

MARIE-EVE PARADIS

**LIENS ENTRE LES DÉSATURATIONS NOCTURNES EN OXYGÈNE ARTÉRIEL, LES
PARAMÈTRES RESPIRATOIRES ET LA SURVENUE DU MAL AIGU DES MONTAGNES**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en Pharmacie
pour l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DE PHARMACIE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2012

It's not the mountain that we conquer, but ourselves.

- Sir Edmund Hilary

RÉSUMÉ

Le mal aigu des montagnes (MAM) est une pathologie encore partiellement inconnue dont les conséquences sont potentiellement mortelles et qui affecte les gens se rendant en haute altitude. Nous avons cherché un lien, chez des sujets se rendant en altitude, entre les capacités et volumes pulmonaires, la saturation artérielle nocturne en oxygène, la fréquence cardiaque nocturne et le développement du MAM. Des spirométries et pléthysmographies ont été réalisées au niveau de la mer et des oxymétries nocturnes ont été effectuées en altitude. Les résultats révèlent qu'il n'y a aucun lien clair entre la survenue du MAM, les capacités et volumes pulmonaires et la saturation artérielle nocturne en oxygène. Les épisodes de désaturations périodiques entraînent des augmentations spontanées de la fréquence cardiaque qui perdurent durant la nuit. Un patron désorganisé de désaturations nocturnes est présent chez les sujets affectés. Une sur-activation du système nerveux sympathique serait associée au développement des symptômes du MAM.

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier mon directeur de maîtrise, le Dr. Pascal Daleau, pour m'avoir témoigné une si grande confiance dès le début, m'avoir transmis un peu de sa grande passion (ce qui n'est pas peu dire!) au cours de nos longues discussions sur la montagne et pour m'avoir initié avec tant de dévouement au monde de la recherche. Merci aussi énormément pour m'avoir supporté dans mon projet de baccalauréat en pharmacie qui aura demandé beaucoup d'ajustements logistiques et administratifs.

Je veux aussi remercier mon co-directeur, le Dr. Frédéric Sériès, pour son expertise, ses bons conseils et sa grande disponibilité malgré un horaire chargé. Merci également pour l'accueil chaleureux lors de chacune de nos rencontres. Je veux remercier l'équipe du laboratoire du sommeil de l'IUCPQ pour m'avoir accueillie avec autant de gentillesse.

Merci à Dany Patoine, pour toutes les fois où je suis entrée dans ton bureau en disant : «J'ai une question pour toi...». Ton aide a été grandement appréciée. Surtout pour les questions non-scientifiques. Merci énormément.

Merci à Valérie pour toutes les discussions de coin de corridor qui ont fait tant de bien. Merci au CPK : Marjorie, Evelyne et Isabelle pour tous les conseils, scolaires ou non. Je vous adore toutes les trois.

Merci à mes parents de m'appuyer et de s'enthousiasmer devant mes projets. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi. Maman, merci mille fois pour être là autant dans les meilleures journées que dans les journées «saumon». Merci à mon amoureux Francis pour faire ressortir ce qu'il y a de mieux en moi. Tu es mon pilier. Tu sais autant m'écouter que me faire rire et me changer les idées. Nous avons tellement de beaux projets devant nous. Je t'aime.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	V
REMERCIEMENTS	VII
TABLE DES MATIÈRES	IX
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XV
CHAPITRE I – INTRODUCTION	17
1.0 : Généralités.....	19
1.1 : L’environnement de haute altitude	20
1.2 : Acclimatation à la haute altitude	21
1.2.1 : L’acclimatation pulmonaire	22
1.2.2 : Les paramètres sanguins.....	23
1.2.3 : L’acclimatation cardiovasculaire.....	25
1.2.4 : L’acclimatation cérébrale.....	26
1.2.5 Le système nerveux autonome	27
1.3 : Le mal aigu des montagnes	28
1.3.1 : Les symptômes du MAM.....	29
1.3.2 : Complications du mal des montagnes (OPHA et OCHA)	30
1.3.3 : Pathophysiologie du mal aigu des montagnes	32
1.3.4 : Facteurs de risque du MAM.....	35
1.4 : Le sommeil et l’altitude	36
1.4.1 : Le sommeil	36
1.4.2 : Le sommeil en altitude.....	38
1.5 : La respiration de Cheyne-Stokes.....	41
1.5.1 : L’Impact de la respiration de Cheyne-Stokes.....	44
1.6 : Le traitement du mal aigu des montagnes.....	46
1.7 : Les volumes pulmonaires	48
1.8 : Problématique et Hypothèses.....	49
CHAPITRE II – MÉTHODOLOGIE	53
2.1 : L’expérimentation principale	57
2.1.1 : Les oxymétrie nocturnes.....	59
2.1.2 : Analyse de l’oxymétrie nocturne	61
2.2 : Classification de différents types de saturation périodique	64
2.3 : Précisions.....	67
2.4 : Analyses statistiques	68
CHAPITRE III – RÉSULTATS	71
3.0 : Sujets et développement du mal aigu des montagnes	73
3.1 : Volumes pulmonaires.....	73
3.2 : Proportion des types de saturation périodique rencontrés	75
3.3 : Une nuit à 3440m d’altitude	76
3.3.1 : Résultats d’oxymétries nocturnes à 3440m.....	76

3.3.2 Saturation artérielle en oxygène à 3440m.....	78
3.3.3 : Saturation artérielle face à une instabilité à 3440m.....	78
3.3.4 : Périodicité des désaturations périodiques à 3440m	79
3.3.5 Fréquence cardiaque nocturne à 3440m	79
3.3.6 : Fréquence cardiaque face à une instabilité à 3440m	80
3.3.7 Résumé des résultats à 3440m	85
3.4 : Une nuit à 4530m	86
3.4.1 : Résultats d'oxymétrie nocturne à 4530m.....	86
3.4.2 Saturation artérielle à 4530m	86
3.4.3 : Saturation artérielle face à une instabilité à 4530m.....	87
3.4.4 : Périodicité des désaturations périodiques à 4530m	87
3.4.5 Fréquence cardiaque à 4530m	87
3.4.6 : Fréquence cardiaque face à une instabilité à 4530m	88
3.4.7 Résumé des résultats à 4530m	91
3.5 Les femmes et l'altitude	91
3.6 : Analyse multivariée	93
CHAPITRE IV – DISCUSSION	95
4.0 : Résultats principaux	97
4.1 : Interprétation des résultats: volumes pulmonaires.....	98
4.2 : Les désaturations périodiques (respiration de Cheyne-Stokes)	99
4.3 : Les variations de fréquences cardiaques	100
4.4 : Limitations de l'étude.....	102
CHAPITRE V – CONCLUSION.....	105
5.0 : Conclusion	107
BIBLIOGRAPHIE	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Effet du pH sanguin et du 2-3 DPG sur la courbe de dissociation de l'oxygène pour l'hémoglobine..	25
Figure 2 : Variation de l'adrénaline et de la noradrénaline en fonction du temps suite à l'exposition à une altitude de 4300m..	28
Figure 3 : Rétention de liquide en altitude..	34
Figure 4 : Modification des stades de sommeil en altitude..	40
Figure 5 : Respiration de Cheyne-Stokes chez un sujet à 5360m.	43
Figure 6 : L'effet de l'augmentation de l'altitude sur les micro-réveils.....	45
Figure 7 : L'effet de la prise d'acétazolamide sur les stades de sommeil à l'altitude de 5360m comparativement à sans acétazolamide.	47
Figure 8 : Les volumes pulmonaires.	48
Figure 9 : Test de spirométrie effectué à l'IUCPQ.	57
Figure 10 : Trajet de l'expédition de Lukla au Camp de base du Mont Everest.	58
Figure 11 : Trajet et altitudes atteintes par les participants.	59
Figure 12 : Oxymètre PalmSat 2500 de Nonin avec capteur digital et frontal.	60
Figure 13 : Données types recueillies durant les oxymétries nocturnes.....	62
Figure 14 : Périodicité de la respiration périodique	64
Figure 15 : Échelle établie dans la présente étude pour la caractérisation de la désaturation périodique.	66
Figure 16 : Réaction typique de la SaO ₂ lors d'une salve de désaturations périodiques chez un homme sans MAM à 3440m.....	78
Figure 17 : Valeurs de fréquence cardiaque nocturnes chez les hommes contrôles et MAM-s à 3440m.....	80

Figure 18 : Exemple typique de réaction en pic de la fréquence cardiaque à une saturation périodique.....	82
Figure 19 : Instabilité de la fréquence cardiaque durant une période d'instabilité de la SaO ₂	83
Figure 20 : Respiration périodique durant le sommeil à 5050m.....	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs de différents paramètres atmosphériques en fonction de l'altitude...21	21
Tableau 2 : Échelle de Lac Louise.....30	30
Tableau 3 : Changements physiologiques durant les stades de sommeil.....38	38
Tableau 4 : Caractéristiques des sujets de l'étude.55	55
Tableau 5 : Caractéristiques des sujets contrôles et MAM-s.73	73
Tableau 6 : Volumes et capacités pulmonaires au niveau de la mer.74	74
Tableau 7 : Proportion des types de désaturation périodique observés durant la nuit à 3440m75	75
Tableau 8 : Proportion des types de désaturation périodique analysés durant la nuit à 3440m75	75
Tableau 9 : Proportion des types de désaturation périodique observés durant la nuit à 4530m75	75
Tableau 10 : Proportion des types de désaturation périodique analysés durant la nuit à 4530m.76	76
Tableau 11 : Résultats d'oxymétrie nocturne à 3440m, sujets contrôles (hommes et femmes) versus MAM-s.77	77
Tableau 12 : Valeurs de SaO ₂ en réaction aux périodes d'instabilités à 3440m.79	79
Tableau 13 : Valeurs de fréquence cardiaque en réaction aux instabilités à 3440m.....81	81
Tableau 14 : Changement ponctuel de la fréquence cardiaque en lien avec le début d'une période d'instabilité à 3440m.....81	81
Tableau 15 : Changements ponctuels de la fréquence cardiaque en lien avec la fin d'une période d'instabilité à 3440m.....82	82
Tableau 16 : Résultats d'oxymétrie à 3440m.84	84
Tableau 17 : SaO ₂ en réaction aux périodes d'instabilités chez les MAM-s à 4530m.....87	87

Tableau 18 : Fréquence cardiaque face à une période d'instabilité à 4530m.	88
Tableau 19 : Changement ponctuel de la fréquence cardiaque en lien avec le début d'une période d'instabilité à 4530m.....	88
Tableau 20 : Changement ponctuel de la fréquence cardiaque en lien avec la fin d'une période d'instabilité à 4530m.....	89
Tableau 21 : Résultats des oxymétries nocturnes à 4530m.....	90
Tableau 22 : Analyse multivariée à 3440m.....	93
Tableau 23 : Analyse multivariée à 4530m.....	93

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2,3-DPG : 2,3-diphosphoglycérate

BHE : barrière hémato-encéphalique

Bpm : battements par minute

CI : capacité inspiratoire

CO₂ : dioxyde de carbone

CPT : capacité pulmonaire totale

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

CV : capacité vitale

DLCO : capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone

EPO : érythropoïétine

FC : fréquence cardiaque

Hb : hémoglobine

IMC : indice de masse corporel (en kg/m²)

mmHg : millimètre de mercure

MAM : mal aigu des montagnes

NO : oxyde nitrique

O₂ : dioxygène

OCHA : œdème cérébral de haute altitude

OPHA : œdème pulmonaire de haute altitude

PCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone

PO₂ : pression artérielle en dioxygène

RCS : respiration de Cheyne-Stokes

REM : *rapid eye movement*

RVH : réponse ventilatoire à l'hypoxie

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène

SNS : système nerveux sympathique

VC : volume courant

VES : volume d'éjection systolique

VR : volume résiduel

VRE : volume de réserve expiratoire

VRI : volume de réserve inspiratoire

CHAPITRE I
—
INTRODUCTION

1.0 : Généralités

L'ère d'ouverture sur le monde dans laquelle nous vivons a apporté d'immenses changements à nos comportements. Il est désormais plus facile d'obtenir de l'information à propos d'un pays éloigné et de planifier un voyage dans une région isolée du globe. Des endroits comme l'Asie ou l'Amérique du Sud semblent soudain plus près de nous. Ainsi, les personnes vivant au 20^e et au 21^e siècle voyagent plus que toute autre génération. Les environnements hostiles sont plus facilement accessibles et leur découverte ne nécessite plus obligatoirement l'aide de guides spécialisés. Les précieux conseils et l'expertise de guides aguerris se retrouvent maintenant trop souvent au placard. Des environnements qui présentent certains dangers potentiellement fatals, comme la haute altitude, sont de plus en plus fréquentés par des personnes qui ne sont pas des experts et qui ne sont pas au fait des conséquences qui peuvent survenir dans de tels environnements.

Lorsque l'on parle de haute altitude, la première image qui nous vient à l'esprit est probablement la suivante: de hauts pics enneigés et isolés demandant des semaines de marche pour atteindre les lieux. Hors, il en est tout autre chose. Selon la définition officielle, la haute altitude débute à l'altitude de 2000 mètres. Ainsi, des villes comme Mexico au Mexique (2250m) et La Paz en Bolivie (3660m), où l'on peut séjourner autant pour des raisons de travail que d'agrément, sont dites de haute altitude. D'autres endroits visités davantage par des touristes tels la cité ancienne de Machu Pichu au Pérou (2450m) et la ville de Lhassa au Tibet (3490m), de même que les stations de sports d'hiver comme Aspen au Colorado (2422m) présentent toutes des caractéristiques de haute altitude. En tout, les régions montagneuses occupent 27% de la surface de la Terre. Il n'est donc pas surprenant de constater que chaque année, environ 100 millions de personnes se rendent en altitude pour le travail ou les loisirs¹. Ce nombre dépasse donc largement les 20 000 personnes par année qui tentent de gravir le Kilimandjaro² ou les quelques 500 qui s'attaquent à l'Everest annuellement³.

1.1 : L'environnement de haute altitude

La haute altitude présente un environnement hors du commun qui en fait un terrain de jeu et un laboratoire unique. La caractéristique si particulière du milieu vient du fait que la pression atmosphérique diminue proportionnellement avec la montée en altitude. En diminuant, la pression atmosphérique permet aux molécules d'oxygène présent dans l'air de s'expandre et d'être moins dense. Il est faux de dire que l'oxygène se raréfie en haute altitude puisque l'air contient toujours le même pourcentage d'oxygène, soit 20,95%. La pression atmosphérique au niveau de la mer est en moyenne de 760 mmHg et la pression partielle de l'oxygène (PO_2) de 159,2 mmHg. Par contre, au point culminant de la Terre, soit le sommet de l'Everest, la pression atmosphérique n'est plus en moyenne que de 231,0 mmHg et ainsi la PO_2 est de 49,5 mmHg. Ces conditions donnent l'impression que l'air ne contient plus que 6,51% d'oxygène, alors qu'il en contient toujours la même proportion qu'au niveau de la mer. C'est donc le phénomène d'hypoxie hypobare (une pression atmosphérique inférieure à la normale; à ne pas confondre avec l'hypoxie normobare, soit une pression atmosphérique de 760 mmHg), qui rend la haute altitude si intéressante et qui entraîne les changements physiologiques qui seront discutés plus loin.

D'autres paramètres changent aussi avec l'augmentation de l'altitude. La température de l'air diminue à raison de 1° Celsius par 150m de dénivellation. L'indice hygrométrique, soit le pourcentage d'humidité dans l'air, diminue aussi, et ce, d'une façon plus rapide que l'abaissement de la pression atmosphérique⁴. Ce facteur est important à considérer puisqu'altitude rime souvent avec activité physique intense et perte d'eau importante.

La latitude à laquelle se trouve une montagne influence les valeurs de pression atmosphérique. La troposphère, qui est la partie de l'atmosphère terrestre contenant l'air que nous respirons, est plus mince aux pôles qu'à l'équateur (environ 8 km vs 15 km). La diminution de pression atmosphérique peut être accrue à une altitude donnée si l'on compare une montagne située près des pôles (par exemple le Denali situé en Alaska au nord du 63^e parallèle) à une montagne comme l'Everest qui se trouve au 27^e parallèle.

Concrètement, le sommet du Denali situé à 6193 mètres d'altitude, propose les mêmes caractéristiques en terme d'hypoxie qu'à 7010 mètres sur les pentes de l'Everest⁵.

Le tableau suivant dresse un portrait des paramètres selon diverses altitudes, du niveau de la mer jusqu'au point le plus haut de la terre à 8848m.

Altitude (mètres)	Pression Atmosphérique (mmHg)	Pression d'O ₂ (mmHg)	% d'O ₂ équivalent	Température (°C)
0	760	159,2	20,95	15
1000	674,1	141,2	18,6	8,5
2000	596,3	124,9	16,4	2
3000	526	110,2	14,5	-4,5
3500	493,4	103,4	13,6	-7,7
4000	462,5	96,9	12,7	-11
4600	427,5	89,6	11,8	-14,9
5000	405,4	84,9	11,2	-17,5
5600	374	78,4	10,3	-21,4
6000	354,2	74,2	9,76	-24
6600	326	68,3	8,99	-27,9
7000	308,3	64,6	8,5	-30,5
7600	283,2	59,3	7,81	-34,3
8000	267,4	56	7,37	-36,9
8600	245,1	51,3	6,76	-40,8
8848	236,3	49,5	6,51	-42,4

Tableau 1 : Valeurs de différents paramètres atmosphériques en fonction de l'altitude.
Adapté de : *Médecine de l'alpinisme et des sports de montagne*⁴, p. 8.

1.2 : Acclimatation à la haute altitude

Lorsque confronté à la haute altitude, le corps humain subit un stress. L'environnement hypoxique se traduit par une hypoxémie, soit une diminution de la quantité d'oxygène dans le sang. La demande énergétique ne diminuant pas, le corps doit compenser pour permettre aux divers organes de s'approvisionner de la même quantité d'oxygène qu'au niveau de la mer pour maintenir les fonctions. Il se produit ainsi des adaptations au niveau

de chaque cellule du corps, qui doit s'adapter à l'hypoxie, et des adaptations systémiques. Il est à noter que les processus d'acclimatation qui seront expliqués sont des processus aigus et que les modifications physiologiques présentes sont passagères et s'estompent pour revenir aux valeurs du niveau de la mer après quelques jours ou quelques semaines en altitude; ou disparaissent lors de la descente à des altitudes plus basses.

1.2.1 : L'acclimatation pulmonaire

L'acclimatation la plus marquée est sans aucun doute au niveau de la ventilation pulmonaire. Les chémorécepteurs sont des récepteurs qui régissent la composition chimique du sang. Les chémorécepteurs périphériques, situés près des corps carotidiens et de la crosse aortique, détectent une diminution de la pression artérielle en oxygène (PO_2) et une augmentation de la pression artérielle en CO_2 (PCO_2)⁶. Ils envoient des influx nerveux au centre respiratoire du tronc cérébral, déclenchant une hyperventilation réflexe quelques minutes seulement après l'arrivée en altitude. La ventilation est augmentée en fréquence et en amplitude. Elle facilite une augmentation de la PO_2 et entraîne par le fait même une hypocapnie, soit une diminution de la PCO_2 . La sensibilité des chémorécepteurs détermine l'intensité de la réponse ventilatoire à l'hypoxie, qui varie d'une personne à l'autre, éventuellement selon des prédispositions génétiques. Certains tests au niveau de la mer existent pour prédire l'intensité de la réponse ventilatoire, mais les résultats ne sont pas suffisants pour prédire si une personne s'acclimatera bien ou non à l'altitude⁷. L'hyperventilation réflexe entraîne toutefois une alcalose respiratoire, soit une augmentation du pH sanguin. L'alcalose respiratoire est rapidement compensée par une réabsorption accrue d'ions H^+ au niveau du rein et une élimination augmentée d'ions bicarbonates. La diurèse est également augmentée en altitude.

Il est aussi à noter que l'environnement hypoxique entraîne une vasoconstriction pulmonaire au repos qui s'accroît à l'exercice. Cette hypertension pulmonaire qui en

résulte est causée par une augmentation des résistances vasculaires des artérioles pulmonaires. Il s'agit en fait d'une réponse à l'hypoxie tenant son origine de la vie intra-utérine. Les canaux potassiques sensibles à l'O₂ sont inhibés en état d'hypoxie, entraînant une dépolarisation des cellules musculaires lisses des artérioles pulmonaires et activant des canaux calciques voltage-sensible. Il en résulte un relâchement de calcium et une vasoconstriction^{8;9}.

1.2.2 : Les paramètres sanguins

Dès l'arrivée en altitude, il se peut que l'hématocrite augmente légèrement dû à une hémococoncentration (activité physique soutenue, hypo hydratation et facteur hygrométrique bas, etc.) et non à une véritable polyglobulie. Le volume plasmatique diminue de même que le volume interstitiel. Après quelques minutes seulement, la concentration de la protéine HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*, un facteur de transcription exprimé en réponse aux changements de l'apport en oxygène) augmente en réponse à l'hypoxie et stimule la production d'érythropoïétine (EPO) par le rein et le foie¹⁰. Le sommet de la production d'EPO est atteint 24 à 48h suivant l'exposition à l'altitude puis diminue pour retrouver sa valeur initiale environ trois semaines après l'exposition¹¹. On voit l'apparition d'érythroblastes 4 à 5 jours suivant l'exposition initiale à l'altitude. Le retour à la normoxie entraîne une inhibition de la libération d'EPO.

C'est l'hémoglobine, une protéine constituée de quatre molécules de globine et d'hème, qui lie et transporte le dioxygène pour approvisionner tous les tissus. L'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine varie selon la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Figure 1). Plus la pression partielle d'oxygène diminue, moins l'hémoglobine démontre d'affinité pour l'oxygène. En d'autres mots, plus on monte en altitude, plus il est difficile pour l'hémoglobine de lier l'oxygène. Toutefois, des mécanismes se mettent en branle afin de compenser cette diminution d'affinité entre l'hémoglobine et l'oxygène et

continuer un approvisionnement adéquat des tissus. Le pH est reconnu pour avoir une incidence sur le lien hémoglobine-oxygène. Une des propriétés de l'hémoglobine est que son affinité pour l'oxygène est réduite en situation d'acidose. C'est l'effet Bohr¹². L'hyperventilation réflexe débutant quelques minutes après l'arrivée en haute altitude contribue donc, en créant une alcalose respiratoire, à augmenter l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène¹³. Toutefois, chez un sujet sain, cette alcalose respiratoire tend à être corrigée rapidement via une excrétion augmentée des ions bicarbonates dans les tubules collecteurs du rein. Toutefois, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en haute altitude est modifiée principalement grâce à l'augmentation de production de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG), qui déplace la courbe vers la droite pour diminuer l'affinité Hb-O₂, ce qui permet une libération accrue d'oxygène dans les tissus. L'augmentation de production de 2,3-DPG serait stimulée par l'alcalose sanguine et une diminution de la saturation artérielle d'O₂^{14;15}.

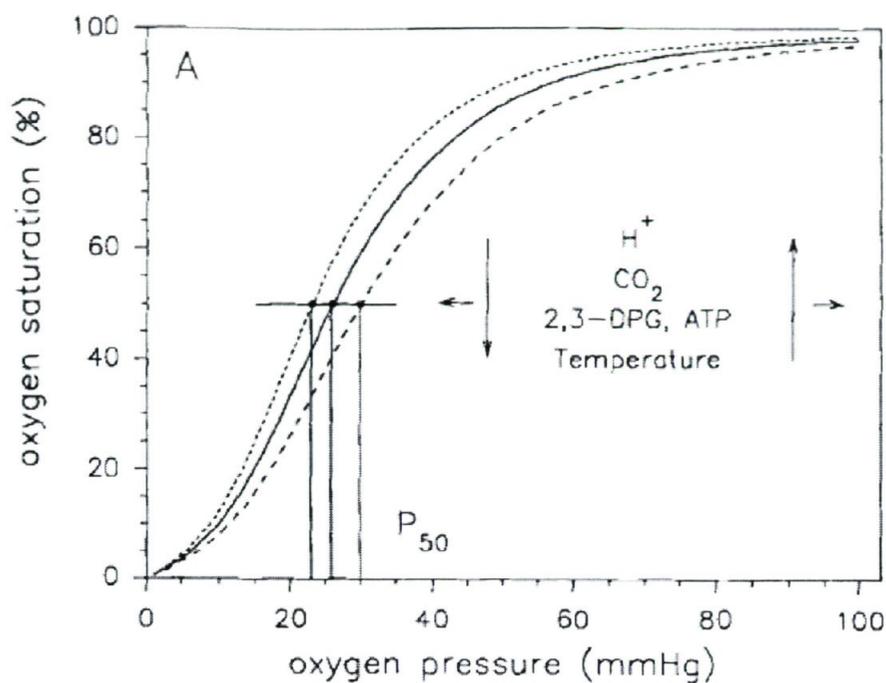


Figure 1 : Effet du pH sanguin et du 2-3 DPG sur la courbe de dissociation de l'oxygène pour l'hémoglobine. Tiré de Mairbaürl, 1994¹⁶.

1.2.3 : L'acclimatation cardiovasculaire

En réponse à l'hypoxie, le cœur réagit principalement par une augmentation de la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice sous-maximal. Cette augmentation de la fréquence cardiaque serait dû à la stimulation des récepteurs β -adrénergiques des cellules cardiaques par l'innervation sympathique du cœur et par l'adrénaline circulante¹⁷. Certaines hypothèses proposent aussi que la diminution de l'activité du système nerveux parasympathique en altitude ait un rôle à jouer dans l'augmentation de la fréquence cardiaque¹⁸. Après quelques semaines, la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice

sous-maximal diminue. Le mécanisme impliqué serait une désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques.

En regardant l'équation de Fick, expliquant la capacité cardiovasculaire, on peut bien saisir les interactions entre les différents déterminants de la VO_2 :

$$VO_2 = Q \times (a-v)O_2 \text{ différence}$$

Où Q = débit cardiaque (fréquence cardiaque x volume d'éjection systolique)

(a-v) O_2 = différence artério-veineuse en oxygène

Le volume d'éjection systolique (VES) peut diminuer légèrement dû à une diminution du volume plasmatique dès les premiers jours. Par contre, l'augmentation de la fréquence cardiaque compense pour la baisse du VES. Le débit cardiaque se trouve donc augmenté. La fréquence cardiaque à l'exercice maximal est quant à elle diminuée par rapport au niveau de la mer, reflétant la désensibilisation des récepteurs adrénérgiques, ce qui explique la baisse de VO_2 max en haute altitude¹⁷.

Quant à la tension artérielle, les études n'abondent pas toutes dans le même sens. On a dénoté de légères élévations ou aucun changement par rapport à la tension artérielle suite à une exposition à l'hypoxie hypobare¹⁹.

1.2.4 : L'acclimatation cérébrale

Durant un séjour en haute altitude, l'hypoxie peut augmenter le débit sanguin cérébral par une vasodilatation, tandis que l'hypocapnie le diminue via une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux²⁰. L'équilibre entre ces deux conditions est crucial. Idéalement, la balance devrait pencher vers l'augmentation du débit cérébral pour alimenter adéquatement le cerveau en oxygène et nutriments. Une récente étude portant sur le

débit sanguin cérébral a statué qu'une mauvaise autorégulation du débit sanguin cérébral au niveau de la mer entraînerait plus de risque de développer un MAM en altitude²¹. Les mécanismes créant cette réponse à l'hypoxie sont très complexes et font intervenir des interactions physiologiques, métaboliques et biochimiques²². Le débit sanguin cérébral atteindrait un maximum environ 2 à 3 jours après l'arrivée en altitude et retournerait à des valeurs normales du niveau de la mer après 1 à 3 semaines d'acclimatation²³.

1.2.5 Le système nerveux autonome

En altitude, il se produit une activation du système nerveux sympathique qui est entre autres responsable de l'augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque. La stimulation du système nerveux sympathique a d'ailleurs été dénotée par l'augmentation des catécholamines plasmatiques et urinaires dans certaines études²⁴⁻²⁶. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution car plusieurs réserves ont été émises sur les méthodes utilisées. Il y aurait néanmoins une tendance voulant que l'adrénaline augmente en début de séjour en altitude, puis diminue après une vingtaine de jours pour revenir sous les valeurs du niveau de la mer. La noradrénaline aurait quant à elle une augmentation moins marquée en début de séjour, pour ensuite prédominer après plusieurs jours, voire plusieurs semaines^{25;27}.

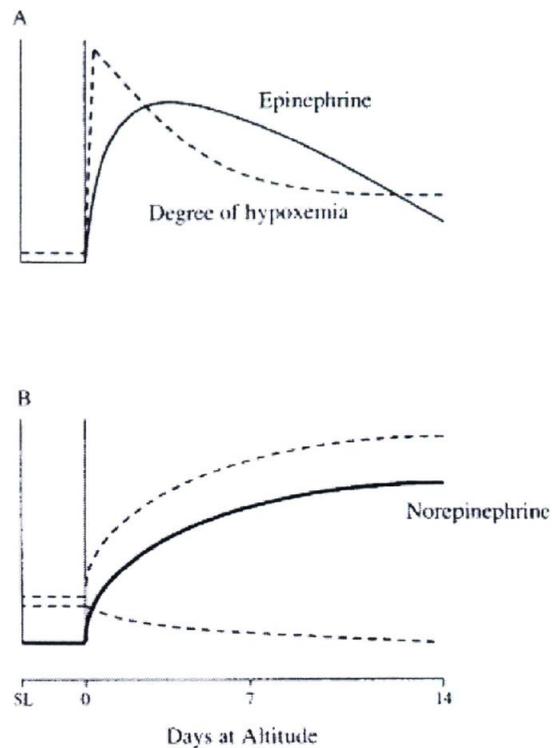


Figure 2 : Variation de l'adrénaline et de la noradrénaline en fonction du temps suite à l'exposition à une altitude de 4300m. Tiré de Mazzeo et al., 2003²⁸.

1.3 : Le mal aigu des montagnes

Le mal aigu des montagnes, ou MAM, est une manifestation de symptômes cliniques non spécifiques qui peut se déclarer à partir d'une altitude de 2000m chez les personnes non acclimatées et confrontées à l'hypoxie depuis 6 à 48 heures. Le déclenchement des symptômes du MAM est déterminé par la vitesse d'ascension, l'altitude atteinte, l'altitude de sommeil et les susceptibilités individuelles²⁹. De 1850 à 2500m, 25% des gens vont développer des symptômes de MAM, alors que ce pourcentage grimpe à 50% au-delà de 4000m³⁰. Pour des montagnes qui se gravissent très rapidement comme le Kilimandjaro, où la majorité des agences de trekking proposent un séjour de 6 jours pour atteindre le sommet et en redescendre, le taux de MAM peut atteindre 75%².

Certaines règles d'or en matière de prévention sont à respecter lorsqu'on effectue un séjour en altitude. Au-delà d'une altitude de 2500m, un maximum de 600m de dénivelé devrait être l'écart maximal toléré entre deux altitudes pour le coucher. De plus, à chaque 600 à 1200 mètres gravis, une journée de repos pour l'acclimatation devrait être prévue. Pour les personnes arrivant directement à une altitude élevée ou qui ne peuvent respecter le rythme d'ascension pour une raison quelconque, la prise de médicament en prophylaxie est recommandée. Le sujet sera traité plus tard dans ce travail.

1.3.1 : Les symptômes du MAM

Typiquement, le MAM se manifeste environ 24 heures après l'arrivée en altitude et peut inclure les symptômes suivants : des maux de tête résistants aux analgésiques, des symptômes gastro-intestinaux (anorexie, nausée et/ou vomissements), de l'insomnie, des vertiges et de la fatigue. Dans la communauté des grimpeurs et des trekkeurs, il est souvent relevé que les symptômes du MAM sont déclenchés ou aggravés durant la nuit^{31,32}.

Pour diagnostiquer le mal des montagnes, on utilise l'Échelle de Lac Louise déterminée par un consensus international en 1992, qui consiste en une grille des symptômes auto-rapportés (voir Tableau 2). Pour avoir un diagnostic de MAM, il doit y avoir présence de maux de tête et d'au moins un des symptômes nommés plus haut. Le score doit totaliser un minimum trois points.

1. Mal de tête :	0. Pas de mal de tête 1. Mal de tête léger 2. Mal de tête moyen 3. Mal de tête intense, empêchant toute activité
2. Symptômes gastro-intestinaux :	0. Pas de symptômes gastro-intestinaux 1. Faible appétit ou nausées 2. Nausées modérées ou vomissements 3. Nausées sévères et vomissements, empêche toute activité
3. Fatigue et faiblesse :	0. Ni fatigué, ni faible 1. Fatigue légère, faiblesse 2. Fatigue modérée, faiblesse 3. Fatigue sévère, faiblesse, empêche toute activité
4. Vertiges et étourdissements :	0. Pas de vertiges 1. Vertiges légers 2. Vertiges modérés 3. Vertiges sévères, empêchant toute activité
5. Difficultés de sommeil :	0. dort comme d'habitude 1. n'a pas dormi comme d'habitude 2. s'est réveillé plusieurs fois 3. n'a pas dormi du tout

Tableau 2 : Échelle de Lac Louise, adapté de : Hackett et al., 1992³³.

Comme le MAM ne présente aucun signe physique évident, à moins de dégénérer vers l'œdème cérébral de haute altitude, le diagnostic en est un d'exclusion. On doit s'assurer que la fatigue n'est pas due à l'activité physique de la journée ou au transport et que le mal de tête n'est pas une conséquence de la déshydratation.

1.3.2 : Complications du mal des montagnes (OPHA et OCHA)

En soi, le MAM n'est pas nécessairement dangereux. Il est plutôt limitatif dans les activités du quotidien durant les journées où les symptômes se manifestent. Par contre, si le mal

des montagnes n'est pas diagnostiqué à temps et que les mesures nécessaires ne sont pas prises pour limiter la progression des symptômes, la pathologie peut dégénérer en œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) ou en œdème cérébral de haute altitude (OCHA), ce qui survient respectivement chez 34% et 21% des trekkers atteints de MAM au Népal qui ont consulté dans une clinique médicale³⁴. L'œdème pulmonaire de haute altitude et l'œdème cérébral de haute altitude peuvent évoluer très vite et causer la mort dans un délai aussi court que 6 heures³⁵. Malheureusement, des études démontrent que seulement 50% des gens se rendant en haute altitude sont au courant de ces complications et savent en reconnaître les signes³⁶.

L'œdème du poumon de haute altitude est relié moins étroitement au MAM que l'OCHA. Par contre, une étude a démontré chez 150 vacanciers victimes d'OPHA que 50% étaient aussi atteints du MAM et que 14% avaient des signes d'OCHA³⁷. L'OPHA est un œdème pulmonaire non cardiogénique associé à de l'hypertension pulmonaire et une tension élevée dans les capillaires pulmonaires. Sommairement, trois mécanismes peuvent être à l'origine de l'OPHA : une augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales en réponse à l'hypoxie, une vasoconstriction excessive au niveau de tout l'arbre pulmonaire (artères, artérioles, capillaires et même les veines) et une inhibition de la réabsorption de liquide alvéolaire dû à une déficience des canaux ioniques sodiques, les cotransporteurs du Na-H-Cl et de la pompe Na-K³⁸. On ne sait toutefois pas si c'est un seul facteur qui entre en ligne de compte, ou un amalgame de ces trois mécanismes. Les symptômes avant-coureurs de l'OPHA incluent une dyspnée augmentée à l'effort, de la toux, puis plus tard une cyanose et de la fièvre n'excédant généralement pas 38,5°C³⁹.

Le MAM et l'œdème cérébral de haute altitude seraient vus comme un continuum, l'OCHA étant considéré comme la phase ultime du MAM. Certaines hypothèses soutiennent que le MAM serait dû à un œdème cérébral léger^{29;40}. L'OCHA serait causée par une augmentation de perméabilité des jonctions serrées des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE laisse passer du plasma et des protéines

du sang qui seraient normalement filtrés. Le volume du liquide cérébral extracellulaire augmente. C'est ce que l'on appelle un œdème cérébral vasogénique. Cet œdème peut mener à de l'hypertension intracrânienne. Une deuxième théorie parallèle veut que l'augmentation du volume sanguin cérébral causé par l'altitude provoquerait une altération mécanique de l'endothélium²⁰. Certaines études soutiennent que les maux de tête du MAM seraient secondaires à l'augmentation du débit sanguin cérébral^{41;42}. Il est également de plus en plus admis qu'il existe un œdème cytotoxique ou intracellulaire dans l'OCHA. Dans l'œdème cytotoxique, la BHE reste intacte. Il s'agit plutôt d'une perturbation du métabolisme cellulaire par l'hypoxie, résultant en un dysfonctionnement de la pompe sodium/potassium. Il se produirait ainsi une rétention cellulaire d'eau et de sodium dans le cerveau^{4;40;43}. Les symptômes d'OCHA incluent des maux de tête, de l'ataxie, de la confusion mentale, une asthénie prononcée et un changement de comportement pouvant aller vers la stupeur et ultimement le coma.

1.3.3 : Pathophysiologie du mal aigu des montagnes

La pathophysiologie du MAM est encore incertaine et les explications proposées démontrent son aspect multifactoriel, d'où sa complexité. Le MAM découle du fait que le stimulus hypoxique est plus grand que ce à quoi le corps peut pallier sans produire de déséquilibre physiologique. Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la réponse à l'hypoxie. Les réponses physiologiques qui seraient associées au mal des montagnes incluent : une hypoventilation relative, des échanges gazeux altérés, une rétention et une redistribution des fluides et une activité du système sympathique accrue. Une pression intracrânienne élevée et de l'œdème cérébral ont été documentés seulement dans le cas de MAM modéré à sévère⁴⁴.

Malgré le fait qu'une réponse ventilatoire élevée ou faible à l'hypoxie ne semble pas prédire la capacité d'acclimatation chez une personne séjournant en altitude, on s'est longtemps intéressé au sujet⁴⁵. Il est logique de penser qu'une réponse ventilatoire élevée à l'hypoxie apporterait davantage d'oxygène aux divers tissus dans l'organisme. Une étude a d'ailleurs démontré chez 16 grimpeurs d'élite ayant réussi à grimper au-delà de 8000m d'altitude que leur réponse ventilatoire à l'hypoxie était plus élevée que celle d'un groupe contrôle⁴⁶. L'inverse serait-il vrai ? Une réponse ventilatoire à l'hypoxie réduite serait-elle prédictive du développement du MAM ? Les tests effectués au niveau de la mer ne sont pas assez spécifiques pour prédire le développement ou non du mal des montagnes chez une personne ayant un résultat de faible réponse ventilatoire à l'hypoxie⁴⁷. Ces tests sont toutefois réalisés en situation d'hypoxie normobare, et non d'hypoxie hypobare. Il a toutefois été démontré que les gens ayant des réponses ventilatoire extrêmement basses à l'hypoxie, ce qui pourrait sous-entendre des limitations au niveau de la diffusion, étaient davantage prédisposés au développement du mal aigu des montagnes⁷. Une étude a montré que leurs sujets ayant développé un MAM avaient une capacité de diffusion altérée à l'altitude où les symptômes se manifestaient⁴⁸. Ces résultats seraient cohérents avec un début d'œdème pulmonaire subclinique qui limiterait les échanges gazeux.

L'homéostasie des fluides est perturbée en haute altitude et encore plus chez les personnes atteintes du mal aigu des montagnes. Alors que la diurèse est augmentée chez les sujets sains, on voit l'inverse se produire chez les sujets malades, soit une rétention de liquide. Le mécanisme expliquant l'anti-diurèse chez les personnes atteintes du MAM n'est pas encore clarifié. Toutefois, certains éléments peuvent aider à comprendre, notamment l'augmentation du système rénine-angiotensine-aldostérone en altitude. L'aldostérone circulante est augmentée⁴⁹. On peut aussi penser que l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, que l'on observe chez les personnes séjournant en altitude, causerait une vasoconstriction de l'artère afférente au niveau de la circulation rénale. Une hypo-perfusion rénale diminuerait la filtration glomérulaire et ainsi

la formation d'urine⁴⁴. Une étude a fait le lien entre une réponse ventilatoire élevée et une meilleure clairance rénale en haute altitude⁵⁰.

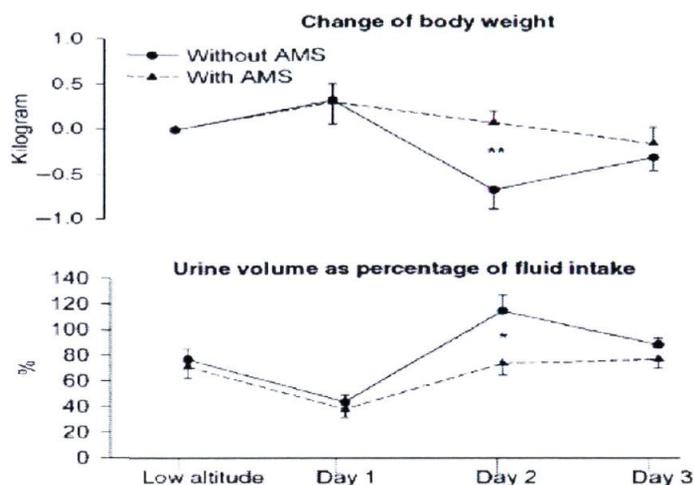


FIG. 3. Change in body weight (kg above or below pre-ascent weight measured at 1190 m) and urine volume as percent of fluid intake during 3 days at high altitude.

Figure 3 : Rétention de liquide en altitude. Tiré de Bärtsch et al, 2002⁴⁵.

Il est admis que le système nerveux sympathique (SNS) est stimulé chez les personnes séjournant en altitude. Certaines études ont démontré que le SNS serait suractivé chez les personnes atteintes du MAM^{25;51;52}.

Finalement, comme mentionné plus haut, il est possible qu'il y ait un continuum entre le MAM et l'œdème cérébral de haute altitude. L'œdème serait d'origine vasogénique et cytotoxique. L'OCHA aurait pour source une augmentation de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui empêche normalement le liquide de s'épandre au niveau cérébral. La BHE est constituée de cellules endothéliales avec leurs jonctions serrées, rendant imperméable les espaces entre les cellules. Les cycles d'hypoxie-réoxygénation entraînent la libération de marqueurs pro-inflammatoires, entre autres, qui ont un effet

sur la perméabilité de la BHE en diminuant l'étanchéité des jonctions serrées⁵³. Le plasma et certaines protéines du sang peuvent ainsi traverser la BHE. Cet œdème cérébral contribuerait en partie à l'augmentation de volume cérébral qui a été observé sur quelques images de résonance magnétique obtenus chez des sujets atteints d'OCHA⁵⁴.

Certaines études suggèrent que l'augmentation du débit sanguin cérébral serait corrélée au mal aigu des montagnes^{55;55;56}. Le phénomène serait dû à l'augmentation du diamètre des artères moyennes cérébrales en réponse à l'hypoxie⁵⁷. L'hypothèse est toutefois controversée puisque plusieurs études contredisent ces observations^{58;59}. On parle aussi du système trigéminovasculaire au niveau du tronc cérébral, qui agit comme centre de la douleur au niveau du cerveau et qui est impliqué dans les migraines. La vasodilatation en réponse à l'hypoxie et des stimuli comme l'oxyde nitrique (NO) relâché en altitude pourraient activer le système trigéminovasculaire⁶⁰.

1.3.4 : Facteurs de risque du MAM

Le développement du MAM est fonction du rythme d'ascension, de l'altitude atteinte et des prédispositions individuelles. De plus, quelques facteurs de risque peuvent prédisposer davantage certaines personnes: le développement d'un MAM dans un précédent séjour en altitude et une altitude de résidence sous les 900m. L'activité physique intense peut aggraver un mal des montagnes déjà existant, dû à des désaturations accrues durant la période d'activité physique⁶¹. L'âge ne semble pas avoir d'effet discriminatoire, quoique certaines études aient rapporté que les personnes de plus de 50 ans soient moins susceptibles au MAM que les plus jeunes^{30;62}. Les femmes sont autant susceptibles au mal aigu des montagnes que les hommes. Il est cependant reconnu qu'elles sont moins sujettes à l'œdème pulmonaire de haute altitude^{30;63}. Contrairement à la pensée populaire, une bonne condition physique ne protège pas contre le mal des montagnes, tout comme une mauvaise condition physique n'est nécessairement un

facteur de risque pour le MAM⁶⁴. Finalement, des conditions comme l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes, les maladies pulmonaires obstructives chroniques légères, le diabète et la grossesse ne paraissent pas prédire le développement du MAM⁶⁵⁻⁶⁷.

1.4 : Le sommeil et l'altitude

Les études s'intéressant au MAM se sont longtemps concentrées sur la période d'éveil. On pensait que la période d'activité physique à laquelle se soumet un sujet qui prend part à l'ascension d'une montagne était responsable de la dégradation de l'état physique. On s'est affairé à déterminer ce qui pouvait causer de tels symptômes durant les 6, 7 ou 8 heures de marche quotidienne. On a émis l'hypothèse que l'activité physique, même modérée, faisait baisser suffisamment la saturation artérielle en oxygène pour déclencher un mal des montagnes. Puis, suite à des observations sur le terrain voulant que les symptômes du mal des montagnes se déclenchent ou s'aggravent durant la nuit, on s'est intéressé à une période beaucoup plus longue que les 7 ou 8 heures de marche typiques durant le jour: le sommeil^{31;44;63}. Il n'est pas rare que le sommeil soit plus important en terme de temps que la période d'activité physique.

1.4.1 : Le sommeil

Le sommeil accomplit plusieurs fonctions physiologiques et est essentiel à la vie. On dit d'ailleurs qu'il ne doit pas être considéré comme un luxe, mais bien comme une composante essentielle d'un mode de vie sain. C'est durant cette période du cycle circadien que la régénération énergétique est à son maximum et que le repos est le plus récupérateur. La durée de sommeil est variable d'une personne à une autre, mais la moyenne générale recommandée serait entre 7 et 8 heures par nuit. La nuit est divisée en

périodes de 90 minutes. Durant chacune de ces périodes, les 5 phases d'un cycle de sommeil sont complétées. La première phase de sommeil léger (stades 1 et 2) compte pour 50 à 60% du temps, le sommeil lent (stades 3 et 4) pour 15 à 20% et le sommeil paradoxal (stade 5) pour 20 à 25%. On considère que 5% de la nuit est passé en éveil⁶⁸.

Le stade 1 est une phase de transition entre l'éveil et le sommeil : on parle d'endormissement. Durant cette phase, on observe une diminution de la vigilance, du tonus musculaire et de la fréquence cardiaque. La latence d'endormissement normale se situe sous les 20 minutes.

Le stade 2 est la phase du sommeil léger. La personne est endormie, mais est encore sensible aux stimuli extérieurs. Les stades 3 et 4 correspondent au sommeil profond. Les signes vitaux ralentissent tout en devenant réguliers. Il peut persister un peu de tension musculaire et de mouvements oculaires qui tendent à disparaître complètement plus le sommeil progresse. L'activité nerveuse parasympathique prédomine pendant le sommeil lent, constitué des stades 3 et 4 du sommeil.

Le cinquième stade est celui du sommeil paradoxal ou sommeil REM (*rapid eye movements*). Contrairement aux autres stades, l'activité cérébrale et des yeux est très importante durant cette phase. La respiration devient irrégulière et on observe des bradycardies et des tachycardies. C'est aussi durant cette période que la majorité des rêves surviennent. L'activité nerveuse parasympathique prédomine dans cette phase du sommeil, quoique certaines bouffées du système nerveux sympathique se produisent en lien avec les mouvements oculaires rapides.

Les stades de sommeil sont aussi caractérisés principalement par des ondes spécifiques que le cerveau émet pour chaque stade de sommeil. L'étude de ce sujet dépasse toutefois les objectifs de ce travail.

Le tableau suivant met en lumière plusieurs réactions physiologiques et leurs changements selon les différents stades de sommeil.

Table II. Physiological changes during wakefulness, NREM sleep, and REM sleep			
Physiology	Wakefulness	NREM sleep	REM sleep
Parasympathetic activity	++	+++	++++
Sympathetic activity	++	+	Decreases or variable (++)
Heart rate	Normal sinus rhythm	Bradycardia	Bradytachyarrhythmia
Blood pressure	Normal	Decreases	Variable
Cardiac output	Normal	Decreases	Decreases further
Peripheral vascular resistance	Normal	Normal or decreases slightly	Decreases further
Respiratory rate	Normal	Decreases	Variable; apnoeas may occur
Alveolar ventilation	Normal	Decreases	Decreases further
Upper airway muscle tone	++	+	Decreases or absent
Upper airway resistance	++	+++	++++
Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses	Normal	Decreases	Decreases further
Cerebral blood flow	++	±	++++
Thermoregulation	++	+	—
Gastric acid secretion	Normal	Variable	Variable
Gastric motility	Normal	Decreases	Decreases
Swallowing	Normal	Decreases	Decreases
Salivary flow	Normal	Decreases	Decreases
Migrating motor complex (a special type of intestinal motor activity)	Normal	Slow velocity	Slow velocity
Penile or clitoral tumescence	Normal	Normal	Markedly increased

NREM, non-rapid eye movement; REM, rapid eye movement; +, mild; ++, moderate; +++, marked; +++++, very marked; —, absent; ±, decreased. Any increment is designated by plus sign.
 Source: Ref. 21 (Reproduced with permission)

Tableau 3 : Changements physiologiques durant les stades de sommeil. Tiré de

Chokroverty, 2010⁶⁹.

1.4.2 : Le sommeil en altitude

En altitude, le sommeil peut être perturbé par plusieurs facteurs qui vont interférer et créer un patron atypique de sommeil. Le décalage horaire, le stress de performance lors de voyage sportif, l'environnement étranger, les habitudes alimentaires bouleversées, le bruit ambiant (le vent ou le bruit des génératrices dans les camps de base) et le froid sont tous des éléments qui peuvent perturber le sommeil. En situation d'expédition, alors que

les personnes dorment la plupart du temps dans une tente, un facteur influence particulièrement les paramètres physiologiques : le froid.

Chez les humains, l'exposition au froid durant le sommeil augmente les périodes de réveil, et diminue la longueur des stades 2 et 5 du sommeil^{70;71}. La température centrale diminue progressivement durant le sommeil, tandis que la température de la peau diminue principalement durant le sommeil paradoxal car les mouvements du corps, les réflexes de thermorégulation et les frissons y sont supprimés⁷². La fréquence cardiaque, déjà abaissée durant la majorité de la nuit grâce à la prédominance du système nerveux parasympathique, entre en bradycardie encore plus soutenue dû à l'exposition au froid⁷³. L'activité nerveuse parasympathique serait renforcée au froid⁷⁴. Ce résultat est en accord avec le test de stimulation du visage au froid («*cold face test*»), test dérivé du réflexe en plongée, et qui démontre qu'une stimulation au froid du visage induit une bradycardie⁷⁴.

L'architecture du sommeil est également modifiée en altitude. On observe un temps d'endormissement plus long et une redistribution du temps de sommeil vers les stades plus légers. Le nombre de réveils est augmenté.

Dans la figure suivante, on observe les stades de sommeil chez un sujet au niveau de la mer (figure du haut) puis lors de la première nuit à 4300m (figure du bas). Les stades de sommeil sont représentés sur l'axe des Y en fonction du temps: A (éveil), R (REM), D (stade 1), 2 (stade 2) et 3-4 (stades 3 et 4). L'auteur a tenu à mentionner que même si le sommeil au niveau de la mer contient moins de sommeil REM et plus de réveils que ce qui est normalement observé, on peut clairement observer un temps d'endormissement plus long, un déplacement vers les stades de sommeil plus léger et une fragmentation du sommeil accrue due au nombre élevé de réveils.

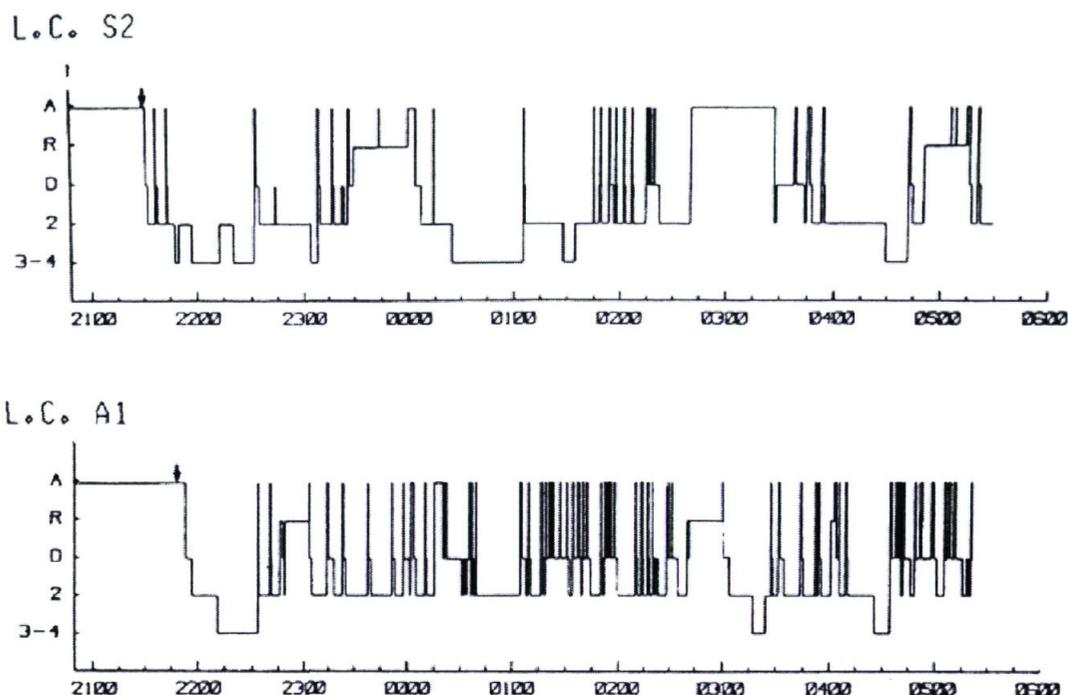


Figure 4 : Modification des stades de sommeil en altitude. Tiré de Weil, 2004⁷⁵.

Il n'est pas rare en altitude que le temps passé pour dormir («*total bed time*» en anglais) soit plus long qu'au niveau de la mer même si le temps total de sommeil («*total sleep time*» en anglais) reste similaire. L'augmentation du temps passé pour dormir est due aux nombreux réveils qui surviennent durant la nuit. Ce sont d'ailleurs ces réveils répétés qui donnent l'impression de ne pas avoir dormi de la nuit. Cela donne un sommeil moins récupérateur puisque les stades de sommeil profond sont rarement atteints^{75;76}. Ces micro-réveils, typiques à la haute altitude, sont la conséquence d'un phénomène particulier qu'on appelle la respiration de Cheyne-Stokes.

1.5 : La respiration de Cheyne-Stokes

La respiration de Cheyne-Stokes est un patron spécifique de respiration caractérisé par une respiration variant en profondeur et devenant graduellement rapide, en crescendo-decrescendo. Ces cycles respiratoires sont interrompus par des apnées centrales du sommeil. On l'appelle aussi respiration périodique, de par le fait qu'elle présente des interruptions et des cycles de saturation-désaturation qui se répètent maintes fois à l'heure durant le sommeil. Cette respiration est présente chez presque tous les sujets dormant en altitude, qu'ils soient atteints du MAM ou non⁷⁷⁻⁷⁹. Comparativement à l'apnée obstructive du sommeil, il y a une absence complète d'effort de la part des muscles thoraciques et abdominaux pour initier la respiration lors des apnées, ce qui est visible à la polysomnographie. L'origine de l'apnée centrale du sommeil vient des centres respiratoires au niveau bulbaires. En percevant une diminution de la PaCO₂ due à l'hyperventilation, les chémorécepteurs centraux envoient une commande d'arrêter momentanément la respiration et donc d'induire une apnée afin de rééquilibrer les pressions artérielles des gaz.

Rappelons qu'au fur et à mesure que l'altitude augmente, la pression partielle de l'oxygène dans l'air diminue. Pour continuer à s'approvisionner de la même quantité d'oxygène, le corps induit entre autres une augmentation de la ventilation^{17;80-83}. L'hyperventilation réflexe suite à l'hypoxie entraîne une hypocapnie qui conduit à son tour à l'alcalose sanguine. L'alcalose est captée par les chémorécepteurs des corps carotidiens. Le changement de pH se ferait aussi sentir subtilement au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR). Le CO₂ traversant la BHE serait perçu par les chémorécepteurs centraux. Le LCR servirait à tamponner l'alcalose sanguine, très modestement toutefois. Il y aurait une légère augmentation du pH du LCR, de l'ordre de 0,01. Les senseurs de pH au niveau du LCR enverraient donc eux aussi un message au centre respiratoire bulbaire. Les chémorécepteurs centraux seraient ainsi impliqués dans la régulation de l'équilibre acido-

basique⁸⁴. Pour pallier à l'augmentation du pH sanguin, les centres bulbaires envoient des influx nerveux faisant diminuer significativement le rythme respiratoire afin d'expirer moins de CO₂. Durant le sommeil, à cause de l'absence de contrôle volontaire, de la présence du système nerveux parasympathique et du relâchement des muscles respiratoires supérieurs, l'hypoventilation prédomine sur l'hyperventilation. On observe donc une augmentation de la PCO₂.

Toute la nuit durant, il se produit alors de nombreux réajustements respiratoires qui oscillent autour de ce qu'on appelle le seuil apnéique. Le seuil apnéique correspond au seuil de PaCO₂ pour lequel la commande ventilatoire devient nulle⁸⁵. Ces oscillations constantes viennent du fait que le phénomène correcteur (l'hyperventilation) est plus fort que le stimulus original (l'hypercapnie)⁸⁶. En hyperventilant, les niveaux de CO₂ chutent. Afin de contenir l'hypocapnie, une apnée se déclenche. En situation d'apnée, la saturation en oxygène décroît et la concentration en CO₂ augmente. Lorsque le seuil apnéique de CO₂ est atteint, il y a une reprise respiratoire. La reprise peut être associée ou non à un réveil spontané, dépendamment de la sensibilité du seuil d'éveil individuel. L'hyperventilation encourue lors de la reprise respiratoire fait baisser la concentration de CO₂ et repasse sous le seuil apnéique. Le processus se répète ainsi en cycle de 40 à 60 secondes et peut se manifester jusqu'à 160 fois par heure dans les cas les plus sévères, lorsque les apnées sont courtes⁷⁷.

Tout au long de la nuit, on observe donc un patron distinctif oscillant entre des respirations profondes et superficielles, où les apnées fréquentes sont interrompues par des tachypnées. Les apnées sont de longueur variable et peuvent durer jusqu'à 29 secondes⁷⁷. Cet ensemble de phénomènes est caractéristique de la respiration périodique ou respiration de Cheyne-Stokes⁸⁷.

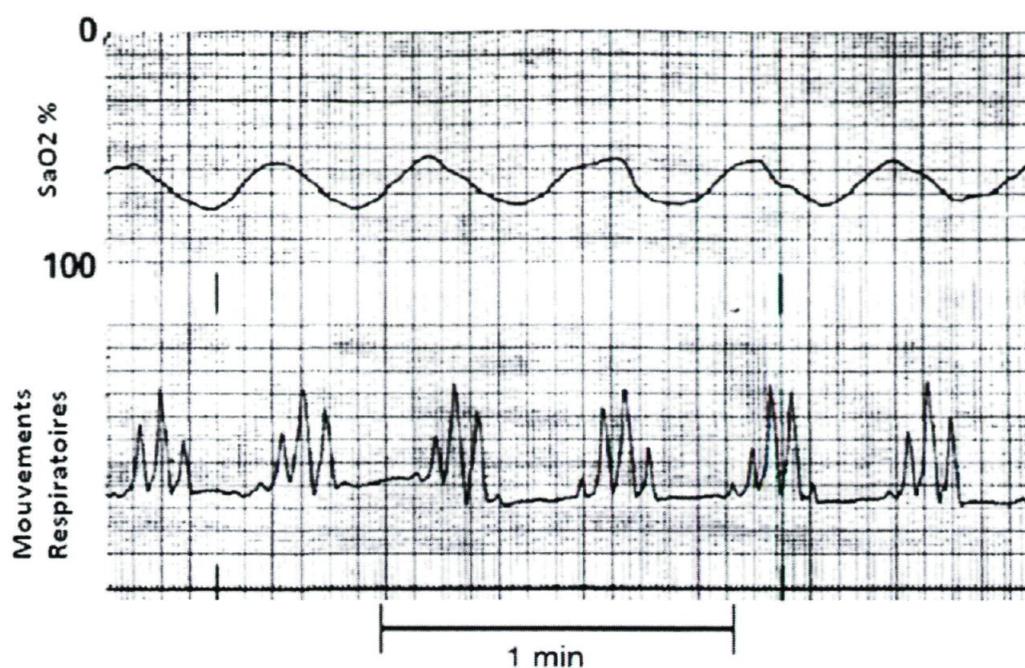


Figure 5 : Respiration de Cheyne-Stokes chez un sujet à 5360m. La correspondance entre la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) et les mouvements respiratoires est illustrée. Tiré de Weil, 2004⁷⁵.

Le pourcentage de la nuit occupé par la respiration périodique varie en fonction de l'altitude atteinte et des variabilités interindividuelles. Ainsi, une étude a rapporté qu'à 4572m, 29,3% de la nuit était constitué de respiration de Cheyne-Stokes, tandis que ce chiffre grimpeait à 75,3% à 7620m⁷⁷. Une étude cite même un cas où la respiration périodique occupe 93% de la nuit chez un visiteur en haute altitude⁸⁸.

En altitude modérée, la respiration périodique intervient principalement dans le sommeil non-REM. On note une absence presque totale de la respiration périodique durant le sommeil REM^{89;90}. En haute altitude, elle est présente dans tous les stades de sommeil, REM compris^{75;77;89}. Il faut toutefois rappeler que le temps passé en sommeil REM tend à diminuer durant le sommeil en haute altitude.

La respiration de Cheyne-Stokes est aussi présente chez les insuffisants cardiaques et les nouveau-nés prématurés⁸⁷. Chez les insuffisants cardiaques, la congestion pulmonaire

stimule, via divers intermédiaires, les centres respiratoires et entraîne une hyperventilation. Cette hyperventilation fait baisser la PaCO_2 et l'instabilité autour du seuil apnéique se produit⁸⁷. Chez les prématurés, il s'agirait de la manifestation de l'immaturation du contrôle respiratoire plutôt que d'une quelconque pathologie⁹¹.

1.5.1 : L'Impact de la respiration de Cheyne-Stokes

Les micro-réveils liés à la respiration de Cheyne-Stokes se produisent dans la plupart des cas lors du passage de l'apnée à l'hyperpnée, en fonction du seuil d'éveil de chaque personne⁸⁶. D'une durée moyenne entre 3 et 5 secondes, ils sont responsables de la fragmentation du sommeil. En altitude, la reprise respiratoire est souvent inconfortable. Elle se produit lors de la fin d'une apnée, alors que l'hyperventilation se produit. La personne peut se réveiller en panique avec la sensation de suffoquer. Même en sachant de quel phénomène il s'agit, l'impression d'étouffer qui en découle est si désagréable que les gens passent de très mauvaises nuits.

En octobre 1985, un groupe impressionnant de scientifiques de l'US Army Research Institute of Environmental Medicine au Massachusetts, dirigés par Charles S. Houston, John R. Sutton et Allen Cymerman, ont réalisé une expérience qui allait jeter définitivement les bases dans le domaine de l'altitude et faire le point sur les connaissances des réactions physiologiques à l'hypoxie⁹². Dans le cadre de l'Opération Everest II, 8 sujets sains masculins ont vécu pendant 40 jours dans une chambre de décompression où on a simulé une ascension jusqu'à 8840m. Les nombreuses données recueillies durant cette expérience font encore l'objet de publications à ce jour.

Durant l'Opération Everest II, il a été démontré que le nombre de réveils durant la nuit était proportionnel à l'altitude⁷⁷. Cela est en accord avec la littérature voulant qu'il y ait

une corrélation positive entre l'altitude atteinte, le temps total passé en respiration périodique et le nombre de réveils durant la nuit⁹³.

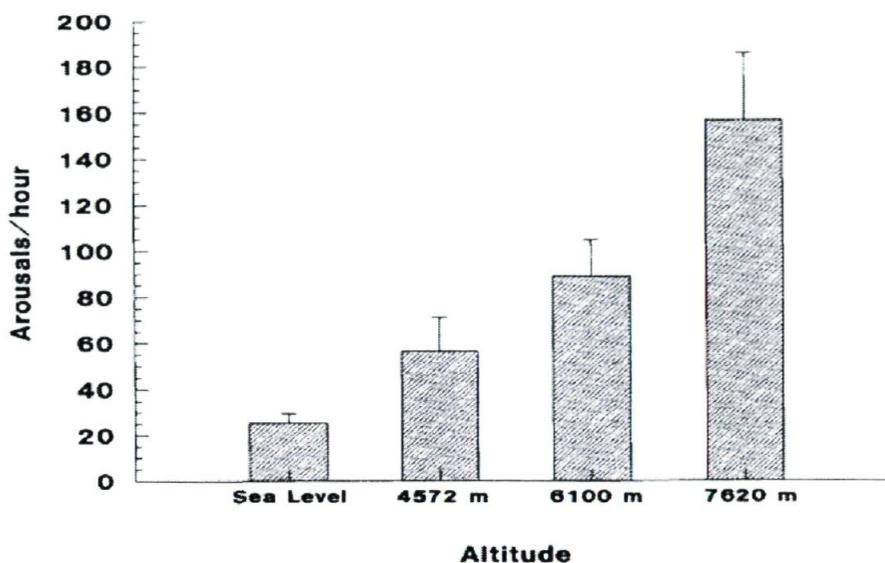


Figure 6 : L'effet de l'augmentation de l'altitude sur les micro-réveils. Tiré de : Anholm et al. 1992⁷⁷.

Les micro-réveils au cours de la nuit peuvent avoir un effet très néfaste sur les performances mentales le jour suivant. Dans cette même étude, à 7620m, les sujets ayant le nombre d'éveil le moins élevé expérimentaient plus d'un réveil par minute, tandis que les sujets les plus affectés pouvaient se réveiller de trois à quatre fois par minute. Une telle fragmentation du sommeil est équivalente, sur le plan de l'efficacité générale, à une privation totale de sommeil durant 40 à 64 heures⁹⁴. Il en résulte une altération importante sur le rendement des tâches mentales de tous genres. Il y a un impact très sérieux notamment sur des activités fondamentales comme la vigilance, la prise de décision et le jugement concernant la sécurité, qui sont cruciales en haute altitude⁹⁴.

Outre les micro-réveils, la respiration périodique en altitude a d'autres implications dont les conséquences suscitent encore un débat. La nature oscillatoire de la respiration périodique amène la saturation artérielle en oxygène à varier énormément. Il se produit

des désaturations importantes. Des études font état de différence de saturation (entre la moyenne et le minimum de SaO_2) de l'ordre de 10 et 12% durant le sommeil^{95;96}. La différence de SaO_2 entre le maximum et le minimum peut atteindre 17% dans certaines études⁹⁷. Dû à ces désaturations prononcées, l'hypoxémie déjà soutenue due à l'environnement pourrait s'aggraver et augmenter les symptômes du mal des montagnes.

1.6 : Le traitement du mal aigu des montagnes

Pour l'instant, quelques traitements sont envisageables pour traiter le mal aigu des montagnes.

Tout d'abord, le premier comportement à adopter en est un de prévention. Il faut respecter les règles d'acclimatation afin de permettre au corps de s'adapter sans toutefois le brusquer. Il ne faut donc pas dépasser 600m de dénivelé entre deux altitudes de couchers successifs et respecter une journée de pause tous les 1200m franchis au-delà de 2500m.

Pour les personnes qui ne peuvent respecter les règles d'acclimatation (soit une arrivée directe en avion en altitude, un séjour trop court pour respecter ces règles, etc.), il est recommandé d'œuvrer en prophylaxie. Il est possible de prendre des comprimés de 125 à 250 mg d'acétazolamide deux fois par jour, 24 heures avant la montée en altitude, puis les deux premiers jours du séjour en altitude afin de réduire les chances d'apparition du MAM⁹⁸. L'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, interférant donc avec la réabsorption des ions HCO_3^- . Il se produit en conséquence une acidification du sang et une alcalinisation de l'urine. L'acidification du sang stimule la réponse ventilatoire, augmentant l'apport sanguin en oxygène²⁹. Normalement, la diminution de l'apport en oxygène crée une hyperventilation qui entraîne une alcalose respiratoire. La réponse rénale prend toutefois quelques jours à se mettre en branle. L'acétazolamide accélère le

processus d'acclimatation. Il est le traitement pharmacologique le plus utilisé et le plus étudié en haute altitude.

L'acétazolamide peut aussi être utilisé pour traiter le mal aigu des montagnes puisqu'il a été prouvé qu'il atténue les symptômes diurnes du MAM. De plus, pris avant le coucher, il diminue le temps passé en respiration périodique durant le sommeil, diminue les écarts de SaO_2 et augmente la moyenne de SaO_2 durant la nuit^{99;100}. L'acétazolamide diminuerait la sensibilité du contrôle du système respiratoire en diminuant le seuil apnéique¹⁰¹. Les micro-réveils sont réduits, de même que les périodes de réveils durant la nuit, tandis que le sommeil de stade 2 augmente. L'hypnogramme suivant illustre bien les changements observés.

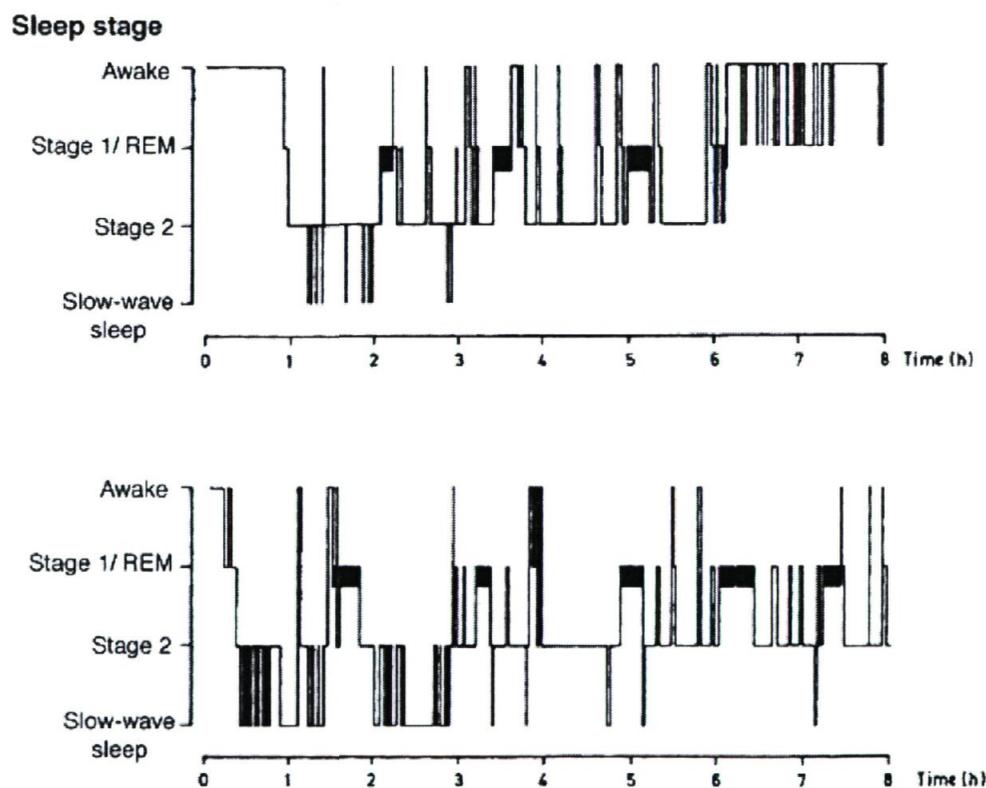


Figure 7 : L'effet de la prise d'acétazolamide (figure du bas) sur les stades de sommeil à l'altitude de 5360m comparativement à sans acétazolamide (figure du haut). Tiré de Sutton et al., 1979⁹⁹.

Des traitements non pharmacologiques sont aussi possibles. En cas de symptômes de MAM modérés, il est recommandé de descendre d'au moins 500m d'altitude si possible, de limiter l'activité physique intense et de prendre du repos. Dans la grande majorité des cas, la simple descente de 500m suffit à résoudre les symptômes. La supplémentation en oxygène est aussi efficace pour résoudre les symptômes du mal des montagnes, temporairement toutefois, de même qu'un séjour en caisson hyperbare, qui est équivalent à une descente de 2000m²⁹.

1.7 : Les volumes pulmonaires

Comme les adaptations pulmonaires prennent une grande place dans l'acclimatation à la haute altitude, notamment par l'hyperventilation réflexe, il est pertinent de s'intéresser aux volumes pulmonaires en jeu.

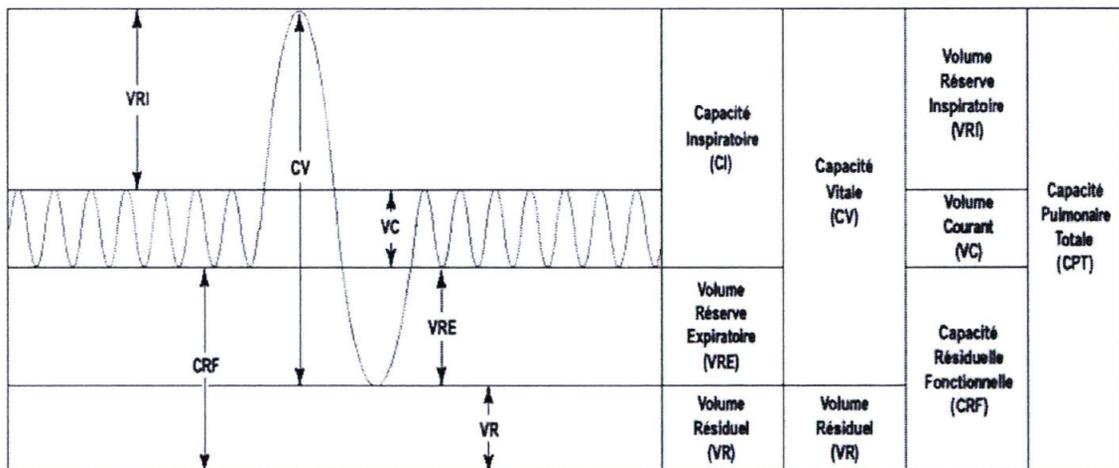


Figure 8 : Les volumes pulmonaires.

Le volume courant (VC) est le volume mobilisé à chaque cycle complet de respiration non forcée. Le volume de réserve inspiratoire (VRI) est la quantité d'air supplémentaire qui

peut pénétrer les poumons lors d'une inspiration forcée à la fin d'une inspiration normale. Si l'on additionne le VRI et le VC, on obtient la capacité inspiratoire (CI), c'est-à-dire le volume total d'air qui peut être inspiré à partir de la CRF. Le volume de réserve expiratoire (VRE) est la quantité d'air pouvant être rejetée lors d'une expiration forcée, en plus du volume courant. Le volume résiduel (VR) est la quantité d'air qui reste au fond des poumons suite à une expiration forcée. Ce volume d'air est non mobilisable et doit être mesuré à l'aide d'une pléthysmographie. Lorsque l'on additionne le VRE et le VR, on obtient la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). On peut voir la capacité résiduelle fonctionnelle comme le volume d'air restant dans les poumons après une expiration normale. La capacité vitale (CV) est l'addition du VRI, du VC et du VRE. Finalement, la capacité pulmonaire totale (CPT) est l'addition de la capacité vitale et du volume résiduel⁶. Les volumes pulmonaires peuvent aussi être mesurés avec la technique de dilution à l'hélium.

Lors du séjour en altitude, l'augmentation de la respiration se fait autant du côté de la fréquence respiratoire que de l'amplitude respiratoire. L'augmentation du volume courant se réalise donc en empiétant sur le volume de réserve expiratoire et le volume de réserve inspiratoire. Quelques études ont d'ailleurs démontré que des sujets ayant été atteints d'œdème pulmonaire de haute altitude avaient par la suite une capacité résiduelle fonctionnelle réduite comparativement à des sujets sains et un ratio ventilation-perfusion diminué¹⁰²⁻¹⁰⁴. C'est pourquoi l'emphase sera mise sur cette capacité précise. L'hypothèse s'appuie sur les interrogations soulevées dans la littérature.

1.8 : Problématique et Hypothèses

Pour l'instant, aucun paramètre ou test ne permet de déterminer qui développera le mal aigu des montagnes. Le test de réponse ventilatoire à l'hypoxie s'est révélé insuffisant comme prédicteur et aucun paramètre ne semble concorder avec les symptômes du MAM si ce n'est d'une acclimatation inadéquate appréciée sur le terrain. S'il était possible de

prédire la survenue de symptômes, il serait alors plus aisé de sensibiliser les gens à la problématique. On pourrait ainsi éviter les dégénération de MAM en œdème pulmonaire ou cérébral de haute altitude qui peuvent conduire à la mort très rapidement. Sur une note moins dramatique, la productivité au travail pourrait augmenter chez les gens voyageant pour affaires qui n'auraient pas à faire face aux désagréments encourus par l'altitude. Finalement, les malaises chez les vacanciers pourraient être diminués, voire enrayés, avec une bonne prévention et connaissance du phénomène du mal des montagnes. Il serait donc extrêmement bienvenu qu'un test au niveau de la mer puisse prédire avec exactitude la susceptibilité au mal aigu des montagnes. Pour ce faire, il importe de connaître encore davantage la physiopathologie du mal aigu des montagnes, les mécanismes sous-jacents, leurs causes et leurs effets. De plus, dans la littérature, le rôle joué par la respiration de Cheyne-Stokes dans l'acclimatation n'est pas encore bien cerné. Il est important de jeter un coup d'œil du côté de ce phénomène et de déterminer sa causalité avec le développement des symptômes du mal aigu des montagnes.

Selon les observations et les articles lus dans la littérature, il serait logique d'émettre l'hypothèse que les personnes susceptibles de développer un mal aigu des montagnes ont des volumes et capacités pulmonaires altérées. Le premier objectif est donc de déterminer, avec l'aide de tests au niveau de la mer sur les volumes et les capacités pulmonaires, si les capacités et volumes respiratoires sont prédictifs de la survenue du MAM. L'emphasis sera particulièrement mise sur la capacité résiduelle fonctionnelle, soit la quantité d'air restant dans les poumons à la fin d'une expiration normale et non forcée. La littérature scientifique met l'emphasis sur ces paramètres.

Par la suite, notre deuxième hypothèse veut que les personnes présentant le plus de périodes et de sévérité de désaturations durant le sommeil en altitude soient les sujets les plus enclins à développer le mal des montagnes dû à la baisse marquée de la saturation artérielle en oxygène. Le deuxième objectif est donc de quantifier l'impact des périodes d'apnées encourues durant les désaturations périodiques sur le processus d'acclimatation.

Finalement, dans la littérature, aucun groupe de travail ne s'est réellement intéressé à la relation qui peut exister entre la fréquence cardiaque en haute altitude durant le sommeil et la respiration de Cheyne-Stokes en regard du développement du mal des montagnes. Nous émettons l'hypothèse qu'il y a un lien entre la fréquence cardiaque durant le sommeil et la respiration de Cheyne-Stokes (désaturations périodiques). La caractérisation de cette relation, qui est le troisième objectif de ce travail, permettra d'établir s'il existe ou non une synergie particulière dans le développement du mal aigu des montagnes.

CHAPITRE II
-
MÉTHODOLOGIE

2.0 : Sujets et collecte de données initiale

La collecte de données initiale a été réalisée au printemps 2009. Dix-huit (18) sujets ont participé à l'étude qui fait l'objet de ce travail. Afin de faciliter la réalisation de celle-ci, qui nécessitait beaucoup de logistique dû à l'environnement d'expérimentation, l'équipe du Dr. Daleau s'est associée au programme de Tourisme d'Aventure du Collège Mérici de Québec l'instant de quelques mois. Les quinze finissants du programme ainsi que deux de leurs professeurs et un alpiniste accompagnateur ont été les sujets de l'étude. Voici les caractéristiques des participants :

Sujets	Sexe	Âge	Taille (cm)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)
1	M	37	172	73,5	24,8
2	F	21	166	49,5	18,0
3	M	24	191	89	24,4
4	F	24	166	61	22,1
5	M	24	175	75,5	24,7
6	F	19	171	77	26,3
7	M	39	176	97,5	31,5
8	M	28	183	100	29,9
9	M	19	180	67,5	20,8
10	M	40	177	87	27,8
11	M	22	177	59,5	19,0
12	M	30	179	71,5	22,3
13	M	22	180	73,5	22,7
14	M	21	177	80,5	25,7
15	F	25	161	59,5	23,0
16	M	26	183	67,5	20,2
17	M	19	177	69	22,0
18	M	25	176	83,5	27,0

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets de l'étude.

L'IMC, soit l'indice de masse corporelle, mesuré en kg/m², sert à apprécier la corpulence d'une personne. Un IMC de 18,5 à 25 est considéré comme normal. Pour un IMC au-

dessous de 18,5, on parle de maigre et alors qu'un IMC au-dessus de 25 est considéré comme un surplus de poids. Il faut toutefois nuancer cet indice, puisqu'il donne une idée de la corpulence de la personne, mais peut surestimer la corpulence de personnes présentant une masse musculaire importante.

Quatorze hommes et quatre femmes ont donc participé à l'étude. La moyenne d'âge était de $25,8 \pm 6,6$ ans, tandis que l'IMC moyen était de $24,0 \pm 3,6$ kg/m². Tous étaient en excellente santé et ne souffraient d'aucun problème pulmonaire connu (asthme, apnée obstructive du sommeil, etc.) ou cardiaque connu qui aurait pu biaiser les résultats. Tous les participants ont été investigués sur une base volontaire et ont signé le formulaire de consentement.

Un mois avant l'expédition, qui constituait la majeure partie de la collecte des données, chaque participant a subi une pléthysmographie et une spirométrie à l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ). La spirométrie consiste à effectuer une série d'expirations forcées dans un spiromètre afin de mesurer les débits expiratoires maximaux. La pléthysmographie sert quant à elle à mesurer les volumes pulmonaires. Les résultats de chaque volume ou capacité pulmonaire sont exprimés en litre et en % de la valeur théorique, qui varie en fonction de l'âge, de la taille et du sexe.



Figure 9 : Test de spirométrie effectué à l'IUCPQ.

La pléthysmographie, quant à elle, apporte des données supplémentaires sur la résistance des voies aériennes à l'écoulement gazeux. Il était également possible d'avoir un indice de la diffusion des gaz alvéolaires. En contexte hospitalier, ces résultats sont utilisés pour des fins diagnostiques dans les maladies ventilatoires, en particulier les maladies pulmonaires obstructives. Le matériel utilisé est un spiromètre de type Body Box, soit le Masterscreen Body SensorMedics de la compagnie Viasys.

2.1 : L'expérimentation principale

Suite à ces mesures au niveau de la mer, la deuxième partie de l'étude s'est déroulée en haute altitude. Les dix-huit sujets ont entrepris un trekking au Népal pour relier la ville de Lukla, située à 2866m, au camp de base de l'Everest à 5357m d'altitude. Un trek au sommet du Kala Pattar à 5550m était aussi au programme. Les sujets avaient préalablement atterri à Katmandu, d'une élévation de 1350m et passé quelques journées dans la ville afin de s'acclimater. Voici leur trajet :



Figure 10 : Trajet de l'expédition de Lukla au Camp de base du Mont Everest. Tiré de : www.greatoutdoor.com¹⁰⁵

Certaines étapes ont été plus importantes puisque c'est à celles-ci qu'ont été effectuées les collectes de données. Il s'agit de la ville de Namche Bazar à 3440m et du village de Dingboche à 4530m. Ces villes ont été choisies puisque l'itinéraire du voyage prévoyait des arrêts pour dormir à ces nuits. De plus, l'altitude de ces villes était assez élevée pour espérer avoir des manifestations d'acclimatation à l'altitude.

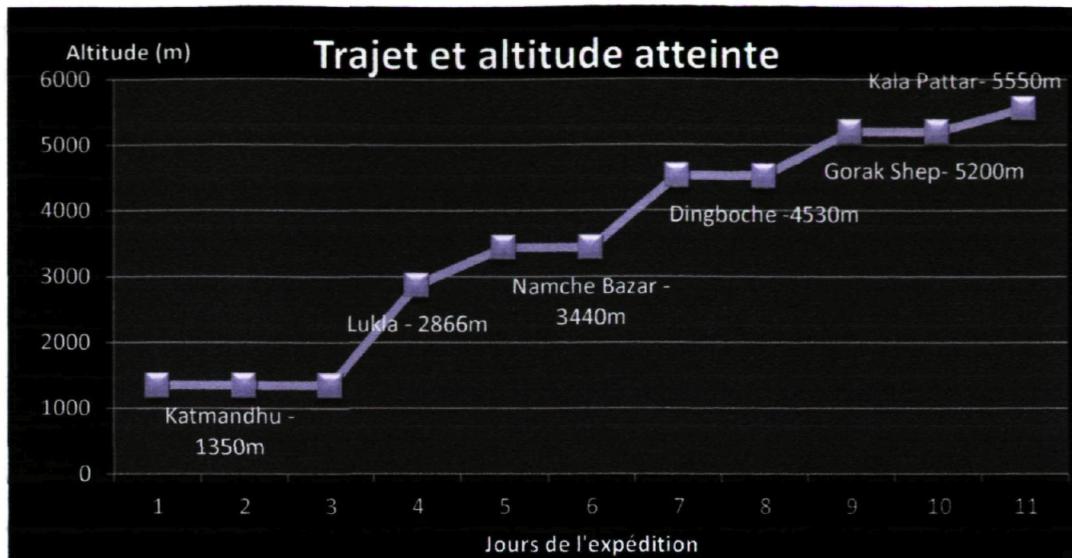


Figure 11 : Trajet et altitudes atteintes par les participants.

Chaque jour de l'expédition, les sujets étaient invités à remplir le questionnaire de Lac Louise (voir Tableau 2) visant à diagnostiquer le mal aigu des montagnes. Les scores étaient considérés positifs si le total était supérieur ou égal à 3 points; et devait comprendre obligatoirement le mal de tête comme symptôme pour être considéré comme du MAM.

2.1.1 : Les oxymétrie nocturnes

Seize sujets ont été investigués à l'altitude de 3440m et dix-huit ont été investigués à l'altitude de 4530m. Durant leur sommeil, les sujets étaient reliés à des oxymètres de pouls digitaux avec capteur frontal pour la saturation artérielle (modèle PalmSat 2500 de la compagnie Nonin) afin de collecter les valeurs de saturation artérielle d'oxygène (SaO_2) et la fréquence cardiaque durant le sommeil. La saturation artérielle en O_2 est mesurée indirectement avec un oxymètre de pouls qui donne en vérité la SpO_2 . L'oxymètre de pouls émet une lumière infrarouge au travers de la peau. Comme l'oxyhémoglobine et sa

forme désoxygénée ont un patron d'absorption différent, un capteur analyse la quantité de lumière qui traverse la peau et on peut ainsi mesurer la saturation artérielle en oxygène. Une récente étude sur l'utilisation de l'oxymétrie de pouls dans la médecine du sommeil a révélé une très bonne corrélation (96,6%) entre cette méthode et la clinique au niveau de la mer¹⁰⁶. La méthode en altitude a aussi été validée par la communauté scientifique¹⁰⁷. Pour éviter la confusion, on parlera de saturation artérielle en oxygène (SaO₂) tout au long de ce travail.

Les sujets avaient pour consigne de débiter l'enregistrement avec le système au moment du coucher et de l'arrêter dès que possible au réveil. Ce matériel avait été validé dans des conditions environnementales semblables par le Dr. Daleau dans le cadre de trois autres expéditions et par d'autres études scientifiques qui ont validé l'utilisation d'un tel appareillage en altitude¹⁰⁸.



Figure 12 : Oxymètre PalmSat 2500 de Nonin avec capteur digital et frontal.

Le choix du modèle s'est arrêté sur le PalmSat 2500 puisque le système a une longue durée d'autonomie énergétique et une capacité de stockage de données importante (72 heures). De plus, le système est relativement petit, ce qui diminue la gêne de l'appareil durant le sommeil. Le fabricant indique que le système est fonctionnel jusqu'à 40,000 pieds d'altitude et jusqu' à des températures de -20°C. Comme les sujets étaient invités à

mettre l'appareil dans leur sac de couchage, la température requise pour maintenir un bon fonctionnement de l'appareil était adéquate. La fréquence d'échantillonnage de la SaO₂ et de la fréquence cardiaque peut être de 1, 2 ou 4 secondes, selon la durée requise de l'enregistrement. Pour les besoins de l'étude, l'échantillonnage a été réalisé aux 4 secondes. Selon le fabricant, la précision de l'appareil pour la SaO₂ est de $\pm 2\%$ pour les valeurs entre 70-100% (aucune précision n'est apportée pour les données sous 70%) et de $\pm 3\%$ pour la fréquence cardiaque¹⁰⁹.

L'option de capteur au niveau du front permet d'obtenir des valeurs plus justes de saturation artérielle en oxygène au cas où le froid créerait une vasoconstriction au niveau des doigts ou des lobes d'oreille.

2.1.2 : Analyse de l'oxymétrie nocturne

Les données brutes recueillies par les oxymètres PalmSat 2500 de Nonin sont par la suite compilées dans le logiciel de la compagnie Nonin, NVision, sous la forme présentée à la figure 13 :

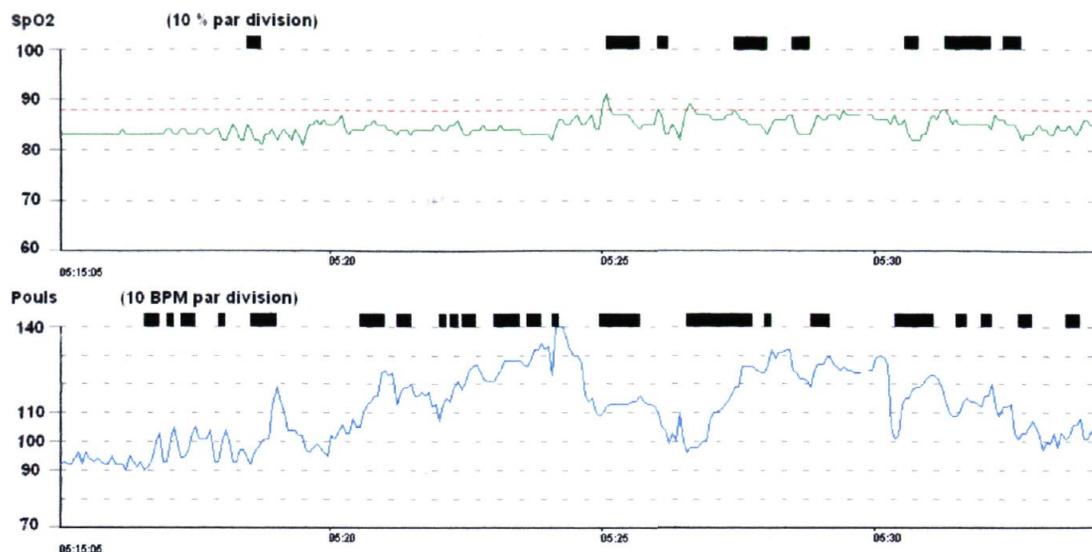


Figure 13 : Données types recueillies durant les oxymétries nocturnes. La saturation artérielle en oxygène (SaO_2) est exprimée dans le graphe du haut et la fréquence cardiaque dans le graphe du bas, le tout en fonction du temps, en minutes.

L'analyse de ces graphes permet de tirer les informations suivantes : saturation artérielle moyenne, maximale et minimale, fréquence cardiaque moyenne, maximale et minimale, les événements de désaturations et la périodicité des désaturations. L'appréciation qualitative de la saturation et de la fréquence cardiaque (ex : stable ou instable) peut aussi être effectuée de manière visuelle.

L'élément le plus important qui peut être analysé par le logiciel NVision est la survenue d'événements de désaturation. Il est possible de déterminer des paramètres de temps et de pourcentage de désaturation pour lesquels le logiciel détectera une désaturation assez importante pour entrer dans la catégorie «événement».

L'AASM (American Academy of Sleep Medicine) a défini en 2000 des critères afin de diagnostiquer uniformément les apnées durant le sommeil¹¹⁰. Selon ces critères, une apnée est considérée comme une cessation de la respiration durant un minimum de 10 secondes. Une hypopnée est par définition considérée comme une diminution de

l'amplitude de respiration de 50% (ou du volume courant) pendant au moins 10 secondes, entraînant une baisse de saturation d'au moins 4%, ou un réveil.

Pour les fins de l'étude, les critères diagnostiques déterminant une apnée seront légèrement modifiés. Tout d'abord, le terme apnée sera utilisé seulement afin d'être plus précis, mais il est impossible de dire avec certitude que les phénomènes observés sont de véritables apnées. Pour être certain que ce soit le cas, il faudrait observer s'il y a arrêt complet ou partiel de la respiration ou s'il y a persistance ou non des mouvements thoraco-abdominaux permettant de définir le type des anomalies respiratoires (obstructive ou centrale). Lors d'une polysomnographie complète, il est aisé de quantifier ces mouvements. Par contre, une seule oxymétrie ne peut permettre d'identifier s'il y a réduction ou arrêt respiratoire et le type de ces anomalies. C'est pourquoi on parlera davantage d'événement de désaturation que d'apnée. De plus, comme les hypopnées sont définies normalement comme une baisse de l'amplitude respiratoire, il sera impossible de déterminer le nombre d'hypopnées contenues durant la nuit.

Après un accord commun, il a été décidé que la baisse de saturation de 4% utilisée en contexte clinique ne permettait pas d'apprécier adéquatement les phénomènes qui se produisaient lors de l'expérimentation. Le contexte hypoxique de la haute altitude amène déjà des saturations artérielles en oxygène hors du commun. En utilisant le seuil de 4%, il y aurait probablement eu une sous-évaluation dans le nombre de désaturations durant la nuit. D'autres groupes ont d'ailleurs utilisé le critère de 3% pour des études en haute altitude, et même 2% pour les études en très haute altitude (7500m)^{111,112}. C'est pourquoi la norme de 3% de désaturation pendant un minimum de 10 secondes sera utilisée durant cette étude.

Dans l'étude, on parlera de désaturation périodique plutôt que de respiration périodique ou de respiration de Cheyne-Stokes, puisque l'appareillage utilisé ne permet pas de diagnostiquer avec précision ce phénomène. Toutefois, certaines études nous permettent

de présumer que les phénomènes concordent et la grande majorité des études réalisées en altitude ont utilisé ce même appareillage¹¹³.

Finalement, afin de quantifier la périodicité des désaturations périodiques, le nombre de cycles par période de 5 minutes en période d'instabilité a été compté. Un cycle de saturation comprend un événement de désaturation puis de re-saturation jusqu'à la valeur de départ.

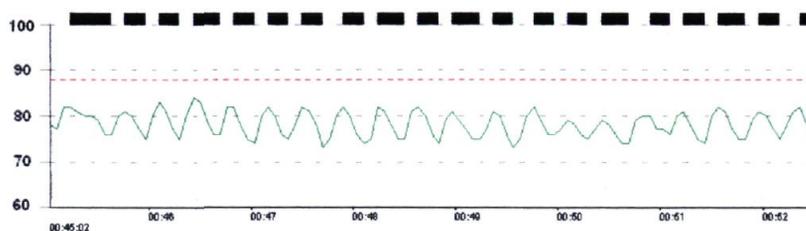


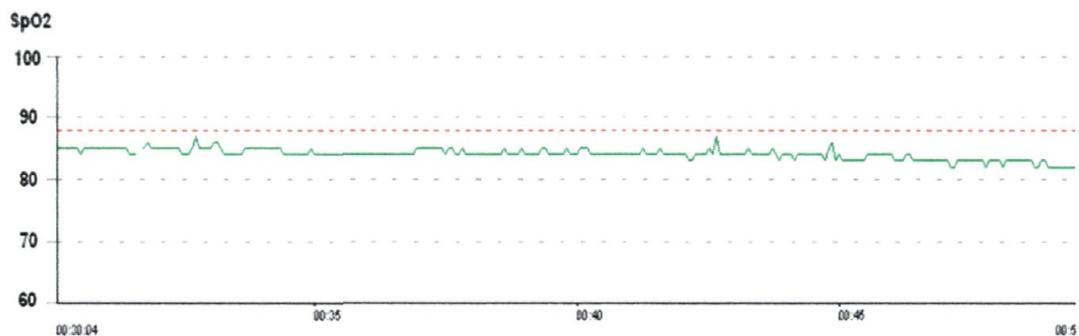
Figure 14 : Périodicité de la respiration périodique

2.2 : Classification de différents types de désaturation périodique

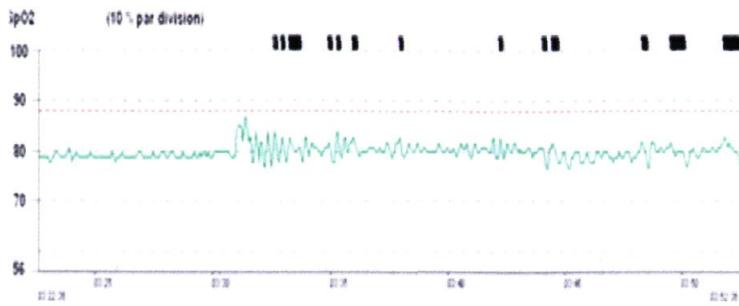
Un des objectifs de ce travail est de caractériser la respiration périodique et la relation entre la fréquence cardiaque et les désaturations périodiques. Suite à l'observation des tracés obtenus par oxymétrie, il a rapidement été constaté qu'il n'existait pas qu'un seul patron de désaturation périodique. Différents types se présentaient, variant en fréquence, en amplitude et en régularité. Toutefois, aucune classification n'existait pour les différentes représentations. Afin d'obtenir une analyse plus rigoureuse de la respiration périodique et de la relation fréquence cardiaque/ SaO_2 , un système de cotation quant aux différents types de désaturation périodique a été mis en place. Il était avantageux de les caractériser afin d'aller chercher davantage d'informations et de précisions. Cela a aussi permis de comparer de manière équivalente toutes les relations fréquence-

cardiaque/SaO₂ répertoriées sur les tracés. Toutes les analyses qualitatives ont été effectuées par le même personne afin d'optimiser la validité interne de l'analyse.

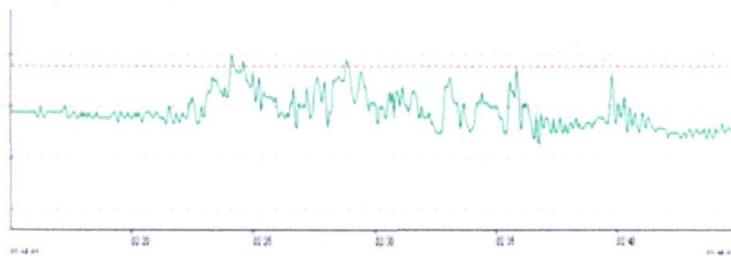
La caractérisation a été basée sur un tracé dit normal de sommeil en altitude. Il y a absence d'oscillations et une stabilité dans la saturation artérielle en oxygène. On ne peut donc distinguer aucun rythme, amplitude caractéristique de la respiration de Cheyne-Stokes. La ligne de base est constante. Un exemple est montré ci-dessous.



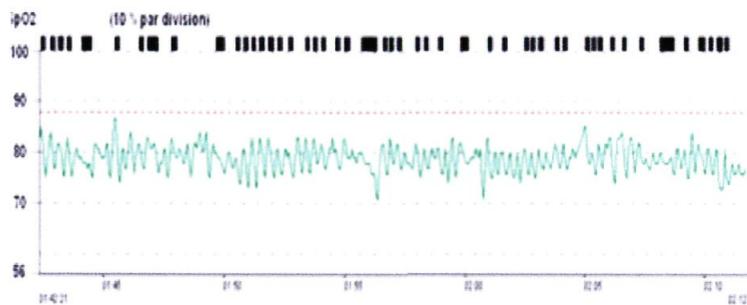
L'échelle établie pour la présente étude est montrée à la figure 14.



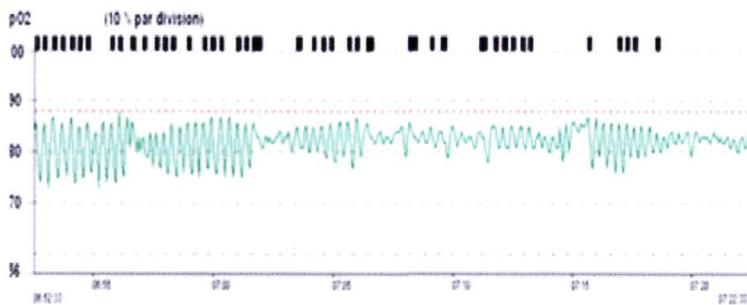
Catégorie 1
Oscillation limite. D'une durée de plus de 10 minutes pour être considéré.



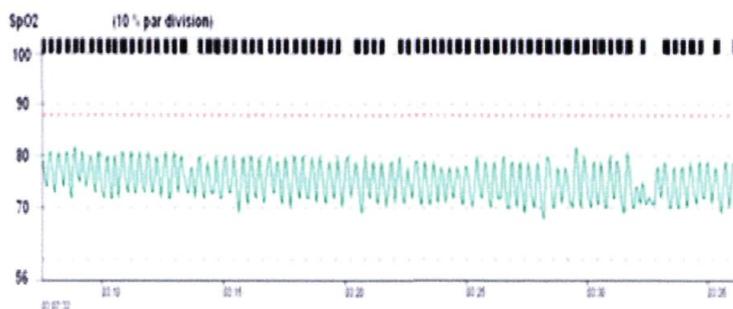
Catégorie 2
Oscillations plus ou moins bien définies.
Instabilité ++
Rythme, amplitude et ligne de base variables



Catégorie 3
Oscillations relativement caractéristiques
Rythme différent
Amplitude plus ou moins constante
Ligne de base plus ou moins constante



Catégorie 4
Oscillations caractéristiques
Rythme plus ou moins constant
Amplitude variable
Ligne de base constante



Catégorie 5
Oscillations caractéristiques
Rythme constant
Amplitude constante
Ligne de base constante

Figure 15 : Échelle établie dans la présente étude pour la caractérisation de la désaturation périodique.

Lors de l'analyse du patron de la SaO₂ et de la fréquence cardiaque durant les désaturations périodiques, nous avons tenu compte de la proportion de chaque catégorie (1 à 5) qui était représentée durant la nuit. Pour chacun des dix-huit enregistrements d'oxymétrie nocturne, toutes les salves d'événements ont été comptabilisées et catégorisées selon la classification de l'échelle (voir Figure 14). Le nombre d'événements répertoriés étant très élevé, 30% de tous les événements observés durant la nuit ont servi à l'analyse. Ainsi, chaque type de désaturation périodique a été analysé proportionnellement à sa présence lors d'une nuit entière à une altitude donnée (voir Tableaux 7 à 10). Le 30% a été déterminé à partir d'une validation interne permettant de dire que le nombre d'événements était assez grand pour permettre une puissance adéquate lors de l'analyse. Les événements analysés proviennent d'échantillons sur tous les sujets. Les événements étaient sélectionnés selon leur représentativité du type de respiration périodique.

Aucune femme n'a développé de MAM. Ces sujets auraient donc dû rejoindre le groupe contrôle. Toutefois, comme la période du cycle menstruel n'était pas connue au moment de l'expérimentation, elles ont été exclues de l'analyse. La littérature ne démontre pas d'impact de la progestérone sur l'acclimatation ventilatoire des femmes en altitude, mais la période du cycle menstruel a toutefois un effet sur la fréquence cardiaque des femmes^{67;114}. Pour cette raison, les données relatives aux femmes ont été retirées de l'analyse et regroupées au point 3.5.

2.3 : Précisions

Des valeurs de saturation artérielle en oxygène seront comparées tout au long de ce travail. Les valeurs de SaO₂ sont normalement exprimées en %, 100% étant la saturation

maximale idéale au niveau de la mer. Lorsqu'il sera question de comparer des valeurs de saturation de manière absolue, par exemple 80% à une valeur de 60%, nous conviendrons, pour éviter les confusions, que la saturation a baissée de 20 points.

Lors de la caractérisation de la fréquence cardiaque, une tachycardie est considérée comme une fréquence au-delà de 100 battements par minute (bpm) et une bradycardie comme une fréquence en-deçà de 50 bpm.

Finalement, lors de la caractérisation de la SaO₂ et de la fréquence cardiaque entourant les périodes d'instabilité reliées à une saturation périodique, les moyennes étaient comptabilisées sur des périodes de 10 minutes. Ainsi, lorsque l'on mentionne que la moyenne de fréquence cardiaque avant une période d'instabilité est de 70 bpm, on considère que cela réfère à la moyenne des 10 minutes avant le début de l'instabilité.

2.4 : Analyses statistiques

Les analyses statistiques qui ont été utilisées dans ce travail ont été réalisées par les logiciels SigmaStat 3.1 (Chicago, IL, USA) et Jump 8.0 (SAS Institute, North Carolina, USA). Les tests utilisés sont les t-test de Student et des analyses multivariées avec corrélation de Spearman. La corrélation de Spearman a été utilisée due à la présence de données non ordinales (provenant du Score de Lac Louise). Le t-test a été utilisé dans la grande majorité des cas lors des comparaisons entre les groupes contrôles et sujets. Les analyses multivariées ont été utilisées lorsqu'il a été question de trouver des relations entre les divers paramètres récoltés chez les sujets sains et malades. Les résultats sont exprimés comme la moyenne affectée de son erreur-type de la moyenne. Une valeur de p inférieure

ou égale à 0.05 a été considérée significative pour le t-test. Un p tendant vers 1 ou -1 est considéré comme significatif pour la corrélation de Spearman.

CHAPITRE III

-

RÉSULTATS

3.0 : Sujets et développement du mal aigu des montagnes

A l'altitude de 3440m, cinq sujets sur dix-huit ont développé des symptômes du mal aigu des montagnes. À l'altitude de 4530m, quatre de ces mêmes sujets ont poursuivi leurs symptômes et ont été diagnostiqués comme tel. Ce sont tous des hommes qui ont développé des symptômes caractéristiques du MAM. Les sujets qui ont présenté un MAM seront désignés sous l'abréviation «MAM-s».

Voici les caractéristiques physiques de chacun des groupes :

	Hommes contrôles	Femmes contrôles	MAM-s	p	p
	Groupe 1 (n=9)	Groupe 2 (n=4)	Groupe 3 (n=5)	Gr.1 vs Gr.2	Gr.1 vs Gr.3
Âge	28,3 ± 7,8	22,3 ± 2,8	23,6 ± 3,6	0,171	0,23
Taille (cm)	176,9 ± 2,8	166,0 ± 4,1 *	182,0 ± 5,6 *	<0,001	0,04
Poids (kg)	76,5 ± 10,9	61,8 ± 11,4 *	82,7 ± 12,8	0,049	0,356
IMC (kg/m ²)	24,5 ± 3,8	22,3 ± 3,4	24,9 ± 3,6	0,343	0,851
Score Lac Louise	0,14 ± 0,47	0 ± 0	4,85 ± 3,9	0,573	0,003

Tableau 5 : Caractéristiques des sujets contrôles et MAM-s.

* = p < 0,05

3.1 : Volumes pulmonaires

Suite aux tests de spirométrie et de pléthysmographie réalisés au niveau de la mer, les résultats ont été compilés. Deux valeurs sont présentées pour chacun des volumes ou capacités pulmonaires, soit les valeurs absolues exprimées en litre et les valeurs exprimées en pourcentage de la valeur prédite. La valeur prédite est calculée en fonction de l'âge, du sexe et de la taille.

	Hommes contrôles n=9	Femmes contrôles n=4	Groupe MAM n=5	p H vs F	p H vs MAM
Âge	28,6 ± 8,2	22,3 ± 2,8	23,6 ± 3,6	0,171	0,225
Taille (cm)	176,9 ± 2,8	166,0 ± 4,1 *	182,0 ± 5,6 *	<0,001	0,04
Capacité Vitale Forcée (L)	5,7 ± 0,5	4,3 ± 0,67	6,4 ± 0,83†	0,001	0,069
Capacité Vitale Forcée (%)	111,7 ± 7,5	113,8 ± 16,4	116,6 ± 11,2	0,75	0,352
VEMS (L)	4,6 ± 0,7	3,64 ± 0,4	4,9 ± 0,4	0,028	0,4
VEMS (%)	108,4 ± 6,1	109,3 ± 9,2	107,0 ± 7,3	0,836	0,707
VEMS / CVF (%)	81,7 ± 5,3	84,3 ± 5,1	77,4 ± 7,0	0,427	0,217
Capacité pulmonaire totale (L)	6,7 ± 0,6	5,4 ± 0,7	7,6 ± 1,0†	0,006	0,054
Capacité pulmonaire totale (%)	95,2 ± 7,4	104,3 ± 12,1	101,6 ± 10,1	0,118	0,197
Capacité Vitale (L)	5,7 ± 0,5	4,3 ± 0,7	6,4 ± 0,8†	0,002	0,064
Capacité Vitale (%)	106,8 ± 7,2	114 ± 16,2	110,8 ± 10,8	0,276	0,355
Capacité Résiduelle fonctionnelle (L)	3,1 ± 0,4	2,76 ± 0,5	3,6 ± 0,6†	0,215	0,084
Capacité Résiduelle fonctionnelle (%)	94,4 ± 13,0	100,3 ± 17,5	104 ± 17,0	0,509	0,257
Capacité Inspiratoire (L)	3,6 ± 0,4	2,64 ± 0,3	4,0 ± 0,8	0,001	0,229
Volume de réserve expiratoire (L)	1,73 ± 0,3	1,5 ± 0,4	2,2 ± 0,4	0,271	0,028
Volume Résiduel (L)	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,3	1	0,466
Volume Résiduel (%)	61,7 ± 11,4	75,5 ± 7,3	71,4 ± 13,9	0,05	0,182
Volume Courant (L)	1,3 0,7	0,75 ± 0,1	0,97 ± 0,2	0,155	0,33
DLCO (mL/mmHg/min)	34,6 ± 3,7	24,2 ± 1,2	35,0 ± 2,2	<0,001	0,83
DLCO (%)	99,7 ± 10,9	84,5 ± 4,4	93,4 ± 5,5	0,023	0,255
DLCO/VA (mL/mmHg/min/L)	5,5 ± 0,6	5 ± 0,7	5,0 ± 0,5	0,213	0,141
DLCO/VA (%)	87,1 ± 9,1	77 ± 11,1	77,4 ± 7,4†	0,111	0,065

* = p < 0,05 † : p > 0,05 mais notable

DLCO = capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone

VA= volume alvéolaire

Tableau 6 : Volumes et capacités pulmonaires au niveau de la mer.

3.2 : Proportion des types de désaturation périodique rencontrés

	Hommes contrôles	MAM
type 1	23%	13%
type 2	34%	23%
type 3	21%	38%
type 4	15%	22%
type 5	7%	3%

Tableau 7 : Proportion des types de désaturation périodique observés durant la nuit à 3440m (100% des événements).

	Hommes contrôles	MAM
type 1	5 (21%)	4 (15%)
type 2	8 (33%)	6 (23%)
type 3	5 (21%)	9 (37%)
type 4	4 (16%)	6 (23%)
type 5	2 (8%)	1 (4%)
Total	24	26

Tableau 8 : Proportion des types de désaturation périodique analysés durant la nuit à 3440m (30% des événements observés).

Le même processus a été réalisé pour l'analyse des phénomènes respiratoires et cardiaques lors de la nuit à 4530 mètres d'altitude.

	Hommes contrôles	MAM
type 1	25%	16%
type 2	23%	18%
type 3	23%	37%
type 4	18%	25%
type 5	11%	4%

Tableau 9 : Proportion des types de désaturation périodique observés durant la nuit à 4530m (100% des événements).

	Hommes contrôles	MAM
type 1	9 (28%)	3 (14%)
type 2	7(21%)	4(19%)
type 3	7(21%)	8 (38%)
type 4	6(18%)	5 (24%)
type 5	4(12%)	1 (5%)
Total	33	21

Tableau 10 : Proportion des types de désaturation périodique analysés durant la nuit à 4530m (30% des événements observés).

3.3 : Une nuit à 3440m d'altitude

Afin de rendre les choses plus claires, nous décrivons d'abord quels phénomènes se sont produits au cours du sommeil chez les sujets sains (n'ayant pas eu de diagnostic de mal aigu des montagnes). Pour des raisons expliquées précédemment, les sujets contrôles masculins ont été séparés des sujets contrôles féminins (les résultats principaux concernant les femmes sont présentés au point 3.5). Les résultats concernant les sujets MAM sont ensuite présentés.

À 3440m, sur les seize sujets ayant été investigués, cinq ont développé des symptômes du mal des montagnes, tandis que huit hommes sont demeurés exempts de symptômes du MAM.

3.3.1 : Résultats d'oxymétries nocturnes à 3440m

Après une journée de marche dans le parc national de Sagarmatha au Népal, les sujets se sont retirés dans leur tente, à 3440 mètres dans le village de Namche Bazar, pour entreprendre leur nuit de sommeil.

Pour les cinq sujets atteints du mal aigu des montagnes, le temps de coucher (*total bed time*) s'est étiré jusqu'à 591 minutes en moyenne comparativement à 547 minutes pour les sujets contrôles ($p=0,033$). Le nombre total d'événements durant la nuit s'est élevé à 434 en moyenne comparativement à 262 pour les sujets contrôles hommes et femmes réunis ($p=0,046$). Quoique non statistiquement significatif, le temps total passé en désaturation est plus élevé chez les MAM-s ($p=0,067$) et la durée moyenne d'un événement est plus basse chez les sujets MAM-s (voir Tableau 16).

Remarque : les résultats énumérés ci-haut pour les sujets MAM sont ressortis davantage significatifs lorsque l'on compare les sujets MAM-s avec les sujets hommes et femmes ensemble (voir Tableau 11) que lorsqu'on compare seulement avec les hommes sans MAM (voir Tableau 16). Lorsque ces mêmes résultats sont comparés aux hommes contrôles seulement, aucun résultat ne ressort significatif, si ce n'est le temps de coucher (*total bed time*), qui est de 591 minutes pour les MAM-s contre 531 pour les hommes contrôles ($p=0,002$) (voir Tableau 16).

	Groupe Contrôle (H+F) n=11	Groupe MAM-s n=5	p
Temps de coucher (<i>total bed time</i>) (min)	547,9 ± 38,1	591,2 ± 20,3*	0,033
Nombre d'événement total	262,9 ± 158,8	434,2 ± 101,3*	0,046
Index d'événement/heure	28,5 ± 18,0	44,0 ± 11,0	0,101
Temps total passé en désaturation (min)	98,59 ± 32,2	131,6 ± 15,2†	0,067
Durée moyenne de 1 événement (sec)	27,5 ± 9,7	18,9 ± 3,2†	0,076
SaO2 moyenne	83,2 ± 3,0	83,4 ± 1,8	0,694

Tableau 11 : Résultats d'oxymétrie nocturne à 3440m, sujets contrôles (hommes et femmes) versus MAM-s.

3.3.2 Saturation artérielle en oxygène à 3440m

Aucune valeur n'est ressortie significative entre les hommes contrôles et les sujets MAM-s lorsqu'on observe les valeurs de saturation artérielle en oxygène observées durant la nuit (moyenne, maximale, minimale et écart de SaO₂) (voir Tableau 16).

3.3.3 : Saturation artérielle face à une instabilité à 3440m

Voici un exemple typique de ce qui est observé sur les tracés d'oxymétrie :

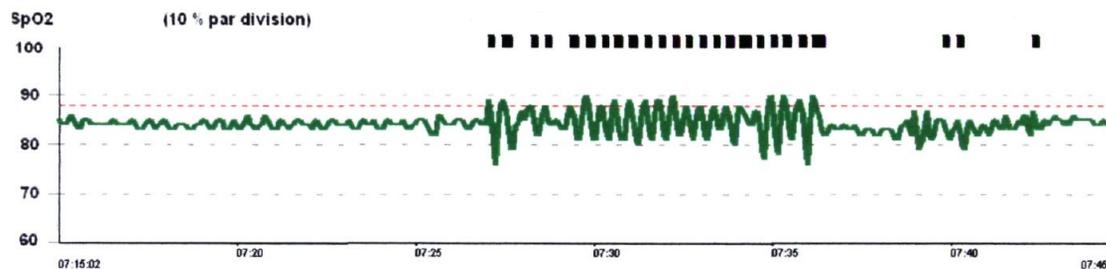


Figure 16 : Réaction typique de la SaO₂ lors d'une salve de désaturations périodiques chez un homme sans MAM à 3440m. Les barres noires indiquent la détection d'un événement. Durant la période avant l'instabilité, la SaO₂ moyenne était de 84,8%. Pendant la période d'instabilité, la SaO₂ moyenne était de 85,1%, soit légèrement augmentée. Dans ce cas-ci la SaO₂ moyenne après la période d'instabilité a diminué, pour une moyenne de 84,1%.

Lorsque les sujets MAM-s ont été confrontés à une période d'instabilité amenée par un épisode de désaturation périodique, la saturation artérielle moyenne n'a pas perceptiblement changé. La moyenne de SaO₂ avant l'instabilité était de 83% et elle est demeurée à 83% pendant la désaturation périodique. Après la période d'instabilité, elle

était en moyenne de 82%. L'écart de SaO₂ (SaO₂ max – SaO₂ min) était en moyenne de 11 points. Dans 69% des cas, la survenue d'une période d'instabilité a laissée la SaO₂ inchangée ou l'a fait augmenter (voir Tableau 12).

	Hommes contrôles (n=24)	MAM-s (n=26)	p
SaO ₂ moyenne avant les instabilités (%)	83,1 ± 2,5	83,1 ± 2,7	1
SaO ₂ moyenne pendant les instabilités (%)	83,8 ± 2,0	83,7 ± 2,7	0,883
SaO ₂ moyenne après les instabilités (%)	83,0 ± 2,7	82,7 ± 2,6	0,691
Ecart de SaO ₂ pendant les instabilités (points)	14,2 ± 4,7	11,5 ± 2,9*	0,017

Tableau 12 : Valeurs de SaO₂ en réaction aux périodes d'instabilités à 3440m.

3.3.4 : Périodicité des désaturations périodiques à 3440m

Dans le cas des sujets contrôles, le nombre de cycle de désaturation par 5 minutes s'est porté en moyenne à 9 (9,6 ± 2,6), tandis que les sujets MAM avaient en moyenne 11 cycles de désaturations périodiques par 5 minutes (11,5 ± 2,8). Ce résultat est significativement différent (p=0,017).

3.3.5 Fréquence cardiaque nocturne à 3440m

Chez les sujets MAM, la fréquence cardiaque maximale a été de 133 bpm comparativement à 110 bpm (p=0,007) chez les contrôles. L'écart total de fréquence cardiaque durant la nuit, soit la différence entre le maximum et le minimum atteint, était

de 82 chez les MAM-s versus 60 chez les contrôles ($p=0,001$) (voir Tableau 16 et Figure 17).

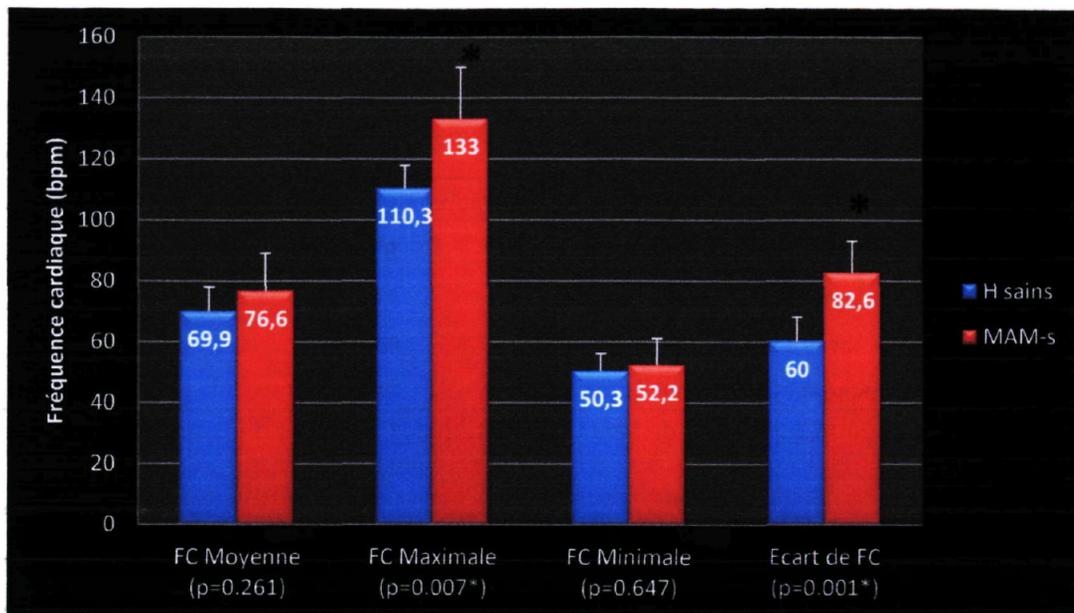


Figure 17 : Valeurs de fréquence cardiaque nocturnes chez les hommes contrôles et MAM-s à 3440m.

3.3.6 : Fréquence cardiaque face à une instabilité à 3440m

Chez les sujets MAM, la fréquence cardiaque a eu des variations sensibles aux périodes d'instabilités. Avant et pendant les périodes d'instabilités, la fréquence cardiaque se situait en moyenne à 78 bpm, tandis qu'elle s'abaissait en moyenne à 77 bpm après la période d'instabilité. Comparativement aux sujets masculins contrôles, ces valeurs sont significativement différentes (voir Tableau 13).

	Hommes Contrôles (n=24)	MAM-s (n=26)	p
FC moyenne avant une instabilité (bpm)	66,7 ± 6,8	78,0 ± 10,7*	<0,001
FC moyenne pendant une instabilité (bpm)	66,9 ± 7,4	78,8 ± 15,0*	<0,001
FC moyenne après une instabilité (bpm)	65,6 ± 6,0	77,8 ± 11,7*	<0,001

Tableau 13 : Valeurs de fréquence cardiaque en réaction aux instabilités à 3440m.

On a par la suite voulu savoir si l'apparition d'une instabilité était liée à un changement ponctuel de la fréquence cardiaque. Chez les hommes contrôles, dans 88% des cas, on a observé une augmentation abrupte de la fréquence cardiaque de l'ordre de 27 bpm. Chez les MAM-s, ce phénomène était aussi présent dans 73% des cas, avec une augmentation moyenne de 26 bpm relié à l'apparition d'une période d'instabilité. Dans la majorité des cas, autant chez les contrôles que chez les MAM-s, ce pic de fréquence cardiaque survenait quelques secondes avant la période d'instabilité (voir Tableau 14).

	Hommes Contrôles	MAM-s	p
Présence d'une variation de FC	88%	73%	-
Comportement de la variation	Augmentation (100%)	Augmentation (100%)	-
Importance de la variation (bpm)	27,3 ± 8,5	26,1 ± 7,3	0,594
Moment d'apparition de la variation par rapport au début de l'instabilité	Avant le début (79%)	Avant le début (79%)	-
	Après le début (19%)	Après le début (5%)	-
	En même temps (10%)	En même temps (16%)	-
Temps d'apparition de la variation (sec)	-17,1 ± 48,8	-33,1 ± 53,9	0,331

Tableau 14 : Changement ponctuel de la fréquence cardiaque en lien avec le début d'une période d'instabilité à 3440m.

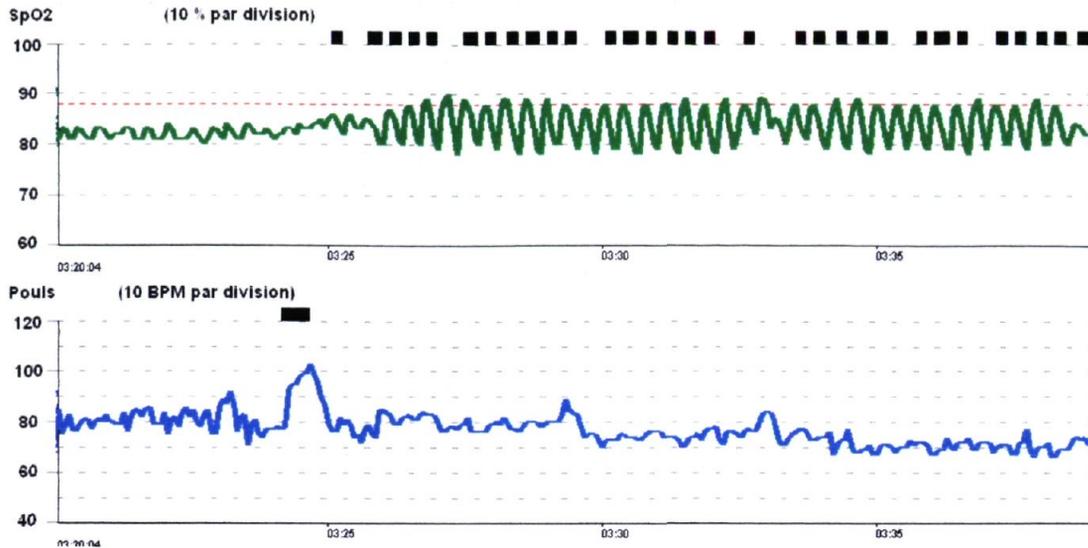


Figure 18 : Exemple typique d'augmentation de la fréquence cardiaque précédant la survenue de désaturations périodiques.

Ce même phénomène d'augmentation abrupte de la fréquence cardiaque a été observé à la fin des périodes d'instabilité, dans une proportion moins importante toutefois que les pics observés au début des périodes d'instabilité (dans 33% des épisodes chez les contrôles et dans 27% des épisodes chez les MAM-s). L'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque était de 27 bpm pour les deux groupes. Dans la grande majorité des cas, le pic arrivait avant la fin de la période d'instabilité (voir Tableau 15).

	Hommes Contrôles	MAM-s	p
Présence d'une variation de FC	33%	27%	-
Comportement de la variation	Augmentation (100%)	Augmentation (100%)	-
Importance de la variation (bpm)	27,9 ± 5,8	27,7 ± 2,1	0,87
Moment d'apparition de la variation par rapport à la fin de l'instabilité	Avant la fin (74%)	Avant la fin (100%)	-
	Après la fin (13%)	Après la fin (0%)	-
	En même temps (13%)	En même temps (0%)	-
Temps d'apparition de la variation (sec)	-70,0 ± 85,1	-54,3 ± 52,2	0,68

Tableau 15 : Changements ponctuels de la fréquence cardiaque en lien avec la fin d'une période d'instabilité à 3440m.

Durant les périodes d'instabilité, tant chez les hommes contrôles que les MAM-s, on observait la présence de tachycardie et de bradycardie. Dans la grande majorité des cas, la fréquence cardiaque était qualifiée d'instable durant ces mêmes périodes (voir Figure 19).

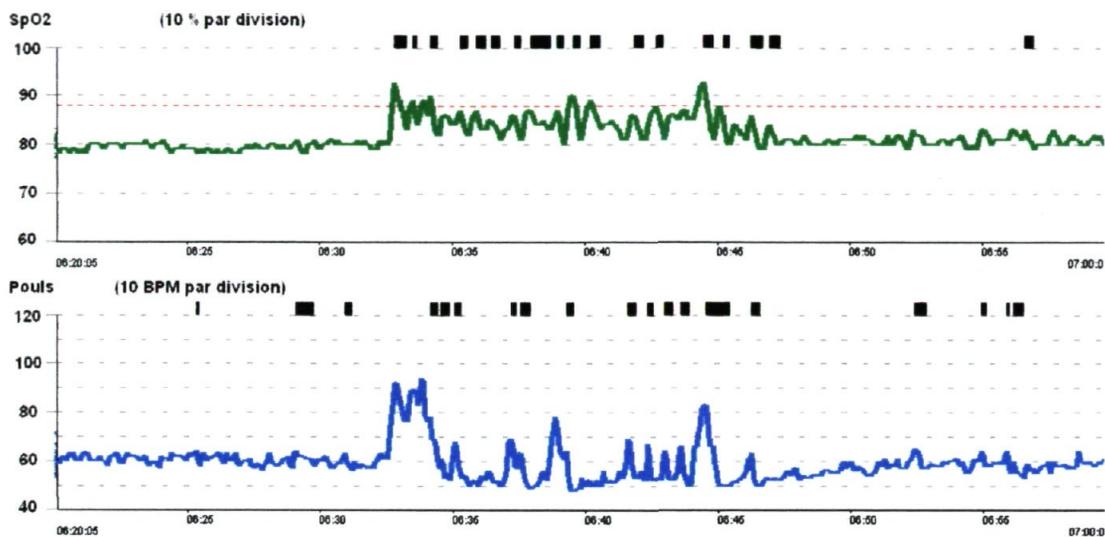


Figure 19 : Instabilité de la fréquence cardiaque durant une période d'instabilité de la SaO_2 .

	Hommes contrôles (n=8)	Femmes Contrôles (n=3)	MAM-s (n=5)	p H vs F	p H vs MAM-s
Temps de coucher (<i>total bed time</i>) (min)	531,2 ± 24,9	592,6 ± 31,3*	591 ± 20,3*	0,008	0,002
Nombre d'événements total	301,4 ± 167,1	160,3 ± 81,3	434,2 ± 101,3	0,204	0,14
Index d'événements/heure	33,3 ± 18,8	16,0 ± 7,3	44,0 ± 11,0	0,166	0,277
Temps total passé en désaturation (min)	107,3 ± 36,0	75,4 ± 23,5	131,6 ± 15,2	0,195	0,185
Durée moyenne de 1 événement (sec)	25,9 ± 10,4	31,8 ± 7,1	18,9 ± 3,2	0,395	0,177
Différence de saturation entre coucher/réveil	-4 ± 3,3	-2 ± 4,4	-3 ± 3,5	0,43	0,613
SaO ₂ au coucher (%)	88,8 ± 2,8	85 ± 3†	87,6 ± 2,2	0,08	0,435
SaO ₂ minimale durant le sommeil (%)	72,8 ± 4,5	74,6 ± 2,1	71 ± 9,4	0,532	0,647
SaO ₂ moyenne durant le sommeil (%)	83,6 ± 2,8	82 ± 3,5	83,4 ± 1,8	0,447	0,89
SaO ₂ moyenne au réveil (%)	84,8 ± 3,1	83 ± 2,6	84,6 ± 2,3	0,398	0,904
Ecart de SaO ₂ (max-min)	24,6 ± 2,6	20,6 ± 3,5†	24,2 ± 10,9	0,066	0,921
Fréquence cardiaque moyenne (bpm)	69,9 ± 8,1	82,7 ± 3,1*	76,6 ± 12,5	0,03	0,261
Fréquence cardiaque maximale (bpm)	110,3 ± 7,6	129,7 ± 17,2*	133 ± 17,1*	0,023	0,007
Fréquence cardiaque minimale (bpm)	50,3 ± 5,8	60,3 ± 6,4*	52,2 ± 8,9	0,033	0,647
Ecart de fréquence cardiaque (bpm)	60,0 ± 8,1	69,3 ± 17,6	82,6 ± 10,5*	0,241	0,001

Tableau 16 : Résultats d'oxymétrie à 3440m.

3.3.7 Résumé des résultats à 3440m

En résumé, à 3440m, les sujets MAM-s avaient un temps de coucher significativement plus long que les sujets contrôles.

Il n'y avait pas de différences significatives dans les valeurs de SaO₂ nocturnes entre les deux groupes. La survenue d'épisodes de saturation périodique ne faisait pas non plus baisser les valeurs de SaO₂, et ce, dans les deux groupes.

Les sujets MAM-s avaient toutefois des variations de la SaO₂ moins importantes lors des périodes d'instabilité. Ils présentaient aussi plus de cycles de désaturation par 5 minutes lors de leurs périodes d'instabilité. On observe donc des cycles avec une moins grande amplitude et plus rapides chez les sujets MAM-s.

Les MAM-s avaient toutefois des valeurs de fréquence cardiaque significativement plus élevée durant la nuit, plus précisément en ce qui a trait à la fréquence maximale atteinte durant la nuit.

On a aussi observé, tant chez les sujets contrôles que MAM-s, la survenue d'augmentation abrupte de la fréquence cardiaque au début des périodes d'instabilité (en grande majorité) et à la fin des périodes d'instabilité (moins répandu).

3.4 : Une nuit à 4530m

Deux jours après la nuit à 3440m au village de Namche Bazar, les sujets ont passé une nuit à 4530m, au village de Dingboche, où les enregistrements d'oxymétrie nocturne se sont poursuivis. À 4530m, tous les dix-huit sujets ont été évalués par oxymétrie nocturne. Quatre hommes qui ont présenté des symptômes à 3440m ont continué leurs symptômes. Dix hommes et quatre femmes sont demeurés sans symptômes.

3.4.1 : Résultats d'oxymétrie nocturne à 4530m

À 4530m, les paramètres globaux observés lors du sommeil sont relativement semblables entre les hommes contrôles et les MAM-s (voir Tableau 21).

3.4.2 Saturation artérielle à 4530m

Durant la nuit, les MAM-s se sont couchés en moyenne avec une SaO₂ de 80%. Ils ont maintenu une SaO₂ moyenne de 77% durant toute la nuit. Ils ont atteint une SaO₂ minimale de 66%, pour un écart de SaO₂ de 25 points. Les MAM-s se sont réveillés en moyenne avec une SaO₂ de 76%. Aucune de ces données n'est significativement différente d'avec les hommes contrôles (voir tableau 21).

3.4.3 : Saturation artérielle face à une instabilité à 4530m

Dans la majorité des cas (67%), l'apparition d'une période d'instabilité a laissé la SaO₂ inchangée ou l'a augmentée. Toutefois, lorsque les MAM-s faisaient face à une période d'instabilité respiratoire, la SaO₂ moyenne pendant et après l'instabilité était significativement plus basse que chez les contrôles (respectivement p=0,039 et 0,043) (voir Tableau 17).

	Hommes contrôles (n=33)	MAM-s (n=21)	p
SaO ₂ moyenne avant les instabilités	77,3 ± 4,7	75,0 ± 5,3	0,101
SaO ₂ moyenne pendant les instabilités	78,3 ± 4,7	75,4 ± 5,2*	0,039
SaO ₂ moyenne après les instabilités	78,4 ± 4,9	75,5 ± 5,2*	0,043
Ecart de SaO ₂ pendant les instabilités	12,6 ± 3,7	12,1 ± 4,2	0,648

Tableau 17 : SaO₂ en réaction aux périodes d'instabilités chez les MAM-s à 4530m.

3.4.4 : Périodicité des désaturations périodiques à 4530m

À 4530m, chez les sujets contrôles, le nombre moyen de cycles de désaturation périodique par cinq minutes était de 11,6 ± 2,9, tandis qu'il était de 11,1 ± 3 pour les MAM-s. Ce résultat n'était pas significativement différent (p=0,545)

3.4.5 Fréquence cardiaque à 4530m

Pour les sujets MAM-s, la fréquence cardiaque moyenne au cours de la nuit s'est située à 77 bpm. La fréquence cardiaque maximale atteinte pendant la nuit a été de 128 bpm, tandis que le minimum atteint a été de 53 bpm. L'écart de fréquence cardiaque était de

75 bpm pour les MAM-s. Il n'y avait aucun écart significatif d'avec les sujets non MAM (voir tableau 21).

3.4.6 : Fréquence cardiaque face à une instabilité à 4530m

À 4530m d'altitude, l'effet d'une instabilité sur la fréquence cardiaque était beaucoup estompé, presque inexistant. Il n'existait pas non plus de différence entre les deux groupes.

	Hommes Contrôles (n=33)	MAM-s (n=21)	p
FC moyenne avant une instabilité (bpm)	73,0 ± 10,9	77,4 ± 14,0	0,202
FC moyenne pendant une instabilité (bpm)	72,2 ± 11,2	77,8 ± 18,3	0,168
FC moyenne après une instabilité (bpm)	73,5 ± 10,8	78,0 ± 13,9	0,188

Tableau 18 : Fréquence cardiaque face à une période d'instabilité à 4530m.

On observait encore la présence d'un pic de fréquence cardiaque en lien avec le début des instabilités. Toutefois, le comportement de ce pic était sensiblement le même chez les sujets contrôles que chez les MAM-s.

	Hommes Contrôles	MAM-s	p
Présence d'une variation de FC	88%	76%	-
Comportement de la variation	Augmentation (90%)	Augmentation (100%)	-
Importance de la variation (bpm)	29 ± 12,1	27,3 ± 11,7	0,612
Moment d'apparition de la variation par rapport au début de l'instabilité	Avant le début (52%)	Avant le début (68%)	-
	Après le début (17%)	Après le début (0%)	-
	En même temps (31%)	En même temps (32%)	-
Temps d'apparition de la variation (sec)	-21,7 ± 54,3	-17,7 ± 16	0,776

Tableau 19 : Changement ponctuel de la fréquence cardiaque en lien avec le début d'une période d'instabilité à 4530m.

À 4530m, on observait encore le phénomène de pic de fréquence cardiaque à la fin d'une instabilité. Il est ressorti que les contrôles présentaient une variation de la fréquence cardiaque beaucoup plus importante que les sujets MAM-s ($p=0,001$).

	Hommes Contrôles	MAM-s	p
Présence d'une variation de FC	42%	43%	-
Comportement de la variation	Augmentation (79%)	Augmentation (100%)	-
Importance de la variation (bpm)	$31,6 \pm 7,2$	$23,7 \pm 4,9$	<0,001*
Moment d'apparition de la variation par rapport à la fin de l'instabilité	Avant la fin (64%)	Avant la fin (78%)	-
	Après la (0%)	Après la fin (11%)	-
	En même temps (36%)	En même temps (11%)	-
Temps d'apparition de la variation (sec)	$-57,8 \pm 58,9$	$-41,8 \pm 46,7$	0,5

Tableau 20 : Changement ponctuel de la fréquence cardiaque en lien avec la fin d'une période d'instabilité à 4530m.

	Hommes contrôlés (n=10)	Femmes Contrôlés (n=4)	MAM-s (n=4)	p H vs F	p H vs MAM-s
Temps de coucher (<i>total bed time</i>) (min)	579,9 ± 25,6	580,1 ± 27,3	579 ± 55,4	0,99	0,967
Nombre d'événements total	512 ± 332,8	356,8 ± 276,1	461,8 ± 162,1	0,428	0,782
Index d'événements/heure	53,6 ± 35,8	36,2 ± 27,3	48,7 ± 21,0	0,402	0,805
Temps total passé en désaturation (min)	144 ± 64,6	111,3 ± 53,4	131,5 ± 29,8	0,39	0,722
Durée moyenne de 1 événement (sec)	20,0 ± 7,1	25,2 ± 11,8	17,9 ± 3,6	0,321	0,59
Différence de saturation coucher/réveil	-0,5 ± 2,7	-2 ± 0,8	-3,5 ± 3,9	0,306	0,122
Saturation au coucher (%)	80,8 ± 5,3	82,5 ± 5,2	80,8 ± 5,4	0,596	1
Saturation minimale durant le sommeil (%)	68,8 ± 5,5	68,8 ± 6,4	66,5 ± 7,3	1	0,529
Saturation moyenne durant le sommeil (%)	77,3 ± 4,6	77,8 ± 4,5	77,3 ± 6,9	0,857	1
Saturation moyenne au réveil (%)	80,6 ± 5,8	80,5 ± 5,7	76,3 ± 5,7	0,977	0,232
Ecart de saturation (max-min)	21,6 ± 3,6	23,5 ± 6,6	25,3 ± 6,2	0,493	0,18
Fréquence cardiaque moyenne (bpm)	72,6 ± 10,7	79,5 ± 6,7	77,5 ± 13,2	0,259	0,481
Fréquence cardiaque maximale (bpm)	119,2 ± 11,3	140,5 ± 6,9*	128,8 ± 16,0	0,005	0,223
Fréquence cardiaque minimale (bpm)	50,0 ± 5,1	55,8 ± 6,3†	53,5 ± 10,3	0,096	0,4
Ecart de fréquence cardiaque (bpm)	69,2 ± 11,9	84,8 ± 0,9*	75,3 ± 11,8	0,025	0,402

Tableau 21 : Résultats des oxymétries nocturnes à 4530m.

3.4.7 Résumé des résultats à 4530m

À l'altitude de 4530m, pratiquement aucun paramètre n'est ressorti significatif entre les contrôles et les MAM-s, tant du côté des paramètres globaux d'oxymétrie, de la SaO₂ et de la fréquence cardiaque.

Il semble qu'il y ait eu une réponse homogène à l'altitude chez les deux groupes. L'effet de l'altitude semble avoir amené grossièrement les mêmes réactions physiologiques (fréquence cardiaque, respiration périodique) chez tous les sujets, l'altitude étant relativement élevée à cette étape. On a toutefois continué à observer une variation abrupte de la fréquence cardiaque précédant et suivant les périodes d'instabilité.

3.5 Les femmes et l'altitude

Aucune femme n'a développé de symptômes de MAM. Les quatre femmes de l'étude ont été retirées de l'analyse puisque la phase de leur cycle menstruel n'était pas connue lors de la collecte de données. Ainsi, pour éviter toute confusion avec les hormones sexuelles qui auraient pu biaiser les données, elles ont été exclues de l'analyse. Voici néanmoins les résultats principaux qui sont ressortis significatifs.

À 3440m, les femmes ont passé 592 minutes en temps de coucher, comparativement à 531 pour les hommes ($p=0,008$). Quoique non significatif, l'index d'événement par heure était moins élevé chez les femmes que chez les hommes ($16,0 \pm 7,3$ événements/heure vs $33,3 \pm 18,8$ événements/heure) ($p=0.166$).

Chez les femmes, la SaO₂ moyenne au coucher avait une tendance à être plus basse ($85,0 \pm 3,0\%$ vs $88,8 \pm 2,8\%$, $p=0,08$). L'écart entre le maximum et le minimum de SaO₂ durant

le sommeil tendait à être significativement différent d'avec les hommes contrôles avec des valeurs de 20 points pour les femmes contre 24 points pour les hommes ($p= 0,066$) (voir tableau 21).

Une différence marquée entre les hommes contrôles et les femmes contrôles a été observée du côté de la fréquence cardiaque durant la nuit. Les fréquences cardiaques moyennes (82,7 vs 69,9 bpm; $p= 0,03$), maximales (129,7 vs 110,3 bpm; $p= 0,023$) et minimales (60,3 vs 50,3 bpm; $p=0,033$) étaient toutes significativement plus élevées chez les femmes que chez les hommes (voir tableau 21).

À 4530m, aucun paramètres général concernant le sommeil n'est ressorti significatif par rapport aux hommes contrôles, ni aux MAM-s. Les résultats de saturation artérielle durant le sommeil étaient aussi comparables. Cela supporte le point que l'altitude de 4530m ait agit comme un genre de seuil pour la manifestation des symptômes de l'altitude.

À 4530m, la fréquence cardiaque maximale était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes sains à la même altitude ($p=0,005$), de même que l'écart de fréquence cardiaque ($p=0,025$). Il y avait une tendance à être différent quant à la fréquence cardiaque minimale ($p=0,096$) (voir Tableau 21).

Pour résumer, en altitude, les femmes ont présenté un temps de sommeil (*total bed time*) plus élevé que les hommes contrôles. Elles ont aussi présenté une fréquence cardiaque plus élevée durant leur sommeil, et ce, autant à 3440m qu'à 4530m.

3.6 : Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été utilisée afin de déterminer s'il y avait des relations existantes entre divers paramètres recueillis lors des oxymétries nocturnes. Un ρ de Spearman tendant vers 1 ou -1 démontre une relation forte entre deux paramètres. Les paramètres dans le tableau sont ceux ressortis significatifs ou ceux jugés pertinents.

Corrélations à 3440m	ρ de Spearman	p
Score de Lac Louise vs Temps de coucher	0,5352	0,0327
Score de Lac Louise vs Nbr total d'événements	0,5209	0,0386
Durée totale d'événements (min) vs Nbr total d'événements	0,8324	< 0,001
Durée moyenne 1 événement (sec) vs Nbr total d'événements	-0,9618	< 0,001
Durée moyenne 1 événement (sec) vs Durée totale d'événements (min)	-0,7382	0,0011
Score de Lac Louise vs SaO ₂ minimale	-0,0727	0,789
Score de lac Louise vs SaO ₂ moyenne	0,0145	0,9576

Tableau 22 : Analyse multivariée à 3440m.

Corrélations à 4530m	ρ de Spearman	p
Nombre d'événements total vs Temps total d'événements	0,9794	< 0,001*
Durée moyenne 1 événement vs Nbr d'événements total	-0,9582	< 0,001*
Durée moyenne 1 événement vs Temps total d'événements	-0,8911	< 0,001*
Score de Lac Louise vs SaO ₂ minimale	0,0303	0,9051
Score de Lac Louise vs SaO ₂ moyenne	-0,0192	0,9398

Tableau 23 : Analyse multivariée à 4530m.

CHAPITRE IV
—
DISCUSSION

4.0 : Résultats principaux

Les résultats obtenus grâce à cette étude suggèrent qu'il est improbable de prédire le développement du mal aigu des montagnes en regard des volumes pulmonaires des sujets au niveau de la mer. Il y aurait toutefois une tendance à ce que la mesure du DLCO/Va, soit la capacité de diffusion du monoxyde de carbone rapportée sur le volume alvéolaire, soit différente entre les sujets non MAM et MAM. L'étude suggère aussi que les désaturations périodiques sont des phénomènes d'acclimatation normaux en haute altitude et qui n'influencent pas négativement les valeurs nocturnes de saturation artérielle en oxygène (SaO₂). Les résultats tendent aussi à démontrer que les valeurs de SaO₂ nocturnes ne sont pas prédictives du MAM, contrairement à la croyance populaire.

Quant aux données sur la fréquence cardiaque, les résultats de l'étude suggèrent que les désaturations périodiques nocturnes en altitude tendent à faire augmenter la fréquence cardiaque avant, pendant et après les événements de désaturation. Cette respiration amènerait aussi l'apparition de changement ponctuel dans la fréquence cardiaque au début et à la fin d'une instabilité. C'est la première fois qu'une telle observation est rapportée dans la littérature.

La fréquence cardiaque nocturne maximale serait davantage élevée chez les gens développant des symptômes du mal aigu des montagnes à une altitude intermédiaire (3440m). Les résultats suggèrent qu'il y aurait une différence marquée entre la fréquence cardiaque chez les hommes et les femmes.

À l'altitude intermédiaire de 3440m, les résultats démontrent une tendance à ce qu'il y ait plus d'événements de désaturations chez les MAM-s et de durée plus courte. On observe des écarts de désaturations moins importants chez les MAM-s que chez les sujets non MAM durant ces périodes. De plus, sur un temps de cinq minutes, on observe plus de cycles de saturation-désaturation chez les sujets MAM.

4.1 : Interprétation des résultats: volumes pulmonaires

Selon les résultats obtenus, il serait improbable de prédire avec précision, grâce à un test de pléthysmographie ou de spirométrie, le développement du mal aigu des montagnes en haute altitude à partir des volumes et capacités pulmonaires. Certaines études, comme celle de Steinacker et al, 1998¹⁰⁰, avaient mis en évidence que les sujets ayant une capacité résiduelle fonctionnelle réduite étaient plus enclins à développer un MAM. Toutefois, d'autres études, comme celle de Bartsch et al⁴⁵, suggèrent qu'il n'y aurait pas de corrélation entre le développement du MAM et les volumes pulmonaires des sujets au niveau de la mer.

S'il y a une tendance réelle quant à la diminution du DLCO/Va, soit une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone rapporté sur le volume alvéolaire, cela pourrait être un test prédictif du développement du MAM. Dans la présente étude, les résultats ne sont toutefois pas significatifs, mais démontrent une tendance ($p=0,065$). Tout récemment, une étude de Nespoulet (données non publiées, 2011) a démontré que le DLCO mesuré au niveau de la mer (en pourcentage de la valeur prédite) est significativement plus bas chez les sujets ayant développé un mal aigu des montagnes sévère. Nos résultats seraient dans la même direction que les siens. Le petit nombre de sujet de notre étude, et la puissance statistique faible qui en découle, pourrait expliquer le phénomène. De plus, dans plusieurs autres études, les résultats ont démontré que la capacité de diffusion alvéolaire était altérée lors du développement même du MAM^{48;103;104}. On pourrait alors penser à un continuum avec l'état initial du sujet. Le sujet pourrait présenter au départ une simple limitation au niveau de la diffusion alvéolaire qui se transforme en trouble d'adaptation en situation d'hypoxie. Cela pourrait se manifester, par exemple, un début d'hypertension pulmonaire. En combinaison, ces deux facteurs pourraient précipiter la survenue du mal aigu des montagnes. Toutefois, le lien entre le mal aigu des montagnes et l'œdème pulmonaire de haute altitude n'est pas encore aussi clair que celui reliant le MAM et l'œdème cérébral de haute altitude.

4.2 : Les désaturations périodiques (respiration de Cheyne-Stokes)

La présence de saturations périodiques nocturnes en altitude est connue, mais il existe toujours des questionnements sur son impact sur l'acclimatation. Les données de cette recherche ont non seulement démontré que tous les sujets, affectés du MAM ou non, ont présenté des respirations périodiques et des pauses respiratoires lors de leur sommeil, mais qu'en plus les pauses respiratoires n'ont pas d'effet sur les valeurs de SaO₂ nocturnes globales. En effet, nos résultats ont démontré qu'une valeur moyenne de SaO₂ nocturne basse ne corrélait pas avec le développement du MAM, tandis qu'une valeur moyenne élevée de SaO₂ nocturne élevée ne corrélait pas avec une protection contre le MAM.

La question de l'impact sur l'acclimatation avait été soulevée dans un article de Küpper et al.¹¹⁵: *Cheyne-Stokes Breathing, a troublemaker or a helpful response ?* Les auteurs en étaient arrivés à la conclusion que la respiration périodique est nécessaire à l'acclimatation en altitude, mais délétère en très haute altitude. Nos résultats corroborent les résultats de cette étude en démontrant que la saturation périodique ne fait pas diminuer la moyenne de saturation artérielle durant le sommeil et qu'elle est même bénéfique dans un processus d'acclimatation en altitude modérée. Une étude de Salvaggio et al, avait conclu que la respiration périodique faisait même augmenter de 2,8% la SaO₂ nocturne de leurs sujets par rapport au sommeil sans respiration périodique¹¹⁶. Encore une fois, nos résultats en altitude modérée (3440m) concordent avec cette conclusion puisque la présence de respiration périodique a légèrement fait augmenter la moyenne de saturation artérielle en oxygène durant ces événements.

PERIODIC BREATHING DURING SLEEP AT 5,050 M

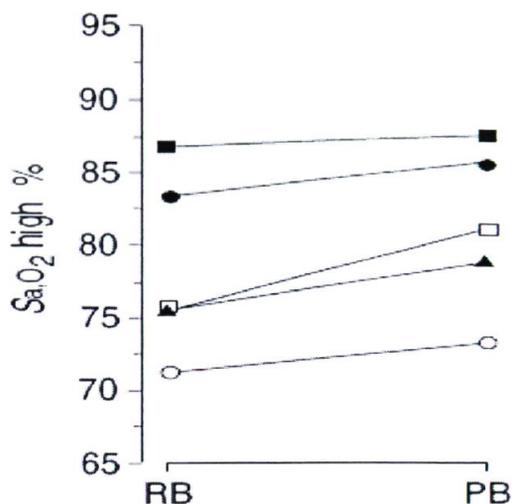


Figure 20 : Respiration périodique durant le sommeil à 5050m. Tiré de Salvaggio et al¹¹⁷.

4.3 : Les variations de fréquences cardiaques

Les données de la présente étude suggèrent que la présence de désaturations périodiques est associée à une augmentation significative de la fréquence cardiaque avant, pendant et après l'événement de désaturation. De plus, il y aurait une augmentation ponctuelle de la fréquence cardiaque (un pic de fréquence cardiaque) quelques secondes avant l'apparition d'un épisode de respiration périodique, de même qu'après. C'est la première fois que de telles observations sont rapportées dans la littérature. Les apnées elles-mêmes, en plus de l'hypoxie hypobare d'altitude, engendreraient une sur-stimulation du système nerveux sympathique. Des bouffées du système adrénergique entraîneraient une augmentation de la fréquence cardiaque à chaque épisode.

De plus, durant la nuit, la fréquence maximale est significativement plus élevée chez les MAM-s que chez les hommes contrôles. L'effet de la stimulation adrénergique perdurerait donc au-delà du simple épisode.

Ces résultats concordent avec ce qui peut être retrouvé dans la littérature. Une étude d'O'Connor en 2004 a démontré que la fréquence cardiaque moyenne de sujets MAM est significativement plus élevée que celle des sujets contrôles, et que cette variable est proportionnelle au Score de Lac Louise¹¹⁸.

L'hypoxie est reconnue pour augmenter l'activité adrénergique, résultant en une augmentation de la fréquence cardiaque¹¹⁹. Duplain et al⁵² a démontré que l'activité sympathique augmentait de façon exagérée durant une exposition à l'hypoxie chez des sujets ayant déjà fait un épisode d'œdème pulmonaire de haute altitude.

Dans la présente étude, les résultats ont démontré qu'il y avait une tendance à davantage d'événements de désaturations nocturnes chez les sujets MAM et qu'ils duraient moins longtemps que chez les sujets non-MAM. De plus, l'écart de saturation maximale et minimale durant ces épisodes est moins grand. Il y a aussi plus de cycles de saturation-désaturation sur une période de 5 minutes chez les sujets MAM.

Les personnes souffrant de MAM présenteraient une réponse ventilatoire à l'hypoxie plus basse. Les résultats de cette étude le démontrent par des écarts moins grands entre le maximum et le minimum de SaO₂ observé lors des épisodes de saturation périodique. De plus, les sujets susceptibles au MAM présenteraient un seuil apnéique bas. Le résultat est une désorganisation dans les cycles qui sont plus rapides et moins profonds.

Tout cela pourrait témoigner d'une sur-activation du système nerveux sympathique, qui engendre des cycles de désaturation désorganisés chez les sujets MAM comparativement aux sujets non MAM. Le système nerveux sympathique serait suractivé chez les sujets

susceptibles au MAM, comparativement aux sujets contrôles. Plusieurs études tendent vers cette explication.

Une sur-stimulation à l'hypoxie hypobare serait due à des chémorécepteurs périphériques plus sensibles aux variations. Ainsi, les variations de la PaCO₂ seraient captées par les chimiorécepteurs périphériques des corpuscules aortiques et des glomérules carotidiens. L'information, relayée au bulbe rachidien, fait varier la respiration pour produire des apnées et des reprises respiratoires lors du sommeil, et augmenter la respiration lors de l'éveil. Du même coup, les chimiorécepteurs relaient aussi l'information au centre cardiovasculaire du bulbe rachidien, faisant augmenter la fréquence cardiaque et stimule la réponse sympathique. Suite à ce stress, de l'adrénaline et de la noradrénaline est aussi libérée par la médullosurrénale. Les récepteurs bêta au niveau cardiaque sont stimulés par ces hormones circulantes et la fréquence cardiaque est augmentée d'une façon plus prononcée encore. De plus, comme la réponse à l'hypoxie serait diminuée chez les sujets MAM, les chimiorécepteurs déjà sensibilisés font face à un stimulus accru.

Ainsi, le système nerveux sympathique, déjà sollicité en altitude, serait sur-stimulé. Les études de Hughson¹⁸, Masuyama⁷⁸, Mazzeo²⁸ et et Yi-Chu Chen¹²⁰ abondent dans ce sens.

4.4 : Limitations de l'étude

Quoi qu'il s'agisse d'une étude exploratoire, certains éléments ont limité la qualité des résultats.

Tout d'abord, le faible nombre de sujets diminue la puissance statistique des résultats. Compte tenu du contexte de l'expérimentation (région éloignée, climat rude, coût élevé du voyage, affiliation avec un groupe prédéterminé, etc.), ce paramètre n'aurait pu être davantage exploité. Toutefois, en comparant le nombre de sujet de cette étude avec ce

qui peut être trouvé dans la littérature, le nombre de sujets pour une étude de ce genre est respectable.

La précision des instruments est aussi une limitation dans cette étude. Le saturomètre PalmSat 2500 avait une précision, selon la compagnie Nonin, de 2% pour une saturation entre 70-100%. En bas de 70%, la précision n'était pas indiquée. Comme plusieurs données qui ont été récoltées sont sous les 70%, des erreurs ont pu se glisser dû à cette imprécision. Toutefois, les saturations sous les 70% se situaient à l'altitude de 4530m, où les différences étaient presque nulles entre les deux groupes. Pour ce qui est de la fréquence cardiaque calculée aussi par le PalmSat 2500, la précision selon la compagnie toujours était de 3%. Finalement, l'échantillonnage de la saturation et de la fréquence cardiaque a été réalisé aux 4 secondes et non en continu, par souci d'économiser les batteries de l'appareil. Un échantillonnage en continu aurait sûrement apporté plus de précision.

Il va de soi que les conditions n'étaient pas aussi contrôlées qu'en laboratoire. Malgré un souci d'uniformisation, la collecte de donnée ne s'est pas déroulée de la même façon pour tous les sujets (heure de coucher, temps de coucher, etc.). De plus, les paramètres externes (température, humidité, etc.) de même qu'internes (alimentation, fatigue des sujets, qualité de la nuit, etc.) ne peuvent être contrôlés aussi précisément qu'en laboratoire.

L'oxymétrie est souvent utilisée pour les études en altitude. Comparativement à un appareil de polysomnographie portatif par exemple, l'appareil est beaucoup moins lourd et encombrant à transporter. Le système est aussi moins envahissant pour les sujets. Les données récoltées sont toutefois moins complètes que celles récoltées par un appareil de polysomnographie à 13 canaux, comme il est habituel de voir dans les laboratoires de sommeil dans le milieu hospitalier. Ainsi, dans ce travail, il a été question de désaturations périodiques sans toutefois avoir de confirmation (grâce aux mouvements abdominaux par

exemple) qu'il s'agissait réellement de respiration Cheyne-Stokes et/ou de respiration périodique.

Les participants ayant développé des symptômes du mal aigu des montagnes n'ont pas tous scoré un pointage fort sur l'échelle de Lac Louise. Dans la littérature, les études donnant les résultats les plus distinctifs sont ceux où les sujets sont atteints de MAM sévère. La présente étude fait état de sujets présentant des MAM légers, modérés et sévères. Les manifestations des symptômes sont donc moins homogènes et il est davantage difficile de ressortir des données significatives.

CHAPITRE V
-
CONCLUSION

5.0 : Conclusion

Pendant cette étude, il a été possible de démontrer qu'il n'existe pas de lien précis entre les volumes pulmonaires évalués par spirométrie et par pléthysmographie et le développement du mal aigu des montagnes. Il y aurait toutefois une tendance à ce qu'une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone dans le poumon ramené sur le volume pulmonaire (DLCO/Va) soit prédictive du développement du MAM.

Il a aussi été possible de démontrer qu'il n'y a aucun lien entre les valeurs de saturation artérielle en oxygène et le développement du mal aigu des montagnes, contrairement à la croyance populaire. Il a aussi été possible de constater que les désaturations périodiques sont des phénomènes normaux qui n'altèrent par le processus d'acclimatation, tous les participants ayant présenté ce phénomène durant leur sommeil.

Il a été possible de constater, grâce aux données d'oxymétries nocturnes, que les sujets ayant développé des symptômes du MAM ont une fréquence cardiaque maximale plus élevée durant leur sommeil. Il a aussi été possible de constater que la survenue d'événement de respiration périodique entraîne dans la majorité des cas une augmentation spontanée de la fréquence cardiaque notable, ce qui n'avait jamais été relevé dans la littérature.

Il a aussi été possible de constater que les personnes souffrant de mal aigu des montagnes présentent un patron de désaturation périodique plus désorganisé : plus d'événements de désaturation au cours de la nuit, qui sont plus courts, avec une fréquence plus élevée sur 5 minutes, amenant des écarts de saturation moins importants durant les épisodes.

Le développement du mal aigu des montagnes pourrait donc être expliqué en partie par une sur-activation du système nerveux sympathique, le système nerveux autonome étant déjà sollicité en haute altitude. Le stimulus de l'altitude serait donc perçu par des chémorécepteurs hypersensibles à l'hypoxie et qui entraîneraient une réponse accrue des

centres respiratoire et cardiovasculaire au bulbe rachidien. Une libération d'adrénaline et de noradrénaline des surrénales viendrait augmenter la sur-stimulation sympathique.

Un appareillage plus complet pour la collecte de données et une meilleure sélection des sujets en fonction de la gravité de leurs symptômes pourrait sûrement amener des données encore plus probantes. Il serait alors possible de démystifier une partie de la pathophysiologie du mal aigu des montagnes qui demeure encore floue.

Les prochaines études serviront à bonifier la banque de données et à valider les résultats de la présente étude. Il serait intéressant de faire passer un test de réponse ventilatoire à l'hypoxie au niveau de la mer aux sujets qui se rendront en altitude. Ainsi, les résultats obtenus pourraient valider la relation entre la sensibilité du seuil apnéique et la stimulation sympathique qui pourrait être responsable du développement du mal aigu des montagnes. Finalement, si des femmes sont incluses dans l'étude, il serait impératif de savoir la phase de leur cycle menstruel afin de pouvoir compiler les résultats dans la banque de donnée et de les interpréter adéquatement.

Chaque année, des milliers de personnes sont atteintes par le mal aigu des montagnes et ses complications, l'œdème aigu du poumon de haute altitude et l'œdème cérébral de haute altitude. La pathologie demeure méconnue des gens séjournant en haute altitude et la prévention demeure encore la meilleure façon d'éviter le pire. Toutefois, les connaissances sur le sujet sont limitées et l'information transmise est encore plus floue. Avec des renseignements sur la prédisposition de certaines personnes à développer le mal aigu des montagnes, il serait plus aisé de travailler en prévention et de cibler certains groupes de personnes. La continuité de ces travaux sera dans cette ligne de pensée.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Windsor JS, Firth PG, Grocott MP et al. Mountain mortality: a review of deaths that occur during recreational activities in the mountains. *Postgrad Med J* 2009; 85(1004):316-321.
- (2) Karinen H, Peltonen J, Tikkanen H. Prevalence of acute mountain sickness among Finnish trekkers on Mount Kilimanjaro, Tanzania: an observational study. *High Alt Med Biol* 2008; 9(4):301-306.
- (3) Salisbury R, Hawley Elizabeth. *The Himalaya by the numbers- A statistical analysis of mountaineering in the Nepal Himalaya*. The American Alpine Club, Colorado, 2007: 1-166.
- (4) Richalet J-PHJ-P. *Médecine de l'alpinisme et des sports de montagne*. 3 éd. ed. Paris: 2003; 0-320.
- (5) Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci* 2010; 340(1):69-77.
- (6) G.J.Tortora BD. *Principes d'anatomie et de physiologie*. 2e ed. Québec: John Wiley & Sons, Inc., 2007
- (7) Moore LG, Harrison GL, McCullough RE et al. Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J Appl Physiol* 1986; 60(4):1407-1412.
- (8) Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 2005; 98(1):390-403.
- (9) Archer SL, Wu XC, Thebaud B et al. Preferential expression and function of voltage-gated, O₂-sensitive K⁺ channels in resistance pulmonary arteries explains regional heterogeneity in hypoxic pulmonary vasoconstriction: ionic diversity in smooth muscle cells. *Circ Res* 2004; 95(3):308-318.
- (10) Webb JD, Coleman ML, Pugh CW. Hypoxia, hypoxia-inducible factors (HIF), HIF hydroxylases and oxygen sensing. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(22):3539-3554.

- (11) Windsor JS, Rodway GW. Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude. *Postgrad Med J* 2007; 83(977):148-151.
- (12) Kilmartin JV. The alkaline Bohr effect of human hemoglobin. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 241(0):465-471.
- (13) Samaja M. Blood gas transport at high altitude. *Respiration* 1997; 64(6):422-428.
- (14) Duhm J, Gerlach E. On the mechanisms of the hypoxia-induced increase of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. Studies on rat erythrocytes in vivo and on human erythrocytes in vitro. *Pflugers Arch* 1971; 326(3):254-269.
- (15) Lenfant C, Torrance JD, Reynafarje C. Shift of the O₂-Hb dissociation curve at altitude: mechanism and effect. *J Appl Physiol* 1971; 30(5):625-631.
- (16) Mairbaurl H. Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15(2):51-63.
- (17) Mazzeo RS. Physiological responses to exercise at altitude : an update. *Sports Med* 2008; 38(1):1-8.
- (18) Hughson RL, Yamamoto Y, McCullough RE et al. Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *J Appl Physiol* 1994; 77(6):2537-2542.
- (19) Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52(6):456-466.
- (20) Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol* 2009; 8(2):175-191.
- (21) Cochand NJ, Wild M, Brugniaux JV et al. Sea-level assessment of dynamic cerebral autoregulation predicts susceptibility to acute mountain sickness at high altitude. *Stroke* 2011; 42(12):3628-3630.
- (22) Ainslie PN, Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp Physiol* 2009.
- (23) Moller K, Paulson OB, Hornbein TF et al. Unchanged cerebral blood flow and oxidative metabolism after acclimatization to high altitude. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(1):118-126.
- (24) Cunningham WL, Becker EJ, Kreuzer F. Catecholamines in plasma and urine at high altitude. *J Appl Physiol* 1965; 20(4):607-610.

- (25) Mazzeo RS, Wolfel EE, Butterfield GE et al. Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metabolism* 1994; 43(10):1226-1232.
- (26) Agostoni P, Swenson ER, Bussotti M et al. High-altitude exposure of three weeks duration increases lung diffusing capacity in humans. *J Appl Physiol* 2011; 110(6):1564-1571.
- (27) Mazzeo RS, Child A, Butterfield GE et al. Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4, 300 m) in women. *J Appl Physiol* 1998; 84(4):1151-1157.
- (28) Mazzeo RS, Reeves JT. Adrenergic contribution during acclimatization to high altitude: perspectives from Pikes Peak. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31(1):13-18.
- (29) Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345(2):107-114.
- (30) Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993; 118(8):587-592.
- (31) Silber E, Sonnenberg P, Collier DJ et al. Clinical features of headache at altitude: a prospective study. *Neurology* 2003; 60(7):1167-1171.
- (32) Serrano-Duenas M. High altitude headache. A prospective study of its clinical characteristics. *Cephalalgia* 2005; 25(12):1110-1116.
- (33) Hackett PH. The Lake Louise consensus on the definition and quantification of altitude illness. In: Oelz O, editor. Queen City Printers, Burlington, VT.: J.R. Sutton, G. Coates and C.S. Houston, eds., 1992: 327-330.
- (34) Leshem E, Pandey P, Shlim DR et al. Clinical features of patients with severe altitude illness in Nepal. *J Travel Med* 2008; 15(5):315-322.
- (35) Clarke C. Acute mountain sickness: medical problems associated with acute and subacute exposure to hypobaric hypoxia. *Postgrad Med J* 2006; 82(973):748-753.
- (36) Hatzenbuehler J, Glazer J, Kuhn C. Awareness of altitude sickness among visitors to a North American ski resort. *Wilderness Environ Med* 2009; 20(3):257-260.
- (37) Hultgren HN, Honigman B, Theis K et al. High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *West J Med* 1996; 164(3):222-227.
- (38) Mairbaurl H. Role of alveolar epithelial sodium transport in high altitude pulmonary edema (HAPE). *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151(2-3):178-191.
- (39) Bartsch P, Mairbaurl H, Swenson ER et al. High altitude pulmonary oedema. *Swiss Med Wkly* 2003; 133(27-28):377-384.

- (40) Hackett PH. High altitude cerebral edema and acute mountain sickness: a pathophysiology update. New York: Kluwer Academic/Plenum, 1999; 23-45.
- (41) Jensen JB, Wright AD, Lassen NA et al. Cerebral blood flow in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 1990; 69(2):430-433.
- (42) Jansen GF, Krins A, Basnyat B. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans. *J Appl Physiol* 1999; 86(2):681-686.
- (43) Hackett PH. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med* 1999; 10(2):97-109.
- (44) Imray C, Wright A, Subudhi A et al. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52(6):467-484.
- (45) Bartsch P, Swenson ER, Paul A et al. Hypoxic ventilatory response, ventilation, gas exchange, and fluid balance in acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2002; 3(4):361-376.
- (46) Montserrat JM, Ricard T, Mateu M et al. [Respiratory response to chemical stimuli and exercise capacity under conditions of acute hypoxia in elite mountain climbers]. *Rev Esp Fisiol* 1991; 47(4):193-199.
- (47) Bartsch P, Grunig E, Hohenhaus E et al. Assessment of high altitude tolerance in healthy individuals. *High Alt Med Biol* 2001; 2(2):287-296.
- (48) Ge RL, Matsuzawa Y, Takeoka M et al. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest* 1997; 111(1):58-64.
- (49) Meinders AJ, Bosch FH, Meinders AE. [Travelling to high altitudes: do not increase fluid intake]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155(29):A3526.
- (50) Valli G, Bonardi D, Campigotto F et al. Relationship between individual ventilatory response and acute renal water excretion at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162(2):103-108.
- (51) Kamimori GH, Ryan EJ, Otterstetter R et al. Catecholamine levels in hypoxia-induced acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 2009; 80(4):376-380.
- (52) Duplain H, Vollenweider L, Delabays A et al. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99(13):1713-1718.
- (53) Julian CG, Subudhi AW, Wilson MJ et al. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability: new insights from a blood biomarker study. *J Appl Physiol* 2011; 111(2):392-399.

- (54) Hackett PH, Yarnell PR, Hill R et al. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA* 1998; 280(22):1920-1925.
- (55) Baumgartner RW, Bartsch P, Maggiorini M et al. Enhanced cerebral blood flow in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65(8):726-729.
- (56) Jansen GF, Krins A, Basnyat B. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans. *J Appl Physiol* 1999; 86(2):681-686.
- (57) Wilson MH, Edsell ME, Davagnanam I et al. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia-an ultrasound and MRI study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011.
- (58) Dyer EA, Hopkins SR, Perthen JE et al. Regional cerebral blood flow during acute hypoxia in individuals susceptible to acute mountain sickness. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 160(3):267-276.
- (59) Berre J, Vachiery JL, Moraine JJ et al. Cerebral blood flow velocity responses to hypoxia in subjects who are susceptible to high-altitude pulmonary oedema. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 80(4):260-263.
- (60) Sanchez dR, Moskowitz MA. High altitude headache. Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474:145-153.
- (61) Roach RC, Maes D, Sandoval D et al. Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *J Appl Physiol* 2000; 88(2):581-585.
- (62) Roach RC, Houston CS, Honigman B et al. How well do older persons tolerate moderate altitude? *West J Med* 1995; 162(1):32-36.
- (63) Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976; 2(7996):1149-1155.
- (64) Milledge JS, Beeley JM, Broome J et al. Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response. *Eur Respir J* 1991; 4(8):1000-1003.
- (65) Hackett PH. High altitude and common medical conditions. In: Hornbein TF SR, editor. *High altitude: an exploration of human adaptation*. New York: Marcel Dekker, 2001: 839-886.
- (66) Luks AM, Swenson ER. Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Eur Respir J* 2007; 29(4):770-792.
- (67) Jean D, Leal C, Kriemler S et al. Medical recommendations for women going to altitude. *High Alt Med Biol* 2005; 6(1):22-31.

- (68) Carscadon M DW. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH RTDW, editor. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2000: 15-25.
- (69) Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. Indian J Med Res 2010; 131:126-140.
- (70) Haskell EH, Palca JW, Walker JM et al. The effects of high and low ambient temperatures on human sleep stages. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981; 51(5):494-501.
- (71) Buguet A. Sleep under extreme environments: effects of heat and cold exposure, altitude, hyperbaric pressure and microgravity in space. J Neurol Sci 2007; 262(1-2):145-152.
- (72) Buguet A, Cespuglio R, Radomski MW. Sleep and stress in man: an approach through exercise and exposure to extreme environments. Can J Physiol Pharmacol 1998; 76(5):553-561.
- (73) Buguet AG. Cold-induced bradycardia in man during sleep in arctic winter nights. Int J Biometeorol 1987; 31(1):21-31.
- (74) Okamoto-Mizuno K, Tsuzuki K, Mizuno K et al. Effects of low ambient temperature on heart rate variability during sleep in humans. Eur J Appl Physiol 2009; 105(2):191-197.
- (75) Weil JV. Sleep at high altitude. High Alt Med Biol 2004; 5(2):180-189.
- (76) Netzer NC, Strohl KP. Sleep and Breathing in Recreational Climbers at an Altitude of 4200 and 6400 Meters: Observational Study of Sleep and Patterning of Respiration During Sleep in a Group of Recreational Climbers. Sleep Breath 1999; 3(3):75-82.
- (77) Anholm JD, Powles AC, Downey R, III et al. Operation Everest II: arterial oxygen saturation and sleep at extreme simulated altitude. Am Rev Respir Dis 1992; 145(4 Pt 1):817-826.
- (78) Masuyama S, Kohchiyama S, Shinozaki T et al. Periodic breathing at high altitude and ventilatory responses to O₂ and CO₂. Jpn J Physiol 1989; 39(4):523-535.
- (79) Erba P, Anastasi S, Senn O et al. Acute mountain sickness is related to nocturnal hypoxemia but not to hypoventilation. Eur Respir J 2004; 24(2):303-308.
- (80) Martin D, Windsor J. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. Postgrad Med J 2008; 84(998):622-627.

- (81) Hainsworth R, Drinkhill MJ. Cardiovascular adjustments for life at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 158(2-3):204-211.
- (82) Bernardi L, Schneider A, Pomidori L et al. Hypoxic ventilatory response in successful extreme altitude climbers. *Eur Respir J* 2006; 27(1):165-171.
- (83) West John B. Human responses to extreme altitude. 2006.
- (84) Lahiri S, Forster RE. CO₂/H(+) sensing: peripheral and central chemoreception. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35(10):1413-1435.
- (85) Dempsey JA, Skatrud JB. A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(6):1163-1170.
- (86) Wickramasinghe H, Anholm JD. Sleep and Breathing at High Altitude. *Sleep Breath* 1999; 3(3):89-102.
- (87) Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2):226-236.
- (88) Reite M, Jackson D, Cahoon RL et al. Sleep physiology at high altitude. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38(5):463-471.
- (89) Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C et al. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol* 1983; 343:507-524.
- (90) Naughton M, Benard D, Tam A et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(2):330-338.
- (91) Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(10):937-944.
- (92) Houston CS, Sutton JR, Cymerman A et al. Operation Everest II: man at extreme altitude. *J Appl Physiol* 1987; 63(2):877-882.
- (93) Waggener TB, Brusil PJ, Kronauer RE et al. Strength and cycle time of high-altitude ventilatory patterns in unacclimatized humans. *J Appl Physiol* 1984; 56(3):576-581.
- (94) Bonnet MH. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* 1985; 8(1):11-19.
- (95) West JB, Peters RM, Jr., Aksnes G et al. Nocturnal periodic breathing at altitudes of 6,300 and 8,050 m. *J Appl Physiol* 1986; 61(1):280-287.
- (96) Burgess KR, Johnson P, Edwards N et al. Acute mountain sickness is associated with sleep desaturation at high altitude. *Respirology* 2004; 9(4):485-492.

- (97) Tannheimer M, Thomas A, Gerngross H. Oxygen saturation course and altitude symptomatology during an expedition to broad peak (8047 m). *Int J Sports Med* 2002; 23(5):329-335.
- (98) van Patot MC, Leadbetter G, III, Keyes LE et al. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2008; 9(4):289-293.
- (99) Sutton JR, Houston CS, Mansell AL et al. Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med* 1979; 301(24):1329-1331.
- (100) Swenson ER. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur Respir J* 1998; 12(6):1242-1247.
- (101) Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ et al. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2012.
- (102) Steinacker JM, Tobias P, Menold E et al. Lung diffusing capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1998; 11(3):643-650.
- (103) Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996; 334(10):624-629.
- (104) Viswanathan R, Subramanian S, Radha TG. Effect of hypoxia on regional lung perfusion, by scanning. *Respiration* 1979; 37(3):142-147.
- (105) Great Outdoor Staff. *Routes & Maps: the long road to Mount Everest*. 2010.
- (106) Yont GH, Korhan EA, Khorshid L. Comparison of oxygen saturation values and measurement times by pulse oximetry in various parts of the body. *Appl Nurs Res* 2011; 24(4):e39-e43.
- (107) Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry at high altitude. *High Alt Med Biol* 2011; 12(2):109-119.
- (108) Glanfield M. High altitude testing of pulse oximeter. *BMJ* 1988; 297(6662):1516.
- (109) Nonin Company. *PalmSat 2500, Handheld Pulse Oximetry*. 2011.
- (110) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5):667-689.

- (111) Nussbaumer-Ochsner Y, Schuepfer N, Ulrich S et al. Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial. *Thorax* 2010; 65(5):429-435.
- (112) Mees K, de la CR. Polygraphy of sleep at altitudes between 5300 m and 7500 m during an expedition to Mt. Everest (MedEx 2006). *Wilderness Environ Med* 2009; 20(2):161-165.
- (113) Stein PK, Duntley SP, Domitrovich PP et al. A simple method to identify sleep apnea using Holter recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(5):467-473.
- (114) McKinley PS, King AR, Shapiro PA et al. The impact of menstrual cycle phase on cardiac autonomic regulation. *Psychophysiology* 2009; 46(4):904-911.
- (115) Kupper T, Schoffl V, Netzer N. Cheyne stokes breathing at high altitude: a helpful response or a troublemaker? *Sleep Breath* 2008; 12(2):123-127.
- (116) Salvaggio A, Insalaco G, Marrone O et al. Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhaemoglobin saturation. *Eur Respir J* 1998; 12(2):408-413.
- (117) Salvaggio A, Insalaco G, Marrone O et al. Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhaemoglobin saturation. *Eur Respir J* 1998; 12(2):408-413.
- (118) O'Connor T, Dubowitz G, Bickler PE. Pulse oximetry in the diagnosis of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2004; 5(3):341-348.
- (119) Hainsworth R, Drinkhill MJ, Rivera-Chira M. The autonomic nervous system at high altitude. *Clin Auton Res* 2007; 17(1):13-19.
- (120) Chen YC, Lin FC, Shiao GM et al. Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation. *Am J Med Sci* 2008; 336(3):248-253.

