

Sommeil, syndrome d'apnées du sommeil et altitude



(Photo : J.-Marc Blache/Mission)

Patrick LEVY

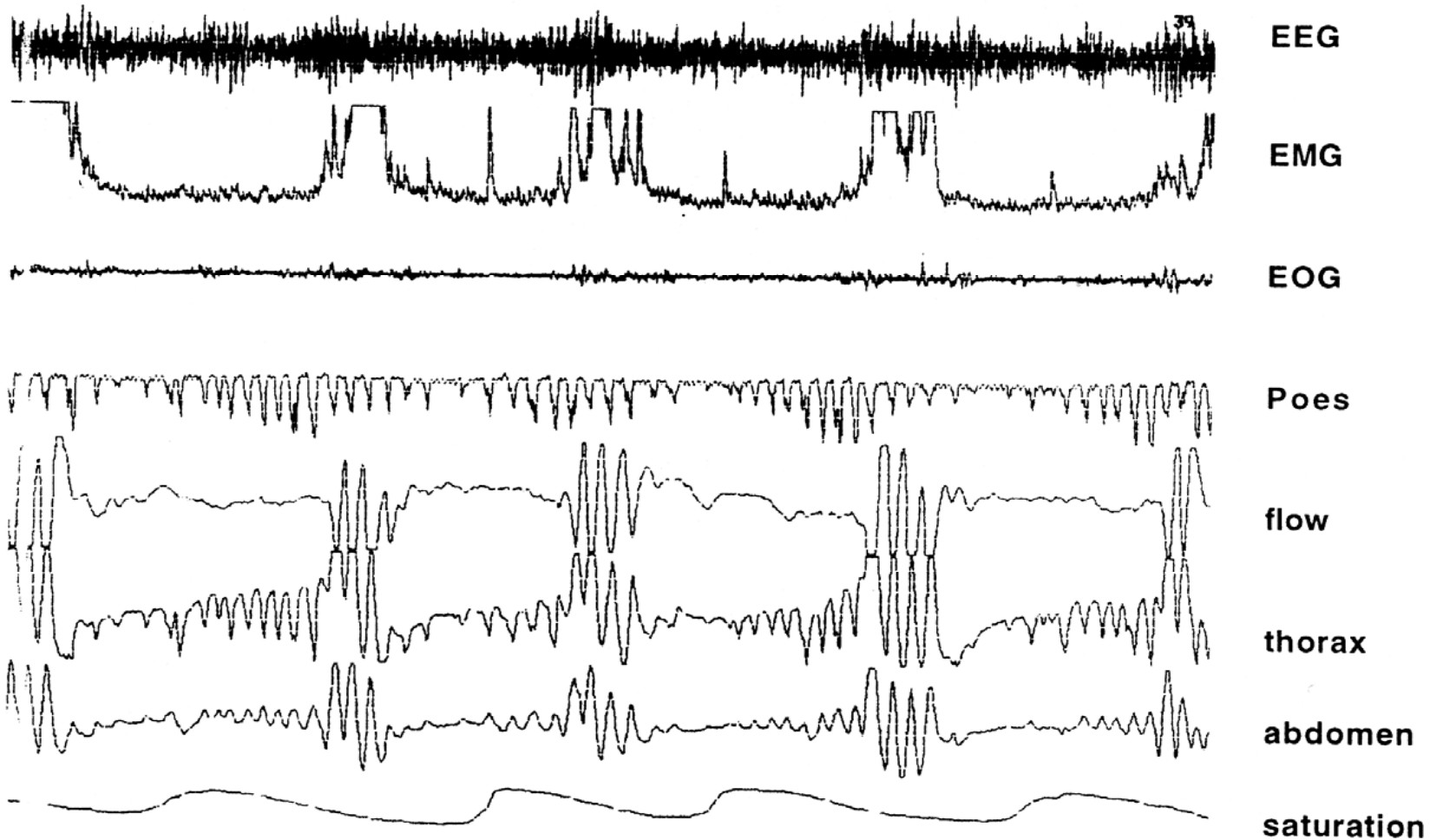
Laboratoire du Sommeil,
Laboratoire HP2,
Inserm ERI 17
GRENOBLE



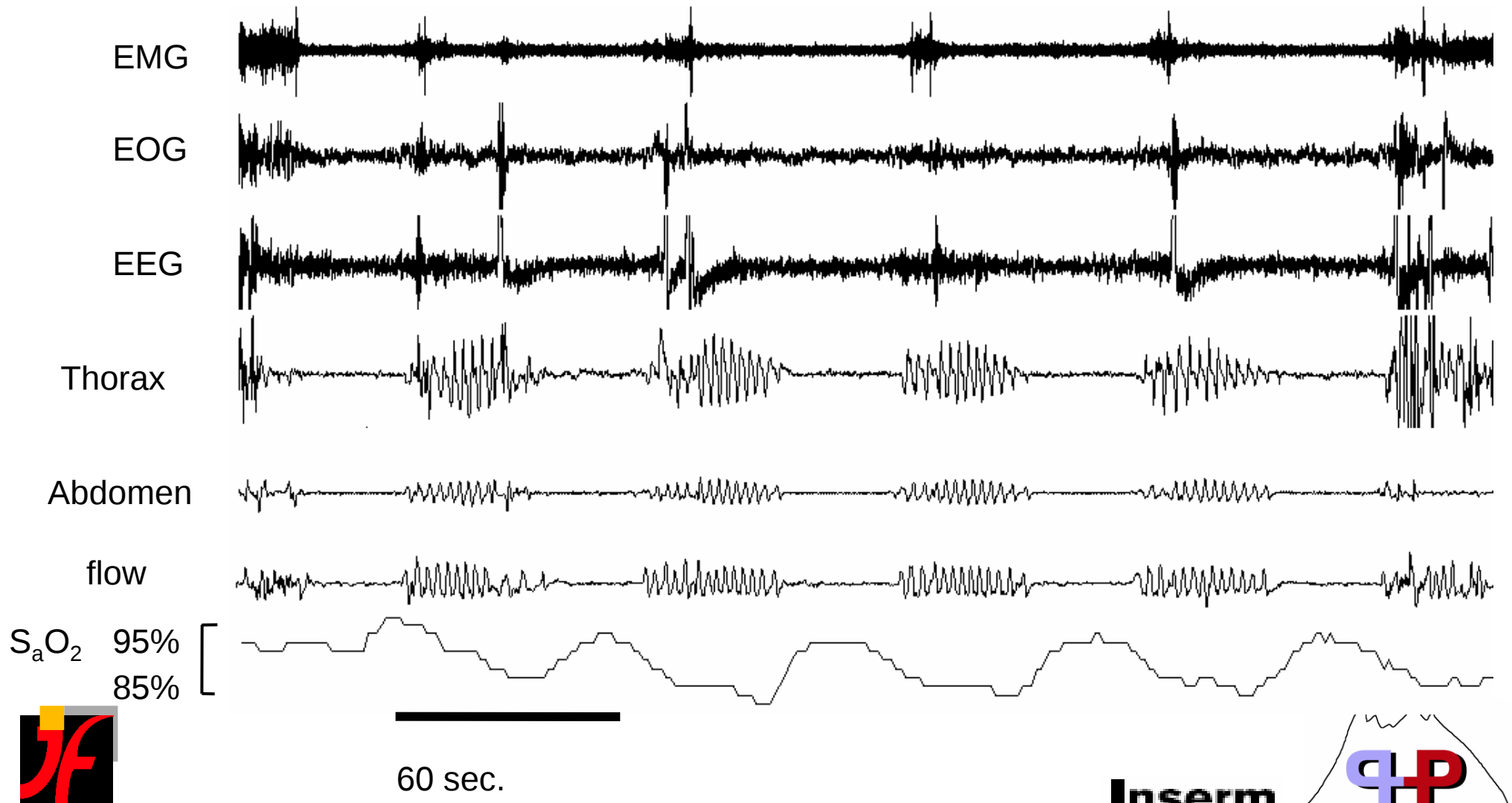
Inserm



APNEES OBSTRUCTIVES AU COURS DU SOMMEIL

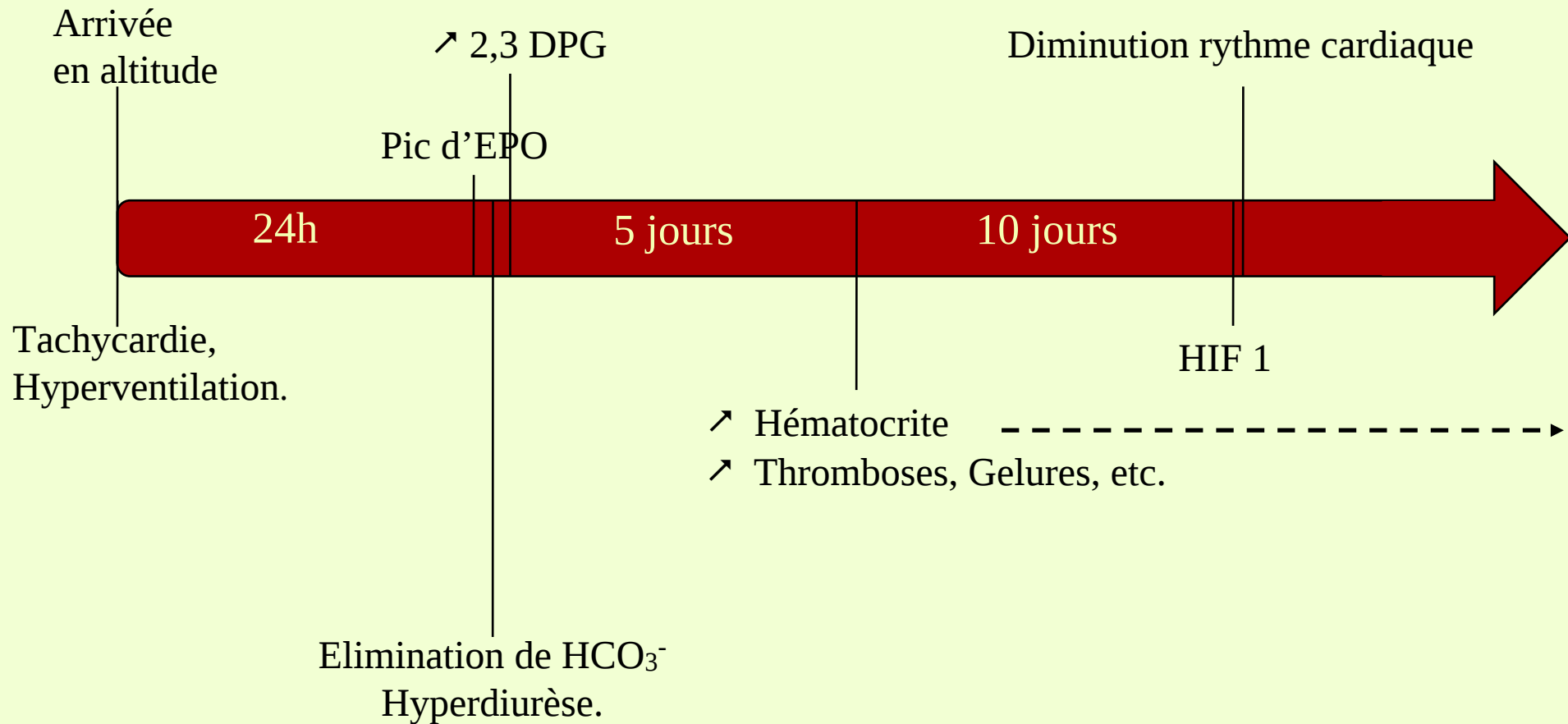


Respiration de Cheyne-Stokes



Mécanismes de l'acclimatation.

Objectif : maintien d'une SaO₂ la plus élevée possible



Effets de l'altitude sur le sommeil

Reference	Subjects		Actual or Simulated high altitude	Altitude: metres	Acute exposure or after Time at altitude	Stage 1	Stage 2	SWS	REM sleep	Total sleep time	Sleep efficiency	Wake/ arousal
	M	F				NREM sleep	NREM sleep					
Joern <i>et al.</i> (1970)	2	–	A	3800	A	↑	↑	↓	–	↓		
Natani <i>et al.</i> (1970)	4	–	A	3800	A + T	–	–	↓	–	–		
Reite <i>et al.</i> (1975)	6	–	A	4300	A + T	↑	–	↓	↓	–		↑
Miller and Horvath (1977)	4	4	S	3500	A	↑	–	–	↓			
Pappenheimer (1977)	Rats		S	5540	A			↓				
Ryan and Megirian (1982), and Ryan <i>et al.</i> (1983)	Rats		S	5540	A			↓	↓			
Berssenbrugge <i>et al.</i> (1983)	6	–	S	3500	A	↑	↑	↓	↓	–		
Berssenbrugge <i>et al.</i> (1984)	7	–	S	3500	A + T	↑	↑	↓	↓	–		
Finnegan <i>et al.</i> (1985)	12	–	A	4115–6220	A			↓	↓			↑
Selvamurthy <i>et al.</i> (1986)	15	–	A	3500	A + T			↓				↑
Nicholson <i>et al.</i> (1988)	6	–	A	1100–1400	A	–	–	–	–	↓	↓	
Nicholson <i>et al.</i> (1988)	6	–	A	2750–3650	A	–	–	–	–	↓	↓	
Nicholson <i>et al.</i> (1988)	6	–	A	4150–4846	A	–	–	↓	↓	↓	↓	
Goldenberg <i>et al.</i> (1992)	9	3	A	4800	A + T			↓	↓			
Normand <i>et al.</i> (1990)	4	2	A	3800	T	–	–	–	–	–	–	–
Anholm <i>et al.</i> (1992)	5	–	S	4572	A	–	↓	–	↓	↓	↓	↑
Anholm <i>et al.</i> (1992)	5	–	S	6100	A	–	↓	–	↓	↓	↓	↑
Anholm <i>et al.</i> (1992)	5	–	S	7620	A	–	↓	–	↓	↓	↓	↑
Mizuno <i>et al.</i> (1993)	5	–	S	4000	A	↑			↓	↓	↓	
Salvaggio <i>et al.</i> (1998)	3	2	A	5000	A	↑		↓	–			
Zielinski <i>et al.</i> (2000)	9	–	A	3200	A + T			↓	–		↓	↑
Mizuno <i>et al.</i> (2005)	3	–	A	3776	A + T			↓	–		↓	↑

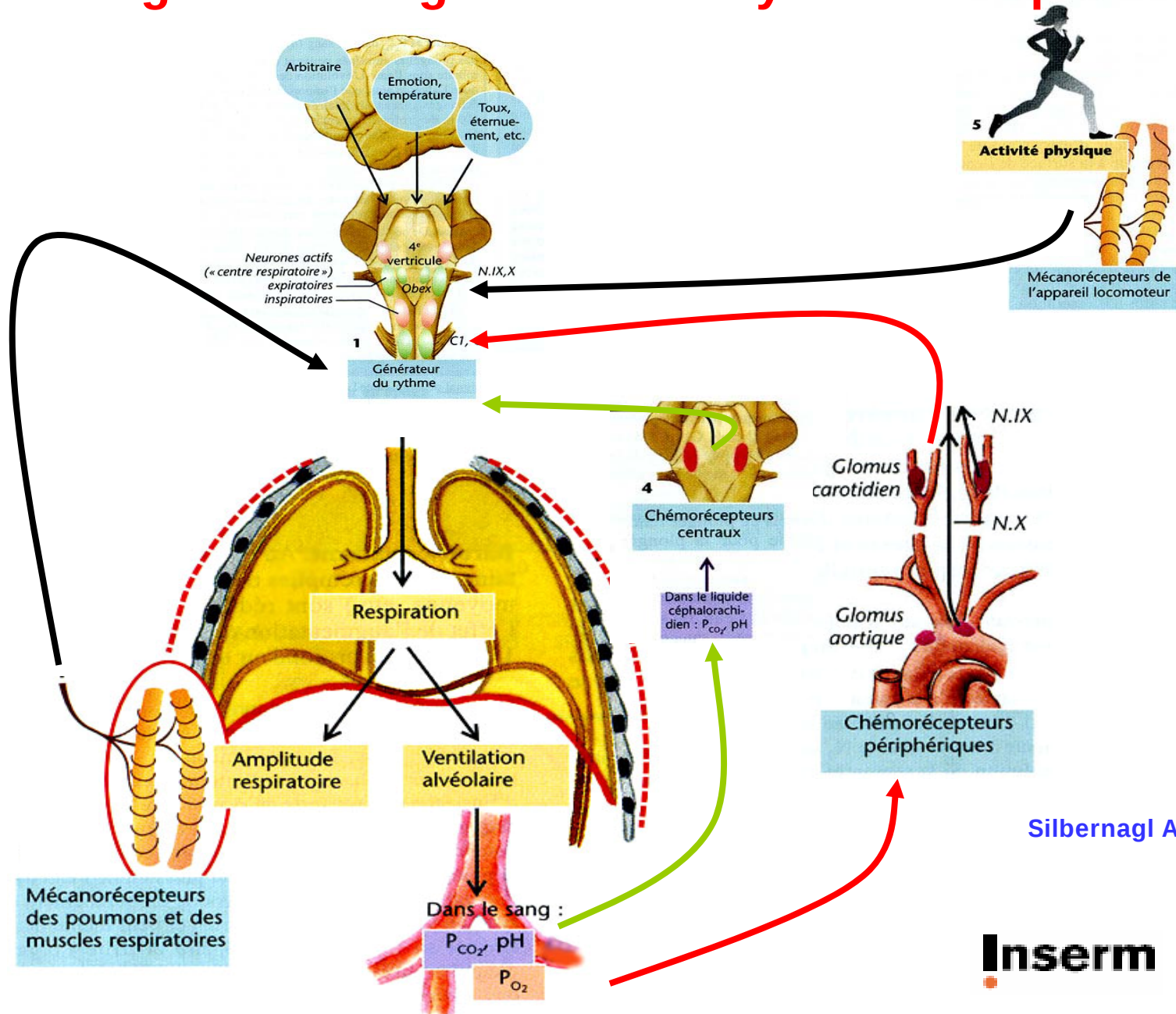
Johnson et al, J Sleep Res 2009 sous presse



Inserm



Organisation générale du système respiratoire



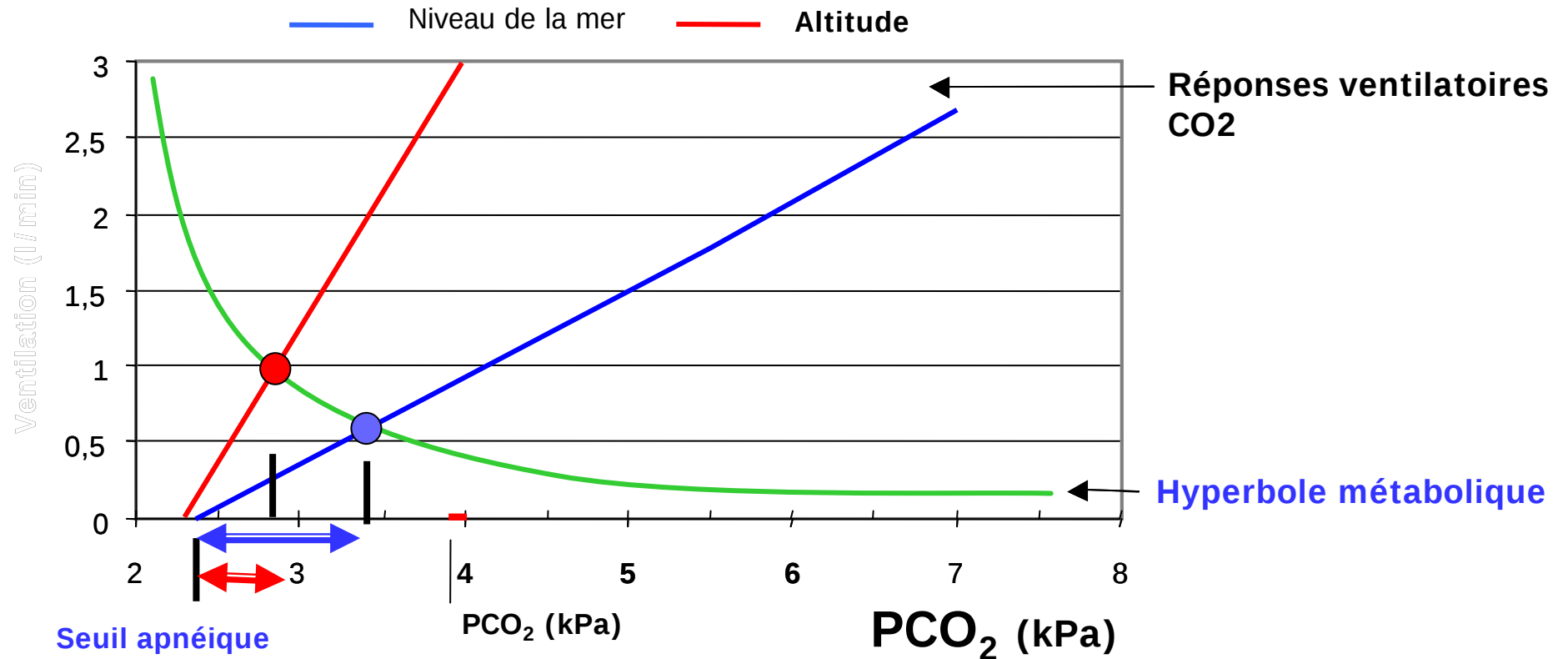
Silbernagl Atlas de Physiologie

Inserm

HP
Hypoxie-PhysioPathologie



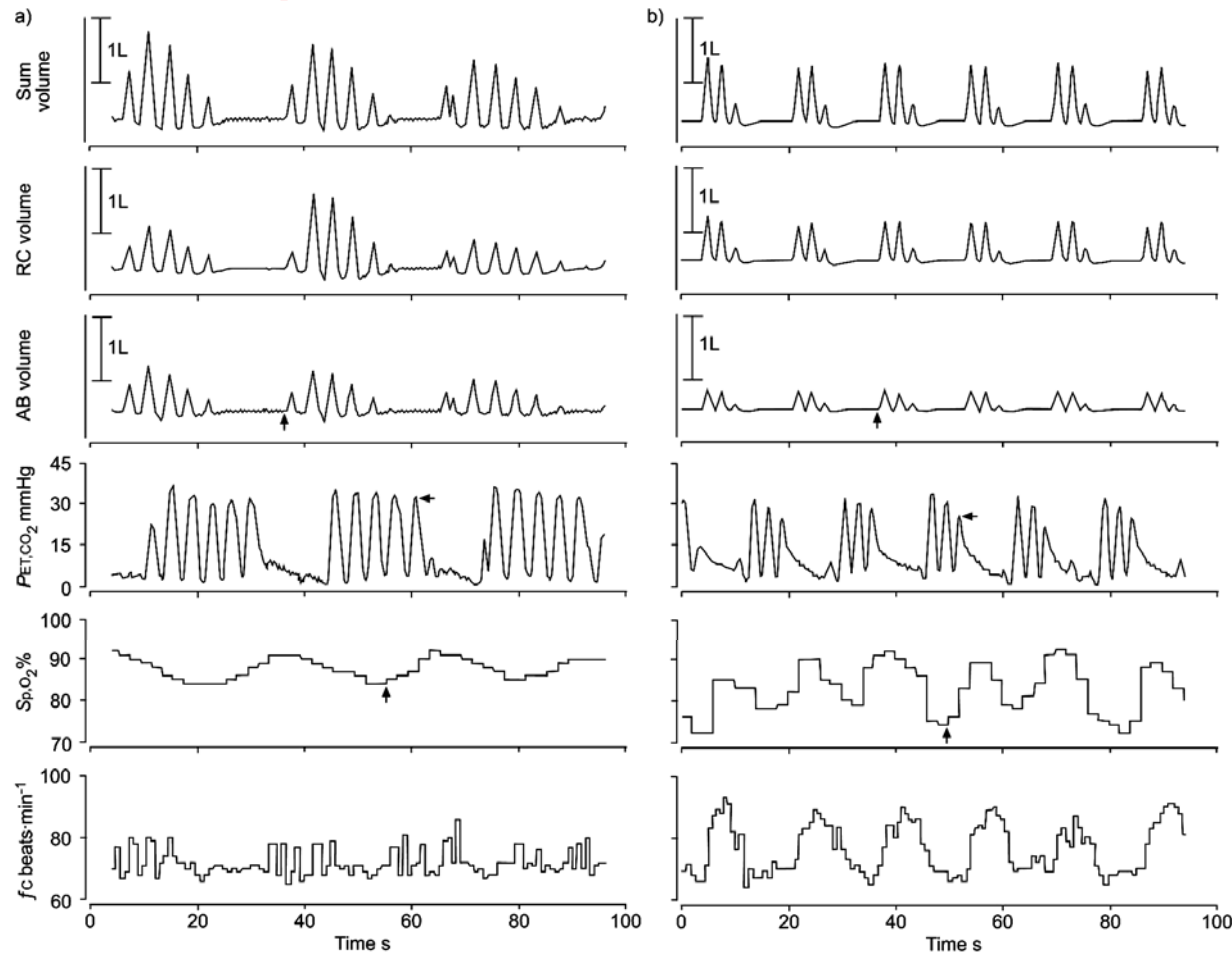
PaCO₂ et seuil apnéique



Réserve de CO₂: lorsque la ventilation augmente, le seuil apnéique doit s'abaisser, augmentant la réserve de CO₂. Ce n'est le cas ni au cours de l'IC ni en hypoxie. Mécanismes?



Respiration périodique d'altitude : comparaison enfants - adultes



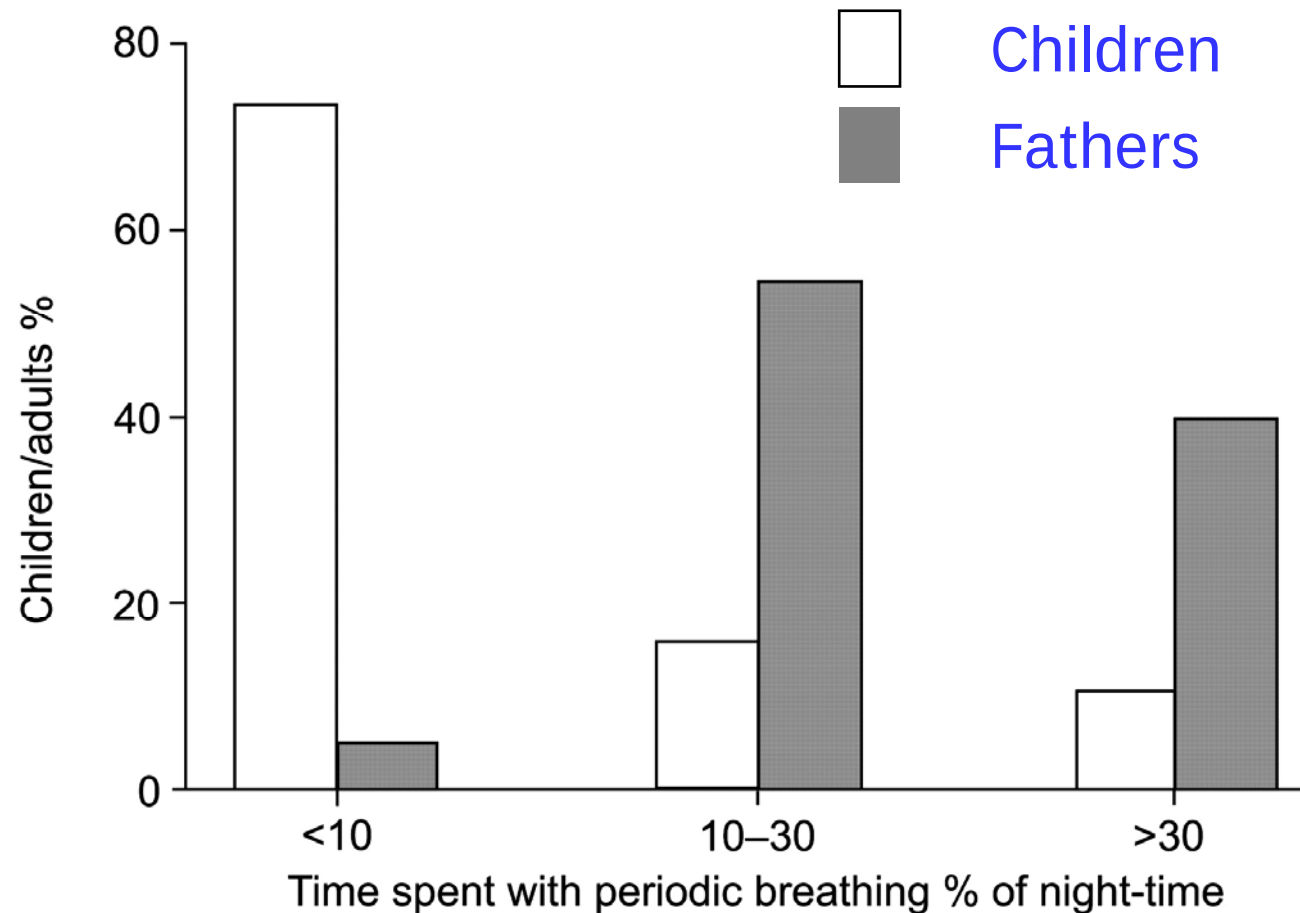
20 adolescents pré-pubères (9-12 ans) et leur père
1 nuit à Zurich (490 m) et 2 nuits à la station de recherche Jungfrau-Joch (3450 m)

Kohler M et al. Eur Respir J 2008; 32: 189–197

Inserm



Respiration périodique d'altitude : comparaison enfants - adultes



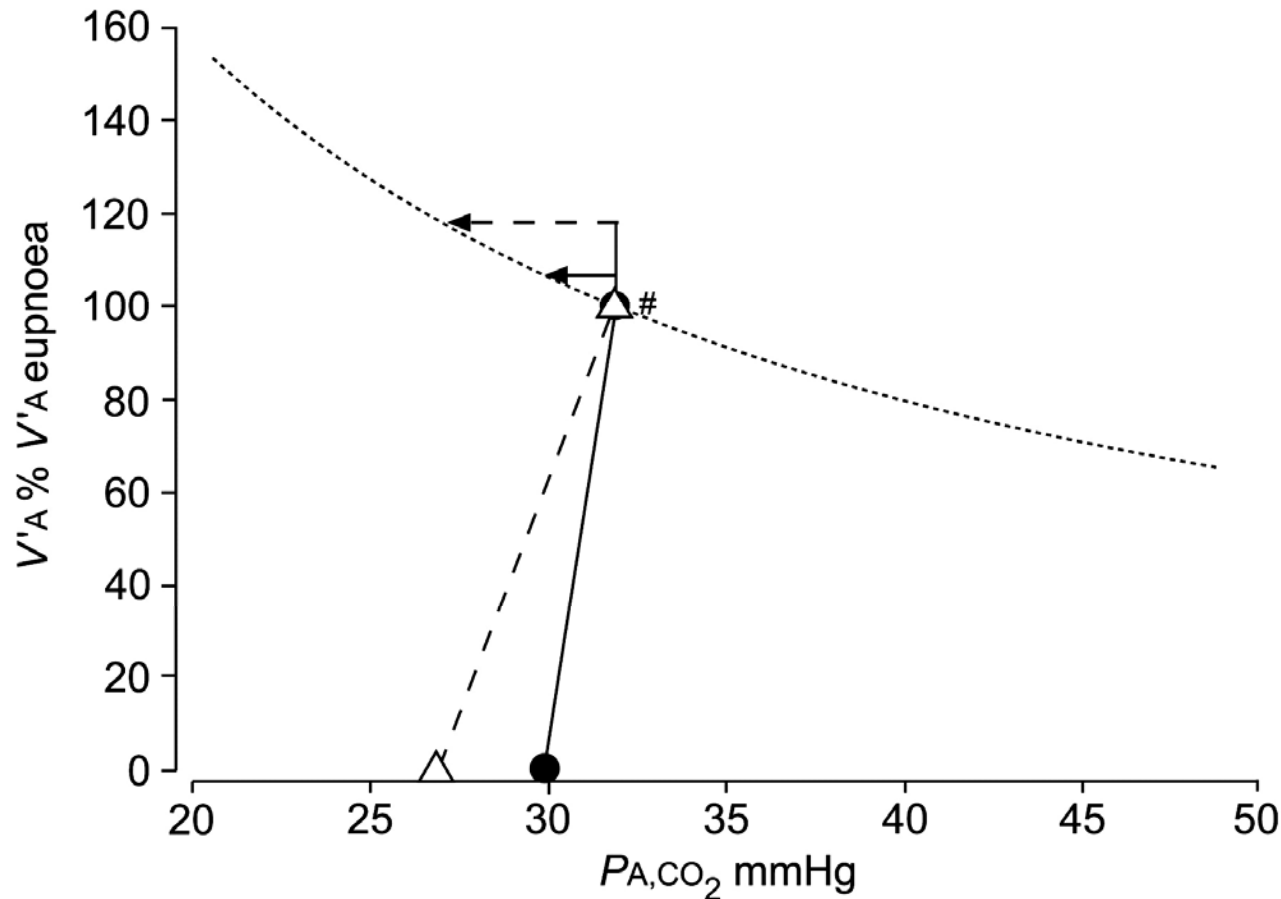
20 adolescents pré-pubères (9-12 ans) et leur père
1 nuit à Zurich (490 m) et 2 nuits à la station de recherche Jungfrau-Joch (3450 m)

Kohler M et al. Eur Respir J 2008; 32: 189–197

Inserm



Respiration périodique d'altitude : comparaison enfants - adultes



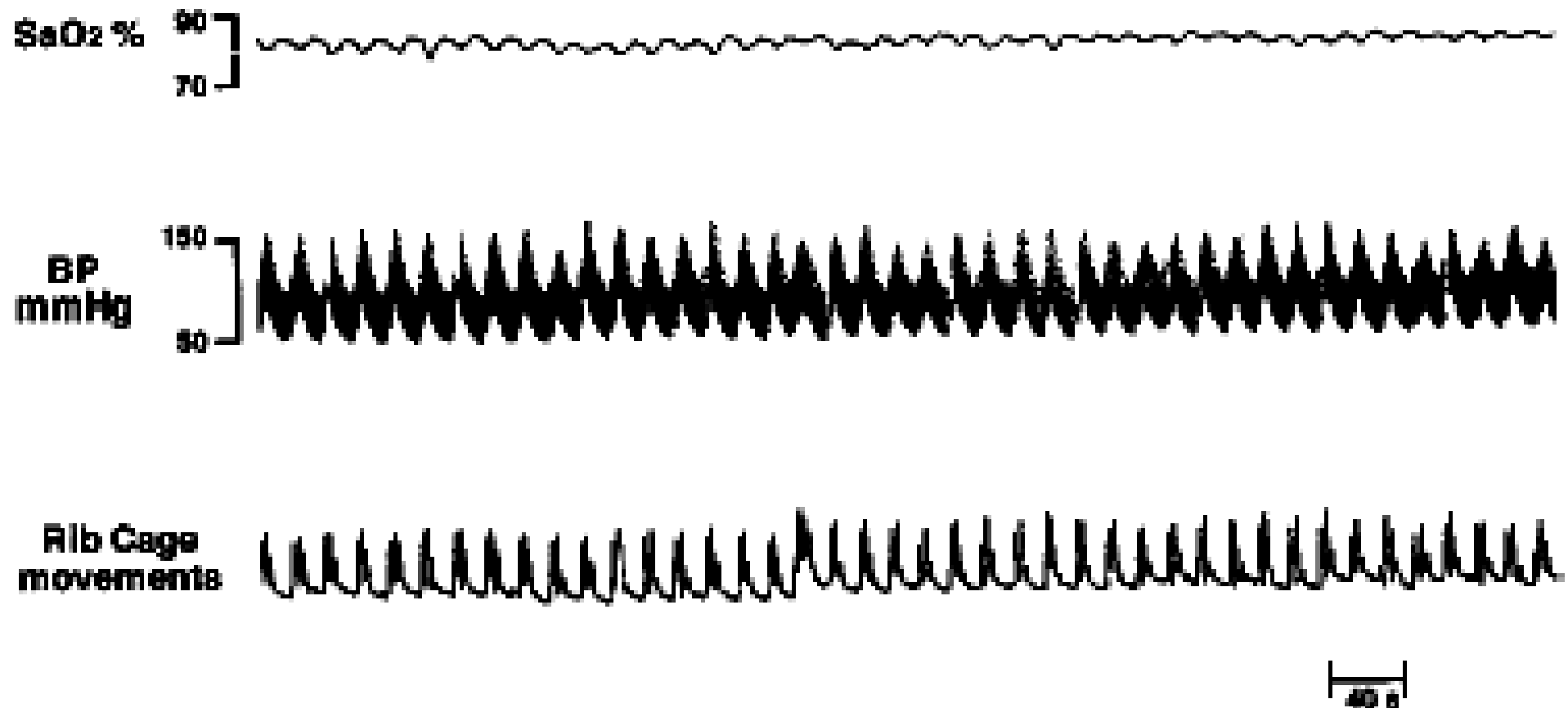
20 adolescents pré-pubères (9-12 ans) et leur père
1 nuit à Zurich (490 m) et 2 nuits à la station de recherche Jungfrau-Joch (3450 m)

Kohler M et al. Eur Respir J 2008; 32: 189–197

Inserm



Respiration périodique d'altitude

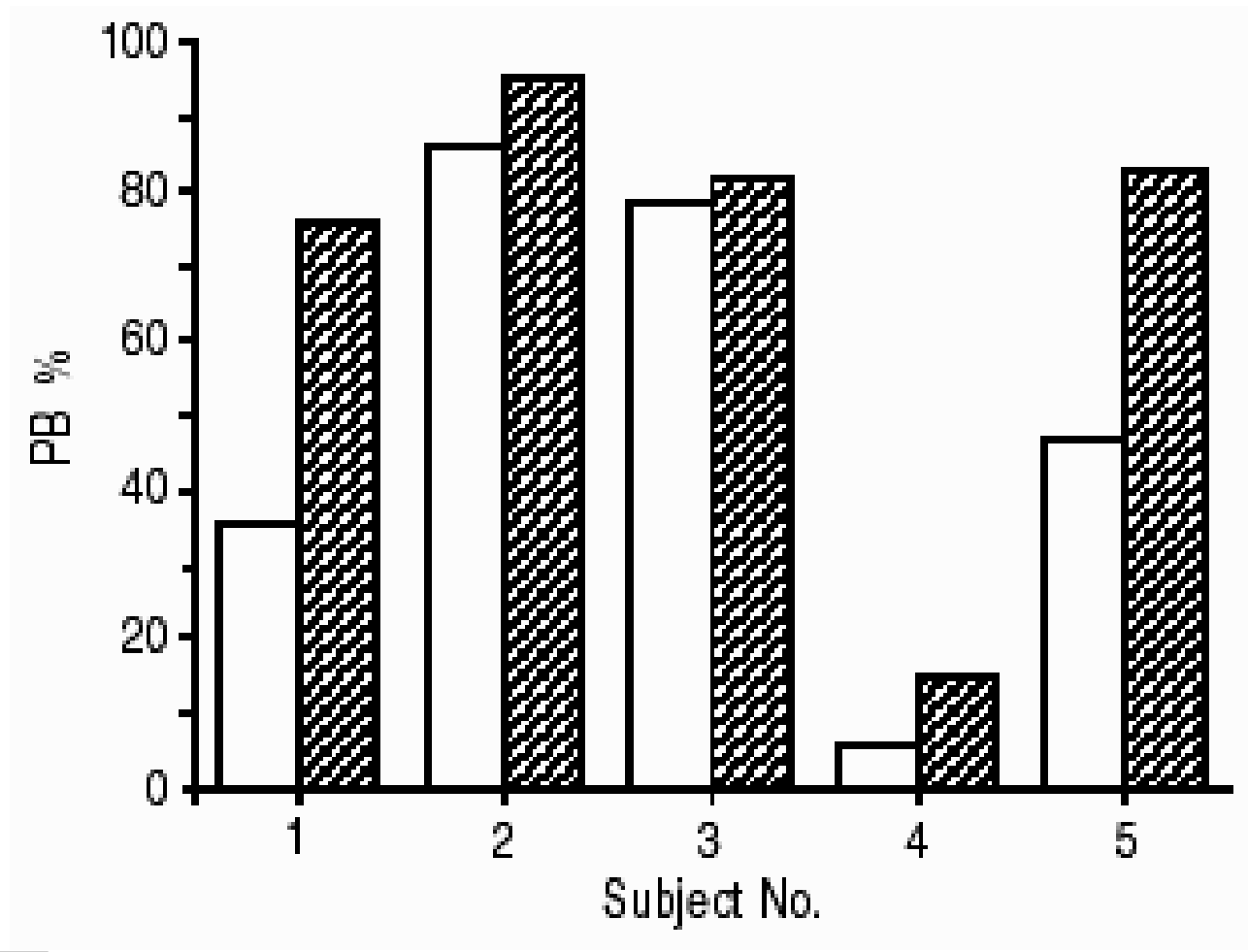


Insalaco G et al, *J Appl Physiol* 2000;89: 947–955

Inserm



Respiration périodique d'altitude



* Sujets sains

* 5050 m

* 1ère
et 4 ème
semaines



Salvaggio et al, Eur Respir J 1998; 12: 408–413

Inserm



Respiration périodique d'altitude

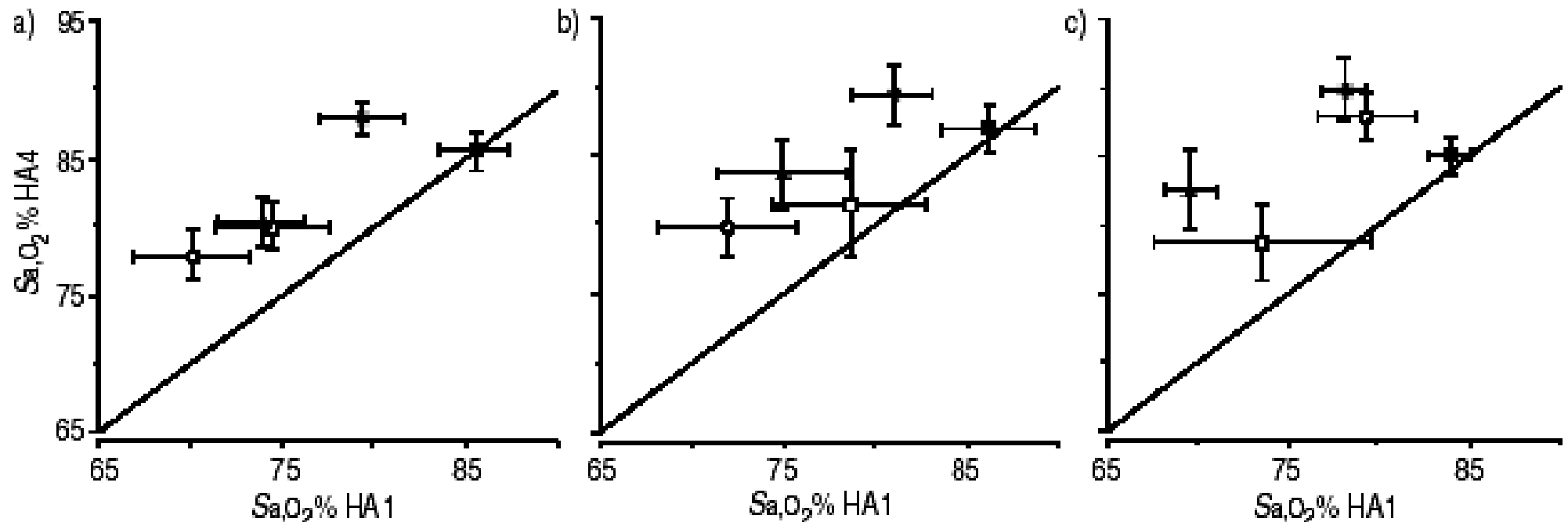
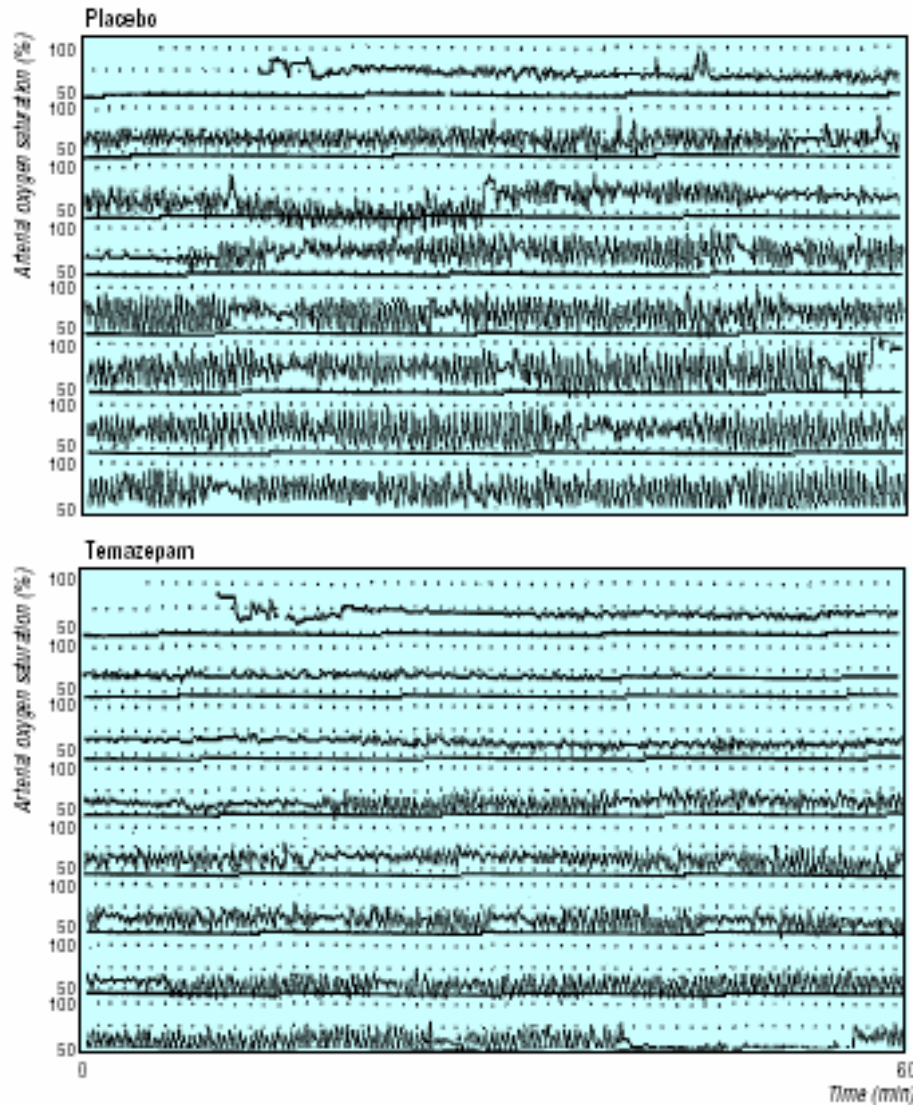


Fig. 4. – Mean arterial oxygen saturation (SaO_2) during the first (HA1) and fourth (HA4) week of sojourn at high altitude during a) nonrapid eye movement (NREM) sleep with regular breathing, b) NREM sleep with periodic breathing, and c) rapid eye movement sleep for each subject. ■: subject 1; □: subject 2; ▲: subject 3; ○: subject 4; ●: subject 5.



Respiration périodique d'altitude



Arterial oxygen saturation during 8 hours of sleep in one participant while taking placebo or temazepam. Each horizontal bar represents 1 hour of sleep

Mean arterial oxygen saturation in 11 participants at high altitude who took placebo or temazepam

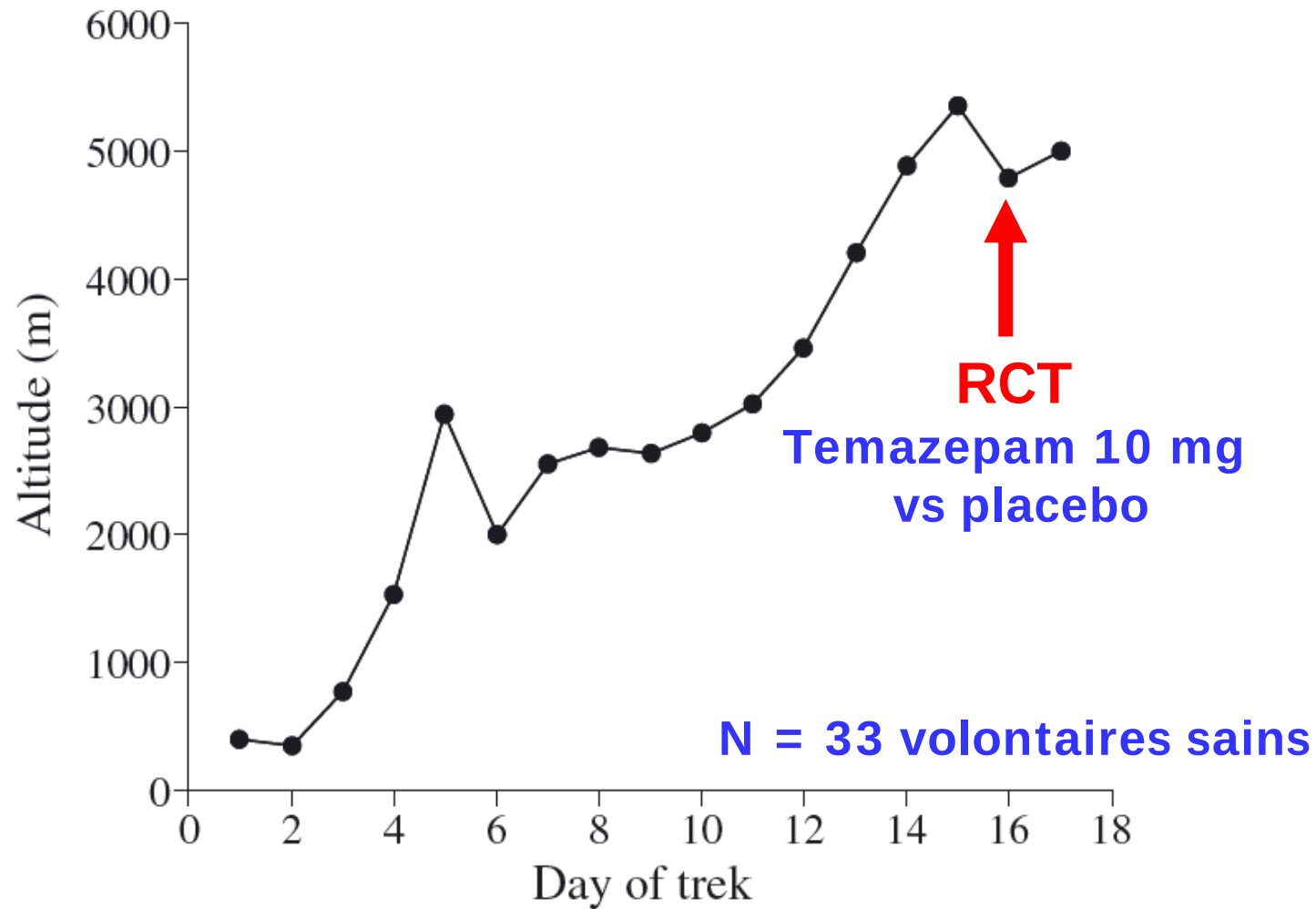
	Placebo	Temazepam	Difference	P value (two tailed)
Mean % (SE) oxygen saturation	75.70	74.65 (1.55)	-1.05 (1.68)	0.54
No of times per hour (SE) saturation fell >4% below mean value	100.79	74.98 (12.25)	25.81 (8.78)	0.0086

SE=standard error.

Effet des benzodiazépines

Dubowitz G, *BMJ* 1998;316:587-9

Traitement pharmacologique

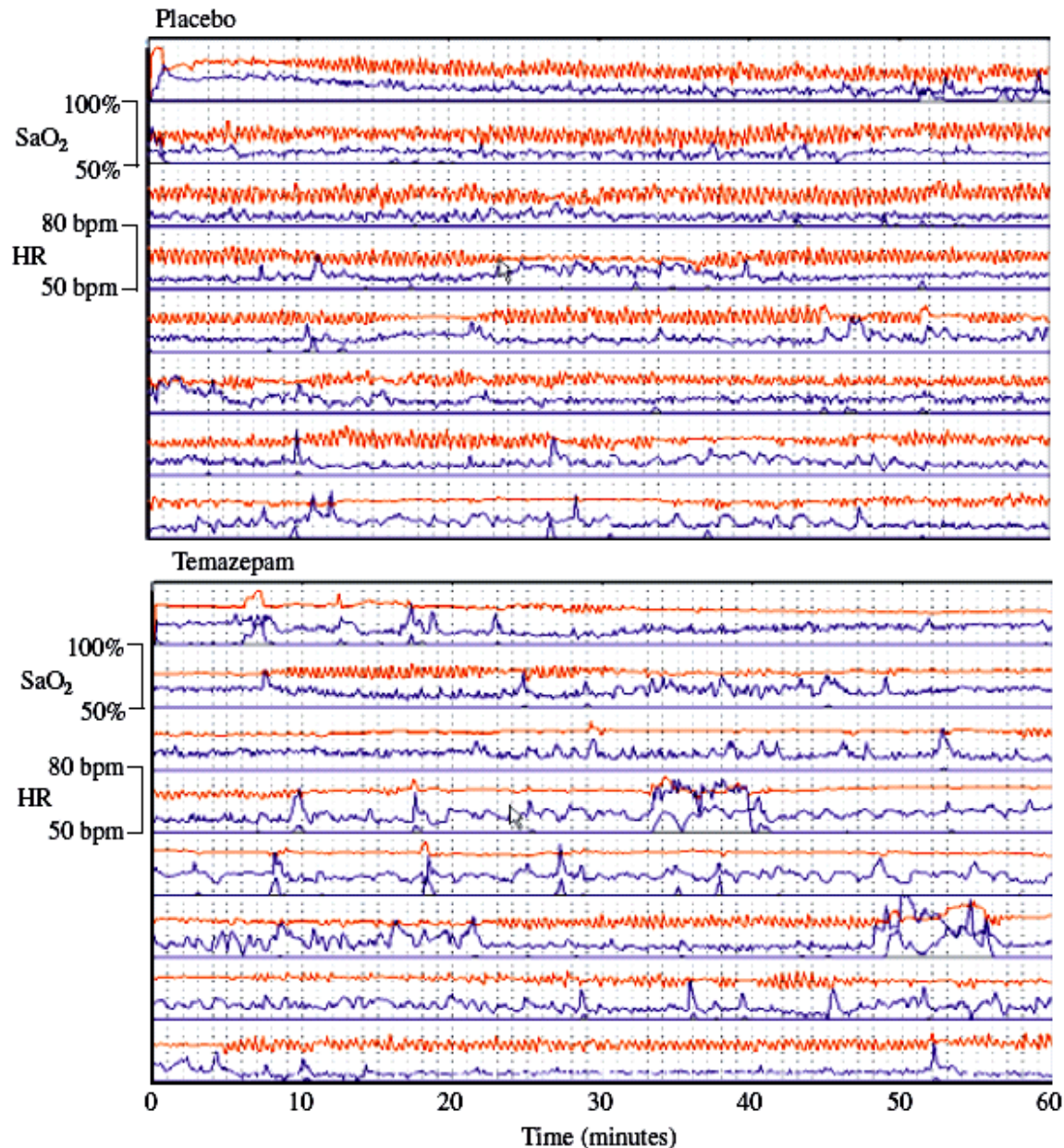


Nickol AH et al. J Sleep Res 2006;15:445–454

Inserm



Traitement pharmacologique



Nickol AH et al.
J Sleep Res 2006;15:445–454

Traitement pharmacologique

	<i>Placebo</i>	<i>Temazepam</i>	<i>P-value</i>
Sleep timings			
Sleep latency (min)	14.0 (0–87)	10.0 (0–63)	0.15
Actual sleep (hours – decimal)	7.25 (4.77–8.77)	7.05 (3.95–8.93)	0.43
Assumed sleep (hours – decimal)	8.62 (5.65–10.1)	7.92 (5.62–9.73)	0.12
Sleep efficiency (%)	78.8 (58.3–91.4)	76.9 (47.2–97.4)	0.83
Time in bed (hours – decimal)	9.48 (6.85–10.78)	9.50 (5.30–10.68)	0.32
Pulse oximetry			
Mean SaO ₂ (%)	78 (65–84)	76 (64–83)	0.01*
Mean 4% dip rate (per hour)	35.9 (5.5–113.3)	31.1 (5.7–109.8)	0.35
Proportion time < 80% (%)	65.8 (2.3–99.7)	80.1 (7.4–99.7)	0.05
Proportion of time in periodic breathing (%)	16.0 (0–81.3)	9.4 (0–79.6)	0.02*
Heart rate			
Mean heart rate (bpm)	66 (45–82)	66 (51–82)	0.36
Heart rate rise index (> 6 bpm per hour)	42.6 (5.1–85.9)	44.0 (13.0–82.2)	0.11
Movement on actigraphy			
Mean activity (arbitrary units)	9.1 (1.1–119.2)	5.1 (1.3–47.9)	0.33
Movement and fragmentation index (arbitrary units)	49.0 (10.4–104.3)	44.0 (20.4–117.6)	0.30

Median (range) data for measures of sleep following placebo and temazepam; bpm = beats per minute. Wilcoxon's signed-rank test has been used throughout. *P* < 0.05



Nickol AH et al. J Sleep Res 2006;15:445–454

Inserm



Traitement pharmacologique

	<i>Placebo</i>	<i>Temazepam</i>	<i>P-value</i>
Next-day reaction time and MWT			
Reaction time (ms)	241 (201–380)	242 (204–386)	0.84
Maintenance of wakefulness (min)	40 (8.5–40)	40 (8.2–40)	0.26
Proportion failing 40 min MWT	7/33 (21%)	4/33 (9%)	> 0.05*
Next-day cognitive function testing			
Log mean of simple reaction time test	0.07 (–3.6–1.33)	0.06 (–2.07–2.00)	0.72
Log mean of choice test times	0.19 (–1.29–2.24)	–0.04 (–1.14–2.00)	0.08
Total errors in ‘one back’ test	0 (–3.73–2.67)	0 (–3.20–2.67)	0.48
Total errors in matching task	0 (–5.50–3.93)	0 (–3.93–2.36)	0.21
Total errors in learning task	–0.07 (–1.86–3.14)	0.07 (–2.57–3.43)	0.54
Next-day subjective acute mountain sickness			
Better night’s sleep?	14/33	17/33	> 0.05*
AMS Total	1.0 (0–1.0)	1.0 (0–2.0)	0.07
AMS Tiredness	0 (0–0)	0 (0–1.0)	0.058
AMS Sleep	0 (0–1.0)	0 (0–1.0)	0.18



Nickol AH et al. J Sleep Res 2006;15:445–454

Inserm



Effets de l'altitude sur le sommeil et la respiration

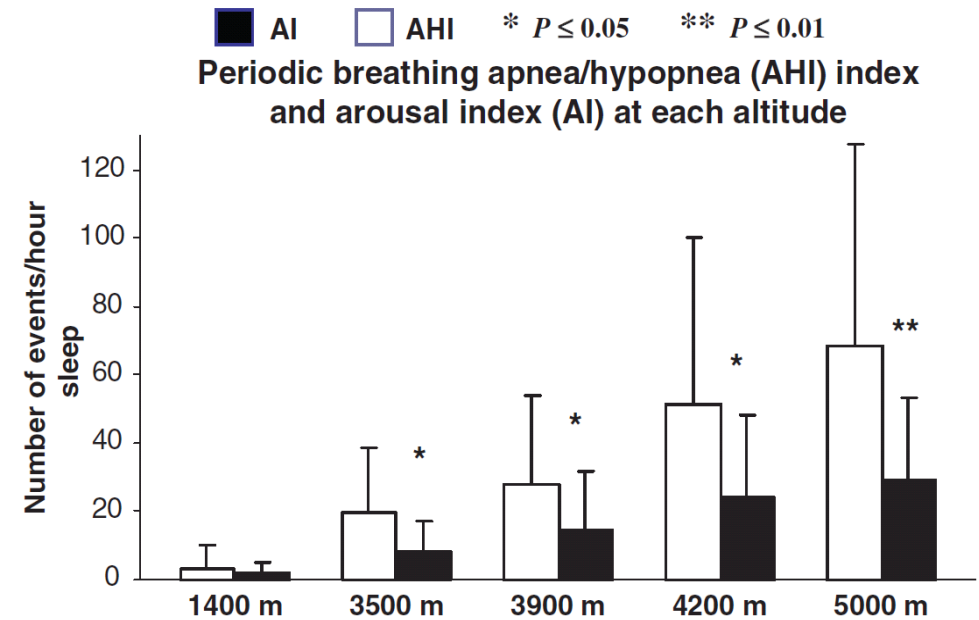
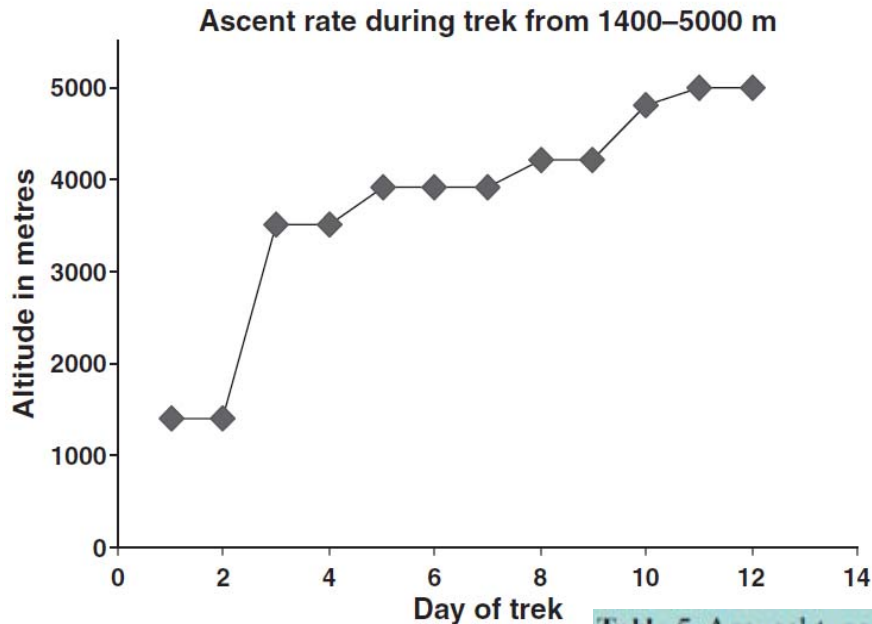


Table 5 Arousal type at each altitude

Altitude (m)	Spontaneous arousal per hour	Central apnoea/hypopnoea arousals per hour	Obstructive apnoea/hypopnoea arousals per hour	Total arousals per hour
0	7 ± 4	0	11 ± 10	19 ± 8
1400	6 ± 4	2 ± 3*	6 ± 8*	14 ± 8 [‡]
3500	6 ± 3	6 ± 6*	4 ± 5 [†]	17 ± 9
3900	5 ± 4*	12 ± 14 [‡]	3 ± 4 [‡]	20 ± 14
4200	5 ± 5*	17 ± 16 [‡]	4 ± 5 [†]	26 ± 14
5000	4 ± 4*	21 ± 18*	2 ± 2 [†]	29 ± 17 [†]



Johnson et al, J Sleep Res 2009 sous presse

Inserm



Effets de l'altitude sur les apnées centrales et obstructives

Table 5 Sleep and blood gas parameters at 5050 m

Subject	CSA Index	Mean sleep, Sao ₂	Paco ₂	Pao ₂	pH
1	141.8	76	25.3	54.0	7.41
2	25.3	76	25.1	62.2	7.42
3	20.9	77	25.2	53.9	7.49
4	129.9	69	31.4	53.9	7.43
5	30	51	31.6	46.6	7.40
6	40.5	68	28.6	51.5	7.43
7	8.2	56	32.1	33.0	7.45
8	127	71	24.1	46.0	7.49
9	3.5	76	23.0	43.0	7.40
10	101.2	75	29.6	39.0	7.47
11	—	—	—	—	—
12	94.3	79	23.8	48.0	7.49
13	0.8	63	29.5	36.0	7.44
14	1.1	70	24.4	44.0	7.43
Mean ± 1 SD	55.7 ± 54.4	70 ± 2	27 ± 3	47 ± 8	7.44 ± 0.03

CSA, central sleep apnoea.



Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude
BURGESS KR, JOHNSON PL, EDWARDS N Respirology 2004;9: 222–229

Inserm



Effets de l'altitude sur les apnées centrales et obstructives

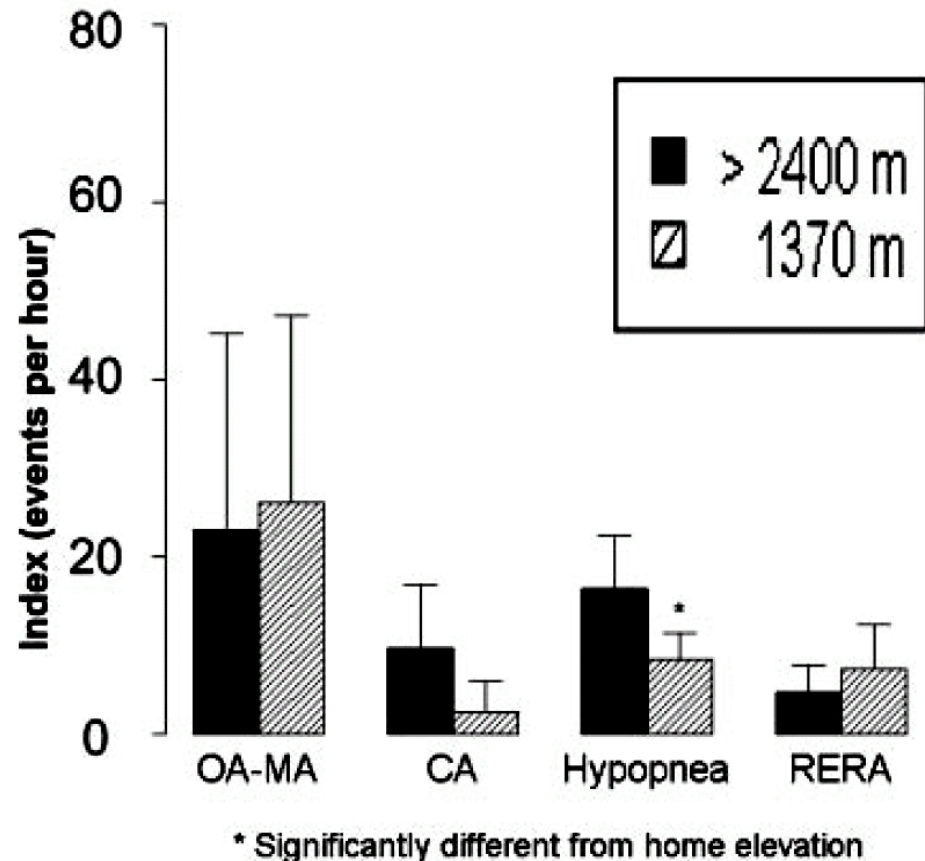
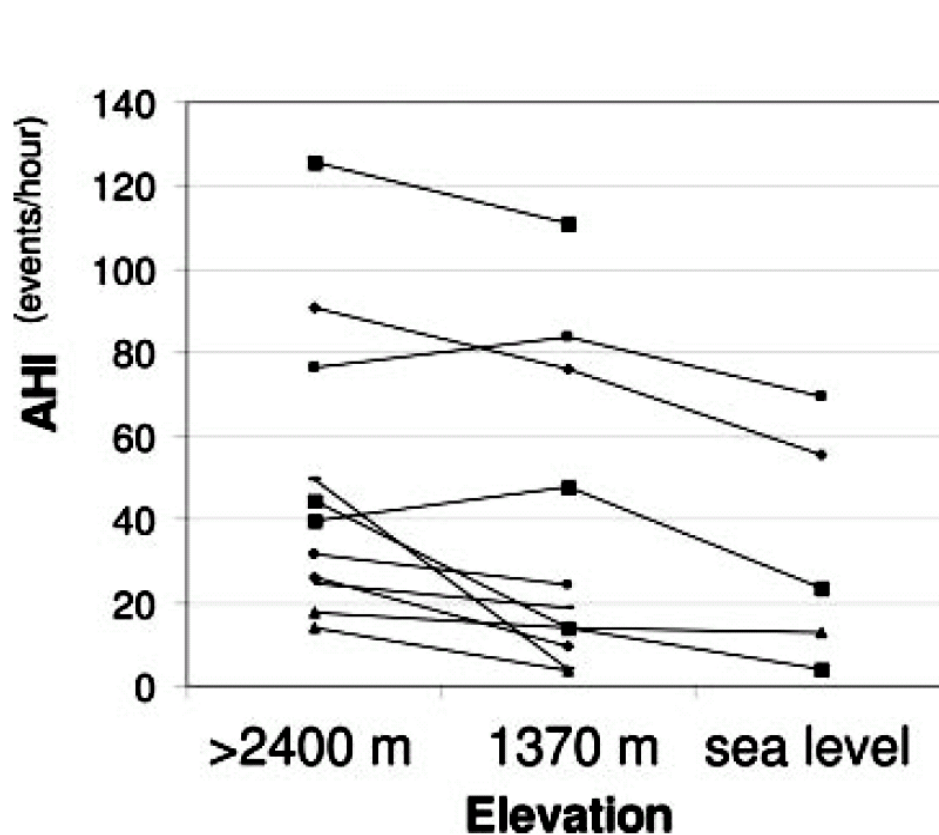
Parameter	0 m <i>n</i> = 13	1400 m <i>n</i> = 14	3446 m <i>n</i> = 12	3840 m <i>n</i> = 14	4240 m <i>n</i> = 13	5050 m <i>n</i> = 13
Arousal Index	20 ± 8.8	15.6 ± 12.6	16.7 ± 9.9	20.4 ± 17.7	25.6 ± 15.7	28.8 ± 19.1* [†]
Central RDI	0.1 ± 0.3	4.5 ± 7.7	22.3 ± 20.1	24.7 ± 23*	47.8 ± 50.0***	55.7 ± 54.4***
Obstructive RDI (Total)	3.3 ± 4.9	1.8 ± 3.2	4.3 ± 8.2	1.9 ± 4.5	0.5 ± 1.3	0.3 ± 0.5
Obstructive RDI (N-REM)	2.9 ± 4.5	2.6 ± 5.6	0.2 ± 0.4*	0.4 ± 0.6*	0.4 ± 0.9*	0.5 ± 0.7*
Obstructive RDI (REM)	5.5 ± 6.9	1.0 ± 1.6***	0.4 ± 1.3***	1.7 ± 4.4***	1.1 ± 3.1**	0.4 ± 0.8***
Minimum SaO ₂	91 ± 4	87 ± 5***	72 ± 8.4***	69 ± 8***	69 ± 8***	63 ± 7***
Mean SaO ₂	97 ± 1	94 ± 2***	80 ± 7.6***	77 ± 9***	77 ± 9***	70 ± 8***



Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude
BURGESS KR, JOHNSON PL, EDWARDS N Respirology 2004;9: 222–229



Effets de l'altitude sur le sommeil et la respiration



- Augmentation de la durée des AO avec la baisse de l'altitude
- Réduction limitée du nombre d'évènements obstructifs chez SAOS sévères



Patz D et al, Chest 2006;130;1744-1750

Inserm



Effets de l'altitude sur le sommeil et la respiration

Subject no.	Age	BMI	Treatment
1	47	40.8	CPAP
2	50	27.1	MAD
3	60	23.7	CPAP
4	58	31.3	CPAP
5	56	26.6	CPAP
Mean	54.2	29.9	
SD	5.5	6.7	

MAD, mandibular advancement device (dental splint).



Burgess KR et al, *Respirology* 2006;11:62–69

Inserm



Effets de l'altitude sur le sommeil et la respiration

	60 m	610 m	2750 m	ANOVA <i>P</i> -values [†]	Post hoc <i>P</i> -values [‡]
AI	33.7 ± 14.1	30.8 ± 7.2	56.3 ± 29.1	NS	NA
Overall RDI (/h)	26.5 ± 15.5	26.3 ± 11.1	79.3 ± 30.0	0.004	<i>P</i> < 0.002 (60–2750 m) (610–2750 m)
Obstructive RDI (/h)	25.5 ± 14.4	17.3 ± 9.2	0.5 ± 0.7	0.004	<i>P</i> < 0.002 (60–2750 m) <i>P</i> < 0.02 (610–2750 m)
Central RDI (/h)	0.38 ± 0.5	8.1 ± 5.8	78.8 ± 29.7	<0.001	<i>P</i> < 0.001 (60–2750 m) (610–2750 m)
RDI NREM (/h)	26.8 ± 16.5	26.9 ± 9.4	83.6 ± 37.2	0.009	<i>P</i> < 0.003 (60–2750 m) (610–2750 m)
RDI REM	27.43 ± 13.7	30.7 ± 24.6	48.5 ± 37.8	0.007	NS
Min SaO ₂ (%)	84.6 ± 5.6	82.8 ± 4.6	73.8 ± 7.0	0.01	<i>P</i> = 0.01 (60–2750 m) <i>P</i> = 0.03 (610–2750 m)
Mean SaO ₂ (%)	94.0 ± 1.2	92.6 ± 1.3	85.0 ± 3.9	<0.001	<i>P</i> < 0.001 (610–2750 m) (60–2750 m)
% Stage 1	9.1 ± 4.3	3.9 ± 2.3	9.7 ± 3.7	0.052	NA
% Stage 2	57.7 ± 11.7	59.7 ± 2.2	60.3 ± 10.3	NS	NA
% Stage 3	15.1 ± 8.1	17.2 ± 8.8	11.2 ± 3.8	NS	NA
% Stage 4	1.9 ± 2.6	1.4 ± 0.9	2.8 ± 2.8	NS	NA
% REM sleep	16.2 ± 11	17.9 ± 8.1	16.0 ± 8.6	NS	NA



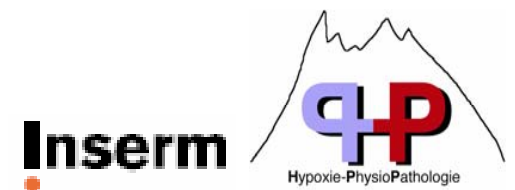
Burgess KR et al, *Respirology* 2006;11:62–69

Inserm



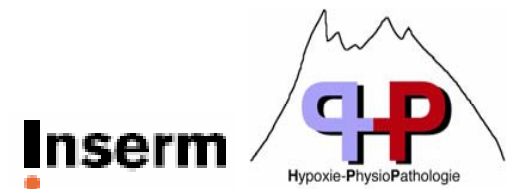
Recommandations chez l'apnéique

- Lorsque traité par PPC: OK jusqu'à 2000 m
- Pas d'aggravation spontanée des évènements obstructifs
- Mais évènements centraux++, activation adrénergique, etc.
- Relations avec l'adaptation à l'altitude ??



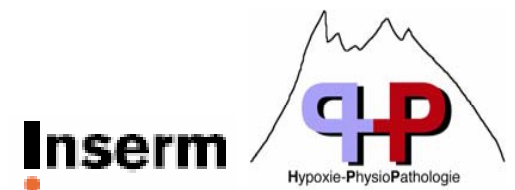
Respiration Périodique et adaptation à l'altitude

- La respiration périodique en altitude a-t'elle des effets positifs ?
 - Maintien d'une oxygénation nocturne
 - Relations avec la tolérance à l'altitude ?



Intolérance à l'altitude (MAM, OPHA, OCHA) et hypoxie nocturne

- Question: les modifications de l'oxygénation nocturne sont-elles associées à l'intolérance à l'altitude?
- Travail de thèse d'université Hugo Nespoulet (co-direction : Bernard Wuyam)



Plan d'expérience. Thèse H Nespoulet



Critères d'inclusion :

Sujets cas :

- MAM sévère, OPHA ou OCHA avérés.
- Symptômes récurrents au-delà d'une altitude seuil.
- Absence d'erreur d'acclimatation (montée trop rapide).

Sujets Témoins appariés :

- Absence de symptôme.
- Sujets appariés pour âge, BMI, sexe, liste de course



Visite d'inclusion

Mesures effectuées

Visite 1 : CHU Sud

Réponse Ventilatoire
à l'hypoxie et au CO₂,

Test d'effort en hypoxie,

Epreuve d'effort maximal.

Visite 2 : CHU Nord

Echographies cardiaques :
- au repos,
- à l'effort,
- au repos en hypoxie.

Mesure du
volume capillaire.

Nuit 1 & Nuit 2

- 1 : Normoxie,
- 2 : Hypoxie (3000m),
- Polysomnographie.

au réveil :
- Prélèvement sanguin,
- Mesure du Monoxyde
d'Azote expiré.

Paramètres observés

Sensibilité aux variations :
- d'O₂ et CO₂ sanguins,
- de pH céphalo-rachidien.

Capacité physique max.
(VO₂max).

Etat de la circulation
pulmonaire et réponse
pressive.

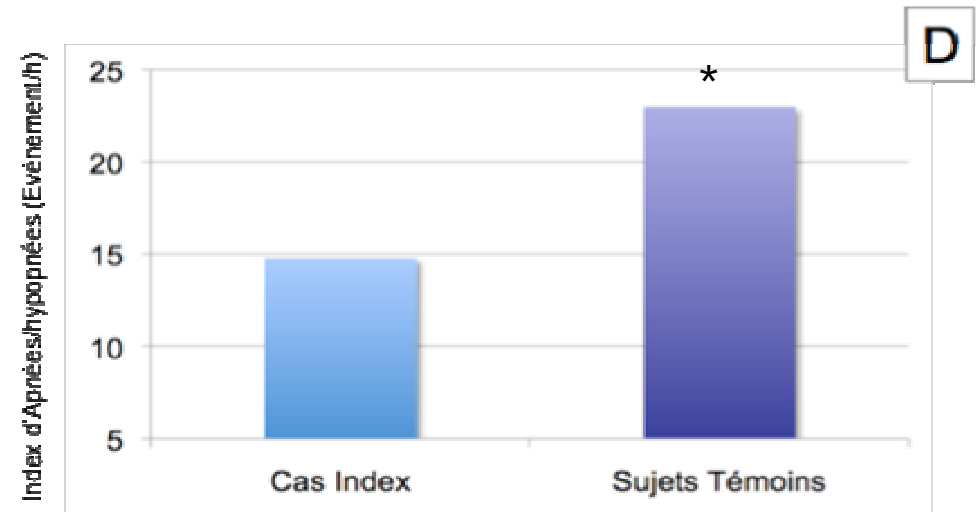
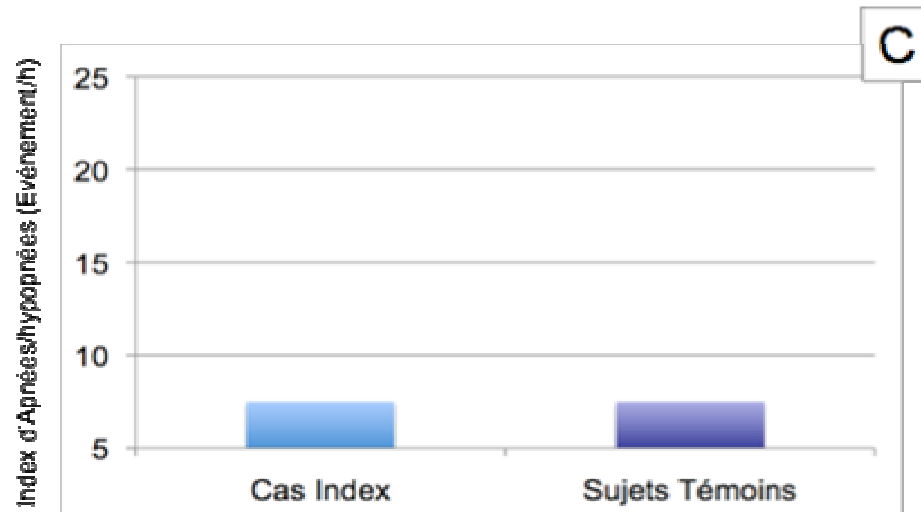
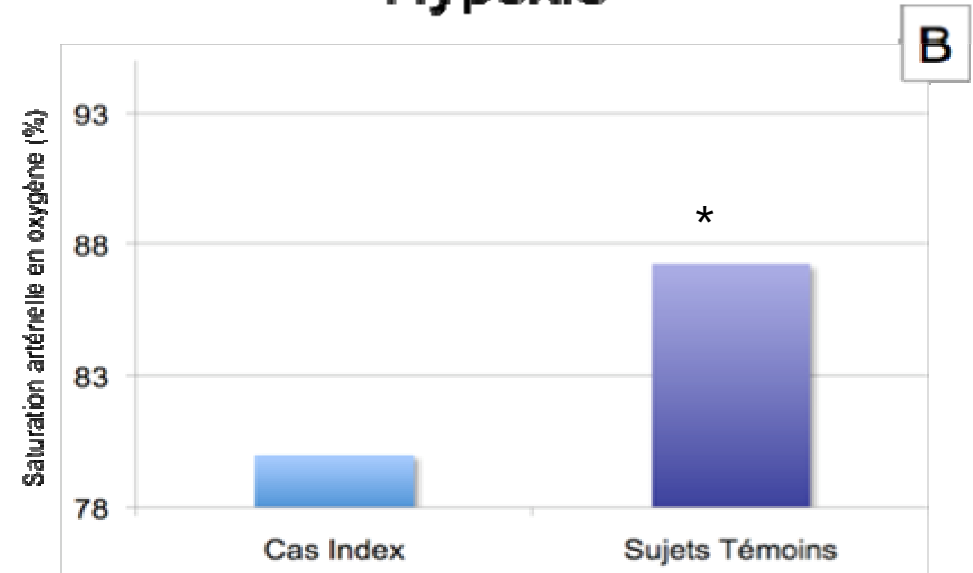
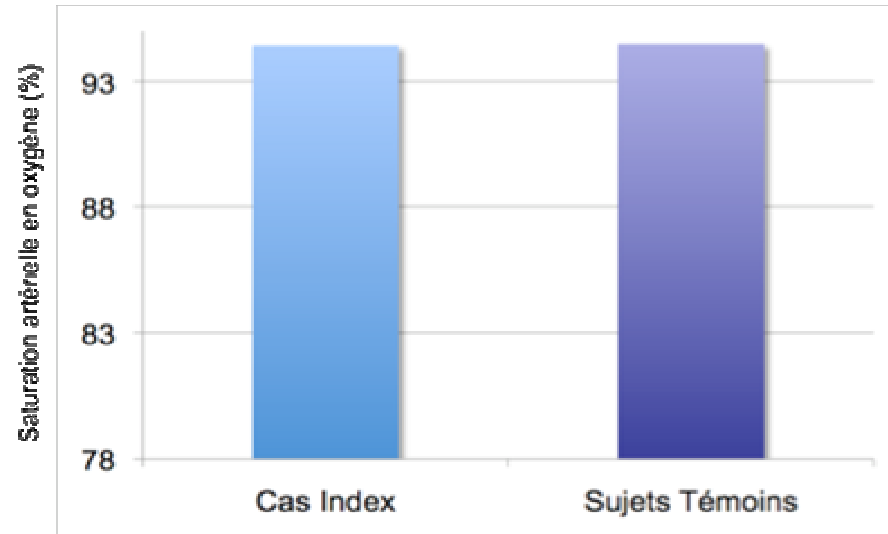
Capacité de diffusion de
l'O₂ des poumons vers
le sang.

Comparaison Nuit 1/2 :
- Structure du sommeil,
- Phénomènes d'apnées,
- Taux d'oxygène sanguin,
- Diurèse,
- Régulation hormonale,
- Ions/protéines sanguins.

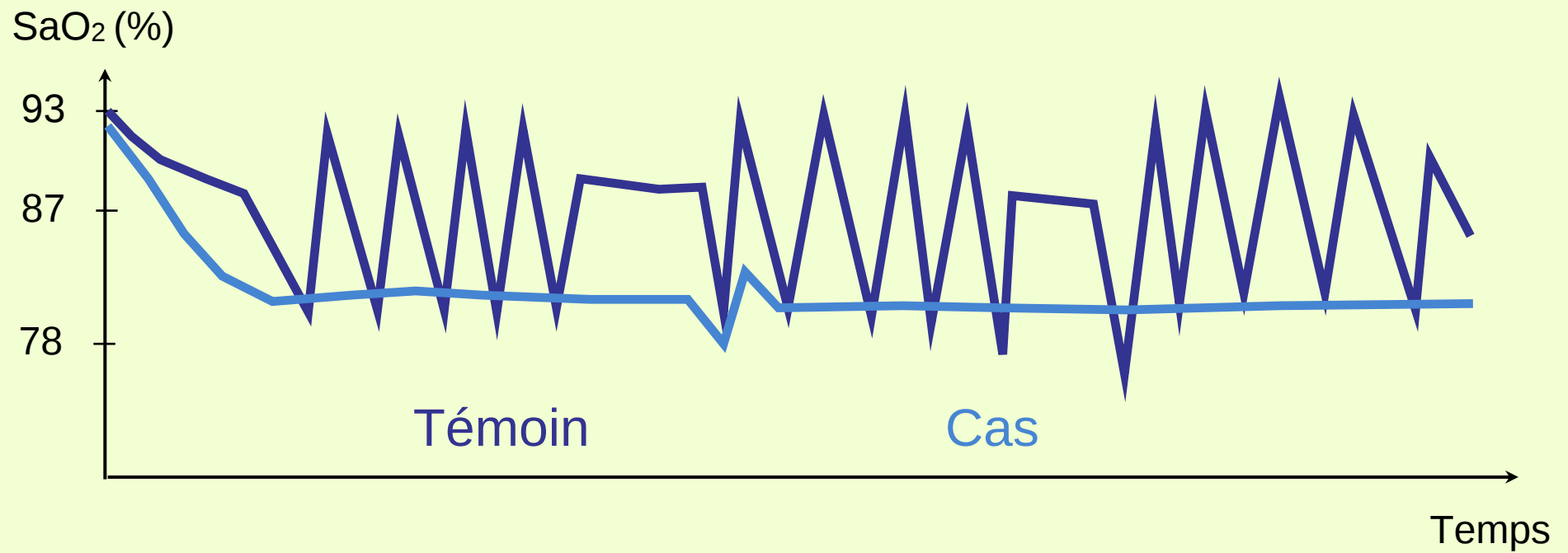
Résultats Sommeil

Normoxie

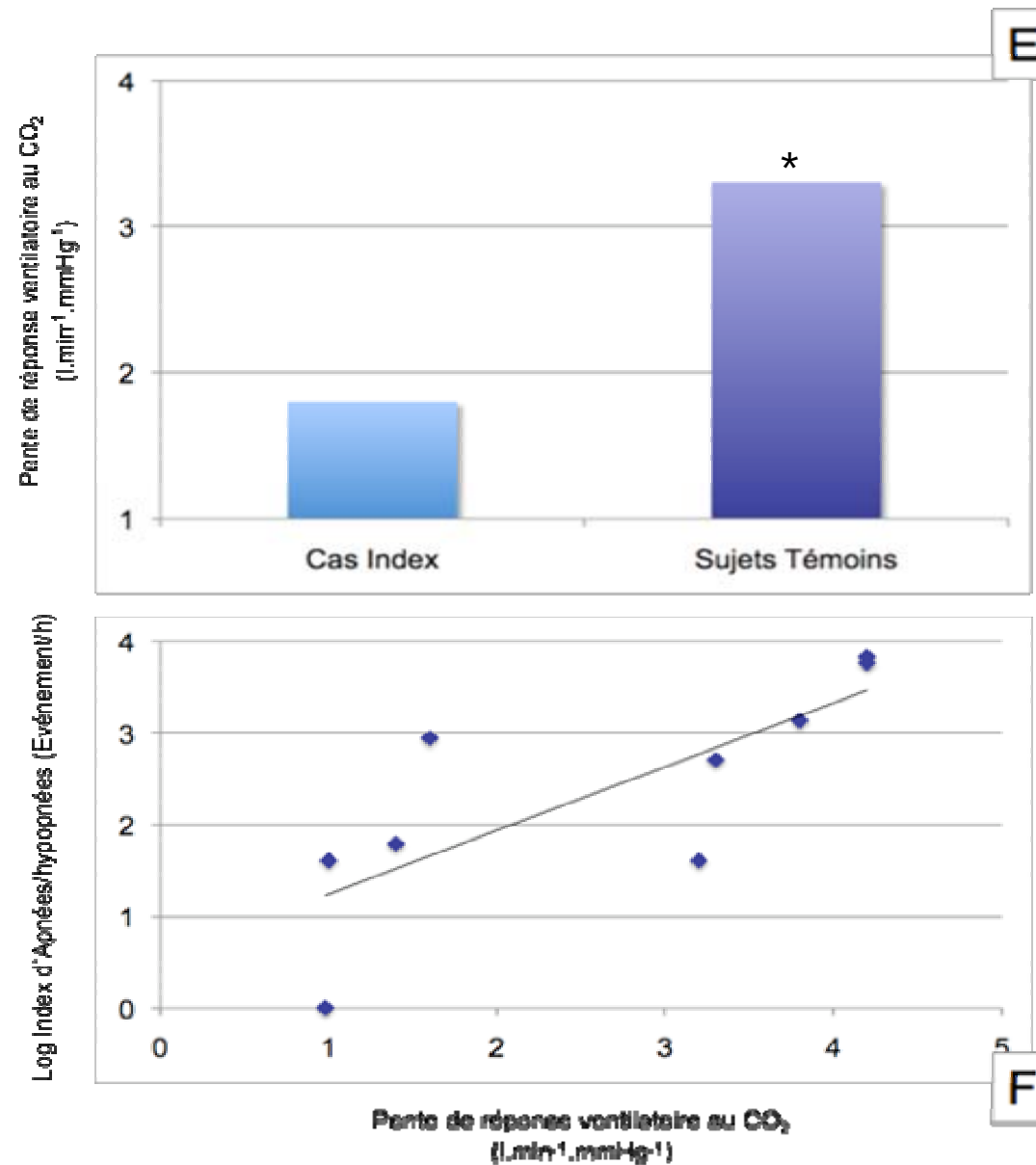
Hypoxie



Oxymétrie nocturne



Chemosensibilité au CO₂



Conclusions

- L'altitude est associée à une fragmentation du sommeil liée à une respiration périodique et des événements centraux.
- Les mécanismes sont essentiellement l'augmentation de la réponse ventilatoire au CO₂ et l'absence d'abaissement du seuil apnéique.
- Les apnéiques obstructifs voient les événements obstructifs disparaître au profit des événements centraux. Leur impact sur le système nerveux autonome et l'état cardiovasculaire de ces patients reste à établir. La PPC peut être utilisée pour traiter le SAOS jusqu'à 2000 m (compensation en pression).
- La respiration périodique pourrait être un mécanisme adaptatif « positif », permettant de maintenir une oxygénation suffisante chez les sujets tolérants à l'altitude.

