxia and hypoxia), and biological outcomes (hemoglobin and hematocrit). For the association with *HMOX2* (two modalities, T/T–C/T vs. C/C genotypes), we used the student's *t*-test ( $n > 30$ ) or Welch's *t*-test (depending on the homogeneity of variance assessed by the Levene test). For association with *COMT* (three modalities, G/G, G/A, A/A genotypes), we previously check the normality assumption using a Shapiro-Wilk test, and we used a one-way ANOVA followed by a Tukey *post-hoc* test to identify differences between genotypes. In addition, clinical characteristics, endurance training levels, and hemodynamic parameters are presented to highlight the homogeneity of the study sample. We performed a Chi-square analysis and calculated odds ratios with their 95% confidence interval (IC 95) to test the relationship between the *HMOX2* polymorphism and physiological phenotypes considering validated thresholds of exercise HVR, exercise HCR, exercise DSaO<sub>2</sub>, plus Richalet's score value. To test the association between the calculated Richalet score and hematological parameters, we used the student *t*-test ( $n < 30$ ) after testing the normality of their distribution (Shapiro-Wilk test), or the Welch's *t*-test (depending on the homogeneity of variance assessed by the Levene test). Clinical characteristics were also tested to highlight the homogeneity of the two subgroups in the Richalet's score. In order to assess the association between *HMOX2* and *COMT* polymorphisms on the calculated parameters HVR, HCR, and DSaO<sub>2</sub> at rest and during exercise, we used a two-way ANOVA (*HMOX2* and *COMT* fixed levels). Because the number of subjects with the T/T genotype was low ( $n = 9$ ), we analyzed the homozygous C/C mutated carriers of the *HMOX2* polymorphism vs. the carriers of

the T allele (C/T + T/T), in order to respect the conditions for the application of statistical tests, in particular the chi-square. The statistical software Jamovi<sup>®</sup> version 1.6.23.0 was used.

## Results

### Association between rs4786504\_ *HMOX2* and physiological responses during hypoxic exercise testing

The allele frequency for allele of rs4786504\_ *HMOX2* is given in Table 1. The genotype prevalence of this SNP is similar to the 1000 Genomes Project data for European population on the GRCh38 reference assembly (<https://www.internationalgenome.org>, last access the 15/04/2022). The clinical and physiological characteristics of the 84 included subjects according to the rs4786504 genotypes are given in Table 2. The two groups (C/T–T/T, C/C) are similar in gender distribution, age, height, body weight, body mass index (BMI), endurance training, hemodynamics parameters (SBP and DBP), Hb and hematocrit levels. They are similar in measured oxygen saturation, HR and ventilation during normoxia and normobaric hypoxia, at rest and during submaximal exercise. There is a significant relationship between the *HMOX2* SNP and calculated hypoxic ventilatory responses (HVR) at rest and submaximal exercise. Compared to T allele carriers, C/C mutated homozygous have higher ventilatory responses to hypoxia at rest ( $p = 0.042$ ) and at submaximal exercise ( $p = 0.043$ ) (Figure 1B). The individual values of ventilatory responses to hypoxia are presented in Supplementary Figures 1A,B. There are no relationships between the SNP and differences in oxygen saturation (DSaO<sub>2</sub>) or calculated hypoxic cardiac responses (HCR) nor at rest nor at exercise. However, a tendency is observed in the HCR at rest, which seems to appear higher for mutated homozygous C/C than for T allele carriers ( $p = 0.134$ ).

TABLE 2 Clinical, biological and physiological characteristics of subjects according to HMOX2 and COMT polymorphisms.

	rs4786504_HMOX2		p	rs4680_COMT			p	Total population n = 84
	C/T - T/T n = 44	C/C n = 40		G/G n = 30	G/A n = 36	A/A n = 18		
<b>Clinical characteristics</b>								
Male (%)	37 (84.1)	35 (87.5)	0.656	26 (86.7)	30 (83.3)	16 (88.8)	0.845	72 (85.7)
Age (years)	27.7 ± 6.4	26.9 ± 7	0.561	26.5 ± 16.4	27.8 ± 7.5	27.7 ± 5.5	0.71	27.3 ± 6.7
Height (cm)	178 ± 8	176 ± 7	0.455	178 ± 7	177 ± 9	177 ± 8	0.948	177 ± 8
Weight (kg)	74.1 ± 11.3	73.2 ± 9.5	0.694	72.8 ± 12.1	74 ± 9	74.3 ± 10.7	0.879	73.6 ± 10.4
BMI	23.4 ± 2.8	23.5 ± 2.6	0.868	23.1 ± 3	23.7 ± 2.7	23.5 ± 2.1	0.659	23.5 ± 2.7
Endurance (%)	50	45	0.737	46.7	44.4	55.5	0.737	47.6
SBP at rest normoxia (mmHg)	124.4 ± 12.3	128.2 ± 14	0.185	124.7 ± 15.2	125.1 ± 12.5	131.1 ± 10.2	0.126	126 ± 13.2
DBP at rest normoxia (mmHg)	76.8 ± 8.7	76.5 ± 10.7	0.898	75.9 ± 10	77 ± 1.5	77.2 ± 11.1	0.889	76.6 ± 9.7
<b>Biological characteristics</b>								
Hemoglobin (g/dL)	14.8 ± 1.1	15 ± 1	0.373	15 ± 1.2	14.7 ± 0.9	15 ± 1.2	0.582	14.9 ± 1.1
Hematocrit (%)	42.7 ± 3.6	43.1 ± 2.8	0.579	43.4 ± 3.5	42.8 ± 2.6	42.4 ± 3.8	0.596	42.9 ± 3.2
<b>Physiological characteristics</b>								
SaO <sub>2</sub> (%)								
Rest (normoxia)	98.7 ± 0.5	98.7 ± 0.5	0.98	98.8 ± 0.5	98.7 ± 0.4	98.8 ± 0.5	0.527	98.7 ± 0.5
Rest (hypoxia)	88.8 ± 4.5	88.7 ± 4.8	0.898	88.6 ± 4.4	87.6 ± 4.5	91.2 ± 4.3*	0.024	88.7 ± 4.6
Exercise (normoxia)	97.9 ± 0.8	97.6 ± 1	0.231	97.9 ± 0.8	97.5 ± 1	98 ± 0.9	0.108	97.8 ± 0.9
Exercise (hypoxia)	76.9 ± 6.9	76.4 ± 6.1	0.723	77.3 ± 5.8	75.8 ± 7.2	77.3 ± 6.2	0.611	76.7 ± 6.5
<b>Heart rate (min-1)</b>								
Rest (normoxia)	79.5 ± 14.6	77.8 ± 14.6	0.615	80.5 ± 13.6	75.4 ± 14.2	82.3 ± 16.1	0.201	78.7 ± 14.5
Rest (hypoxia)	90.9 ± 16.5	91.5 ± 17.1	0.869	93.1 ± 15.7	88.2 ± 16.4	93.8 ± 18.7	0.383	91.2 ± 16.7
Exercise (normoxia)	100 ± 11.3	103 ± 12.1	0.27	103 ± 12.7	100 ± 10.9	102 ± 11.9	0.617	101 ± 11.7
Exercise (hypoxia)	120 ± 12.8	124 ± 12.3	0.237	123 ± 12.8	120 ± 11.9	124 ± 13.7	0.377	122 ± 12.6
<b>Ventilation (L.min-1)</b>								
Rest (normoxia)	10.7 ± 3.6	10.3 ± 3.7	0.62	10.6 ± 3.6	10.5 ± 3.5	10.5 ± 4.1	0.998	10.5 ± 3.6
Rest (hypoxia)	13.2 ± 4.4	13.8 ± 4.3	0.527	13.7 ± 4.2	12.9 ± 3.7	14.2 ± 5.7	0.598	13.5 ± 4.3
Exercise (normoxia)	21.5 ± 5.8	21.5 ± 5.6	0.957	21.2 ± 5.8	20.8 ± 4.2	23.5 ± 7.8	0.409	21.5 ± 5.7
Exercise (hypoxia)	29.4 ± 10.2	31.8 ± 8.2	0.245	30.5 ± 8.7	29.3 ± 6.7	32.9 ± 14	0.547	30.5 ± 9.3
Power output at exercise (W)	45.8 ± 22.9	45 ± 26.9	0.874	43.5 ± 27	45.9 ± 21.9	47.8 ± 27.5	0.864	45.4 ± 24.8

(Continued)

TABLE 2 (Continued)

	rs4786504_HMOX2		p	rs4680_COMT			p	Total population n = 84
	C/T - T/T n = 44	C/C n = 40		G/G n = 30	G/A n = 36	A/A n = 18		
<b>Calculated parameters</b>								
DSaO <sub>2</sub> at rest (%)	9.9 ± 4.3	10.1 ± 4.8	0.897	<b>10.2 ± 4.3</b>	<b>11 ± 4.4</b>	<b>7.6 ± 4.2 *</b>	<b>0.027</b>	10 ± 4.5
DSaO <sub>2</sub> at exercise (%)	21 ± 6.6	21.2 ± 5.9	0.852	20.6 ± 5.7	21.7 ± 6.9	20.7 ± 6	0.778	21.1 ± 6.2
Resting HCR (min-1.%-1)	1.3 ± 0.7	1.6 ± 1.1	0.134	1.3 ± 0.8	1.3 ± 1	1.8 ± 1	0.156	1.4 ± 0.9
Exercise HCR (min-1.%-1)	1 ± 0.3	1 ± 0.3	0.777	1 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.3	1 ± 0.3
Resting HVR (L.min-1.kg-1)	<b>0.4 ± 0.4</b>	<b>0.8 ± 1.2</b>	<b>0.042</b>	<b>0.6 ± 1.1</b>	<b>0.3 ± 0.2</b>	<b>1 ± 1.1 *</b>	<b>0.031</b>	0.5 ± 0.4
Exercise HVR (L.min-1.kg-1)	<b>0.5 ± 0.4</b>	<b>0.7 ± 0.5</b>	<b>0.043</b>	0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	0.7 ± 0.6	0.41	0.6 ± 0.4

Mean ± SD. \*p < 0.05 COMT A/A vs. G/A. The data for the whole population are in the last column on the right. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SaO<sub>2</sub>, oxygen saturation; DSaO<sub>2</sub>, difference on saturation; HCR, hypoxic cardiac response; HVR, hypoxic ventilatory response. In bold values for respective genotypes and their significant differences.

The results of the chi-square analysis between *HMOX2* genotypes and calculated parameters are given in Table 3. Sixty-two percent of subjects with low exercise HVR (<0.78 L.min-1.kg-1) are T allele carriers. In contrast, only 24% of subjects with a high exercise HVR carried T allele (Chi-square = 9.16; p = 0.002; OR = 5.2 [1.69; 16.03]). No correlation is found between genotypes and exercise HCR, DSaO<sub>2</sub> at exercise and Richalet's score (chi-square < 3.84).

### Association between rs4680\_COMT and physiological responses during hypoxic exercise testing

The allele frequency for allele rs4680\_COMT is given in Table 1. The three genotype groups (G/G, G/A, A/A) are similar in gender distribution, age, height, body weight, BMI, endurance training, hemodynamics parameters (SBP and DBP), Hb and hematocrit levels. They are also similar in measured HR and ventilation during normoxia and hypoxia at rest and during submaximal exercise. There is a significant association between polymorphism and resting HVR. The A/A (also named Met/Met) mutated homozygous have a higher response than ancestral homozygous G/G (also named Val/Val) and heterozygous G/A (p = 0.031). The individual values of ventilatory responses to hypoxia are presented in Supplementary Figures 1C,D. The A/A mutated homozygous also have lower DSaO<sub>2</sub> at rest than heterozygous and G/G (p = 0.027). Measured oxygen saturation in resting hypoxia of A/A homozygous is higher than the other two groups (p = 0.024). Regarding the HCR, there is a tendency between the response at rest. The A/A mutated response seems to be higher than G/A and G/G (p = 0.156).

Furthermore, there is no significant interaction between the *HMOX2* and *COMT* polymorphisms on the calculated parameters HVR, HCR, and DSaO<sub>2</sub> at rest and during exercise (p > 0.05).

### Hematological parameters and score for the detection of subjects with high risk for severe high-altitude illness

The calculated clinicophysiological score for the detection of subjects at high risk of severe high-altitude illness is presented in Table 4. The two groups of subjects (a score of ≤ 5.5 and > 5.5, respectively) are similar in gender distribution, age, height, body weight and BMI. Hb level is significantly lower in the group with a score > 5.5 (p = 0.007), as well as the hematocrit level (p = 0.039) compared to the group with a score below 5.5.

## Discussion

This is the first study in a relatively large group of European sea-level residents to associate the *HMOX2* polymorphism with hypoxic ventilatory responses at exercise and rest in the acute hypoxia functional test that assesses individual chemosensitivity. Secondly, the *COMT* polymorphism, an enzyme involved in catecholamines degradation, is also associated with responses at rest (i.e., resting HVR; DSaO<sub>2</sub> and SaO<sub>2</sub> at rest).

The rs4786504\_ *HMOX2* polymorphism appears to be directly involved in chemosensitivity at the glomus cell level by modulating ventilatory responses to hypoxia, and HO-2 is considered the “O<sub>2</sub> sensor” in the “chemosome” of type 1 glomus cells of carotid bodies (Figure 1A) (16, 17). The rs4786504\_ *HMOX2* has been shown *in vitro* to be associated with variable *HMOX2* regulatory activity, with that of the C allele being significantly higher than that of the T allele (35). This is likely because the T allele have just one Sp1 binding instead of 2 in the tata box gene regulatory region (35).

Our results show that homozygous C/C carriers, with higher expression of *HMOX2* (35), have higher submaximal exercise and resting HVR than T allele carriers (Figure 1B). The distribution of allelic frequencies in our sample is consistent with the expected data from the 1000 Genomes database in Europeans. Exercise-induced HVR is presented as the best independent predictor of the occurrence of SHAI (severe AMS, HACE, HAPE) with a defined threshold when exercise-induced HVR is low <0.78 L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>. In our study, C/C carriers reach this value at rest and submaximal exercise does not affect the response ( $p = 0.806$ ). Further studies would be interesting on rs4786504\_ *HMOX2* in C/C carriers with higher intensity exercise during hypoxia to increase the exercise HVR above the baseline value of 0.78 L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>. We also showed that C/C carriers are at lower risk of SHAI than T allele carriers (Chi-square = 9.16; OR = 5.2 [1.69; 16.03]). Our results are in line with studies showing blunted HVR in knock-out animals *HMOX2*<sup>-/-</sup> (19), and increased resting ventilation on chronically adapted Tibetan population (31, 34, 45). We now add scientific information on the genetic influence of *HMOX2* on the response to acute hypoxia, complementing the study by Yang et al. (35) on adaptation to chronic hypoxia in the Tibetan population, which highlighted the role of rs4786504\_ *HMOX2* on heme metabolism. Our results showed no significant difference in Hb levels in the two rs4786504\_ *HMOX2* carrier groups. In male Tibetans, carriers of the C allele have lower Hb levels than T/T carriers (~18 vs. 21 g/dL) (35). In female with lower Hb levels (~16–17 g/dL), there is no difference. These levels (male and female) are all higher than ours, due to chronic exposure to hypoxia with erythropoietin (EPO) secretion. The possible physiological mechanism for lowered Hb levels in male would be based on the activity of HO-2 to degrade heme to biliverdin, CO and Fe<sup>2+</sup>, from a Hb threshold, in order to prevent chronic mountain sickness in populations adapted to

high altitude, with the involvement of cofactors (possibly Fe<sup>2+</sup> status for example). Through further studies, this possible Hb threshold could be defined around 20–21 g/dL, the threshold set for the diagnosis of Monge’s disease (46). Hb level is also dependent on tissue oxygen pressure. Subjects with a ventilatory response adapted to hypoxia will have a smaller decrease in tissue oxygen pressure, less EPO secretion, and a lower Hb level. Under chronic hypoxic stress, all carriers of the C/C genotype would therefore be protected from Monge’s disease.

The herein presented results are consistent with the role of HO-2 as an “O<sub>2</sub> sensor” in the human carotid bodies “chemosome” as the first step of hypoxic responses (17) and require confirmation in larger samples. This will also allow to take into account the inter-individual variability and to confirm our results, in particular on the resting HVR, illustrated by the Supplementary Figure 1A. Indeed, the resting HVR is higher than 4 L.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> for two C/C *HMOX2* carriers. Anticipatory mental stress may have contributed to elevating resting HVR, without impacting the ventilatory response to hypoxia during submaximal exercise (Supplementary Figure 1B) (47). In future studies, the molecular mechanisms responsible for the regulation of ventilation in relation to *HMOX2* and HO-2 activities could additionally be better understood. The functional link between this *HMOX2* polymorphism and individual susceptibility to SHAI needs also to be confirmed in large cohorts, before it can be considered as a predictive marker in a mountain consultation. On the other hand, our results are all the more interesting because new molecular technologies allow us to determine an individual’s polymorphism in a single step and in less than an hour, directly from a blood or saliva sample, and without DNA extraction (44, 48, 49). However, in our study, we cannot exclude that other *HMOX2* SNPs may be functional.

The functional polymorphism rs4680\_ *COMT* modulates the activity of catechol-O-methyl transferase (COMT), a protein whose enzymatic activity results in the degradation of catecholamines. At maximal exercise, the A/A (met/met) mutated genotype’ carriers presented lower enzyme activity, increased catecholamines levels and thus higher ANS activity than G/A (met/val) heterozygous or G/G (val/val) ancestral homozygous (39). In acute hypoxia, the ANS and the catecholaminergic system play a direct role in the increases of HR after detection of O<sub>2</sub> depletion by glomus cells, and also indirectly influence the ventilatory response (50, 51). Indeed, a progressive increase in sympatho-excitation in humans during exposure to high altitude has been found, and this increase has been shown to correlate with the increase in  $\dot{V}E$  (50). Our results show significant differences between physiological responses to the “hypoxic stress” during the resting phase according to the *COMT* genotypes. Mutated A/A homozygous genotype’ carriers have a higher resting HVR, higher measured oxygen saturation and lower calculated difference in oxygen saturation to hypoxia at rest, than the heterozygous G/A carriers. We also observed a trend toward a higher resting

TABLE 3 Contingency table showing the correlation between *HMOX2* genotypes and calculated parameters; HVR, hypoxic ventilatory response; HCR, hypoxic cardiac response; DSaO<sub>2</sub>, difference on saturation.

		N	<i>HMOX2</i>		Chi-square	<i>p</i>	OR [IC 95]
			T/T - C/T	C/C			
Exercise HVR	≥ 0.78 L.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup>	21	24%	76%	<b>9.16</b>	<b>0.002</b>	<b>5.2 [1.69; 16.03]</b>
	< 0.78 L.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup>	63	62%	38%			
Exercise HCR	≥ 0.84 min <sup>-1</sup> .% <sup>-1</sup>	56	52%	48%	0.02	0.8	1 [0.43; 2.66]
	< 0.84 min <sup>-1</sup> .% <sup>-1</sup>	28	54%	46%			
DSaO <sub>2</sub> at exercise	< 22 %	41	60%	40%	2.31	0.1	0.5 [0.21; 1.22]
	≥ 22 %	43	44%	56%			
Richalet's score	≤ 5.5	65	52 %	48 %	0	0.98	0.99 [0.36; 2.76]
	> 5.5	19	52 %	48 %			

In bold values for respective genotypes and their significant differences.

TABLE 4 Clinical and biological characteristics according to the Richalet's score; BMI, body mass index.

	Richalet's score		Total <i>n</i> = 84 (100%)	<i>p</i>
	≤ 5.5 <i>n</i> = 65 (77.4%)	> 5.5 <i>n</i> = 19 (22.6%)		
Male (%)	58 (89.2)	14 (73.7)	72 (85.7)	0.131
Age (years)	27.3 ± 6.6	27.2 ± 7.1	27.3 ± 6.7	0.949
Height (cm)	177 ± 8	176 ± 8	177 ± 8	0.542
Weight (kg)	73.6 ± 10.1	73.9 ± 11.6	73.6 ± 10.4	0.896
BMI	23.3 ± 2.5	23.8 ± 3.2	23.5 ± 2.7	0.494
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	<b>15 ± 1.1</b>	<b>14.4 ± 0.7</b>	<b>14.9 ± 1.1</b>	<b>0.007</b>
<b>Hematocrit (%)</b>	<b>43.3 ± 3.3</b>	<b>41.6 ± 2.5</b>	<b>42.9 ± 3.2</b>	<b>0.039</b>

MEAN ± SD. In bold values for respective Richalet's score and their significant differences.

cardiac hypoxic response ( $p = 0.156$ ), which needs to be confirmed with a larger sample size. Nevertheless, there is no significant difference related to *COMT* polymorphism during the two sub-maximal exercise phases (normoxic and hypoxic), and, even if there was a significant influence of *HMOX2* and *COMT* polymorphisms individually on resting HVR, and a trend on resting HCR, there was no significant effect of the polymorphism's combination on the calculated parameters HVR, HCR, and DSaO<sub>2</sub>. However, the lack of interaction between *HMOX2* and *COMT* polymorphisms on these responses during hypoxic exercise may be explained by the small sample size of each subgroup.

This study shows no association between the *HMOX2* polymorphism and Hb level in our sample of European sea-level residents. We next compared Hb levels according to detection score for subjects at high risk for SHAI. Tolerance to acute hypoxia appears logically linked to the level of Hb and hematocrit, because Hb is the oxygen carrier, while chronic adaptation require lower increases in Hb levels to prevent chronic mountain sickness (32, 52). Currently, many studies are exploring the relationship between Hb levels and the

occurrence of high altitude illnesses in populations living there (33). In acute hypoxia there is rather a focus on high Hb affinity and exercise tolerance (53, 54). In 2009, Richalet et al. present the results between hemoglobin (SaO<sub>2</sub>) association and ventilatory responses in sea-level residents. The subjects with good ventilatory response (HVR+) have higher SaO<sub>2</sub> levels and lower DSaO<sub>2</sub> at rest and during exercise in hypoxia compared with subjects with lower ventilatory response (HVR-). In our study, Hb and hematocrit levels were significantly higher in subjects with low risk of SHAI (i.e., score ≤ 5.5) (11, 37). This clinico-physiological score has been validated by a European consensus to detect subjects at high risk of SHAI (13), with a sensitivity of 87.3% and a specificity of 73.1% in subjects with no previous experience at high altitude (37). If our results on Hb and hematocrit levels are confirmed in larger cohorts, these two criteria, easily accessible during a clinical consultation with a questionnaire and a hypoxia stress test, could be considered in the validation of a clinical-physiological and biological score model. In populations living at sea-level, the good responders to hypoxia would be subjects with a good ventilatory response (HVR+), a lower DSaO<sub>2</sub> to hypoxia and higher Hb and

hematocrit levels. In comparison, in populations living at high altitude, chronic hypoxic stress exposes them to chronic mountain sickness (Monge's disease) characterized by high Hb levels, and its complications (46). Subjects adapted to high-altitude living would be those with a good ventilatory response, better SaO<sub>2</sub>, and a controlled increase in Hb and hematocrit (Tibetan populations have acquired these characteristics unlike Andean populations, for example) (34, 35).

In conclusion, this study confirms the relationship between *HMOX2* polymorphism and ventilatory responses to the acute hypoxic exercise test in sea-level European residents likely through variation of individual chemosensitivity. Although these results need to be confirmed in larger samples and in hypobaric rather than normobaric hypoxia, they underline the major role of HO-2 as an "O<sub>2</sub> sensor". A better understanding of the genetic factors involved in individual vulnerability to acute hypoxia may improve the prediction of SHAI.

## Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding authors.

## Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by CPP SUD MEDITERRANEE III. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

PF, CD, AM, NK, and MC conceived the experiment. PF, CD, M-CE, ON, VM, WB, BL, and A-PH-H conducted the experiment. PF, CD, FS, DG-M, and MC analyzed the results.

## References

1. Luks AM. Physiology in medicine: a physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. (2015) 118:509–19. doi: 10.1152/jappphysiol.00955.2014
2. Moore LG. Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol*. (2017) 123:1371–85. doi: 10.1152/jappphysiol.00321.2017
3. Gallagher S, Hackett P. High-altitude illness. *Emerg Med Clin North Am*. (2004) 22:329–55. doi: 10.1016/j.emc.2004.02.001
4. Bärtsch P, Swenson ER. Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*. (2013) 368:2294–302. doi: 10.1056/NEJMcp1214870
5. Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bartsch P. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate.

PE, CD, FS, ON, AM, NK, DG-M, and MC contributed to the article. All authors approved the submitted version.

## Funding

Funding was provided by the Service de Santé des Armées (French Military Health Service) and Direction générale de l'armement, projet BIOMEDEF MRH1-0725.

## Acknowledgments

The authors thank DCSSA and DFRI and the teams of the departments REF Aero, ENOP and U.AB of IRBA.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1000786/full#supplementary-material>

*Med Sci Sports Exerc*. (2002) 34:1886–91. doi: 10.1097/00005768-200212000-00005

6. Bartscher M, Flatz M, Faulhaber M. Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO<sub>2</sub> values during short-term exposure to hypoxia. *High Alt Med Biol*. (2004) 5:335–40. doi: 10.1089/1527029042002817

7. Richalet JP, Herry JP. *Médecine de l'alpinisme et des Sports de Montagne*. Paris: Elsevier Masson. (2006). p. 356.

8. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev*. (2017) 26:160096. doi: 10.1183/16000617.0096-2016

9. Moore LG, Armaza F, Villena M, Vargas E. Comparative aspects of high-altitude adaptation in human populations. *Adv Exp Med Biol.* (2000) 475:45–62. doi: 10.1007/0-306-46825-5\_6
10. Nespoulet H, Wuyam B, Tamisier R, Saunier C, Monneret D, Remy J, et al. Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep. *Eur Respir J.* (2012) 40:673–80. doi: 10.1183/09031936.00073111
11. Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitrine F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* (2012) 185:192–8. doi: 10.1164/rccm.201108-1396OC
12. Dempsey JA, Adams L, Ainsworth DM, Fregosi RF, Gallagher CG, Guz A, et al. Airway, lung, and respiratory muscle function during exercise. In: *Comprehensive Physiology.* Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd (2011). p. 448–514. doi: 10.1002/cphy.cp120111
13. Lhuissier FJ, Brumm M, Ramier D, Richalet JP. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* (2012) 112:566–70. doi: 10.1152/jappphysiol.00906.2011
14. Richalet JP, Pillard F, LE Moal D, Rivière D, Oriol P, Poussel M, et al. Validation of a score for the detection of subjects with high risk for severe high-altitude illness. *Med Sci Sports Exerc.* (2021) 53:1294–302. doi: 10.1249/MSS.0000000000002586
15. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. In: *Comprehensive Physiology.* Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd (2012). p. 141–219. doi: 10.1002/cphy.c100069
16. Williams SEJ, Wootton P, Mason HS, Bould J, Iles DE, Riccardi D, et al. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. *Science.* (2004) 306:2093–7. doi: 10.1126/science.1105010
17. Prabhakar N, Peng YJ, Nanduri J. Recent advances in understanding the physiology of hypoxic sensing by the carotid body. *F1000Research.* (2018) 7:1900. doi: 10.12688/f1000research.16247.1
18. Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* (1997) 37:517–54. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.517
19. Adachi T, Ishikawa K, Hida W, Matsumoto H, Masuda T, Date F, et al. Hypoxemia and blunted hypoxic ventilatory responses in mice lacking heme oxygenase-2. *Biochem Biophys Res Commun.* (2004) 320:514–22. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.05.195
20. Dehnert C, Weymann J, Montgomery HE, Woods D, Maggiorini M, Scherrer U, et al. No association between high-altitude tolerance and the ACE I/D gene polymorphism. *Med Sci Sports Exerc.* (2002) 34:1928–33. doi: 10.1097/00005768-200212000-00011
21. Smith EMD, Baillie JK, Thompson AAR, Irving JB, Porteous D, Webb DJ. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms do not influence pulmonary artery systolic pressure at altitude. *High Alt Med Biol.* (2006) 7:221–7. doi: 10.1089/ham.2006.7.221
22. Kalsn NS, Thompson J, Davies AJ, Stokes S, Earl MD, Whitehead A, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme genotype on acute mountain sickness and summit success in trekkers attempting the summit of Mt. Kilimanjaro (5,895 m). *Eur J Appl Physiol.* (2009) 105:373–9. doi: 10.1007/s00421-008-0913-5
23. Richalet JP, Gimenez-Roqueplo AP, Peyrard S, Vénisse A, Marelle L, Burnichon N, et al. A role for succinate dehydrogenase genes in low chemoresponsiveness to hypoxia? *Clin Auton Res.* (2009) 19:335. doi: 10.1007/s10286-009-0028-z
24. Bigham AW. Genetics of human origin and evolution: high-altitude adaptations. *Curr Opin Genet.* (2016) 41:8–13. doi: 10.1016/j.gde.2016.06.018
25. Simonson TS. Altitude adaptation: a glimpse through various lenses. *High Alt Med Biol.* (2015) 16:125–37. doi: 10.1089/ham.2015.0033
26. Xiang K, Ouzhuluobu null, Peng Y, Yang Z, Zhang X, Cui C, et al. Identification of a Tibetan-specific mutation in the hypoxic gene EGLN1 and its contribution to high-altitude adaptation. *Mol Biol Evol.* (2013) 30:1889–98. doi: 10.1093/molbev/mst090
27. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, Swierczek S, Tashi T, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet.* (2014) 46:951–6. doi: 10.1038/ng.3067
28. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science.* (2010) 329:72–5. doi: 10.1126/science.1189406
29. Peng Y, Yang Z, Zhang H, Cui C, Qi X, Luo X, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas. *Mol Biol Evol.* (2011) 28:1075–81. doi: 10.1093/molbev/msq290
30. Wuren T, Simonson TS, Qin G, Xing J, Huff CD, Witherspoon DJ, et al. Shared and unique signals of high-altitude adaptation in geographically distinct Tibetan populations. *PLoS ONE.* (2014) 9:e88252. doi: 10.1371/journal.pone.0088252
31. Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almsay LA, Decker MJ, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am J Phys Anthropol.* (1997) 104:427–47. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199712)104:4<427::AID-AJPA1>3.0.CO;2-P
32. Petousi N, Croft QPP, Cavalleri GL, Cheng HY, Formenti F, Ishida K, et al. Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* (2014) 116:893–904. doi: 10.1152/jappphysiol.0053.5.2013
33. Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol.* (1998) 106:385–400. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199807)106:3<385::AID-AJPA10>3.0.CO;2-X
34. Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2007) 104:8655–60. doi: 10.1073/pnas.0701985104
35. Yang D, Peng Y, Ouzhuluobu null, Bianbazhuoma null, Cui C, Bianba null, et al. HMOX2 functions as a modifier gene for high-altitude adaptation in Tibetans. *Hum Mutat.* (2016) 37:216–23. doi: 10.1002/humu.22935
36. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* (2012) 92:967–1003. doi: 10.1152/physrev.00030.2011
37. Tunbridge EM, Narajos M, Harrison CH, Beresford C, Cipriani A, Harrison PJ. Which dopamine polymorphisms are functional? Systematic review and meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1-5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. *Biol Psychiatry.* (2019) 86:608–20. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.05.014
38. Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskiy O, Makarov SS, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science.* (2006) 314:1930–3. doi: 10.1126/science.1131262
39. Ghimire LV, Kohli U, Li C, Sofowora GG, Muszkat M, Friedman EA, et al. Catecholamine pathway gene variation is associated with norepinephrine and epinephrine concentrations at rest and exercise. *Pharmacogenet Genom.* (2012) 22:254–60. doi: 10.1097/FPC.0b013e328350a274
40. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* (1989) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
41. Richalet JP, Lhuissier F, Jean D. Ventilatory response to hypoxia and tolerance to high altitude in women: influence of menstrual cycle, oral contraception, and menopause. *High Alt Med Biol.* (2020) 21:12–9. doi: 10.1089/ham.2019.0063
42. Georges T, Menu P, Le Blanc C, Ferreol S, Dauty M, Fouasson-Chailloux A. Contribution of hypoxic exercise testing to predict high-altitude pathology: a systematic review. *Life.* (2022) 12:377. doi: 10.3390/life12030377
43. Canouï-Poitrine F, Veerabudun K, Larmignat P, Letournel M, Bastuji-Garin S, Richalet JP. Risk prediction score for severe high altitude illness: a cohort study. *PLoS ONE.* (2014) 9:e100642. doi: 10.1371/journal.pone.0100642
44. Drogou C, Sauvet F, Erblang M, Detemmerman L, Derbois C, Erkel MC, et al. Genotyping on blood and buccal cells using loop-mediated isothermal amplification in healthy humans. *Biotechnol Rep Amst Neth.* (2020) 26:e00468. doi: 10.1016/j.btre.2020.e00468
45. Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol.* (2006) 7:193–208. doi: 10.1089/ham.2006.7.193
46. León-Vardele F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* (2005) 6:147–57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147
47. Burtcher J, Niedermeier M, Hüfner K, van den Burg E, Kopp M, Stoop R, et al. The interplay of hypoxic and mental stress: implications for anxiety and depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* (2022) 138:104718. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104718
48. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* (2000) 28:E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63

49. Chakraborty A. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid molecular diagnosis technique for detection of human pathogens. *Nitte Univ J Health Sci.* (2017) 7:42–7. doi: 10.1055/s-0040-1708723
50. Asano K, Mazzeo RS, McCullough RE, Wolfel EE, Reeves JT. Relation of sympathetic activation to ventilation in man at 4300 m altitude. *Aviat Space Environ Med.* (1997) 68:104–10.
51. Richalet JP. Physiological and clinical implications of adrenergic pathways at high altitude. *Adv Exp Med Biol.* (2016) 903:343–56. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9\_23
52. Beall CM, Goldstein MC. Hemoglobin concentration of pastoral nomads permanently resident at 4,850–5,450 meters in Tibet. *Am J Phys Anthropol.* (1987) 73:433–8. doi: 10.1002/ajpa.1330730404
53. Yalcin O, Cabrales P. Increased hemoglobin O<sub>2</sub> affinity protects during acute hypoxia. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* (2012) 303:H271–81. doi: 10.1152/ajpheart.00078.2012
54. Dominelli PB, Wiggins CC, Baker SE, Shepherd JRA, Roberts SK, Roy TK, et al. Influence of high affinity haemoglobin on the response to normoxic and hypoxic exercise. *J Physiol.* (2020) 598:1475–90. doi: 10.1113/JP279161

**Annexe III :**

Avis favorable du comité de protection des personnes Sud Méditerranée III en date du 07/11/2019.

# COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MEDITERRANEE III

Président: J-Y. LEFRANT Vice-Président: A-M. JOUBERT

Référence CPP à rappeler: <b>2019.10.03 bis _19.07.29.38738</b>	Nîmes, le: <b>07 novembre 2019</b>
Lors de sa séance du: <b>03 octobre 2019</b>	Présidée par Mme ou M: <b>J-Y. LEFRANT</b>

En présence des membres suivants: Mmes et MM:		Membres titulaires		Membres suppléants	
1 <sup>er</sup> Collège	Personnes qualifiées en recherche biomédicale	<input checked="" type="checkbox"/>	J-Y. LEFRANT S. DROUPY D. MOTTET	<input checked="" type="checkbox"/>	C. LECHICHE R. DE TAYRAC L. GONTHIER-MAURIN
	Compétents en biostatistique/épidémiologie	<input checked="" type="checkbox"/>	C. DEMATTEI	<input type="checkbox"/>	S. BASTIDE
	Médecins généralistes	<input checked="" type="checkbox"/>	P. SERAYET	<input checked="" type="checkbox"/>	C. GRAS-AYGON
	Pharmaciens hospitaliers	<input type="checkbox"/>	A. MOURGUES	<input checked="" type="checkbox"/>	G. LEGUELINEL
	Infirmiers	<input checked="" type="checkbox"/>	G. BAVILLE	<input type="checkbox"/>	A. GIRON
2 <sup>e</sup> Collège	Compétents en questions éthiques	<input checked="" type="checkbox"/>	C. BERHAULT	<input checked="" type="checkbox"/>	V. ANTOINE
	Psychologues	<input type="checkbox"/>	L. HERITIER	<input type="checkbox"/>	C. AYELA
	Travailleurs sociaux	<input type="checkbox"/>	P. BERTAUDON	<input type="checkbox"/>	
	Compétents en matière juridique	<input checked="" type="checkbox"/>	E. TOULOUSE-MULLER C. ROLLAND	<input type="checkbox"/>	M. GRIT
	Représentants d'associations agréées de malades et usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	A-M. JOUBERT Y. PRIoux	<input checked="" type="checkbox"/>	A. MENSUELLE-FERRARI
Personnes cooptées	Pédiatre	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
	Spécialiste pour défaut de consentement	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

Les membres suivants s'étant retirés: Mmes et MM:

Le comité de protection des personnes Sud Méditerranée III a examiné les informations relatives à un projet référencé localement sous le numéro ci-dessus, et identifié par le numéro ci-dessous, relatif à:		Recherche interventionnelle de type 1
	<input checked="" type="checkbox"/>	Recherche interventionnelle de type 2
	<input type="checkbox"/>	Recherche non interventionnelle de type 3
	<input type="checkbox"/>	Utilisation d'éléments et produits du corps humain
	<input type="checkbox"/>	Collection d'échantillons biologiques

Numéro d'enregistrement: EudraCT  ANSM  2019-A02069-48

Intitulé du projet: **"Sensibilité individuelle à l'hypoxie et polymorphismes génétiques"**

Promoteur: **DIRECTION CENTRALE DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES**

Investigateur principal ou coordonnateur: **DR. FABRIES**

Lieu de recherche (si soumis à autorisation):

Au titre d'une demande d'avis concernant:	<input checked="" type="checkbox"/>	Projet initial	Dans le cadre de:	<input type="checkbox"/>	Première soumission
	<input type="checkbox"/>	Modification substantielle N° <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px; height: 15px;"></span>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nouvelle soumission d'un projet modifié en réponse aux observations du comité

Date de réception du projet visé: **29 juillet 2019**

	Le comité, ayant examiné ou réexaminé le projet soumis, exprime en séance plénière l'avis ci-contre:	<input checked="" type="checkbox"/>	Favorable
<input checked="" type="checkbox"/>	Le projet ayant fait l'objet de réserves mineures lors de la délibération initiale, et celles-ci ayant été prises en compte, le comité exprime ce jour l'avis ci-contre:	<input type="checkbox"/>	Défavorable
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Différé
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	P2P (sans 2 <sup>ème</sup> passage)
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	2P (2 <sup>ème</sup> passage)
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Eclaircissements des réponses apportées

Date de prise d'effet du présent avis: **07 novembre 2019**

Le président:  Le vice-président:  Le président de séance:

# COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MEDITERRANEE III

Président: J-Y. LEFRANT Vice-Président: A-M. JOUBERT

Référence CPP à rappeler: 2019.10.03 bis \_ 19.07.29.38738

Le présent avis concerne spécifiquement les documents suivants:		Version n° :	En date du:
X	Courrier de demande		26 juillet 2019
X	Formulaire de demande		25 juillet 2019
X	Attestation d'assurance		26 juillet 2019
X	Document Additionnel		25 juillet 2019
X	Protocole	1.1	18 octobre 2019
X	Résumé protocole	1.1	18 octobre 2019
X	Note d'information et consentement destiné au participant	1.1	18 octobre 2019
X	Liste investigateur	1.0	18 juillet 2019
X	CV du ou des investigateurs		
X	Justification de l'adéquation des moyens		22 juillet 2019
X	Récépissé déclaration conformité à une méthodologie de référence (MR1)		03 janvier 2017
X	Tableau comparatif des réponses aux commentaires		

## REMARQUES

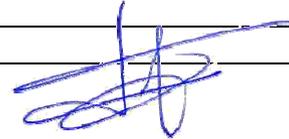
(1) Le comité prend en considération pour sa décision les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment l'information des participants avant et pendant la durée de la recherche y compris l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites, les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, ainsi que la qualification du ou des investigateurs.

(2) Quel que soit l'avis du Comité, il ne dégage pas le promoteur de sa responsabilité.

(3) Conformément à la réglementation, tout avis est transmis à l'autorité compétente et, en cas d'avis défavorable, aux autres comités.

(4) En cas d'avis différé, le promoteur est invité à transmettre au comité dans les meilleurs délais les informations complémentaires demandées et/ou le projet modifié répondant aux réserves exprimées. Il peut demander, ainsi que l'investigateur principal, à être entendu par le comité.

## MOTIVATION DE L'AVIS DU COMITE



**Annexe IV :**

Avis favorable comité de protection des personnes Île-de-France VIII en date du 03/08/2022.

## Avis du Comité de protection des personnes Ile de France VIII sur Demande Initiale

### Informations CPP

**Nom du CPP** : Comité de protection des personnes Ile de France VIII

**Adresse** : Hôpital Ambroise Paré - 9, avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT  
France

**Courriel** : cppidf8@orange.fr

**Numéro de téléphone** : 0149095814

### Informations promoteur

**Organisme** : Direction Centrale du Service de Santé des Armées

**Nom et prénom** : ROUANET DE BERCHOUX Philippe

### Investigateur

**Investigateur** : Pierre FABRIES

### Information mandataire

**Organisme** : Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation

**Nom et prénom** : VERRET Catherine

### Informations dossier

**Numéro SI** : 22.01068.000028

**Numéro national** : 2022-A00464-39

**Référence interne** : 2021PBMD09

**Règlementation** : Loi Jardé

**Qualification** : Catégorie 2

**Produit ou acte** : Hors produits de santé (produits non mentionnés à l'article L.5311-11 du code de la santé publique)

**Titre** : Effet d'une restriction aigüe de sommeil sur les réponses à l'hypoxie (HypSom).

Ce dossier a été étudié en séance le **10/05/2022** et mandat a été donné au président du CPP d'émettre l'avis à réception des réponses du déposant aux dernières demandes. Au vu des réponses obtenues, l'avis suivant a donc été émis le 03/08/2022 :

### Avis favorable

*Cet avis est valable deux ans. Si vous n'avez pas été en mesure d'inclure des participants dans ce délai, vous pouvez demander au CPP une prorogation de cet avis avant la fin de validité de ce dernier (voir en ce sens l'article R.1123-26 du code de la santé publique).*

C'est la date de la notification de l'avis sur le SI qui fait foi.



Franck LE MERCIER

Président du C.P.P. Ile de France VIII.

### Personnes ayant délibéré

Collège	Catégorie	Nom et prénom
Collège I	Qualification RIPH - Autre	LEBLOND-FRANCILLARD Marie
Collège I	Qualification RIPH - Autre	BERDOUGO Jessica
Collège I	Qualification RIPH - Biostatistique ou épidémiologie	MUSSETTA Bertrand
Collège I	Auxiliaire médical	EVENOU Didier
Collège I	Pharmacien hospitalier	LE MERCIER Franck
Collège I	Qualification RIPH - Biostatistique ou épidémiologie	BOISGONTIER Jennifer
Collège I	Qualification RIPH - Autre	CHIRON Catherine
Collège II	Compétence juridique	BOULANGER Alain
Collège II	Compétence en sciences humaines et sociales ou action sociale	AGAR Nathalie
Collège II	Représentant d'association agréée	LECLERC Violette
Collège II	Représentant d'association agréée	RADET Jean-Louis
Collège II	Compétence éthique	MARTINS Bernadette

### Documents analysés par le CPP

Catégorisation	Intitulé	Date de dépôt
ADD - Doc additionnel	2022-A00464-39_ Additionnel_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
ASS - Assurance	2022-A00464-39_Assurance_V1.1_20220407_HypSom.pdf	07/04/2022
COU - Courrier	2022-A00464-39_ CourrierAEC_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
CRF - CRF	2022-A00464-39_CRF_ Etude_préparatoire_hypoxie_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
CRF - CRF	2022-A00464-39_ CRF_Bras_A_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
CVI - CV investigateurs	2022-A00464-39_CVI_V1.0_20220301_HypSom.pdf	07/04/2022
CVI - CV investigateurs	2022-A00464-39_Liste_CV_V1.1_20220726_HypSom.pdf	26/07/2022
DEM - Demande autorisation	2022-A00464-39_Demande_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
DOC - Autres documents	2022-A00464-39_ Liste_documents_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022

DOC - Autres documents	2022-A00464-39_ <i>Tableau_comparatif_V1.0_20220726_HypSom.pdf</i>	26/07/2022
DON - Données : preuve de conformité du traitement des données	2022-A00464-39_Données_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
INF - Doc Information	2022-A00464-39_ <i>NIFC_Etude_préparatoire_V1.0_20220315_HypSom.pdf</i>	15/03/2022
INF - Doc Information	2022-A00464-39_NIFC_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
INF - Doc Information	2022-A00464-39_ <i>NIFC_Etude_préparatoire_V1.1_20220726_HypSom.pdf</i>	26/07/2022
INF - Doc Information	2022-A00464-39_NIFC_V1.1_20220726_HypSom.pdf	26/07/2022
JUS - Justification lieux de recherche	2022-A00464-39_ <i>Equipement_V1.0_20220315_HypSom.pdf</i>	15/03/2022
LET - Lettre	2022-A00464-39_Lettre de saisine_ <i>V1.0_20220315_HypSom.pdf</i>	15/03/2022
PRO - Protocole	2022-A00464-39_Protocole_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
PRO - Protocole	2022-A00464-39_Protocole_V1.1_20220726_HypSom.pdf	26/07/2022
PUB - Publicité/affiches	2022-A00464-39_Recrutement_ <i>V1.0_20220315_HypSom.pdf</i>	15/03/2022
QUE - Echelles/questionnaires	2022-A00464-39_ <i>Questionnaires_V1.0_20220315_HypSom.pdf</i>	15/03/2022
REP - Courrier de réponse	2022-A00464-39_ <i>Courrier_Réponse_V1.0_20220407_HypSom.pdf</i>	07/04/2022
REP - Courrier de réponse	2022-A00464-39_ <i>Courrier_réponse_CPP_V1.0_20220726_HypSom.pdf</i>	26/07/2022
RES - Résumé	2022-A00464-39_Résumé_V1.0_20220315_HypSom.pdf	15/03/2022
RES - Résumé	2022-A00464-39_Résumé_V1.1_20220726_HypSom.pdf	26/07/2022