



**HAL**  
open science

**Élaboration d'un protocole de recherche scientifique et réalisation d'une étude observationnelle visant à explorer la vasoréactivité cérébrale et le micro embolisme gazeux au cours d'une ascension rapide en haute altitude: étude Cervo2 - programme européen Résamont 2**

Alice Gavet

► **To cite this version:**

Alice Gavet. Élaboration d'un protocole de recherche scientifique et réalisation d'une étude observationnelle visant à explorer la vasoréactivité cérébrale et le micro embolisme gazeux au cours d'une ascension rapide en haute altitude: étude Cervo2 - programme européen Résamont 2. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00912757

**HAL Id: dumas-00912757**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00912757>**

Submitted on 2 Dec 2013

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

ELABORATION D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET REALISATION  
D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE VISANT A EXPLORER LA VASOREACTIVITE  
CEREBRALE ET LE MICRO EMBOLISME GAZEUX AU COURS D'UNE ASCENSION RAPIDE  
EN HAUTE ALTITUDE : ETUDE CERVO2 - PROGRAMME EUROPEEN RESAMONT 2.

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

ALICE GAVET

Née le 22 janvier 1983

A Sallanches

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

Le : 28 novembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur ESTEVE François

Membres

M. le Professeur BECKER François

M. le Professeur KRAINIK Alexandre

M. le Docteur WUYAM Bernard

M. le Docteur CAUCHY Emmanuel (Directeur de thèse)

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

## REMERCIEMENTS

**A notre président de jury,**

Monsieur le professeur François ESTEVE

*Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Vous avez su, par votre disponibilité et votre pragmatisme, nous rendre la tâche plus facile aux moments les plus critiques. Nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.*

**A notre directeur de thèse,**

Monsieur le Docteur Emmanuel CAUCHY

*Vous êtes l'initiateur de ce travail et peut être aussi un peu de ma vocation. Je rêvais de faire une thèse sur le mal aigu des montagnes avant même de commencer les études de médecine. Nous espérons que le résultat se situe à la hauteur de vos attentes. Nous vous exprimons notre sincère gratitude.*

**Aux membres de notre jury,**

Monsieur le professeur François BECKER

*Merci pour votre présence lors des premières visites de pré inclusion, pour votre soutien quand j'essayais de restreindre les idées de Manu, et pour votre implication dans ce projet. Nous sommes très honorés de votre présence au sein de notre jury de thèse et vous exprimons notre profond respect.*

Monsieur le professeur Alexandre KRAINIK

*Vous nous faites aujourd'hui l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans notre jury de thèse. Nous vous prions de bien vouloir accepter notre respectueuse considération.*

Monsieur le Docteur Bernard WUYAM

*Votre enthousiasme chaleureux en ce qui concerne la montagne et vos conseils prodigués avec pédagogie nous ont encouragés au bon moment.*

*Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger notre travail et vous exprimons nos sentiments les plus respectueux.*

**A toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail,**

A tous les médecins qui ont été investigateurs dans cette étude.

*Votre disponibilité et votre dynamisme m'ont impressionnée. J'admire la passion que vous conservez pour votre travail.*

A tous les volontaires pour cette étude.

*Vous avez accepté de vous soumettre aux affres de l'altitude avec le sourire, tout en sachant, pour certains, que vous pouviez en être malade. Je salue votre courage et votre ouverture d'esprit.*

A ATYS et Marilyns.

*Merci pour votre matériel, vos explications et votre implication dans cette recherche.*

A HITACHI.

*Merci pour les échographes.*

A Louis.

*Merci d'avoir été là au début pour la gestion informatique des volontaires, pendant l'étude pour le planning de CervO<sub>2</sub> et à la fin pour ta compagnie.*

A Hugo.

*Tes explications à la dernière minute sur la bibliographie ont été plus que bienvenues.*

A Christine.

*Pour ton soutien pendant les visites de pré inclusion et pour toutes les réponses à mes petites questions.*

**A ma famille,**

A ma Maman.

*Merci de la vie que tu m'as donnée, de ton amour de chaque jour et de tout ce que tu as fait pour moi au cours de ces années.*

A mes quatre petits frères : Mathieu, Geoffroy, Simon et Paul.

*Tout simplement je vous aime. Et spéciale dédicace à Geoffroy pour son aide sur Excel.*

A mes grands-parents.

*Particulièrement Mamie, pour ta force, ton courage et ton esprit face aux épreuves de la vie qui renforce l'admiration que j'ai toujours eue pour toi. Que ce travail te soit dédié.*

A mon parrain Robert, et à Odette sa moitié.

*Vous êtes chers à mon cœur et avez toujours occupé une place importante dans ma vie.*

A Manu.

*Merci pour toutes les grandes discussions théoriques que nous avons pu avoir ensemble et surtout pour avoir « chassé » mes fautes d'orthographe et de syntaxe.*

A mes oncles et tantes, mes cousins et mes cousines.

**A mes amis,**

A Simon.

*Pour ton bon exemple à suivre.*

A Fran.

*I like speak and ski with you.*

A Fanny.

*Avec laquelle je partage de nombreuses passions ; tu es l'amie parfaite. Je suis vraiment contente de pouvoir partir en voyage avec toi et merci pour ta relecture.*

A Pierre, Jean Pierre et Marie-Claude

*Un grand merci pour votre relecture et vos corrections.*

A Sébastien.

*Tu es toujours là pour moi et tu m'as déjà aidé pour tellement de choses que je peux vraiment compter sur toi. Merci de m'avoir remis en mode « sprint » sur la dernière ligne droite de cette thèse...*



**Merci au programme Résamont 2,**



Au projet franco-italien ALCOTRA



Et au soutien de la Communauté Européenne



*« Faites que le rêve dévore votre vie afin que la vie ne dévore pas votre rêve. »*

(Antoine de Saint-Exupéry)

ELABORATION D'UN PROTOCOLE DE  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET REALISATION  
D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE VISANT A  
EXPLORER LA VASOREACTIVITE CEREBRALE  
ET LE MICRO EMBOLISME GAZEUX AU COURS  
D'UNE ASCENSION RAPIDE EN HAUTE  
ALTITUDE : ETUDE CERVO2 - PROGRAMME  
EUROPEEN RESAMONT 2.

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>A. Origine du projet .....</b>	<b>11</b>
<b>B. Généralités .....</b>	<b>12</b>
1. Rappels sur le mal aigu des montagnes (MAM).....	13
2. Epidémiologie .....	15
<b>C. Justification de l'étude .....</b>	<b>15</b>
<b>D. Objectif de la thèse .....</b>	<b>18</b>
<b>II. MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>19</b>
<b>A. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>19</b>
1. Objectif principal et critère de jugement principal .....	19
2. Objectifs secondaires.....	20
<b>B. Conception de l'étude.....</b>	<b>21</b>
1. Cadre économique-législatif.....	21
a. Consentement éclairé écrit .....	21
b. Secret professionnel, confidentialité .....	21
c. Anonymat des sujets participants à l'étude .....	22
d. Financement .....	22
e. Promoteur.....	22
f. Consultation du Comité de Protection des Personnes .....	23
g. Contrat d'assurance .....	23
2. Type d'étude .....	23
3. Informations générales .....	24
<b>C. Lieu de l'étude.....</b>	<b>26</b>
1. ENSA (Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme).....	26
2. Aiguille du Midi.....	26
3. Autorisation de lieu de recherche.....	27
<b>D. Equipement et outils de mesure ambulatoire .....</b>	<b>27</b>
<b>E. Sélection des sujets.....</b>	<b>28</b>
1. Modalités de recrutement des sujets.....	28
2. Critères d'inclusion.....	29
3. Critères de non-inclusion .....	29
4. Visite de pré-inclusion .....	30
5. Bénéfices et contraintes prévisibles pour les sujets se prêtant à la recherche .....	31
<b>F. Mise en place du protocole de l'étude : organisation générale.....</b>	<b>32</b>
<b>G. Critères de sécurité .....</b>	<b>33</b>
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>35</b>
<b>A. Organisation générale de l'étude.....</b>	<b>35</b>
<b>B. Caractéristiques des sujets inclus.....</b>	<b>35</b>
<b>C. Déroulement pratique de l'étude.....</b>	<b>38</b>
<b>D. Recueil des données.....</b>	<b>43</b>
<b>E. Arrêt prématuré de l'étude.....</b>	<b>43</b>
1. Critère d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe .....	43
2. Arrêt de l'étude par l'investigateur .....	43
3. Arrêt de l'étude par le promoteur.....	43
4. Raison de l'arrêt prématuré de CERVO2 .....	44
<b>F. Résultats préliminaires .....</b>	<b>44</b>
1. Nombre de sujets réellement explorés .....	44
2. Nombre de sujets ayant présenté un MAM .....	45
3. Nombre de foramen ovale perméable retrouvé .....	45
<b>G. Analyse en sous groupes.....</b>	<b>46</b>
<b>H. Stratégie d'analyse des données.....</b>	<b>47</b>
<b>I. Lieu d'analyse des données .....</b>	<b>47</b>
<b>J. Publications .....</b>	<b>47</b>
<b>K. Archivage.....</b>	<b>48</b>

<b>IV. ANALYSE ET DISCUSSION .....</b>	<b>49</b>
<b>A. Timing de l'étude.....</b>	<b>49</b>
<b>B. Une étude franco-italienne .....</b>	<b>49</b>
<b>C. Le lieu de recherche .....</b>	<b>50</b>
<b>D. Les sujets .....</b>	<b>52</b>
<b>E. Discussion sur le micro embolisme.....</b>	<b>52</b>
<b>F. Discussion sur le protocole.....</b>	<b>53</b>
<b>G. Analyse personnelle .....</b>	<b>53</b>
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>55</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>57</b>
<b>VII.ABREVIATIONS.....</b>	<b>59</b>
<b>VIII.ANNEXES .....</b>	<b>61</b>

# I. INTRODUCTION

## A. Origine du projet

Le projet **Résamont 2** est un projet européen de coopération franco-italienne d'une durée de deux ans qui a pour objectif de mettre en place un réseau transfrontalier de médecine de montagne, d'hôpitaux et de centres spécialisés entre la Vallée d'Aoste et le département de Haute-Savoie. Ce réseau propose des actions concertées de consultation et d'expertise, un programme de formations et de séminaires, ainsi que de la documentation en médecine de montagne alpine. Résamont 2 développe **quatre actions** majeures:

- **Alimenter le réseau existant** autour du Mont-Blanc, compte tenu des niveaux d'excellence atteints entre les ambulatoires de médecine de montagne, les entités impliquées et les services d'héli-secours transfrontaliers.
- **Mettre en place un Observatoire d'Accidentologie** du Mont-Blanc, en créant un registre européen des pathologies du froid et en réalisant une étude de recensement de l'accidentologie hospitalière (qui fait aussi l'objet de la thèse de Camille NAY).
- Réaliser un **programme de recherche scientifique** transfrontalière sur les pathologies de l'altitude ; deux programmes de collaboration franco-italienne sont proposés (ANNEXE 1 et 2).
- **Développer une campagne de sensibilisation et d'information grand public**, en y intégrant les jeunes, sur les pathologies d'altitude, les activités du réseau (ambulatoires de médecine de montagne, formations, exercices, explication de l'organisation des secours sanitaires), avec des ateliers ciblés, des rencontres et des démonstrations ; **publier les 10 recommandations** de prévention du réseau Résamont (ANNEXE 3).

Les partenaires sont l'Association **Ifremmont**, la **Communauté Européenne** et les collectivités territoriales : **Région Rhône Alpes**, **Conseil Général** du département de Haute Savoie, **SIVOM** des pays du Mont-Blanc, **Communauté de Communes de la Vallée de Chamonix**, le **Centre Hospitalier de la Région d'Annecy** et les **Hôpitaux du Pays du Mont-Blanc**, l'**Union Sanitaire Locale de la Vallée d'Aoste** et la **Fondation Montagne Sûre** (partenaires Italiens).

L'Ifremmont est une association née en 2005 d'un projet subventionné par la Région Rhône Alpes et la Communauté Européenne (Programme d'Aides Innovatrices (PRAI)). Elle présente maintenant quatre axes de travail :

**Le pôle médical "Medic Mountain"** dédié aux consultations de médecine de montagne et de médecine de voyage ainsi qu'aux médicalisations d'évènements sportifs en montagne.

**Le pôle formation "Mountain School"** consacré à l'enseignement des gestes de secours, des traitements spécifiques des maladies de montagne et des attitudes de prévention à adopter en milieux hostiles.

**Le pôle télé-médecine "E-Mountain"** voué à la recherche de solutions innovantes en matière de prise en charge médicale à distance, en montagne et en zones enclavées.

**Le pôle veille et tests "Mountain Lab"** destiné à la recherche.

Dans le cadre de ce partenariat la Commission Européenne a approuvé le programme de coopération transfrontalière « **ALCOTRA** » entre la France et l'Italie, pour la période 2007 – 2013 (décision C (2007)5716 du 29 novembre 2007). Alcotra

2007-2013 est le quatrième programme de ce type mis en place le long de la frontière alpine entre Italie et France.

## B. Généralités

### 1. Rappels sur le mal aigu des montagnes (MAM)

Le MAM est un **ensemble de symptômes** comprenant céphalées, inappétence, nausées, vomissements, insomnie, fatigue, lassitude, vertiges, troubles de l'équilibre et dyspnée. Son intensité légère, modérée ou sévère est classiquement cotée par le score international de Lake Louise (1). On y associe également les œdèmes périphériques prédominants aux membres inférieurs et au visage, dénommés Œdèmes Localisés de Haute Altitude (OLHA) (2).

Il est maintenant établi que la réduction de la disponibilité en oxygène ( $O_2$ ) liée à la **baisse de la pression partielle en  $O_2$**  au fur et à mesure que l'on s'élève en **altitude**, est responsable des éléments physiopathologiques associés à l'intolérance à l'altitude (3). Cependant, les facteurs qui influencent la sensibilité individuelle au MAM et son incidence, restent mal élucidés.

Lors d'une ascension rapide en haute altitude, il existe tout d'abord une **phase blanche** de quelques heures pendant laquelle l'organisme répond par une poussée adrénérurgique avec tachycardie et augmentation de la ventilation sous l'effet de la stimulation des chémorécepteurs carotidiens (4). Cette hyperventilation réactionnelle a pour conséquence une **hypocapnie avec alcalose respiratoire**.

Le délai d'apparition du MAM peut aller jusqu'à trente-six heures mais l'acmé se situe généralement vers la douzième heure. Chez le sujet normal, les signes

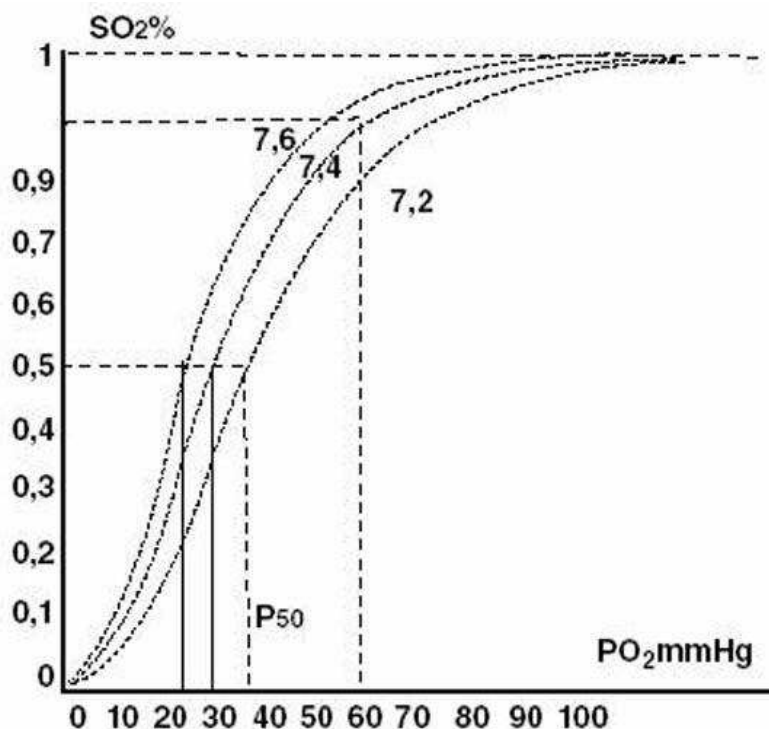


finissent par s'amender avec une compensation rénale progressive de l'alcalose respiratoire grâce à la sensibilité des chémorécepteurs au dioxyde de carbone.

**L'acclimatation** met en œuvre des moyens pour compenser le manque d'oxygène, le plus connu étant la polyglobulie d'altitude. Dans un deuxième temps, c'est cette polyglobulie dont l'efficacité commence à se faire ressentir à partir du sixième jour, qui prend le relais et assure une acclimatation à plus long terme.

L'affinité de l'hémoglobine (Hb) pour l'oxygène se modifie en haute altitude. Son affinité est augmentée (la courbe se déplace à gauche) en hypoxie aiguë (alcalose, hypocapnie), la quantité d'O<sub>2</sub> transportée, pour une même PaO<sub>2</sub>, augmente mais la libération d'O<sub>2</sub> diminue au niveau tissulaire. Après acclimatation, l'affinité de l'Hb est diminuée (la courbe se déplace à droite), ce qui facilite l'oxygénation tissulaire. Avec le développement de la polyglobulie, la courbe se déplace vers le haut. (3).

Déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine :



## 2. Epidémiologie

Le développement, **particulièrement dans les Alpes**, des loisirs et autres séjours en moyenne et haute altitude pour un **public de plus en plus large** (sportifs ou sédentaires, sujets sains ou pathologiques, etc.), pose avec une importance particulière la question des phénomènes d'adaptation et de tolérance à l'altitude.

Cette question se pose également pour les **professionnels** travaillant en altitude (stations de montagne, services de secours, de télécommunications, etc.) pour qui l'exposition à l'hypoxie peut représenter une véritable composante supplémentaire à la pénibilité et aux risques associés à leurs professions.

Ces **phénomènes invalidants**, parfois graves voire fatals (deux décès par semaine en Himalaya en haute-saison (sources ambassade Katmandou (KTM)) comportent : le Mal Aigu des Montagnes (MAM) et ses complications : l'Œdème Pulmonaire de Haute-Altitude (OPHA), l'Œdème Cérébral de Haute-Altitude (5), (3).

### C. Justification de l'étude

Le modèle « **Equivalent Air/Altitude** » est remis en question par un certain nombre d'observations soulignant des réponses physiologiques différentes en condition d'hypoxie normobarique et hypobarique comme l'a développé récemment Conkin et al. (6). **L'hypoxie hypobarique** chronique semble cependant être à l'origine de réactions spécifiques que l'on ne peut entièrement évaluer lors d'une exposition en hypoxie normobarique relativement courte, comme les conditions de laboratoire. D'où l'importance de réaliser la recherche en **altitude réelle**.

La **montée trop rapide** en altitude est l'une des principales causes d'apparition d'un MAM (3),(7). L'utilisation de l'infrastructure de l'Aiguille du Midi semble de fait particulièrement adaptée pour provoquer volontairement des situations de MAM.

Le MAM et l'OCHA sont très vraisemblablement et principalement liés à une **augmentation de la pression intracrânienne**. Les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents sont complexes et encore mal compris, mais les troubles de l'autorégulation du débit sanguin cérébral semblent être un des facteurs à l'origine de sa survenue. Des **corrélations fortes entre autorégulation de la vasoréactivité cérébrale et susceptibilité au MAM** et à ses complications, semblent émerger. SUBDHI montre que l'autorégulation est perturbée en hypoxie aiguë (8, 9) et BAILEY montre que cette perturbation est corrélée au syndrome du MAM (10). COCHAND, dans une étude récente concernant 18 sujets, tente d'établir un index d'autorégulation qui pourrait servir de paramètre de susceptibilité (5).

La détection de cette **différence de vasoréactivité cérébrale** pourrait être un marqueur de MAM, et servir de **test préventif** pour l'avenir.

L'OPHA se présente sous la forme d'un mal aigu des montagnes sévère, associé à une détresse respiratoire provoquée par un œdème pulmonaire de type mixte associant un mécanisme cytotoxique et vasogénique. Des phénomènes inflammatoires et des troubles de perméabilité endothéliale liés à l'hypoxie alvéolaire, auxquels s'ajoutent des troubles de perfusion provoqués par la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, sont fortement impliqués. Par ailleurs, la présence d'un **Foramen Ovale Perméable (FOP)** dans la survenue d'un **œdème pulmonaire de haute altitude** est maintenant fortement suspectée (11).

Certains auteurs (12) ont émis l'hypothèse qu'un foramen ovale perméable est un passage plus direct de **microbulles dans la circulation artérielle**, pouvant être responsable de **troubles neurologiques** comme il est reconnu dans les maladies de décompression. Ceci est peut-être sous-estimé chez l'alpiniste.

Les symptômes neurologiques sont riches en diversité, et il est parfois difficile de les rattacher à une localisation anatomique ou fonctionnelle précise. La littérature relate de nombreux exemples de ce type, que ce soit lors de la pratique de trekking, d'expédition ou dans le cadre du travail en altitude (téléphérique, vol en aéronef non pressurisés, aérospatiale) (13-15). Bien que le mécanisme exact de ces troubles ne soit pas clairement identifié, l'hypothèse physiopathologique la plus largement acceptée est celle de troubles neurologiques liés à une **vasoconstriction hypocapnique secondaire à l'hypoxie d'altitude** (16). La relation entre l'apparition de migraine accompagnée et ces symptômes a été également évoquée (17). Lors de travaux (opération COMEX-EVEREST) publiés en 2002 dans «Aviation Space and Environmental Medicine Journal» (12) et devant la nature des troubles qui ressemblaient à ceux décrits dans les **maladies de décompression**, il a été évoqué, d'autres étiologies possibles, en particulier celles des maladies de décompression. Ces troubles neurologiques sont retrouvés chez les plongeurs porteurs de foramen ovale perméable (18) et chez ceux qui subissent des variations rapides de pression en aéronautique (13, 19). Chez les volontaires de la COMEX, bien qu'acclimatés depuis plusieurs semaines, les troubles survenaient précisément au cours de changement de paliers qui imposaient aux volontaires une **dépression séquentielle rapide**.

Aussi, le passage de microbulles dans le filtre pulmonaire peut profiter d'un shunt intra pulmonaire physiologique favorisé par **l'Hypertension Artérielle Pulmonaire** (HTAP) (20) et ces bulles, quand elles ne traversent pas, peuvent être impliquées dans des phénomènes obstructifs et inflammatoires, eux-mêmes susceptibles d'aggraver cette HTAP.

#### D. Objectif de la thèse

L'objectif de cette thèse est la **réalisation du protocole et de l'étude** visant à explorer la vasoréactivité cérébrale et de détecter un possible micro-embolisme gazeux en hypoxie hypobarique aiguë réelle, au cours d'une ascension rapide (2850 m en 20 min) vers la haute-altitude.

Cette étude souhaite s'attacher aux réponses cérébrales (vasoréactivité cérébrale et apparition de microbulles (High Intensity Transitory Signals (HITS)) survenant en hypoxie aiguë sans pré-acclimatation, pendant la phase blanche et la phase de développement des symptômes du MAM. Ce sont les **corrélations** possibles entre ces **réponses cérébrales** et les **mécanismes d'apparition du MAM** qui sont recherchées. L'objectif principal de notre étude est ainsi de rechercher des **variabilités de la vasoréactivité cérébrale** qui pourraient être un marqueur de **susceptibilité au MAM**.

L'analyse des données de cette étude fera l'objet d'une autre thèse à venir (Guillaume POUZET).

## II. MATERIEL ET METHODE

### A. Objectifs de l'étude

Le premier centre d'intérêt de cette étude est d'apprécier le rôle que pourrait avoir l'hypoxie hypobarique aiguë sur le système vasculaire cérébral lors d'une ascension en haute altitude. Pour cela, nous voulons étudier **l'autorégulation de la vasoréactivité cérébrale**, voir s'il existe des variables en fonction des populations observées et s'il existe une corrélation entre ces variables et la survenue des symptômes du mal aigu des montagnes.

Le second centre d'intérêt dans le même temps est de mesurer la production naturelle de **microbulles**, qui serait une conséquence de la dépression d'altitude. En outre, sachant que 20 à 30% de la population générale sont porteurs d'un **foramen ovale** (21), nous voulons évaluer les modifications de la perméabilité qu'entraînerait l'altitude sur celui-ci compte tenu de l'augmentation des pressions droites.

Le présent projet se propose ainsi d'étudier **en condition d'altitude réelle** plusieurs mécanismes susceptibles de participer aux phénomènes d'intolérance et d'éclaircir les réponses physiologiques et pathophysiologiques de l'être humain en haute altitude.

#### 1. Objectif principal et critère de jugement principal

L'objectif principal est d'identifier un facteur prédisposant qui pourrait être détectable en consultation préventive en analysant le lien entre **altération de vascularisation cérébrale** au doppler transcrânien (vasoréactivité cérébrale (VCR) lors d'une ascension rapide en haute altitude, à 3848 mètres et sa **corrélation avec le score du mal aigu des montagnes**, tout en précisant si ce lien varie avec le sexe, l'âge et

la fréquentation régulière de la haute montagne.

Les critères de jugement principaux sont :

- **Score de Lake Louise** : cotation du stade de gravité des symptômes de mal aigu des montagnes.

- Doppler Transcrânien (DTC) : **mesure de la vasoréactivité cérébrale** au niveau de l'artère Sylvienne moyenne en normoxie puis en hypoxie aiguë.

## 2. Objectifs secondaires

Un autre objectif est de mettre en évidence une étiologie importante qui pourrait être à l'origine d'accidents neurologiques graves non identifiés, pour la population qui fréquente l'altitude dans le cadre de loisirs ou pour celle qui y travaille régulièrement.

Pour cela, nous recherchons une **corrélation entre l'existence d'un foramen ovale perméable (FOP) et l'apparition de microbulles (HITS)** lors d'une ascension rapide en altitude à 3848 mètres.

**Les critères de jugement secondaires** sont :

- la détection de **HITS** au niveau de l'artère Sylvienne au Holter Doppler Transcrânien (HDTC) en normoxie puis en hypoxie aiguë,

- la détection en échocardiographie standard et en normoxie, d'un **foramen ovale** asymptomatique préexistant par épreuve de contraste aux microbulles,

- mesure des **pressions intracardiaques droites** et évaluation de la pression artérielle pulmonaire (TAP) en normoxie et en hypoxie.

Un troisième objectif est de mesurer l'**œdème tissulaire périphérique** par bio-impédance.

Son critère de jugement est la mesure de l'œdème tissulaire global et segmentaire, intra cellulaire et extra cellulaire et la mesure d'indice d'activité métabolique (IMA) par bio-impédance (ANNEXE 4), (22, 23).

Un objectif implicite est d'aménager, au sommet de l'Aiguille du Midi, un laboratoire d'études in vivo utilisable pour permettre d'autres études **en laboratoire naturel d'altitude**.

## B. Conception de l'étude

### 1. Cadre économique-législatif

#### a. Consentement éclairé écrit

Conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions légales, tout sujet présélectionné a été **préalablement informé par l'investigateur** des objectifs de l'étude, de sa méthodologie, de sa durée, de ses contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de l'étude avant son terme. Il a été notamment précisé au sujet qu'il est entièrement **libre de refuser de participer** ou de se retirer à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice de ce fait. Un document résumant les renseignements donnés par l'investigateur a été remis à chaque sujet (ANNEXE 5). Après s'être assuré de la bonne compréhension par le présélectionné des informations fournies, nous avons recueilli son consentement écrit à participer à l'étude (ANNEXE 5).

#### b. Secret professionnel, confidentialité

L'investigateur est soumis au **secret professionnel**. Les données recueillies et les



résultats des analyses ont été rendus anonymes préalablement.

Les représentants de l'investigateur sont soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que le corps médical.

Les anomalies qui peuvent être découvertes au cours de l'étude sont expliquées au sujet. Dans le cas où une prise en charge médicale est souhaitable, il sera renvoyé vers son médecin traitant avec un courrier remis en main propre.

c. Anonymat des sujets participants à l'étude

Toutes les données des examens sont recueillies dans un cahier d'observation des données individuelles, anonyme et spécifique au protocole, consultable par le promoteur et qui constituera les données sources pour cette étude.

L'identification des sujets sur ces cahiers sera faite exclusivement à l'aide de leur numéro d'inclusion.

d. Financement

Ce programme de recherche a été rendu possible grâce au soutien de la Communauté Européenne (programme **ALCOTRA**) et de l'**Ifremmont** dans le cadre d'un projet transfrontalier: le **programme Résamont 2**. (ANNEXE 5)

e. Promoteur

Nous avons initialement demandé que le CHU de GRENOBLE soit promoteur de l'étude ; cette demande a été acceptée. Cependant nous n'avons pas donné suite et avons préféré prendre le même promoteur que pour l'étude italienne : le Centre Hospitalier d' Aoste.

f. Consultation du Comité de Protection des Personnes

Le dossier a été présenté au Comité de Protection des Personnes (CPP) de l'Université de Grenoble, mais l'agrément du lieu de recherche était nécessaire.

Nous avons donc entrepris la lourde démarche de demande d'autorisation de lieu de recherche. Celle-ci a été acceptée, cependant trop tardivement (le 9 avril 2013) pour pouvoir relancer une demande au CPP de Grenoble tout en respectant les délais du programme européen.

Il n'y avait pas d'autre alternative que de choisir le CPP italien. Le dossier de ce programme d'étude a donc été soumis au Comité d'Ethique de l'Unité Sanitaire Local (USL) de la Vallée d'Aoste.

g. Contrat d'assurance

Le promoteur de cette étude a souscrit un contrat d'assurance auprès de l'Hôpital d'Aoste.

2. Type d'étude

Le projet de recherche **CervO<sub>2</sub>** rentre dans le programme dénommé **Résamont 2** du Programme **ALCOTRA**.

Cette **recherche** est une étude de cohorte **observationnelle**, ouverte, mono-centrique, prospective, non interventionnelle, non randomisée et **sans prise médicamenteuse**. Elle présente une **procédure particulière** correspondant à une montée rapide au sommet de l'Aiguille du Midi (comme pour plusieurs milliers de touristes chaque jour en pleine saison) et une nuit à 3800m (comme pour plusieurs centaines d'alpinistes chaque jour en été).

### 3. Informations générales

<b>RESUME DU PROTOCOLE « CervO<sub>2</sub> »</b>
<b>Titre</b> “ Evaluation de la vasoréactivité cérébrale et détection du micro-embolisme gazeux en hypoxie hypobarique aiguë au cours d’une ascension rapide en haute altitude ”
<b>Titre court</b> « CervO <sub>2</sub> »
<b>Type d’étude</b> Etude épidémiologique prospective observationnelle pilote
<b>Coordonnateur et investigateur</b> Dr. Emmanuel CAUCHY, IFREMMONT (Institut de Recherche et de Formation de Médecine de Montagne, Laboratoire HP2 (U1042), Université Joseph Fourier, INSERM, Grenoble), Hôpital de Chamonix, 509, route des pèlerins, 74400 Chamonix France E mail : cauchy@ifremmont.com - Tel 04 50 53 84 35 - N° de Conseil de l’Ordre : 74/2631 N° ADELI : 7 41 02 63 14
<b>Investigateurs</b> - Dr BEKER François - Dr HERRY Jean Pierre - Dr ESTEVE François - Dr GIARDINI Guido - Dr CANU Philippe - Dr CATUZZO Bruna - Mlle GAVET Alice (Interne)
<b>Promoteur</b> Italien
<b>Centre d’étude</b> Chamonix- Ifremmont- ENSA- Aiguille du midi
<b>Objectif principal</b> Analyser le lien entre altération de vascularisation cérébrale détectable au Doppler Transcrânien (vasoréactivité cérébrale (VCR) lors d’une ascension rapide en altitude à 3848 mètres et sa corrélation éventuelle avec le score du mal aigu des montagnes.
<b>Objectifs secondaires</b> Rechercher une corrélation entre l’existence d’un foramen ovale perméable (FOP) et l’apparition de microbulles (HITS, High Intensity Transitory Signals) lors d’une ascension rapide en altitude à 3848 mètres Mesurer l’œdème tissulaire périphérique par bio-impédance lors d’une ascension rapide en altitude à 3848 mètres.
<b>Critère de jugement principal</b> Mesure par signal doppler Sylvien (Doppler Transcrânien : DTC) des variations de vasoréactivité cérébrale entre conditions normoxique et hypoxique.
<b>Critères de jugements secondaires</b> - Mesure par signal doppler Sylvien (Doppler Transcrânien : DTC) de la présence de HITS entre conditions normoxique et hypoxique. - Score de Lake Louise en hypoxie (cotation du stade de gravité des symptômes de mal aigu des montagnes)

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure des modifications de pressions intracardiaques droite par échographie cardiaque entre conditions normoxique et hypoxique.</li> <li>- Présence d'un foramen ovale asymptomatique en normoxie préexistant</li> <li>- Mesure de l'œdème tissulaire par bio-impédancemétrie</li> </ul>
<p><b>Population</b></p> <p><b>Critères d'inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe MAM+ (32 sujets) : présentant au moins un antécédent de mal aigu des montagnes, vivant en plaine et fréquentant la haute altitude (&gt; 3500m) de manière occasionnelle</li> <li>- Groupe Témoin MAM- (32 sujets) : ne présentant pas d'antécédent de mal aigu des montagnes, vivant en plaine et fréquentant la haute altitude (&gt; 3500m) de manière occasionnelle</li> <li>- Groupe Exposés (32 sujets) : séjournant plus de 5 fois /mois au-dessus de 2500 mètres.</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contre-indications absolues à la pratique de la montagne telles que définies dans les recommandations de médecine de l'alpinisme</li> <li>- Absence de fenêtre temporelle rendant l'examen DTC impossible</li> <li>- Sujets sous traitement vasoactif</li> <li>- Sujets sous tutelle ou curatelle</li> <li>- Femmes enceintes ou qui allaitent</li> <li>- Sujets non affiliés à la sécurité sociale</li> <li>- Personnes privées de liberté, majeurs protégés par la loi, personnes hospitalisées</li> </ul>
<p><b>Nombre total de sujets</b></p> <p>96 sujets sains</p>
<p><b>Durée de l'étude</b></p> <p>1 an (cf. objectif Résamont 2)</p>
<p><b>Protocole</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doppler transcrânien, test en apnée (+/- carbogène si pas de réactivité en apnée) et test en hyperventilation</li> <li>- score de Lake Louise</li> <li>- échographie cardiaque avec « test à la bulle » et mesure des différentes pressions intracardiaques</li> <li>- Montée à l'Aiguille du Midi et de nouveau, score de Lake Louise</li> <li>- doppler transcrânien, test en apnée, hyperventilation en altitude</li> <li>- échographie cardiaque avec mesure de l'HTAP en altitude</li> </ul>
<p><b>Critères de sécurité</b></p> <p>Recueil clinique des évènements indésirables</p>
<p><b>Bibliographie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D. Savary, D. Delgado, S. Bare, F. Bussienne, E. Cauchy. Pathologies d'altitude. EMC (Elsevier Masson SAS), Médecine d'urgence, 25-030-G-30, 2010</li> <li>- Richalet JP, Herry JP. Médecine de l'alpinisme. Paris : Masson 2003.</li> <li>- Anon, Augmented hypoxic cerebral vasodilation in men dur... [J Appl Physiol. 1996]</li> <li>- PubMed result. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8926248">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8926248</a></li> </ul> <p>Ils concluent que la réponse vasculaire cérébrale à l'hypoxie aiguë isocapnique peut augmenter pendant l'acclimatation en haute altitude. Le mécanisme est inconnu mais il est vraisemblablement sans rapport avec la chimio-sensibilisation carotidienne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anon, Transient neurological disorders during a simulate... [Aviat Space Environ Med. 2002] - PubMed result. Available at:</li> </ul>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12498553>

D'autres mécanismes que la vasoconstriction hypocapnie en hypoxie peuvent être des facteurs de causalité des TNDHA (transcient neurological disorder at high altitude).

L'existence de facteurs déclenchants et les preuves d'un éventuel mécanisme embolique devraient être explorée davantage.

## C. Lieu de l'étude

La vallée de Chamonix nous offre une possibilité presque unique au monde de mener des recherches en situation de haute altitude réelle.

### 1. Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme

Les expérimentations se dérouleront en partie à l'Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme (ENSA) située à Chamonix, dans les locaux du service médical destinés à l'exploration fonctionnelle. Ce lieu présente toutes les dispositions requises pour assurer l'expérimentation avec la garantie de la sécurité des sujets. Chaque séance est supervisée par un médecin investigateur urgentiste équipé d'une dotation de réanimation et de premiers secours.

### 2. Aiguille du Midi

Le téléphérique de l'Aiguille du Midi, le plus haut d'Europe, permet de passer en vingt minutes de la ville de Chamonix (1 039 m) au sommet de l'Aiguille du Midi (3 842 m) soit plus de 2700m plu haut en dénivelé.

Des visiteurs de tous pays et de tous horizons s'y côtoient toute l'année avec une fréquentation de plus de 3000 touristes par jour en pleine saison d'été.

L'Aiguille du Midi est un endroit de passage qui ne présente pas de difficulté d'accès en soi.

La Direction de l'infrastructure de l'Aiguille de Midi a donné son accord et a mis à disposition de l'Ifremmont un local situé au sommet spécialement pour la réalisation

de cette étude et des tests en environnement réel (hypoxie naturelle, froid, hypobarie).

### 3. Autorisation de lieu de recherche

Selon l'article L1121-13 du Code de la santé publique, une autorisation de lieu de recherche est requise, car les locaux, au sommet de l'Aiguille du Midi, ne sont pas habituellement utilisés comme tel.

Une visite de l'ARS, sur site, le 9 janvier 2013 a permis d'obtenir l'autorisation de ce lieu comme lieu de recherche le 9 avril 2013 (ANNEXE 7).

### D. Equipement et outils de mesure ambulatoire

Le doppler transcrânien est un Atys- LOOKI/WAKIe (ANNEXE 8 et 9).



Le holter doppler transcrânien nous a été prêté par ATYS (ANNEXE 10 et 11).



Deux échocardiographes NOBLUS nous ont été prêtés par HITACHI.



## E. Sélection des sujets

### 1. Modalités de recrutement des sujets

Les patients ont été recrutés par le **service de recherche et de documentation de l'Ifremmont** (il détient actuellement une liste de 350 postulants intéressés pour participer à des travaux de recherche médicale en montagne) par appel à volontaires dans la presse (le Progrès et le Dauphiné Libéré) et par voie d'annonce sur les sites Internet spécialisés dans l'accompagnement des pratiques de la montagne.

Les sujets manquants ont été trouvés par le biais des réseaux professionnels: Syndicat National des Guides de Haute-Montagne, Compagnies de Guides de Haute Montagne, Syndicat des Accompagnateurs en Montagne... et par le biais de la liste des abonnés à la newsletter de l'Ifremmont (15 000 lecteurs).

La participation simultanée à une recherche clinique ou thérapeutique durant l'étude est tout à fait possible. Après la fin de cette expérimentation, il n'existe pas de période d'exclusion pour la participation à une éventuelle autre recherche.

## 2. Critères d'inclusion

**Volontaires, âgés de 18 à 65 ans**, ne présentant aucune contre-indication médicale à la pratique de la montagne telles que définie dans les recommandations de la médecine de l'alpinisme.

- Pour **le groupe MAM+** :

Sujets ayant une expérience d'un MAM (score de Lake Louise > 5)

Pour notre étude, nous définissons le critère MAM+ pour des scores de Lake Louise supérieurs ou égaux à 5 selon un barème de codification standardisé par l'ISMM (International Society of Mountain Medicine) (ANNEXE 12)

- Pour **le groupe témoin** :

Sujets ayant dormi au moins une nuit à plus de 3000m d'altitude sans intolérance clinique.

- Pour **le groupe exposé (24)**:

Sujets séjournant plus de 5 fois par mois au-dessus de 2500m.

## 3. Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas retenu les sujets ayant des antécédents d'**OPHA** (Oedème Pulmonaire de Haute-Altitude) et d'**OCHA** (Oedème Cérébral de Haute-Altitude).

Les sujets atteints de maladies cardiovasculaires, respiratoires, endocriniennes, métaboliques, hématologiques, rénales ou ayant d'autres contre-indications relatives à la haute altitude, ainsi que les mineurs et femmes enceintes, n'ont également pas été retenus.



L'absence de fenêtre temporelle était aussi un critère de non inclusion, pour des raisons pratiques de mesures, ce même si les mesures au niveau de l'artère basilaire restent valables (25).

Nous avons aussi exclu les sujets dont l'âge était compris entre 35 et 45 ans pour établir une nette différence entre les juniors et les séniors (26, 27)

#### 4. Visite de pré-inclusion

Elle a été réalisée à l'IFREMMONT, dans l'enceinte des Hôpitaux du Mont-Blanc.

Les sujets ont fait l'objet d'un **interrogatoire** sur tous les critères possibles de non-inclusion et sur leurs **antécédents médicaux**, ainsi que sur leur **expérience de l'altitude**.

Ils ont rempli le questionnaire initial (ANNEXE 13) avec identification, leurs caractéristiques, leur altitude habituelle de vie et les facteurs pouvant influencer le développement d'un MAM.

Au cours de cette visite, un **examen clinique** comportant une auscultation cardio-pulmonaire, une mesure de la saturation en oxygène ainsi qu'une mesure de la pression artérielle après 10 minutes de repos ont été réalisées.

Cette évaluation comportait également un **test rapide au doppler transcrânien** pour s'assurer de la présence d'une **fenêtre temporelle** permettant ainsi les mesures.

A cette occasion, nous leur avons expliqué précisément l'objectif, la démarche et le déroulement du protocole dans tous ses détails; une note d'information concernant l'étude leur a été remise (ANNEXE 5)

Les sujets répondant aux critères d'inclusion et ne présentant aucun des critères de non inclusion se sont vus proposer de participer à l'étude.

#### 5. Bénéfices et contraintes prévisibles pour les sujets se prêtant à la recherche

Les contraintes pour les volontaires étaient de se rendre à Chamonix pour la consultation de recrutement et les protocoles d'investigation. Chaque volontaire devait également accepter de rester en observation pendant 24h, en continu, et ceci au sommet de l'Aiguille du Midi.

Le fait de rester dormir en altitude comme le font régulièrement certains des ouvriers qui travaillent sur le site, peut provoquer l'apparition des symptômes du MAM, ce qui est en soi nécessaire à l'étude. Un des désagréments est de ne pas être autorisé à prendre des traitements symptomatiques pour ne pas perturber les résultats de l'étude.

Les bénéfices pour le sujet sont inexistant de façon directe mais ils ont néanmoins bénéficié du bilan préventif personnalisé qui peut leur être éventuellement utile pour leur propre pratique de la montagne. Il n'a, par contre, pas été prévu de montant forfaitaire d'indemnisation pour les volontaires ; inversement, nous garantissons qu'il n'y a pas de coût financier pour les volontaires associés à la recherche.

**Les risques sont ceux d'une exposition à la haute altitude** (essentiellement liés à l'hypoxie), les risques inhérents à la pratique de la haute montagne étant annulés par l'ascension en téléphérique et par le confort et la sécurité proposés par les infrastructures de la Compagnie du Mont-Blanc.

Ces risques sont ceux d'une **intolérance hémodynamique** qui est prévenue en

partie par le strict respect des critères de non inclusion, par le dépistage préalable des contre-indications et anomalies cardio-vasculaires au repos en normoxie, lors de la visite d'inclusion. La prévention de ces risques se fait aussi au cours de l'étude par le monitoring des symptômes, de la fonction cardiaque, de la SpO2 et de la tension artérielle lors de l'exposition en hypoxie, mais aussi par la disponibilité sur place de moyens de prise en charge d'urgence et d'un personnel compétent (médecin urgentiste et médecin cardiologue). Par ailleurs a été mise en place une procédure adaptée donnant la possibilité aux investigateurs de contacter à tous moment, depuis l'Aiguille du Midi, les secours en montagne de Chamonix, prévenus de la tenue du protocole de recherche. (ANNEXE 14).

#### F. Mise en place du protocole de l'étude : organisation générale

Les sujets ont été suivis sur **30 heures par groupe de 3**.

L'expérimentation s'est déroulée en 3 phases :

#### **ETAPE 1 (V1): Evaluations en plaine (Chamonix, 1000m ; Centre médical de l'ENSA)**

- Evaluation et mesure de la vasoréactivité cérébrale en doppler transcrânien  
(ANNEXE 9,15 et 18)
- Un examen échocardiographique standard  
(ANNEXE 16)
- Un examen échodoppler cervical standard  
(ANNEXE 17 et 18)
- Mesure de l'œdème tissulaire par bio-impédance.  
(ANNEXE 4)

- Pour seulement un sujet sur les 3 : Enregistrement au Holter doppler transcrânien (ANNEXE 11).

## **ETAPE 2 (V2) : Evaluations en altitude [+ 6h] (Aiguille du Midi, 3840m)**

- Calcul du score de Lake Louise.
- Evaluation de la vasoréactivité cérébrale
- Poursuite de la détection de HITS pour le sujet choisi.
- Nouvel écho doppler cervical.
- Nouvel examen échocardiographique avec mesure de l'HTAP.
- Mesure d'impédancemétrie.

## **ETAPE 3 (V3): Evaluations en altitude [+18h] (Aiguille du Midi, 3840 m)**

Les mêmes mesures qu'à l'arrivée en altitude sont reproduites au réveil le lendemain matin.

### **G. Critères de sécurité**

Chaque sujet passera **une seule nuit à l'Aiguille du Midi** dans un dortoir chauffé, éclairé et équipé d'une cuisine. En cas d'urgence médicale ou autre, les participants (investigateurs et volontaires) doivent se plier à la procédure de sécurité imposée par le personnel de la Compagnie du Mont-Blanc. Le **plan d'évacuation** permet de redescendre le personnel par téléphérique ou par hélicoptère en moins d'une heure. Le médecin urgentiste présent sur place a, en complément de son matériel de réanimation, une bouteille d'oxygène et un **caisson de recompression CERTEC** à sa disposition, pendant toute la durée de l'étude. Ce type de matériel permet une prise en charge optimale de toutes les complications liées à la haute altitude. La fiche concernant les consignes d'évacuation est jointe au dossier (ANNEXE 19).

Tout évènement survenant au cours de cette étude (maladie, accident ou prise de médicament) qu'il soit, ou non, en relation avec l'étude est signalé dans les plus brefs délais au médecin en charge du protocole de recherche (Dr. CAUCHY), afin qu'il prenne les mesures nécessaires et en informe le promoteur.

Les effets secondaires prévisibles sont :

- Les **symptômes caractéristiques du mal aigu des montagnes** lors de la présence en altitude, à savoir des céphalées, parfois des nausées ou des vomissements, de l'insomnie : la présence et l'évolution de ces symptômes sont surveillées en continu pendant l'exposition en altitude ainsi que lors du retour en plaine.
- Les **symptômes de la « maladie de décompression »** (arthralgie, déficit neurologique, céphalées persistantes, prurit, troubles de la concentration) qui restent modérés et réversibles à cette altitude.
- **Hématome** au niveau du point de ponction des cathéters périphériques.

### III. RESULTATS

#### A. Organisation générale de l'étude

Tableau synoptique de la chronologie des visites et des examens

Visites	V0 présélection	V1 Plaine	V2 Altitude	V3 Altitude
Calendrier	J1 - 6 jours min	J1 (8H)	J1 + 6 h	J1 + 22 h
Remise de la note d'information	x			
Critères inclusion/exclusion	x			
Examen clinique	x			
Recueil du consentement		x		
Test de réponse cérébrovasculaire	x	x	x	x
Détection de HITS pour un sujet sur 3		x	x	
Echocardiographie pour la mesure de l'HTAP		x	x	x
Echocardiographie avec recherche du Foramen Ovale Perméable		x		
Echodoppler cervical		x	x	x
Impédancemétrie		x	x	x

#### B. Caractéristiques des sujets inclus

Notre objectif est de mieux préciser l'impact éventuel de la montée en altitude sur la **vascularisation cérébrale et son adaptation à travers la VCR** en tenant compte du sexe des sujets (homme/femme) et de leur âge (junior/senior), ce qui n'avait pas été pris en compte jusqu'à présent et a donc permis des résultats contradictoires.

Dans notre étude, nous avons recherché à avoir le **maximum de sujets** suivis, dans la limite de temps disponible. Le calcul du nombre de sujets est, de fait, restreint par

le nombre de jours de mise à disposition du local à l'Aiguille du Midi, par les contraintes horaires et logistiques pour chaque sujet examiné, limitant à 3 leur nombre par séquence de deux jours, mais aussi par le souci de prendre en compte les aléas de l'âge et du sexe sur la vasoréactivité cérébrale (VCR) (26, 27).

Au regard des **différences** de vasoréactivité cérébrale entre **homme et femme** et en **fonction de l'âge**, chaque groupe comprend autant d'hommes que de femmes, avec également une répartition en 2 sous-groupes en fonction de l'âge : « juniors » (18-35 ans) et « seniors » (45-65 ans). La taille des échantillons et le calcul du nombre de sujets nécessaires sont difficiles à établir sur les données de la littérature devant les différences constatées d'une étude à l'autre.

A la fin des visites de pré inclusion, nous avons retenu huit sujets dans 12 groupes différents, soit 96 sujets au total répartis en 3 groupes :

- **Groupe MAM+** : 32 sujets présentant au moins un antécédent de mal aigu des montagnes, vivant en plaine et fréquentant la haute altitude (> 3500m) de manière occasionnelle. Ce groupe comprend deux sous groupes en fonction de l'âge [« juniors » (18-35 ans) et « seniors » (45-65ans)], chaque sous groupe respectant un ratio hommes/femmes de 1, soit quatre sous groupes.
- **Groupe Témoin MAM-** : 32 sujets ne présentant pas d'antécédent de mal aigu des montagnes, vivant en plaine et fréquentant la haute altitude (> 3500m) de manière occasionnelle. Ce groupe comprend aussi quatre sous groupes en fonction de l'âge et du genre.
- **Groupe Exposés** : 32 sujets séjournant plus de 5 fois par mois au-dessus de 2500 mètres d'altitude. Ces sujets pratiquent régulièrement la haute montagne (guides, gardiens de refuge, alpinistes) et sont donc exposés au risque de MAM mais sans antécédent de MAM avec la même répartition en 4 sous groupes.

Tableau des sujets inclus anonyme avec leur numéro d'identification

Genre	Age	Groupe	Mam+	Groupe	Exposés	Groupe	Témoins	
Féminin	< 35	1	11	2	21	3	31	
			12		22		32	
			13		23		33	
			14		24		34	
			15		25		35	
			16		26		36	
			17		27		37	
			18		28		38	
	>45	4	41	5	51	6	61	
			42		52		62	
			43		53		63	
			44		54		64	
			45		55		65	
			46		56		66	
			47		57		67	
			48		58		68	
	Masculin	<35	7	71	8	81	9	91
				72		82		92
73				83		93		
74				84		94		
75				85		95		
76				86		96		
77				87		97		
78				88		98		
>45		10	101	11	111	12	121	
			102		112		122	
			103		113		123	
			104		114		124	
			105		115		125	
			106		116		126	
			107		117		127	
			108		118		128	

Le critère pour le MAM était un score de Lake Louise supérieur à 5.

Le critère pour le groupe « Exposé » était de passer du temps plus de 5 fois par mois au dessus de 2500m.

Les critères d'âge étaient un âge inférieur à 35 ans ou alors supérieur à 45 ans.

Nous avons ainsi 3 groupes assez homogènes de 32 sujets appariés pour le sexe et l'âge.



### C. Déroulement pratique de l'étude

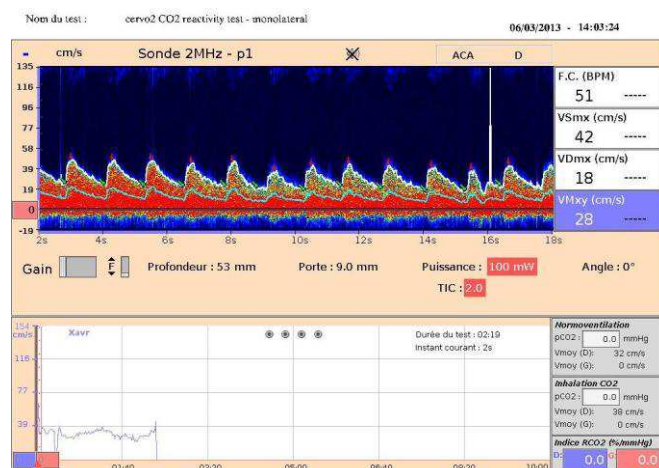
Les sujets ont été explorés sur 30 heures, par groupe de 3 et le planning a été organisé en concertation avec la Compagnie du Mont-Blanc, en fonction des disponibilités du local en haut du téléphérique sur la période s'étendant du 1er mars 2013 au 1er Juin.

L'expérimentation s'est déroulée en 3 phases :

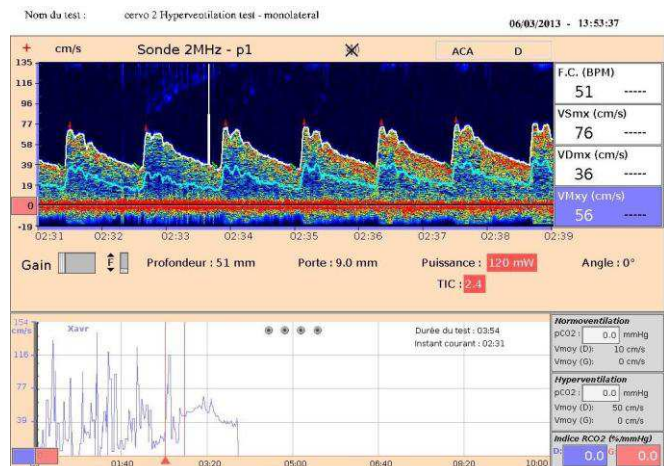
#### **ETAPE 1 (V1): Evaluations en plaine (Chamonix, 1000m) (Centre médical de l'ENSA)**

Cette première phase permet d'obtenir les mesures contrôles correspondant à une altitude de plaine (1000 m d'altitude)

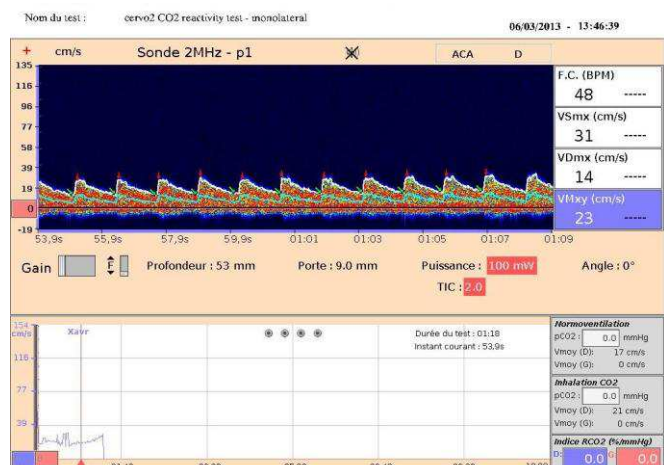
- **Evaluation et mesure de la vasoréactivité cérébrale en doppler transcrânien**
  - o **Signal Doppler sylvien** (artère cérébrale moyenne, ACM). Paramètres velocimétriques classiques [Pic de vitesse systolique (PSV), Vitesse télédiastolique maximale (EDV), Vitesse moyenne (Moyenne des vitesses moyennes instantanées, TAMV), Index de résistance (I.Vi), Index de pulsatilité de Gosling (I.Vm)]



- **Vasoréactivité cérébrale à la vasodilatation (Blockpnée)** : Breath Holding Index  $\left[ \frac{((TAMV_{max} - TAMV_{basal})/TAMV_{basal})}{\text{durée de blockpnée sec.}} \right]$  et évolution des paramètres individuels de vitesses (PSV, TAMV, EDV)



- **Vasoréactivité cérébrale à la vasoconstriction (Hyperpnée)** : comparaison des I.Vi, I.Vi en respiration normale vs I.Vi minimal en hyperpnée.

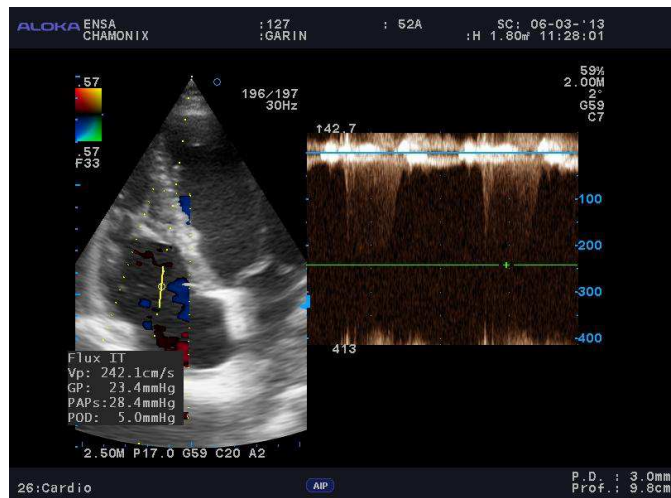


- Un **examen échocardiographique** standard est réalisé afin d'avoir un suivi de la fonction cardiaque aux différents temps du protocole. (ANNEXE 16)

L'ensemble des **mesures en mode temps mouvement, bidimensionnel et Doppler** est réalisé selon les recommandations de la Société Américaine de Cardiologie.

- Les **paramètres morphologiques** ventriculaires gauches suivants sont retenus : les diamètres télédiastolique et télésystolique, l'épaisseur télédiastolique de la paroi postérieure et du septum.
- La **fraction d'éjection** est calculée à partir des volumes ventriculaires télédiastolique et télésystolique mesurés par la méthode biplan de Simpson.
- La **détection d'un foramen ovale perméable** par épreuve de contraste aux microbulles avec évaluation de son degré de perméabilité, nécessitant la pose d'un cathéter veineux de faible diamètre.
- La masse ventriculaire gauche est calculée conformément à la convention de Penn.
- Un examen par Doppler tissulaire est également effectué pour une évaluation plus fine des fonctions cardiaques autorisant la mesure des vitesses de déplacement des parois myocardiques.

- L'appréciation de l'HTAP :



- Un **examen échodoppler cervical** standard est réalisé afin d'éliminer en amont un trouble du flux cérébral.



- La mesure de l'**œdème tissulaire** par bio-impédance par l'application de 6 capteurs sur la peau (main, poignet, hanche, cuisse, mollet, cheville) pendant 5 minutes (ANNEXE 4).
- Pour uniquement un sujet sur les 3 : enregistrement au **Holter doppler tanscrânien de signaux micro-emboliques** (High Intensity Transitory Signals (HITS)) pour la détection du passage de « microbulles » dans l'artère sylvienne moyenne :
  - absence vs présence de HITS : si présence de HITS (NB: le test est dit positif si on détecte plus de 1 HITS / heure)

Le sujet est choisi en priorité s'il présente un FOP. En l'absence de sujet avec un FOP, nous avons pris alors le sujet avec le meilleur signal au holter doppler transcrânien.

Repas à l'ENSA.

### **ETAPE 2 (V2) : Evaluations en altitude [+ 6h] (Aiguille du Midi, 3840m)**

Cette seconde phase à l'aiguille du Midi à 3840 m, correspond à la phase blanche avant que ne surviennent les signes de MAM. Les mesures sont réalisées juste après l'arrivée des sujets.

- Evaluation du stade de sévérité du mal aigu des montagnes par **score de Lake Louise** (ANNEXE 12).
- Evaluation de la vasoréactivité cérébrale en doppler transcrânien, test en blockpnée et hyperpnée.
- Poursuite de la détection de HITS pour le sujet choisi.
- Nouvel échodoppler cervical
- Nouvel examen échocardiographique avec **mesure de l'HTAP**
- Mesure d'impédancemétrie

Repas et nuit à l'Aiguille du Midi dans le dortoir aménagé.

### **ETAPE 3 (V3): Evaluations en altitude [+18h] (Aiguille du midi, 3840 m)**

Cette période correspond à celle où **l'incidence et l'intensité** des symptômes du mal des montagnes sont potentiellement **les plus marquées**. Les **mêmes mesures** qu'à l'arrivée en altitude sont reproduites au réveil le lendemain matin. Les sujets sont **surveillés** cliniquement toute la matinée, jusqu'à la fin du protocole afin de contrôler qu'aucune perturbation liée à l'altitude ou au protocole ne persiste.

## D. Recueil des données

Toutes les données de l'interrogatoire et des différents examens constituent les données sources. Elles sont présentées dans un dossier spécifique au protocole, consultable par le promoteur.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des « bonnes pratiques cliniques » et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude.

L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données.

## E. Arrêt prématuré de l'étude

### 1. Critère d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe

Sujet qui retire son consentement de participation à l'étude.

### 2. Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en péril la santé des sujets, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

Un document daté et signé est transmis par l'investigateur pour informer le promoteur de l'arrêt anticipé en indiquant les raisons.

### 3. Arrêt de l'étude par le promoteur

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- Incapacité de l'investigateur à inclure les sujets selon le calendrier prévu.
- Absence de consentement signé.
- Violations majeures du protocole.

#### 4. Raison de l'arrêt prématuré de CervO<sub>2</sub>

L'étude CervO<sub>2</sub> a été interrompue avant la fin pour vice de forme. En effet la loi stipule que toute étude doit avoir l'approbation du CPP du pays où se déroule physiquement la recherche.

### F. Résultats préliminaires

#### 1. Nombre de sujets réellement explorés

A l'arrêt de l'étude nous avons pu explorer 58 sujets. Ce qui en fait de l'étude avec la plus grande cohorte de sujet.

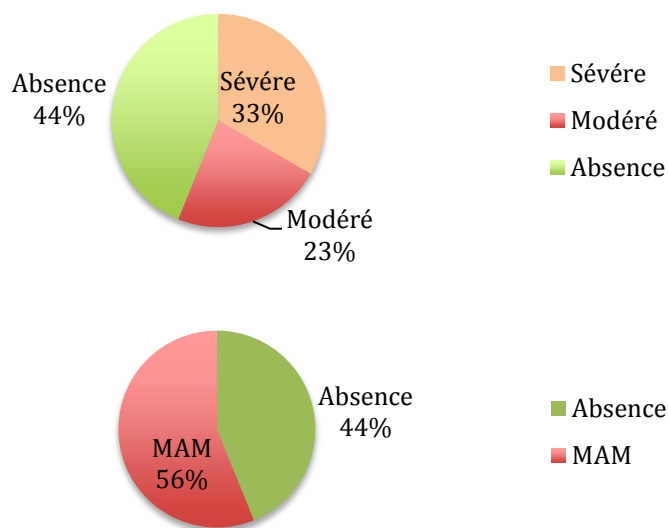
### répartition des sujets par groupe



## 2. Nombre de sujets ayant présenté un MAM

56% des sujets ont présenté un MAM ce qui correspond à l'incidence usuelle du MAM à 3800m d'altitude (28).

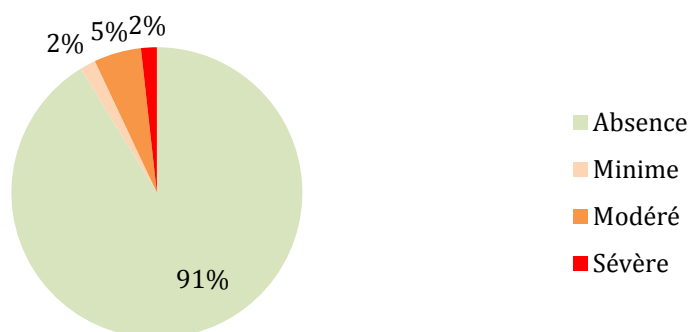
### Mal Aigu des Montagnes



## 3. Nombre de foramen ovale perméable retrouvé

La présence de foramen ovale perméable a été observée chez 5 sujets soit 9%. Ce qui est moins que le pourcentage attendu de la population générale (21).

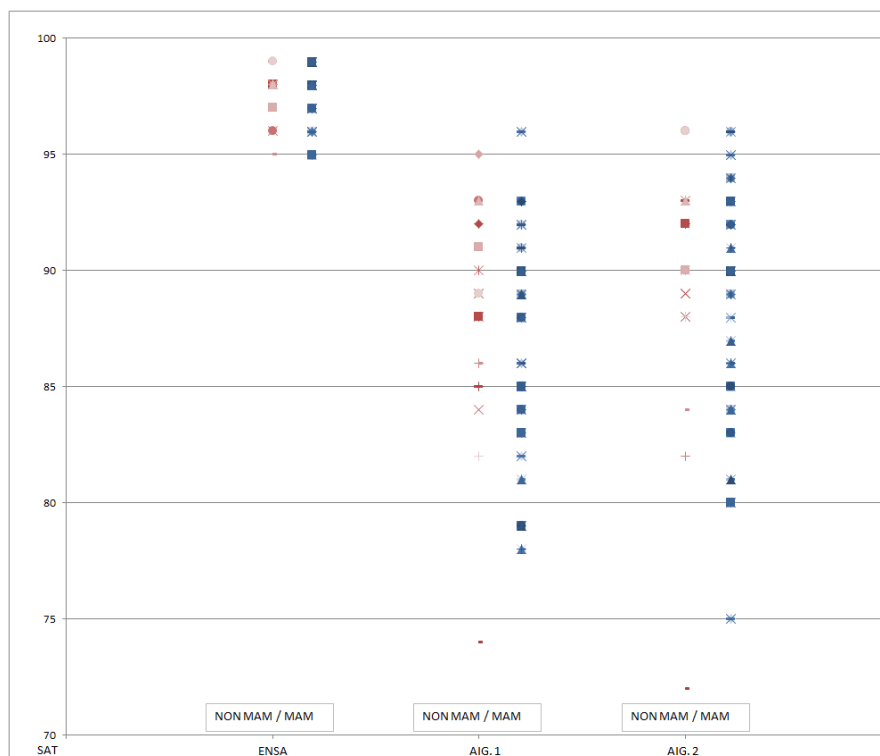
### Pourcentage de FOP





#### 4. La mesure de la saturation en oxygène

Tableau récapitulatif des saturations en oxygène au différents temps de l'étude en fonction de l'apparition d'un MAM.



#### G. Analyse en sous groupes

Au plan de l'analyse statistique, il s'agit essentiellement de statistique descriptive et de comparaison de petits échantillons identiques à des différents temps et de comparaison d'échantillons appariés à des temps identiques en distinguant 3 groupes de sujets : des sujets « témoins » résidant en plaine, des sujets vivant en altitude ou pratiquant régulièrement la haute montagne sans avoir été affecté par un MAM, et enfin des sujets ayant des antécédents de MAM. Trois études (29-31) ouvrent une voie intéressante, malgré de petits effectifs ( $\leq 10$  par groupe).

## H. Stratégie d'analyse des données

L'étude pilote s'appuiera sur l'utilisation de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) à partir des groupes sensibles de MAM et des groupes contrôle afin d'évaluer la valeur pronostique globale et de définir un seuil pour identifier les sujets à risques. Ce seuil sera alors utilisé pour calculer un OR (Odd Ratio) pour la survenue de MAM et une régression logistique multivariée permettant un ajustement sur des facteurs de confusions prédéfinis ou qui sont associés avec le MAM en analyse univariée ( $p < 0.1$  en univarié pour les rentrer dans l'analyse multivariée).

## I. Lieu d'analyse des données

Les analyses statistiques seront réalisées par l'Ifremmont en collaboration avec le Service de médecine interne générale, des Hôpitaux Universitaires de Genève, qui accepte de collaborer à notre étude (Dr Pierre FONTANA, médecine vasculaire - Service d'angiologie et d'hémostase, hôpital cantonal universitaire, Pr Jean-luc RENY, Service de médecine interne générale - Hôpitaux universitaires de Genève).

## J. Publications

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre les investigateurs et respectera les recommandations internationales:

«Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals » (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>).

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de l'investigateur et du promoteur.

L'étude sera enregistrée dans le répertoire public « Clinical trial » afin d'éviter les biais de publications.

La première publication concernant l'action recherche de Résamont 2 est le rapport final rédigé et édité par les italiens sur leur programme de recherche (ANNEXE 2).

#### K. Archivage

L'ensemble des dossiers de l'étude sera archivé pour une durée de 15 ans à compter de la fin de l'étude, sous la responsabilité du promoteur.

L'investigateur coordonnateur organise, au nom du promoteur de l'étude, le stockage dans les locaux de l'Ifremmont (Hôpital de Chamonix, 509 route des pèlerins, 74400 Chamonix) des documents suivants :

- Protocole avec annexes, amendements.
- Cahiers d'observation (originaux) avec documents annexes.
- Document de suivi de l'étude clinique.
- Les documents source.
- Les originaux des formulaires de consentement.

## IV. ANALYSE ET DISCUSSION

### A. Timing de l'étude

Cette étude faisait partie du programme franco italien Résamont 2 et devait donc se dérouler et finir dans le temps imparti pour ce projet, soit avant le 31 août 2013.

Elle a débuté le 6 mars 2013 et s'est poursuivie jusqu'au 27 mai 2013, date de son arrêt pour vice de forme.

Le cadre législatif de la mise en place de cette étude a été notre principale difficulté.

Les délais pour que le CHU de Grenoble puisse devenir promoteur de l'étude, pour permettre au CPP d'examiner le dossier, pour que l'ARS vienne sur site et autorise le lieu de recherche. Puis les délais pour que le CPP examine à nouveau le dossier, font que nous n'aurions pas pu commencer la recherche avant la clôture du programme Résamont 2.

Au regard de ces délais administratifs, les contraintes d'un projet européen ne semblent pas propices à la réalisation d'une étude scientifique française. Une normalisation européenne de lancement de protocole de recherche pourrait venir simplifier le pesant système actuel.

### B. Une étude franco-italienne

L'action 3 de Résamont 2 proposait donc deux programmes de recherche : un français : CervO<sub>2</sub> (ANNEXE 1) et un italien : « Ricerca scientifica in quota » (ANNEXE 2). Le système italien beaucoup plus rapide, leur a permis de commencer leur expérimentation dès octobre 2012.

Il n'y a pas eu de barrière linguistique, nos homologues italiens parlaient couramment le Français.

Le fait d'avoir mixé les équipes des deux pays était particulièrement sympathique et stimulant, offrant également la possibilité de doubler les investigateurs.

### C. Le lieu de recherche



A l'image de la montagne, ce lieu exceptionnel au sommet de l'Aiguille du Midi restait imprévisible et inhospitalier, voir hostile pour nos sujets MAM+.



L'expérimentation a parfois dû être annulée et reportée ultérieurement à cause de conditions météorologiques très défavorables. Le Foehn (vent chaud et violent venant d'Italie) en a été la principale raison.

Notre local à l'Aiguille du Midi était exigu et imposait une organisation bien définie entre les investigateurs, les sujets et le matériel. Le dortoir ne possédait que quatre places, limitant de fait nos investigations, à trois sujets par session.



Le matériel subissait aussi les conditions environnementales et notamment l'altitude : par exemple l'écran tactile du NOBLUS nous semblait beaucoup trop réactif au toucher, en altitude.

Les investigateurs, au même titre que les volontaires, devaient gérer leurs propres réactions face à l'altitude, y compris ceux qui ne restaient pas la nuit. Certains d'entre eux, moins acclimatés ont pris de l'acetazolamide en préventif.

Cependant, en réalisant cette étude au sommet de l'Aiguille du Midi, nous avons ouvert la voie vers ce laboratoire naturel exceptionnel où pourront sans doute être réalisées de nouvelles études.

#### D. Les sujets

Plus de trois cent personnes ont répondu à notre premier appel à volontaires. Nous avons géré cette phase avec Louis DOULS. Ils attendaient le départ de l'étude depuis presque une année et restaient malgré tout vraiment motivés.

Pour les visites de pré inclusion nous avons dû réduire ce nombre à environ 120 sujets en ne gardant que ceux qui correspondaient à nos critères de sélection initiaux.

Certaines catégories comme la 12 (hommes MAM+ de plus de 45 ans) présentaient de nombreux volontaires contrairement à d'autres, comme par exemple la 8 (hommes Exposés de moins de 35 ans). D'une manière générale les « seniors » étaient beaucoup plus nombreux et disponibles.

Au final, nous avons obtenu 3 groupes, assez homogènes de 32 sujets chacun apparié pour le sexe et l'âge. Cet échantillon est également assez représentatif de la population qui fréquente la montagne (non fumeur, BMI standard...).

#### E. Discussion sur le micro embolisme

L'hypothèse de microbulles responsables de troubles neurologiques n'est pas facile à démontrer. Les recherches directement grâce au holter doppler transcrânien était une idée séduisante. Ce prototype avant-gardiste nous a été prêté par ATYS. Il s'agissait d'un appareil en cours de développement. Le fait d'avoir un seul appareil a logiquement divisé par trois notre échantillon, perdant ainsi de la puissance. Nous avons réalisé l'enregistrement durant le temps de la montée en benne, puis pendant la première période en altitude, car nous pensions que les troubles surviendraient précisément au cours du changement de palier comme pour les sujets de la COMEX. Nous n'avons pas réalisé d'enregistrements longs en plaine pour les comparer à ceux réalisés en altitude. Finalement, nous n'avons pas retrouvé

beaucoup de HITS significatifs, l'altitude était peut être encore trop basse. Peut-être qu'une étude en hélicoptère ou en avion avec des altitudes plus élevées pourrait apporter plus de résultats.

Cette première expérimentation pourra toujours servir d'étude princeps permettant d'engendrer d'autres protocoles de recherche sur le sujet.

#### F. Discussion sur le protocole

Nous avons été amenés à modifier légèrement notre protocole au fur et à mesure de l'avancée dans l'étude. Afin d'optimiser au maximum le temps passé en altitude de nouveaux tests courts comme le TILT test ou le Flick test ont été rajoutés au fur et à mesure des sessions. Nous nous sommes aperçus de résultats paradoxaux en altitude lors de l'inhalation de Carbogène (6 à 10 l/min pendant 2 min). En effet le carbogène à 5% apportait finalement un surplus d' O<sub>2</sub>, modifiant ainsi l'hypoxie d'altitude. Nous n'avons donc pas continué ce test.

#### G. Analyse personnelle

Nous avons choisi de faire cette thèse sur la mise en place et la réalisation de l'étude Cervo2, réduisant ainsi la part des résultats. Ils seront l'objet d'une autre thèse. Deux autres thèses sur des protocoles ont été faites sur Grenoble et ont inspiré celle-ci : « Mise en place d'un protocole de recherche clinique intitulé : étude comparative de deux modalités radiologiques, échographie versus radiographie en stress, dans la prise en charge en urgence et le pronostic des entorses externes de cheville » de Karim ZENATTI et «Élaboration d'un protocole d'étude évaluant l'incidence et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en stations de sports d'hiver » de Vincent DIEBOLT et Simon VARIN.



La réalisation de cette étude a nécessité un investissement important en terme de formation. Nous avons dû apprendre auprès du Pr. BECKER le doppler transcrânien et les tests de vasoréactivité dès les consultations de pré inclusions.

Pour pouvoir faire les mesures de l'HTAP en altitude en l'absence d'un cardiologue, nous avons suivi une formation d'échographie cardiaque en accéléré. Et dans la même optique il a fallu aussi se former à l'échographie cervicale (32).

Cette première expérience de recherche scientifique a été positive. Même si le versant administratif n'était pas attrayant, les rencontres, les échanges et toutes ces nouvelles connaissances acquises sont quant à eux réellement enrichissants.

Pour conclure, il s'agit malgré tout d'une réussite, puisque cette étude a été réalisé sur la plus grande cohorte dans ce domaine.

## V. CONCLUSION

L'apparition d'un mal aigu des montagnes reste aujourd'hui encore trop imprévisible chez les sujets naïfs à l'altitude, même si de nombreux aspects de sa physiopathogénie sont désormais plus clairs (33).

Ceci pose un problème car 2 à 3 % des personnes qui vont s'exposer à l'altitude (3) vont faire des complications graves.

De même la physiologie du MAM n'est pas encore tout à fait élucidée, mais l'implication de la régulation du débit sanguin cérébral (DSC) semble en être une piste digne d'intérêt avec à l'origine un trouble probable de la vasomotricité.

Cette vasoréactivité cérébrale est donc notre principal axe de recherche. Nous avons réalisé ce protocole de recherche pour tenter de mettre en évidence une différence de comportement de la vascularisation cérébrale jugée en doppler transcrânien au niveau de la vallée (environ 1000 m) et en altitude (Aiguille du Midi, 3842 m) dans 3 groupes de sujets : sujets ayant expérimentés un MAM, sujets exposés à l'altitude et sujets témoins (non-MAM, non-exposés).

Nous attendons avec impatience les résultats de l'étude CervO<sub>2</sub> qui amèneront peut être une piste à développer dans la prévention de l'apparition du MAM au travers d'un test de dépistage.

Sur le plan du micro-embolisme gazeux, nous avons surtout pu faire l'expérience du holter doppler transcrânien. Ce nouvel outil pourrait conduire à de nouvelles recherches mieux ciblées.

Les deux programmes de recherche du Résamont 2 ont été menés au sommet de l'Aiguille du Midi, ouvrant ainsi la voie vers un laboratoire d'altitude. Dans le même esprit, les volontaires non sélectionnés pour CervO<sub>2</sub> sont presque tous partants pour participer à d'autres recherches.

Pour conclure, cette étude intéresse notre communauté montagnarde et scientifique pour les raisons suivantes : identifier l'origine des troubles qui touchent à la fois les alpinistes et les trekkeurs fréquentant la haute altitude, que ce soit pour le tourisme ou pour le travail et prévoir leurs apparitions et leurs complications.

(\*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(\*) Grenoble, le 4/10/2013

(\*) LE DOYEN



(\*) LE PRESIDENT DE LA THESE

F. ESTEVE

A handwritten signature in black ink, appearing to be "F. ESTEVE", written over a horizontal line.

(\*) PROFESSEUR

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Sutton JR, Reeves JT, Groves BM, Wagner PD, Alexander JK, Hultgren HN, et al. Oxygen transport and cardiovascular function at extreme altitude: lessons from Operation Everest II. *International journal of sports medicine*. 1992;13 Suppl 1:S13-8.
2. Kayser B, Aliverti A, Pellegrino R, Dellaca R, Quaranta M, Pompilio P, et al. Comparison of a visual analogue scale and Lake Louise symptom scores for acute mountain sickness. *High altitude medicine & biology*. 2010;11(1):69-72.
3. J.P Richalet JPH. *MEDECINE DE L'ALPINISME*, 4 eme édition 2006.
4. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R, et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clinical science*. 1998;95(5):565-73.
5. Cochand NJ, Wild M, Brugniaux JV, Davies PJ, Evans KA, Wise RG, et al. Sea-level assessment of dynamic cerebral autoregulation predicts susceptibility to acute mountain sickness at high altitude. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(12):3628-30.
6. Conkin J, Wessel JH, 3rd. Critique of the equivalent air altitude model. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2008;79(10):975-82.
7. Mairer K, Wille M, Burtscher M. The prevalence of and risk factors for acute mountain sickness in the Eastern and Western Alps. *High altitude medicine & biology*. 2010;11(4):343-8.
8. Subudhi AW, Panerai RB, Roach RC. Effects of hypobaric hypoxia on cerebral autoregulation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(4):641-6.
9. Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Ogawa Y, Hansen LH, Levine BD. Impaired dynamic cerebral autoregulation at extreme high altitude even after acclimatization. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2011;31(1):283-92.
10. Bailey DM, Bartsch P, Knauth M, Baumgartner RW. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2009;66(22):3583-94.
11. Allemann Y, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Duplain H, Egli M, et al. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296(24):2954-8.
12. Cauchy E, Larmignat P, Boussuges A, Le Roux G, Charniot JC, Dumas JL, et al. Transient neurological disorders during a simulated ascent of Mount Everest. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2002;73(12):1224-9.
13. Rudge FW. A case of decompression sickness at 2,437 meters (8,000 feet). *Aviation, space, and environmental medicine*. 1990;61(11):1026-7.
14. Hackett PH, Roach RC. Medical therapy of altitude illness. *Annals of emergency medicine*. 1987;16(9):980-6.
15. Wohns RN. Transient ischemic attacks at high altitude. *Critical care medicine*. 1986;14(5):517-8.
16. Van Osta A, Moraine JJ, Melot C, Mairbaurl H, Maggiorini M, Naeije R. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(3):557-60.
17. Jaillard AS, Mazetti P, Kala E. Prevalence of migraine and headache in a high-altitude town of Peru: a population-based study. *Headache*. 1997;37(2):95-101.
18. Bond JG, Moon RE, Morris DL. Initial table treatment of decompression sickness and arterial gas embolism. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1990;61(8):738-43.

19. Lee AG, Aldama AE, Harper RL. High altitude retinopathy. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 1999;19(3):205-6.
20. Lovering AT, Eldridge MW, Stickland MK. Last Word on Point:Counterpoint: Exercise-induced intrapulmonary shunting is imaginary vs. real. *Journal of applied physiology*. 2009;107(3):1003.
21. Gautier JC, Durr A, Koussa S, Lascault G, Grosogoeat Y. [Paradoxal cerebral embolism: role of patent oval foramen]. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 1990;174(7):1031-8; discussion 8-40.
22. Jaffrin MY, Fenech M, Moreno MV, Kieffer R. Total body water measurement by a modification of the bioimpedance spectroscopy method. *Medical & biological engineering & computing*. 2006;44(10):873-82.
23. Arad M, Zlochiver S, Davidson T, Shovman O, Shoenfeld Y, Adunsky A, et al. Estimating pulmonary congestion in elderly patients using bio-impedance technique: correlation with clinical examination and X-ray results. *Medical engineering & physics*. 2009;31(8):959-63.
24. MacNutt MJ, Laursen PB, Kedia S, Neupane M, Parajuli P, Pokharel J, et al. Acclimatisation in trekkers with and without recent exposure to high altitude. *European journal of applied physiology*. 2012;112(9):3287-94.
25. Sadik JC, Riquier V, Koskas P, Zylberberg F, Beyloune-Mainardi C, Szmaraqd V, et al. [Transcranial Doppler imaging: state of the art]. *Journal de radiologie*. 2001;82(7):821-31.
26. Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M. Changes of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during normal aging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(7):1311-4.
27. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Sex dependency of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in normal subjects. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(12):2353-6.
28. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. 1976;2(7996):1149-55.
29. Norcliffe LJ, Rivera-Ch M, Claydon VE, Moore JP, Leon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in high-altitude dwellers. *The Journal of physiology*. 2005;566(Pt 1):287-94.
30. Jansen GF, Krins A, Basnyat B, Bosch A, Odoom JA. Cerebral autoregulation in subjects adapted and not adapted to high altitude. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2314-8.
31. Berre J, Vachier JL, Moraine JJ, Naeije R. Cerebral blood flow velocity responses to hypoxia in subjects who are susceptible to high-altitude pulmonary oedema. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1999;80(4):260-3.
32. Fagenholz PJ, Murray AF, Noble VE, Baggish AL, Harris NS. Ultrasound for high altitude research. *Ultrasound in medicine & biology*. 2012;38(1):1-12.
33. Scherrer U, Allemann Y, Jayet PY, Rexhaj E, Sartori C. High altitude, a natural research laboratory for the study of cardiovascular physiology and pathophysiology. *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;52(6):451-5.

## VII. ABREVIATIONS

- ACM artère cérébrale moyenne,
- ARS : Agence régionale de soin
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CPP : comité de protection des personnes
- DCS : Decompression Sickness
- DSC : Débit Sanguin Cérébral
- DTC : Doppler transcrânien
- EDC : Echodoppler cervical
- EDV Vitesse télédiastolique maximale
- ENSA : Ecole national de Ski et d'Alpinisme
- FEDER : Fonds Européen de Développement Régional
- FOP : foramen ovale perméable
- Hb : hémoglobine
- HDTC : Holter Doppler transcrânien
- HFnu : une composante en haute fréquence normalisée ????
- HITS : High Intensity Transitory Signals
- HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
- I.Vi : Index de résistance
- I.Vm Index de pulsatilité de Gosling
- Ifremmont : Institut de formation et de recherche en médecine de montagne
- IMA : indice d'activité métabolique
- ISMM : International Society of Mountain Medicine
- KTM : Katmandu

- MAM : Mal Aigu des Montagnes
- NO : monoxyde d'azote
- O<sub>2</sub> : oxygène
- OCHA : Œdème Cérébral de Haute-Altitude
- OLHA : Œdème Localisés de Haute Altitude
- OPHA : Œdème Pulmonaire de Haute Altitude
- OR : Odd Ratio
- PaO<sub>2</sub> : pression partielle en Oxygène
- PRAI : Programme d'Aides Innovatrices
- PSV : Pic de vélocité systolique
- SIVOM : Syndicat Intercommunal à Vocation Multiple
- SpO<sub>2</sub> : saturation en oxygène
- TAMV Vitesse moyenne (Moyenne des vitesses moyennes instantanées)
- TNDHA: transient neurological disorder at high altitude
- TAP : pression artérielle pulmonaire
- USL : Unità Sanitarie Locali
- VCR : vasoréactivité cérébrale

## VIII. ANNEXES

ANNEXE 1. Affiche CervO<sub>2</sub>

ANNEXE 2. Première publication Resamont2 « ricerca scientifica in quota »

ANNEXE 3. Les 10 recommandations de prévention du réseau Résamont

ANNEXE 4. - - Profil Complet d'indices

ANNEXE 5. Note d'information et Formulaire de consentement destiné au sujet

ANNEXE 6. Budget Résamont 2

ANNEXE 7. Agrément de l'ARS pour le lieu de recherche

ANNEXE 8. Attestation norme CE WAKIe

ANNEXE 9. Mode d'emploi ATYS WAKI

ANNEXE 10. Attestation norme CE ATYS

ANNEXE 11. Mode d'emploi HOLTER ATYS

ANNEXE 12. Score de Lake Louise : critères MAM+

ANNEXE 13. Visite de pré inclusion

ANNEXE 14. Attestation secours PGHM SMUR CervO<sub>2</sub>

ANNEXE 15. Mode opératoire DTC du Pr François Becker

ANNEXE 16. Exemple échographie cardiaque CervO<sub>2</sub>

ANNEXE 17. Mode opératoire EDC du Pr François Becker

ANNEXE 18. CervO<sub>2</sub> protocole Examens Ultrasoniques cervicaux

ANNEXE 19. Plan prévention sante Aiguille du Midi



**RÉSAMONT 2**

**CERVO O<sub>2</sub>**

**ifremmont**  
INSTITUT DE FORMATION ET DE RECHERCHE  
EN MÉDECINE DE MONTAGNE

Programme européen Interreg IV franco italien  
**CERVEAU & ALTITUDE**  
Programme de coopération transfrontalière  
France - Italie 2007-2013 Alcotra



Création Graphique: www.Bakon.fr

## ANNEXE 2

### INTRODUCTION GÉNÉRALE SUR LES HAUTES ALTITUDES ET BUT DE LA RECHERCHE

L'oxygène est un des éléments fondamentaux pour la vie des organismes vivants sur la terre. Lorsqu'on se rend en altitude, la pression atmosphérique descend et la présence d'oxygène (O<sub>2</sub>) dans l'air diminue au fur et à mesure qu'on monte. Cette présence limitée d'oxygène dans le milieu ambiant, une situation que l'on définit sous l'appellation d'hypoxie, devient particulièrement sensible au-delà de 2.500 mètres au-dessus du niveau de la mer et entraîne, en conséquence, une diminution de la présence d'oxygène dans l'organisme humain. L'individu en bonne santé dispose de nombreux mécanismes innés et involontaires qui lui permettent de maintenir ses fonctions vitales, même dans des milieux hostiles comme la haute altitude. Cependant, en raison de nombreux autres facteurs qui peuvent être aussi bien génétiques qu'environnementaux (basses températures, vent, etc.), la capacité d'adaptation à l'hypoxie n'est pas toujours optimale. Il est en effet connu depuis longtemps qu'un pourcentage non négligeable de personnes qui se rendent en altitude peut présenter des symptômes dont la gravité est variable et que l'on définit de manière générale comme le mal aigu des montagnes. Cette condition pathologique, provoquée par un défaut d'adaptation de l'organisme aux hautes altitudes se manifeste par l'apparition d'un ou de plusieurs des symptômes suivants : céphalée, perte d'appétit, nausée ou vomissement, fatigue, vertiges ou sens d'étourdissement, insomnie, irritabilité. Environ 30% des personnes qui se rendent au-delà de 3000 m sans acclimatation se plaignent d'un ou de plusieurs de ces symptômes. Les conditions les plus graves qui, dans certains cas, peuvent se révéler mortelles, sont heureusement beaucoup plus rares (environ 1 % - 2 % des cas de mal aigu des montagnes) et prennent le nom d'œdème pulmonaire et d'œdème cérébral d'altitude.

Les mécanismes qui sont à la base de ce phénomène sont encore en grande partie inconnus.

Au cours des dernières décennies, la recherche scientifique a tenté de mettre au point des tests cliniques afin d'identifier les personnes présentant des risques de développer des conditions pathologiques, de manière à pouvoir mettre en application des mesures et des thérapies préventives, avec un succès seulement partiel. À ce jour, en effet, la meilleure manière d'évaluer à quel point un individu est susceptible de souffrir de troubles provoqués par les hautes altitudes est représentée par son anamnèse, c'est-à-dire dans le fait qu'il ait pu ou non, par le passé, souffrir de ce genre de problème. Dans certains centres spécialisés, parmi lesquels l'Hôpital d'Aoste et l'ENSA de Chamonix, qui représentent tous les deux des centres sièges du Réseau Résamont, on procède à un test en altitude simulée, dont la fiabilité n'a pas encore été reconnue par tous et qui fait encore l'objet d'une série d'études. C'est également sur la base de cette discussion au sein de la communauté scientifique qu'est née la recherche qui suit.

L'importance de l'étude des sujets sains dans des conditions d'hypoxie n'est pas seulement motivée par le fait que l'on peut diagnostiquer et traiter précocement le mal des montagnes, l'œdème pulmonaire et l'œdème cérébral de haute altitude mais également par le fait que l'on peut mieux connaître les mécanismes pathologiques qui sont stimulés par l'hypoxie et qui sont caractéristiques de très nombreuses maladies très répandues au sein de la population générale, telles que les maladies cardio-vasculaires, du métabolisme ou dégénératives. La recherche dans le secteur de la médecine de montagne représente une discipline « de niche » mais revêt cependant une importance stratégique pour pouvoir développer de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques

En particulier, dans le cadre du projet Résamont<sup>2</sup>, on a constitué un groupe de recherche multidisciplinaire qui a permis de faire travailler côte à côte des médecins présentant différentes spécialisations (cardiologues, neurologues, pneumologues, physiologistes du sport) et des biologistes (généticistes et biologistes moléculaires) qui sont experts dans les problèmes liés à la réponse physiologique à la carence d'oxygène.

L'objectif de la recherche qui suit a été d'étudier la réponse adaptative de l'organisme humain à l'hypoxie de haute altitude. Pour ce faire, différents organes et appareils (cardio-vasculaire, nerveux, pulmonaire) ont été étudiés. On a, en outre, étudié la réponse génétique sur les cellules du sang.

Dans ce but, 28 volontaires sains ont été soumis aux différents tests qui sont prévus par l'étude aussi bien à basse altitude (Aoste, 583 m au-dessus du niveau de la mer ou Milan) qu'à haute altitude (Aiguille du Midi, 3.842 m au-dessus du niveau de la mer). À Aoste ont été réalisés des examens diagnostiques après une heure d'altitude simulée à 3800 m également. À l'Aiguille du Midi, après quatre heures et 24 heures de séjour. La présence de symptômes indiquant le mal aigu des montagnes le matin suivant a été évaluée à l'aide d'un questionnaire standardisé, le Lake Louise Score, qui identifie la présence de symptômes graves par un score supérieur à 6.

## LE CŒUR À HAUTE ALTITUDE

Les médecins de l'Institut de Physiologie clinique du Conseil National des Recherches de Pise et du Centre de médecine de montagne de l'USL de la Vallée d'Aoste ont procédé à de nombreux tests cliniques sur certains volontaires pour essayer de répondre aux questions suivantes :

- 1) comment se comporte le système cardio-vasculaire à haute altitude ?
- 2) est-il possible de prévoir qui développera les symptômes du mal des montagnes en utilisant de simples examens échographiques ?

En particulier, on a procédé aux examens suivants :

- écolor Doppler cardiaque complet, qui a évalué la fonction du ventricule gauche et droit, mais également la pression pulmonaire, un paramètre qui permet d'évaluer la réponse cardiaque à l'hypoxie ;
- étude échographique de la fonction et de la structure des grandes artères. Ce test permet d'évaluer à quel point la circulation systémique est influencée par l'hypoxie ;
- échographie pulmonaire, qui permet d'évaluer la présence d'œdème pulmonaire à un stade précoce, même en l'absence de tout symptôme.

### **Comment se comporte le système cardio-vasculaire à haute altitude ?**

L'analyse des données portant sur les 28 volontaires étudiés nous a permis de décrire quelle est la réponse aiguë, après les 24 premières heures, du système cardio-vasculaire à haute altitude. La réduction de la saturation d'O<sub>2</sub>, une mesure de la teneur en O<sub>2</sub> du sang, était accompagnée d'une accélération du rythme cardiaque et d'une augmentation de la capacité du cœur de pomper du sang dans l'organisme. Ce mécanisme de compensation est lancé afin de garantir un apport d'O<sub>2</sub> qui soit suffisant pour les cellules de l'organisme, même dans le cas d'une concentration limitée d'O<sub>2</sub> dans l'air qui est respiré. Cependant, ses conséquences ne sont pas toutes positives : en effet, cela a pour conséquence une augmentation de la vitesse du flux dans les artères de l'ensemble de l'organisme, y compris celles qui amènent le sang vers le cerveau, les poumons et les autres tissus périphériques, une tendance à la dilatation des grandes artères et une fonction vasculaire réduite. Même en l'absence de tout symptôme tel que la dyspnée, à savoir une impression de manquer d'air qui va de pair avec des conditions de souffrance pulmonaire et cardiaque, nos volontaires présentent en moyenne une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire et un début d'accumulation d'eau dans l'interstice pulmonaire. Nos données suggèrent que la principale réponse d'adaptation à l'hypoxie du système cardio-vasculaire est représentée par le développement de ce que l'on qualifie de « circulation hyper-dynamique » qui, d'un côté, sert à garantir un apport suffisant en O<sub>2</sub> à tous les tissus de l'organisme mais, de l'autre côté, provoque une condition de « surcharge » sur le système vasculaire, ainsi que l'accumulation d'eau au niveau des poumons.

### **Est-il possible de prévoir qui développera les symptômes du mal aigu des montagnes en utilisant de simples examens échographiques ?**

Douze des vingt-huit volontaires qui ont participé à l'étude Résamont2 ont présenté des symptômes caractéristiques du mal aigu des montagnes, à savoir un Lake Louise Score supérieur à 6, après 24 heures de séjour en haute altitude. Nous avons décidé de comparer les caractéristiques cardio-vasculaires de ces 12 volontaires avec celles des volontaires restants qui, par contre, n'ont pas présenté de symptômes ou n'ont présenté que des symptômes d'un degré peu élevé. Les résultats de cette étude montrent que les sujets qui développeront des symptômes graves après 24 heures en haute altitude ne présentent pas, à basse altitude, de différence significative en ce qui concerne la fonction cardio-vasculaire par rapport

à ceux qui n'en présenteront pas. Cependant, après quelques heures seulement d'hypoxie en haute altitude, le comportement de leur système cardio-vasculaire présente d'importantes différences : la réponse physiologique de circulation hyperdynamique décrite ci-dessus est atténuée. En particulier, chez les volontaires qui développeront un mal aigu des montagnes, la fonction systolique du ventricule gauche et du ventricule droit après quatre heures à haute altitude augmente dans une mesure inférieure par rapport à ce qui est observé chez les volontaires qui ne présenteront pas de troubles. De manière parallèle, ces personnes ne présentent aucune augmentation de la vitesse du flux dans les artères cérébrales, contrairement à ce qui se passe chez les volontaires ne souffrant pas du mal des montagnes. De même, au niveau de la circulation périphérique, la fonction endothéliale se limite uniquement chez les personnes qui présenteront le mal des montagnes mais pas chez ceux qui n'en souffriront pas. En conséquence, ces données semblent montrer que l'apparition des symptômes du mal des montagnes est l'expression d'une absence d'adaptation du système cardio-vasculaire à l'hypoxie. En effet, les personnes qui semblent souffrir d'une prédisposition au mal des montagnes ne sont pas en mesure d'augmenter la réponse cardiaque et présentent une oxygénation inférieure du sang périphérique. Cette absence de réponse se présente déjà quelques heures seulement après un séjour en haute altitude. Une réponse cardio-vasculaire normale après quatre heures à 3.842 m d'altitude a pu être associée à l'absence de symptômes du mal des montagnes le jour suivant dans 94 % des cas. Ces données initiales exigent certainement une confirmation sur un groupe d'étude plus large avant de pouvoir être appliquées dans la pratique clinique mais montrent qu'il existe peut-être un mécanisme d'apparition de symptômes de mal des montagnes.

#### CERVEAU À HAUTE ALTITUDE

Lorsqu'on se rend à haute altitude sans acclimatation, la réponse du cerveau est immédiate. Les cellules cérébrales enregistrent un signal de danger et donnent cours à la réponse d'adaptation complexe qui a déjà été décrite dans l'introduction. Selon une des principales théories, l'encéphale, un organe contenu dans la boîte crânienne, rigide et à paroi osseuse subirait une augmentation de volume. Ceci aussi bien en raison de l'augmentation du flux hématique (comme nous l'avons déjà vu) que du tissu cérébral lui-même et du liquide qui est contenu dans celui-ci (liquide cérébro-spinal). Cette expansion volumétrique provoquerait une augmentation de la pression interne du crâne et les symptômes neurologiques qui s'ensuivent, principalement la céphalée.

Dans ce cas également, les médecins de l'Institut de Physiologie clinique du Conseil National des Recherches de Pise et du Centre de médecine de la montagne de l'USL de la Vallée d'Aoste ont effectué des tests échographiques ainsi que des tests sonographiques à effet Doppler dans le but d'étudier l'augmentation du flux hématique cérébral, ainsi que l'augmentation du volume du cerveau. Cette

dernière a été évaluée aussi bien au niveau du cerveau lui-même qu'au niveau du nerf optique, qui représente une partie externe du système nerveux central qui peut être facilement atteinte et mise en évidence en appuyant une sonde échographique sur le bulbe oculaire. L'étude du diamètre du nerf optique dans une position immédiatement postérieure au globe oculaire peut nous faire comprendre si les dimensions de l'encéphale ainsi que la pression intracrânienne augmentent. Cette méthode de diagnostic est utilisée depuis longtemps en thérapie intensive pour l'étude de certaines maladies dans le cadre desquelles l'augmentation de la pression intracrânienne représente une très grave complication (par exemple, traumatisme crânien et hémorragie cérébrale jusqu'à l'étude de la mort encéphalique).

Notre hypothèse consistait à démontrer que, dès les premières heures de séjour dans un milieu ambiant hypoxique, se présentait une augmentation de la vitesse et du flux du volume cérébral.

Les résultats préliminaires de l'étude ont démontré :

- une augmentation significative du flux cérébral quatre heures à peine après le début du séjour en altitude. Cette augmentation était déjà évidente après 60 minutes au repos en altitude simulée. Comme on l'a déjà signalé dans le paragraphe précédent, l'augmentation de la vitesse du flux était moins évidente chez les volontaires qui avaient subi des symptômes de mal aigu des montagnes 24 heures après la montée en téléphérique à l'Aiguille du Midi.
- on a trouvé moins significatif l'augmentation du diamètre du nerf optique et du tissu cérébral à haute altitude par rapport à la basse altitude au niveau de la ville d'Aoste. Et entre les deux groupes (celui qui était affecté par le mal des montagnes et celui qui ne l'était pas) ne se présentaient pas non plus de différences significatives.

Nos données confirment en partie les données de la littérature scientifique en ce qui concerne l'étude de l'hémodynamique du cerveau, tandis qu'elles engendrent de nouveaux doutes sur l'augmentation « présumée » du volume du cerveau en tant que cause des troubles cérébraux en haute altitude, une théorie qui n'est pas acceptée par tous.

## LES POUMONS EN HAUTE ALTITUDE

L'étude de la physiologie du poumon aux hautes altitudes a été réalisée par les médecins chercheurs de l'Université Bicocca de Milan

L'objectif des chercheurs consistait à identifier des différences entre individus dans l'adaptation à l'hypoxie, susceptibles d'être mises en corrélation avec le phénotype. Nous avons concentré notre attention sur les caractéristique morfo-fonctionnelles de la membrane alvéolo-capillaire des poumons, dont le rôle consiste à permettre l'échange diffusif d'oxygène. L'échange se fait par le biais de l'accouplement au

niveau alvéolaire de la ventilation (renouvellement de l'air dans les alvéoles) et de la perfusion sanguine. Nous avons par conséquent étudié la capacité diffusive de la membrane alvéolo-capillaire (indiquée par  $D_m$ , coefficient de diffusion) et sa perfusion sanguine (indiqué par  $V_c$ , volume de sang capillaire). En particulier, nous avons procédé à notre étude dans des conditions basiques au niveau de la mer, pour les comparer à la situation d'hypoxie en haute altitude et d'exercice physique en hypoxie, conditions qui sont connues pour provoquer la formation d'œdème.

### **Méthodes**

Nous avons évalué 28 sujets sains au niveau de la mer auprès du Dispensaire de Physiologie clinique du sport (Département de sciences de la santé, Université de Milan Bicocca et dans le laboratoire aménagé à l'Aiguille du Midi (3842 m). Le phénomène d'adaptation individuelle au niveau de la membrane alvéolo-capillaire a été évalué par la détermination non invasive de  $D_m$  et  $V_c$ .

Nous avons également procédé à une évaluation de la mécanique de la respiration par le biais de la technique non invasive des oscillations forcées, ayant pour but de mettre en évidence des déviations par rapport aux valeurs basiques qui sont dues à des altérations du volume de l'eau pulmonaire.

### **Résultats préliminaires**

Nous avons réparti les sujets en deux groupes, sur la base du score résultant du questionnaire de Lake Louise. Le questionnaire attribue des points en fonction de la gravité des symptômes subjectifs de l'exposition à la haute altitude. Chez les sujets présentant un score supérieur à 6 (valeur normale 3), on observe un recrutement capillaire plus élevé au cours de l'exercice physique en hypoxie, une situation qui justifie une propension plus élevée au développement d'un œdème pulmonaire.

La perturbation du contrôle de l'eau extravasculaire pulmonaire été confirmée par l'altération des indices de mécanique respiratoire.

### **LES GÈNES ET LA HAUTE ALTITUDE**

Les généticiens et les biologistes de l'Université de Padoue sont en train d'essayer d'identifier les gènes qui sont impliqués dans la réponse cellulaire à l'hypoxie à haute altitude (hypoxie hypo-barique)

L'adaptation à une présence limitée d'oxygène dans l'air implique des changements aussi bien au niveau systémique (quantité d' $O_2$  transportée vers les tissus) qu'au niveau cellulaire (régulation de son utilisation). À haute altitude, l'hémoglobine, la protéine contenue dans les globules rouges et chargée du transport de l'oxygène, lie (capture) moins d'oxygène par rapport au niveau de la mer et c'est pour cette raison que l'organisme réagit en augmentant le nombre de globules rouges. L'érythropoïétine (EPO) est l'hormone qui régit ce processus, en stimulant la production de nouvelles cellules de la série rouge de la part de la moelle osseuse. Si les niveaux d'EPO, dans des conditions d'hypoxie augmentent déjà après quelques heures, le nombre de globules rouges dans le sang circulant augmente lentement,

en ne devenant efficace qu'après au moins une semaine. Un long séjour à des altitudes élevées peut augmenter la concentration d'hémoglobine éventuellement de 30 - 40 % par rapport aux valeurs initiales. Au niveau cellulaire, cette réponse est médiée par une protéine induit par l'hypoxie, appelée Human Inducible Factor (HIF), qui se lie au DNA et permet de promouvoir la transcription en RNA messenger (mRNA) du gène EPO. HIF règle de nombreux autres gènes et d'autres facteurs également, qu'il faut encore identifier, sont probablement en mesure d'influencer la réponse individuelle à l'hypoxie. Étant donné que l'incidence du mal aigu des montagnes est inférieure dans les populations originaires du Tibet par rapport, par exemple, aux émigrés chinois de l'ethnie Han (les Chinois de la région de Pékin) qui résident à basse altitude, il est absolument évident que le patrimoine génétique joue un rôle très important dans le processus d'adaptation aux altitudes élevées. Au cours des excursions alpines en altitude également, on observe que certaines personnes sont prédisposées à la manifestation de symptômes plus graves. Dans le projet Résamont2, nous nous proposons, en particulier, d'identifier les gènes qui sont présents dans les cellules du sang, qui sont plus importants au cours des premières phases (24 heures) de la réponse aiguë à l'altitude élevée.

### **Méthodes**

Les chip à DNA sont le fruit des nanotechnologies modernes et nous permettent d'étudier tous les gènes (environ 25.000), d'un individu au cours d'une seule expérimentation. Lorsque les cellules sont exposées à des stress marqués, comme c'est le cas justement pour la diminution de la disponibilité d'oxygène aux hautes altitudes, certains gènes s'activent et augmentent leur niveau d'expression. En étudiant les molécules de RNA, nous sommes en mesure de comprendre *quels* sont les gènes qui sont activés (gènes exprimés) et de mesurer *dans quelle mesure* ils ont augmenté. En effet, tous les gènes sont présents dans notre DNA mais seuls ceux qui sont actifs laissent une trace visible de RNA « messenger ». L'expérience a commencé en extrayant le RNA présent dans les cellules du sang périphérique des volontaires qui ont participé à l'étude Resamont2. À ces molécules de RNA, nous lions une sonde fluorescente : de cette manière, la fluorescence (niveau de luminosité) sera plus élevée si la concentration de RNA (quantité) a augmenté durant l'exposition à l'hypoxie. Le RNA marqué est déposé sur le chip, qui contient environ 50.000 sondes microscopiques attachées à une surface en verre, en grilles ordonnées (array). Les gènes exprimés dans le sang sont visibles sur l'array, parce que le RNA fluorescent reste lié de manière spécifique uniquement aux sondes qui portent des séquences identiques, même si elles sont complémentaires.

Nous avons prélevé sur les volontaires environ 5 ml de sang à l'Hôpital d'Aoste (583 m au-dessus du niveau de la mer) dans des conditions environnementales normales (et en hypoxie simulée) en recommençant ensuite les mêmes opérations à l'Aiguille du Midi (3842 m au-dessus du niveau de la mer), quatre heures et vingt-quatre heures après l'arrivée en haute altitude. Notre étude s'est concentrée sur les sujets qui ont présenté en altitude une réponse « extrême » sur la base du score obtenu dans le questionnaire de Lake Louise (LLS), qui évalue l'intensité des symptômes de



mal aigu des montagnes. Dans le premier groupe, nous avons regroupé les 6 sujets présentant les symptômes les plus graves (LLS supérieur à 6). À titre de contrôle, nous avons recommencé les mêmes analyses génétiques sur les 5 sujets qui au contraire n'ont manifesté aucun type de trouble au cours du séjour en altitude (LLS inférieur à 3).

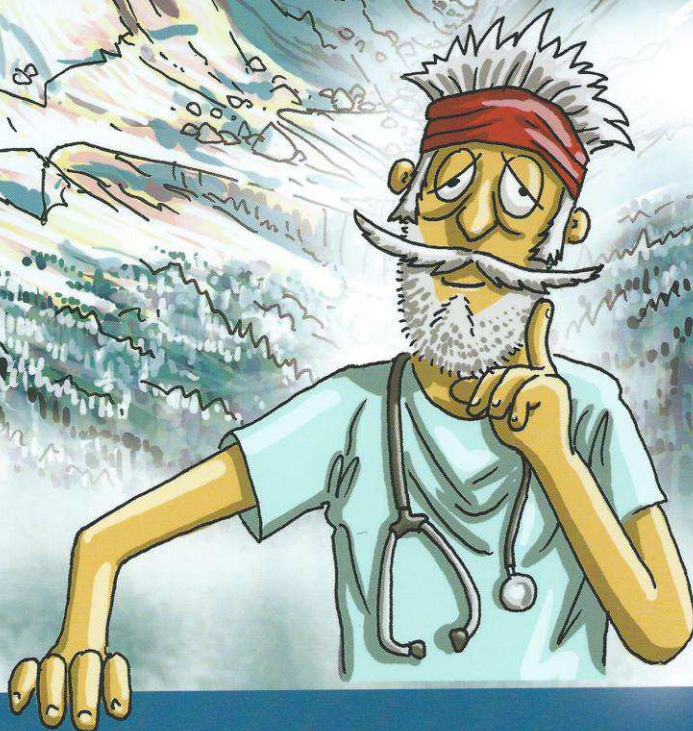
### Résultats préliminaires

Quatre sujets présentant des symptômes graves de mal aigu des montagnes (deux avec LLS = 7 et deux avec LLS = 8) présentaient manifestement une concentration supérieure de RNA pour la globine gamma par rapport aux contrôles. L'hémoglobine adulte se compose de 98 % de globines alpha et bêta, tandis que, chez l'individu normal, le pourcentage de globines gamma ne dépasse pas 1%. La globine gamma forme l'hémoglobine fœtale et présente une plus grande affinité pour l'oxygène : grâce à celle-ci, le fœtus arrache l'O<sub>2</sub> du sang de la mère au cours de la période de la vie intra-utérine. Nos données génétiques suggèrent l'hypothèse que des valeurs élevées d'hémoglobine fœtale peuvent représenter un facteur de risque au cours des 24 premières heures d'adaptation à l'altitude. Au cours de cette phase aiguë, la plus grande affinité pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine adulte pourrait faire en sorte que les tissus reçoivent moins d'oxygène que ce qui est normal.

Notre étude présente également un objectif plus ambitieux, qui exigera une phase plus longue d'analyse des données. Nous nous proposons, en effet, de reconstruire de quelle manière les protéines produites par les gènes que nous avons identifiés interagissent entre elles. Dans ce but, nous sommes en train d'analyser une classe particulière de minuscules RNA (Micro RNA). Ces molécules sont très courtes (20-22 nucléotides) et, contrairement au RNA messager, ne codifient pour aucune protéine. La cellule utilise cependant les micro RNA pour régler la quantité de protéines produites par les gènes actifs à ce moment-là, en exploitant leur capacité de se lier avec d'autres RNA et d'en atténuer le pouvoir codifiant. À travers de complexes analyses informatiques, nous devrions être en mesure d'attribuer à chaque micro RNA ses cibles cellulaires spécifiques, en construisant ainsi une sorte de « réseau » génétique. Les données produites par nos recherches de base pourraient avoir une conséquence dans la pratique clinique, en nous aidant à mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués pendant l'apparition des symptômes du mal des montagnes ou, de manière plus générale encore, à appréhender les mécanismes moléculaires de la réponse cellulaire à la carence d'oxygène.

# Médecine de montagne pour tous

CONSULTATION  
ALTITUDE  
ÂGE ET ALTITUDE  
ENTRAÎNEMENT  
DIÉTÉTIQUE  
FOUDRE  
SÉCURITÉ/AVALANCHES  
ALERTE  
SECOURS  
FROID  
TÉLÉMÉDECINE



RÉSAMONT 2  
KE2YWOKI

... Comprendre les maladies de la montagne et  
du froid, connaître les risques, apprendre à se  
préparer, s'entraîner et se protéger...  
...par Walter, notre médecin guide émérite

## ANNEXE 4



### BIOPARHOM Z-METRIX – PROFIL COMPLET D'INDICES

Trois types d'indices sont disponibles avec le Z-MétriX. Certains indices sont indépendants de la bioimpédance comme le métabolisme basal ; d'autres sont dépendants de la bioimpédance et sont calculés à partir de modèles ; enfin, certaines données électriques sont directement mesurées. Les indices suivants sont valables pour le corps entier à droite et à gauche. Un ensemble d'indices, tiré de cette liste, est aussi valable pour les segments corporels (tronc, jambe et bras, à droite comme à gauche).

## 1 | Généralités (descriptif identitaire)

<u>Métabolisme Basal (MB) en Kilocalories par jour</u>	Littérature : Roza et Shizgal (1984) [1]	Consommation de base du fonctionnement du corps : battement cardiaque, respiration...	
<u>Niveau d'activité physique (NAP) sans unité</u>	Littérature	Permet de situer l'activité physique d'un sujet par rapport à une population	<i>De l'ordre de :</i> Sédentaires: 1,37 Actifs : 1,55 Sportifs : 1,80 Haut niveau et travailleurs manuels : 3 et +
<u>Besoins Energétiques (BE) en kilocalories par jour</u>	Littérature : [2]	Besoin calorique nécessaire au corps pour un poids corporel stable	
<u>Indice de Masse Corporel (IMC) en kg/m<sup>2</sup></u>	Littérature : Quetelet	Permet de situer un sujet dans une population, de détecter obésité et sous nutrition.	

## 2 | Métabolisme (pathologie, fatigue, surcharge d'entraînement)

<u>Masse extracellulaire – (MEC) en kg et %W</u>	Littérature : Leweling	Donne la masse de l'ensemble des éléments du compartiment extracellulaire (membrane, protéine, eau...)
<u>Quantité de cellules actives – (QCA) en kg et %W</u>	Littérature : Leweling [3] et Kotler [13]	Représente la masse cellulaire contenant des protéines, de l'eau intracellulaire, des minéraux intracellulaires et des polysaccharides. Cette masse cellulaire active est comprise dans les muscles, les os, les viscères, le sang et le cerveau. [4] Deux approches sont utilisées ici. L'approche de Leweling donne la <b>QCAI</b> et se base notamment sur la réactivité des membranes. Celle de Kotler aborde cette masse cellulaire par rapport à son contenu en potassium et nous donne l'indice <b>QCAk</b> . Ainsi, si QCAk est en baisse pour une QCAI stable, on pourra penser qu'il n'y a pas une diminution de la masse métabolique mais un manque de potassium de certaines



	des cellules composant cet ensemble. Si, au contraire, la QCAK est stable alors que la QCAL diminue, on pourra penser que cette diminution est liée à la baisse de l'indice d'activité métabolique.	
<u>Disponibilité de la masse active sans unité</u>	Indice issu des travaux de Barbosa [5,6]	L'indice présente la disponibilité de la masse active. Plus cet indice est haut, moins celle-ci est disponible.
<u>Indices d'activité métabolique sans unité</u>	Equation propre à BioparHom	Permet de connaître l'état de fatigue <b>métabolique</b> d'un sujet.
<u>Quantité totale de protéines : TbProt en kg et en %W</u>	Littérature : Wang [7]	Un bon IAM indique une bonne santé des canaux ioniques soit une bonne capacité du corps à éliminer les déchets, à rétablir la pression osmotique, à gérer des oedèmes, des transferts d'ions et de protéines... Un sujet malade pourra avoir un IAM de 4.5° tandis qu'un sujet sain homme sera de l'ordre de 7.5° et un sportif de haut-niveau de 10°. Cet indice est d'une grande précision et une variation de l'ordre de 0,1 est significative.
<u>Quantité totale de protéines dans la masse active en kg et %W</u>	Littérature : Wang [7]	Permet d'estimer la quantité protéique corporelle et de sa masse active afin de compléter si besoin l'alimentation du sujet

### 3 | Tissus (gestion de la masse grasse, musculaire et osseuse)

<u>Masse Non Grasse MNG en kg et %W</u>		S'utilisent notamment par comparaison sur un suivi ou sur une population spécifique
<u>Masse Grasse MG en kg et %W</u>	Calculs avec nos propres équations de régressions multi variables validées par notre étude clinique. Ces indices sont totalement indépendants entre eux.	
<u>Masse Maigre MM en kg et %W</u>		
<u>Contenu Minéral Osseux CMO en kg et %W</u>		Permet d'estimer la qualité osseuse
<u>Masse Musculaire MMus en Kg et %W</u>	Littérature : travaux de Wang validé par IRM [8]	Masse musculaire

## 4 | Fluides (gestion de l'hydratation, des surcharges ou sous charges hydriques)

<u>Volume d'eau total (Vt) en litres</u>	Equation tirée de nos travaux de recherche qui ne suppose pas que les compartiments intra et extracellulaire sont totalement indépendants mais qu'ils agissent comme des vases communicants [9, 10]	S'utilisent notamment par comparaison sur un suivi ou sur une population spécifique
<u>Volume d'eau extracellulaire (Ve) en litres et %Vt</u>		
<u>Volume d'eau intracellulaire (Vi) en litres et %Vt</u>		
<u>Hydratation de la MNG en %</u>	Résistance extracellulaire et résistance intracellulaire	S'utilisent notamment par comparaison sur un suivi ou sur une population spécifique Détection de problèmes hydriques
<u>Hydratation corporelle en %</u>		
<u>Indice de répartition des fluides sans unité</u>		

## 5 | Electricité (utile en recherche, notamment neuromusculaire, musculosquelettique, hémodialyse, agroalimentaire, sections cancéreuses, greffes...)

L'électronique du Z-Metrix a été développée au sein du service électronique de l'Université de Compiègne. Nous avons pu vérifier la stabilité du signal au cours de divers protocoles dont un effectué sur des cyclistes durant l'effort [12]

<u>Résistance extracellulaire (Re) en ohm</u>	Extrapolation à partir du modèle dérivé de Cole Cole.	résistance du compartiment extracellulaire, extrapolée (résistance nulle) à partir d'un modèle confidentiel développé à l'université de Technologie de Compiègne. L'erreur de reproductibilité des mesures est inférieure à 1%. Vous pouvez monitorer cette donnée. Ceci est utile dans le suivi de l'effet d'un médicament ou dans le cadre d'un effort physique.
<u>Résistance intracellulaire (Ri) en ohm</u>		résistance du compartiment intracellulaire. L'erreur de reproductibilité des mesures est inférieure à 1%.
<u>Résistance totale (Rinf) en ohm</u>		résistance du compartiment totale, extrapolée (résistance infinie) à partir d'un modèle confidentiel développé à l'université de Technologie de Compiègne. L'erreur de reproductibilité des mesures est inférieure à 1%. Vous pouvez monitorer cette donnée. Ceci est utile dans le suivi de l'effet d'un médicament ou dans le cadre d'un effort physique.
<u>Résistance équivalente (Xcp) en ohm</u>		réactance équivalente à une fréquence donnée.

## 6 | Ions (tendances ioniques pour évaluer certaines carences ou excès)

<p><u>Quantité totale de potassium (TBK)</u></p> <p><u>Quantité de sodium échangeable (Nae) en mmol</u></p> <p><u>Quantité de potassium échangeable (Kee) en mmol</u></p> <p><u>Quantité de sodium extracellulaire (ECENa) en mmol/L</u></p> <p><u>Quantité de potassium du compartiment extracellulaire (ECK) en mmol/L</u></p>	<p>Issu des travaux de Kotler [13]</p> <p>Equation anthropométrique de Moore [11]</p> <p>Equation anthropométrique de Moore [11]</p> <p>Equation anthropométrique de Moore [11]</p> <p>Equation tirée des travaux de recherche de BioparHom</p>		
<p><u>Quantité de potassium du compartiment intracellulaire (ICK) en mmol/L</u></p>	<p>Equation tirée des travaux de recherche de BioparHom</p>		
<p><u>Créatininurie en grammes par jour</u></p>	<p>Littérature : Wang</p>	<p>Quantité de créatinine éliminée dans le volume d'urines excrété en 24 heures, indicateur du bon fonctionnement des reins</p>	<p>Les valeurs saines pour une femme sont 0,45 à 0,90 et pour un homme de 0,51 à 1,02</p>
<p><u>Azote corporel totale en Kg</u></p>	<p>Littérature : James (1981)</p>	<p>quantité d'azote total du corps</p>	

## 7 | Références Bibliographiques

- [1] **Paris, Brody**. A biometric study of basal metabolism in Man. Washington DC : Carnegie Institute, 1929, 99
- [2] **Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3ème édition, éditions Tec & Doc**, 2001
- [3] **Heding**. Zusammensetzung des Körpers. Ernährungs-medizin (Basel), 1962, 30
- [4] **Geigley, Metzger, Sibgat, Gray**, 1995
- [5] **Zhang, Vanhanen, Pikaar, Skelton, Lukkari, J. Aho, Malm, Rissanen, Seydick**. Total body protein: a new cellular level mass and distribution prediction model. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78, 2003, 203
- [6] **NCD, Brody, Alpars, C. Feil, D. Vitting, Seydick**. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment. *Nutrition*, 19, 2003, 45
- [7] **Misani, Bybita, Riza, Gajjar, Pikaar**. Adjusting body cell mass for size in women of differing nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 2001, 620
- [8] **Zhang**. Body cell mass: model development and validation at the cellular level of body composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286, E2312, 2004
- [9] **Zhang, Shi, Vanhanen, Rissanen, Seydick**. Whole-body skeletal muscle mass: development and validation of total-body potassium prediction models. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77, 2003, 203
- [10] **Misani, Mead, Vanhanen, Pikaar**. Total body water measurements by a modification of the bioimpedance spectroscopy method. *Medical Biological Engineering and Computing* 41, 2003, 206
- [11] **Qader, Azam, J. Vanhanen, Misani**. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 82, 2005, 197
- [12] **Vanhanen**. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1071, 1993
- [13] **Vanhanen, Geigley, F. Hat**. Monitoring of bioimpedance data during exercise in cyclists, *Proceedings of 7th international conference of sports engineering, ISEA*, 2003
- [14] **Pikaar, Seydick, Vanhanen, Rissanen**. Prediction of body cell mass, fat-free mass and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 64, 1996, 196
- [15] **Vanhanen, Oja, Misani**. Assessment of body composition in adolescent subjects with anorexia nervosa by bioimpedance. *Med Eng Phys*, vol. 8; 17997120, 2007.
- [16] **Vanhanen**. Etude de la composition corporelle chez des adultes et des enfants sains et pathologiques. Thèse de doctorat en génie biomédical, 2007

## ANNEXE 5

### NOTE D'INFORMATION AU PATIENT Document constitué en application du Code de Sante Publique

**Investigateur coordonnateur**  
**Dr. Emmanuel CAUCHY**  
**Institut de Formation et de Recherche en Médecine de Montagne (IFREMMONT)**  
**Hôpital de Chamonix – 509, route des pèlerins - 74400 Chamonix cedex – Email :**  
**cauchy@ifremmont.com. Tel. : +33 826 14 8000**

### Projet RESAMONT 2 \_ Programme Franco Italien INTERREG VI

#### Titre identifiant la recherche :

**Evaluation de la vasoréactivité cérébrale et détection du micro-embolisme gazeux en hypoxie hypobarique aiguë au cours d'une ascension rapide en haute altitude.**

#### Protocole CERVO2

Le Dr. Emmanuel CAUCHY m'a proposé de participer a une recherche organisée dans le cadre du Programme de Recherche RESAMONT 2, action 3, portant sur une étude physiopathologique et comportant une série d'évaluations neurologiques et cardiaques avec mesure de l'œdème périphérique et analyse du sommeil, en plaine (Chamonix) et en altitude (Aiguille du Midi, Massif du Mont-Blanc, 3842m). Il m'a précisé que j'ai le droit de refuser de participer a cette recherche ou de retirer mon consentement, a tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait (article L1122-1 du code de la sante publique). Les données recueillies précédemment a cet arrêt seront utilisées sauf si je ne le souhaite pas. Je suis donc libre d'accepter ou de refuser. Cela ne changera pas ma prise en charge habituelle. J'ai bien reçu et j'ai bien compris les informations suivantes.  
Aucun frais ne sera facturé du fait de la participation à cette étude.

#### BUT DE L'ETUDE

Il s'agit d'évaluer l'effet de l'hypoxie d'altitude sur la fonction cérébrale au repos et à l'effort, ainsi que d'évaluer les modifications cardiaques et l'œdème périphérique en altitude. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'oxygénation et la perfusion cérébrales, au repos et a l'effort, dans les 18 heures qui suivent une ascension rapide.

#### METHODOLOGIE

Au cours d'une visite préalable dite de sélection, une vérification des critères d'inclusion ainsi qu'un examen clinique seront réalisés. Un questionnaire détaillé sera posé en particulier quant à votre expérience de l'altitude et votre niveau d'activité physique.

L'investigateur vous remettra cette lettre d'information accompagnée du formulaire de consentement.

Si vous acceptez de participer, vous serez évalué une fois en plaine (ENSA-CHAMONIX) et pendant 28 heures de présence en altitude au sommet de l'Aiguille du Midi (Compagnie du Mont-Blanc). Cet observatoire de recherche est situé a 3840 m d'altitude dans le massif du Mont Blanc, auquel vous accéderez par téléphérique depuis Chamonix. Lors des visites en plaine, après un examen médical, vous



bénéficierez d'une évaluation de votre perfusion cérébrale par un examen doppler (examen non invasif et indolore), d'une évaluation de votre cœur (échocardiographie). Un cathéter veineux sera placé au niveau du bras pendant la durée de cette mesure uniquement pour la mesure en plaine. Lors du séjour en altitude, vous réaliserez ces tests de façon identique une fois juste après votre arrivée au sommet de l'Aiguille du Midi et une autre fois au réveil le lendemain matin. Il n'y aura pas de pose de cathéter veineux en altitude.

## **DEROULEMENT DE L'ETUDE**

Suite au premier contact, un rendez-vous vous sera proposé pour une consultation à l'hôpital Chamonix à l'IFREMMONT. Un bilan médical préalable de l'étude sera réalisé. Il sera composé uniquement d'un interrogatoire, d'un examen clinique, d'un électrocardiogramme et d'un test de doppler transcrânien pour vérifier qu'il existe bien chez vous une fenêtre osseuse temporale pour que l'étude soit possible.

Ce n'est qu'après cette première rencontre que vous pourrez être sélectionné et donner votre consentement pour participer à l'étude.

Sur un plan pratique :

### *A l'ENSA*

Une fois sélectionné, il vous sera proposé une date pour votre participation au protocole qui se déroulera sur 28 heures une seule fois

Le déroulement débutera par une première évaluation dans les locaux médicaux de l'ENSA à Chamonix dès le début de la journée.

Un questionnaire de base vous sera proposé pour évaluer vos symptômes de mal aigu des montagnes (score de Lake Louise). Un cathéter veineux sera posé sur votre bras. Ensuite une évaluation de vos paramètres cardiaques sera réalisée par un cardiologue par échocardiographie. Durant cette évaluation qui durera une heure, une injection de vingt millilitres de sérum physiologique sous forme d'émulsion sera administrée à trois reprises pour détecter une éventuelle perméabilité des cloisons qui séparent les ventricules et les oreillettes de votre cœur (« foramen ovale permanent ») qui est retrouvé de façon asymptomatique chez plus de 25% de la population. Ce test est pratiqué régulièrement par les cardiologues et sans danger. Dans un deuxième temps vous ferez l'objet d'une évaluation de votre perfusion cérébrale par doppler transcrânien. Cet examen totalement indolore, consiste à appliquer sur la tempe une sonde qui mesure à distance les flux sanguins dans l'une des principales artères qui irriguent le cerveau. En plus, une pose de capteurs (patchs cutanée) sur la peau pendant quelques minutes permettra de mesurer en même temps l'hydratation de votre corps par bioimpédance. L'examen par écho-doppler des vaisseaux du cou avec mesure des débits sanguins cérébraux sera également réalisé de manière non invasive et indolore ainsi que la mesure de l'artère humérale après pose d'un garrot pendant 5 minutes.

Les cathéters veineux seront ôtés à la fin de la matinée

### *Montée à l'Aiguille du Midi*

La montée à l'aiguille du midi se fera en téléphérique en début d'après midi.

Le même protocole sera reproduit dans les quatre heures qui suivront l'arrivée en altitude à l'exception de la pose du cathéter et de l'épreuve de contraste. Un monitoring de la fréquence cardiaque, de la SpO2 et de la tension artérielle sera maintenu pendant toute la durée du protocole.

Pendant la nuit, les volontaires dormiront dans un dortoir équipé. Un investigateur médecin, restera avec eux jusqu'à la fin du protocole

Le protocole sera renouvelé une troisième fois au réveil avant la redescente dans la vallée

## **BENEFICES**

Aucun bénéfice individuel direct n'est attendu. Les tests réalisés vous permettront cependant d'avoir plusieurs indices relatifs à votre tolérance à l'altitude.

## **DUREE DE L'ETUDE**

Vous serez inclus dans l'étude pour une durée de 24 heures mais si exceptionnellement, certains examens doivent être corrigés ou renouvelés, il peut vous être demandé de revenir refaire le test.

Vous êtes libre de participer à une autre étude clinique durant votre inclusion dans le présent projet dans la mesure où celle-ci n'interfère pas avec cette recherche. Vous êtes également libre de participer à une autre recherche après la fin de votre participation à cette étude.

## **CONTRAINTES ET RISQUES**

Les contraintes sont celles liées au fait de se rendre une fois à Chamonix pour la consultation pour réaliser les différents tests de sélection et en plaine et d'être pendant moins de 24 heures à l'Aiguille du Midi. Les bénéfices individuels pour le sujet sont inexistant de façon directe. Le bénéfice pour la collectivité est la connaissance des mécanismes d'adaptations physiologiques cérébrales en situation d'hypoxie. De meilleurs éléments de l'encadrement de la pratique de la haute montagne pourront en découler, ainsi qu'un approfondissement des connaissances de ce champ scientifique.

Les risques sont ceux associés à une exposition en altitude (essentiellement liés à l'hypoxie, les risques inhérents à la pratique de la montagne étant quasi annulés par le fait de réaliser l'ascension en téléphérique dans un lieu fréquenté par plusieurs milliers de touristes chaque année). Ces risques sont ceux d'une intolérance hémodynamique qui seront prévenus par le strict respect des critères de non inclusion, le dépistage préalable des intolérances et anomalies cardio-vasculaires au cours de la visite d'inclusion, le monitoring de la fréquence cardiaque, de la SpO2 et de la tension artérielle au cours de l'exposition en hypoxie, la disponibilité sur place des moyens de prise en charge d'urgence et du personnel compétent (médecin urgentiste de montagne), et toute procédure adaptée pour les secours en montagne de Chamonix prévenus de la tenue de ce protocole de recherche et que les investigateurs ont la possibilité de contacter à tout moment depuis l'aiguille du Midi.

Les effets secondaires prévisibles sont :

- des symptômes caractéristiques du mal aigu des montagnes lors de la présence en altitude, à savoir maux de tête, parfois des nausées ou des vomissements, la présence et l'évolution de ces symptômes étant surveillées en continue pendant l'exposition en altitude ainsi que lors du retour en plaine.

## **PROTECTION DES PERSONNES**

Le protocole a été examiné et approuvé par le Comité d'éthique du Val d'Aoste du Centre Hospitalier AOSTE

Le promoteur (Ifremmont) de l'étude a pris une assurance par le biais du RESAMONT pour couvrir investigateurs et volontaires.

Vous avez le droit de refuser de participer à cette recherche et vous pouvez retirer votre consentement à tout moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait (Art.1121-1 du Code de la Santé Publique). Votre accord ou votre refus de participer à cette étude n'affecteront en aucun cas votre suivi et vous bénéficierez de la prise en charge hospitalière habituelle si nécessaire.

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

Vous aurez accès aux données vous concernant au cours et à l'issue de cette étude en demandant au Dr Cauchy à l'IFREMMONT (Hôpital de Chamonix). Une information sur les résultats globaux de l'étude vous

sera également communiquée à l'issue de l'étude, soit par l'intermédiaire d'un fascicule-résumé envoyé par courrier, soit lors d'un entretien en consultation, selon vos préférences et disponibilités.

## **CONFIDENTIALITE**

Compte tenu des nécessités de la recherche et de son analyse ultérieure, les données recueillies feront l'objet d'un traitement informatisé par l'IFREMMONT ou pour son compte, dans un but scientifique. La confidentialité sera garantie par le fait que seul un numéro d'anonymat figurera dans les analyses et documents informatisés et qu'aucune donnée nominative n'apparaîtra. Le fichier informatisé utilisé pour la saisie et le traitement des données fera l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés. Conformément à la loi informatique et liberté, vous disposerez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données vous concernant. Vous pourrez exercer votre droit de consultation, de modification ou d'opposition des données vous concernant auprès de l'investigateur ayant procédé à votre inclusion. Le Dr Cauchy à IFREMMONT est la personne auprès de qui vous pourrez exercer votre droit de consultation, de modification ou d'opposition des données vous concernant. Vous pouvez également avoir directement accès aux données. De plus, vous serez inscrit sur le fichier national des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé de l'exactitude des données vous concernant présentes dans le fichier et de leur destruction au terme du délai d'un an prévu.

Pour tout renseignement, vous pouvez contacter : Dr Cauchy, [cauchy@ifremmont.com](mailto:cauchy@ifremmont.com), Tel 06 080 080 73

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Investigateur coordonnateur

Dr. Emmanuel CAUCHY

Institut de Formation et de Recherche en Médecine de Montagne (IFREMMONT)

Hôpital de Chamonix - 509, route des pèlerins - 74400 Chamonix cedex

Email : [cauchy@ifremmont.com](mailto:cauchy@ifremmont.com). Tel. : +33 826 14 8000

Titre identifiant la recherche :

**Evaluation de la vasoréactivité cérébrale et détection du micro-embolisme gazeux en hypoxie hypobarique aiguë au cours d'une ascension rapide en haute altitude.**

### CERVO2

NOM : .....

Prénom : .....

Je reconnais avoir pris connaissance de la façon dont se déroule l'étude.

L'intérêt, la durée et les modalités de cette étude m'ont été présentés par le docteur ..... qui m'a remis une note d'information.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser ; cela ne changera pas le traitement ou les soins qui me seront éventuellement appliqués.

Il m'a précisé que je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans encourir de responsabilités ou de préjudice de ce fait.

### J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER A CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice de ce fait. J'en informerai alors le Dr Cauchy.

Les données qui me concernent resteront strictement anonymes et confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes soumises au secret professionnel qui collaborent à cette recherche et désignées par l'organisateur.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès des médecins investigateurs.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après l'anonymat, par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que mon droit d'accès prévu par la loi informatique et liberté s'exerce à tout moment.

J'ai reçu une fiche d'information détaillée.

J'ai bénéficié d'un délai de réflexion suffisant et j'ai obtenu de l'investigateur toutes les réponses à mes questions.

J'ai reçu copie du présent document, j'ai été informé(e) qu'une copie sera également conservée par les organisateurs dans des conditions garantissant la confidentialité, et y consens. Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au

Dr Cauchy

J'atteste bénéficier d'une affiliation à un régime de sécurité sociale.

Signature du Médecin:

A..... le.....

Signature du sujet:

A..... le.....

## ANNEXE 6

### RESAMONT-2 : budget du partenaire Ifremont

	Total	Equipement	Chargés	Frais de déplacement	Frais de séjour	Frais de matériel	Nécessaire	Autres	Autres	an1	an2
<b>Action 1 : Pilotage transfrontalier du projet</b>											
1 Coopération 2 ans (40000€)	400						400			200	200
2 Coopération 2 ans (60000€)	600						600				600
3 Résultat de coopération (6 ans (50000€))	2000					2000				1000	1000
4 Actions de pilotage (1 an (70000€))	700			700						350	350
<b>Action 2 : Observatoire accidentologie</b>											
5 Réseau FFR (2 ans (50000€) - directif	5000					5000				2500	2500
6 Observatoire (2 ans (20000€) - directif	2000					2000				1000	1000
<b>Action 3 : Recherche-Etude</b>											
7 Mission scientifique (2 ans (30000€))	3000			3000						1500	1500
8 Investigation scientifique (3 ans (20000€))	2000				2000					1000	1000
9 Mission scientifique de terrain (3 ans (50000€))	15000				15000					7500	7500
10 Réseau de points de contact (2 ans (30000€))	3000					3000				1500	1500
11 Réseau de points de contact (2 ans (30000€))	3000					3000				1500	1500
12 Mission scientifique directe	240	240								240	
13 Mission scientifique directe	3000	3000								3000	
14 Mission scientifique directe	190	190								190	
15 Actions de terrain (2 ans (20000€))	2000							2000		1000	1000
<b>Action 4 : Formation</b>											
<b>Action 5 : Conférence grand Public 2013 (2 jours)</b>											
16 Coopération 2 ans (20000€)	2000			2000							2000
17 Réseau de points de contact (2 ans (30000€))	3000					3000				1500	1500
18 Réseau de points de contact	1000			1000							1000
19 Coopération 2 ans (10000€) - directif	1000			1000							1000
20 Réseau de points de contact	120		120							60	60
21 Mission scientifique (2 ans (20000€))	2000			2000						1000	1000
<b>Total</b>	<b>26400€</b>	<b>3300</b>	<b>120</b>	<b>1000</b>	<b>5200</b>	<b>5000</b>	<b>7800</b>	<b>2400</b>	<b>12200</b>	<b>6200</b>	<b>6200</b>

\* Indicateur de suivi de la coopération

2640

2640

12% 19% 0% 47% 23% 19% 30% 29%

<b>Budget total</b>	<b>26400€</b>	
pat FFR	10000€	38%
pat FFR (directif)	2000€	8%
pat FFR (indirectif)	8000€	30%
CF	3000	11%
CMR	3000	11%

31/20

## ANNEXE 7



**Arrêté n° 2013/ 814**  
**En date du mardi 9 avril 2013**

**Portant autorisation de lieu de recherches biomédicales**

**Le Directeur général**  
**de l'Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes**

**VU** le code de la santé publique et notamment ses articles L.1121-1, L.1121-13, R.1121-13 et R.1121-14 ;

**VU** le décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1<sup>er</sup> du titre II du livre 1<sup>er</sup> de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) ;

**VU** l'arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R.1121-11 devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de recherches biomédicales prévues à l'article L.1121-13 du code de la santé publique ;

**VU** l'arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L.1121-13 du code de la santé publique ;

**VU** la décision n° 2012-5391 du 21 décembre 2012, portant délégation de signature du directeur général de l'Agence régionale de santé Rhône-Alpes ;

**VU** la demande du promoteur adressée au Directeur général de l'Agence régionale de santé Rhône-Alpes le **14/06/2012**;

**VU** le rapport d'enquête des inspecteurs de l'Agence régionale de santé Rhône-Alpes en date du 12/02/2013 à l'issue de leur visite du : 09/01/2013

### **ARRÊTE**

**ARTICLE 1<sup>er</sup>** – L'autorisation mentionnée à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique - autorisation de lieu de recherches biomédicales, est **accordée** au promoteur :

**IFREMMONT**

Adresse : 509 route des pèlerins 74400 CHAMONIX pour le lieu de recherches biomédicales :

IFREMMONT

sur deux sites

Adresse :

ENSA Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme 35 Route du Bouchet BP 24 74401 Chamonix,  
Aiguille du MIDI, Compagnie du Mont Blanc, 35 place de la mer de Glace 74400 Chamonix

**Concernant : des études physiologiques portant sur l'adaptation de l'organisme à l'altitude.**

Dont le coordonnateur des investigateurs est le Docteur Cauchy Emmanuel, Directeur de l'IFREMMONT

**ARTICLE 2** - Cette autorisation est délivrée pour une durée de **cinq ans** à compter de la date de notification pour les lieux de recherches biomédicales décrites par le promoteur dans sa demande.

**ARTICLE 3** - Cette autorisation devient caduque dans la mesure où les recherches biomédicales envisagées ne sont pas entreprises dans l'année suivant sa délivrance.

**ARTICLE 4** – Le directeur général de l'Agence Régionale de Santé Rhône Alpes et la directrice de l'efficience de l'offre de soins sont chargés de l'exécution du présent arrêté, qui fera l'objet d'une notification individuelle au promoteur et sera publié au recueil des actes administratifs de préfecture de la région Rhône Alpes.

Le directeur général,

La Directrice Adjointe de l'Efficience de l'Offre de Soins



Marie-Christine ALAMO-BOCCC

ANNEXE 8



12 131 I (mod 04 237)

**DECLARATION OF CONFORMITY / DECLARATION DE CONFORMITE**  
**Directive 93/42/EEC / Directive 93/42/CEE**

**Manufacturer's Name:** Atys  
*Nom du fabricant :*

**Manufacturer address:** 17 Parc d'Arbora  
*Adresse du fabricant :* 69510 SOUCIEU EN JARREST, FRANCE

**Product name:** WAKI®  
*Nom du produit :*

**Model names:** WAKI® S, WAKI® TCD, WAKI® 1TC, WAKI® 2TC, WAKI® TO  
*Nom des modèles :*

**Product category:** Electromedical devices detailed in addendum  
*Catégorie du produit :* Dispositifs électromédicaux détaillés dans l'addendum

**Classification (per Annex II):** Class IIa  
*Classification (Annexe II) :*

**Conformity Route:** Annex II section 3  
*Annexe :* Annexe II point 3

**We herewith declare that the above mentioned product meets the provisions of the Council Directive 93/42/EEC for the Medical devices. All supporting documentation is retained under the premises of Atys, 69510 Soucieu en Jarrest, FRANCE.**

*Nous certifions que le produit mentionné ci-dessus est conforme aux exigences de l'annexe II point 3 de la Directive 93/42/CEE pour les dispositifs médicaux. Atys tient un dossier technique à la disposition des Autorités compétentes.*

**Notified Body:** LNE  
*Organisme notifié :* 1, rue Gaston Boissier  
75724 PARIS cedex 15, FRANCE  
ID#0459

**EC certificate:** 7761 rev 3  
*Certificat CE :*

**Date:**

11/10/2014

**Signature:**

**Christine Turlat**  
Quality Manager / Responsable qualité

**ATYS**  
SARL au capital de 42 685,72 €  
17, parc d'Arbora  
69510 SOUCIEU EN JARREST - FRANCE  
Tél. 04 78 05 69 69 - Fax 04 78 05 69 60  
e-mail : atys@atysmedical.com  
Siret 379 125 354 00033



**ADDENDUM OF THE DECLARATION OF CONFORMITY N° 12 131 I**  
**ADDENDUM A LA DECLARATION DE CONFORMITE N° 12 131 I****Product category:**

- **Doppler non imaging ultrasound systems for blood flow measurement, probes and probes holder associated**
- **Ultrasonic cardiac output units**
- **Esophageal intracorporal ultrasound transducers**

*Catégorie du produit*

- *Systèmes Doppler à ultrasons sans imagerie pour la mesure des flux sanguins, sondes associées et systèmes de maintien associés*
- *Unités de débit cardiaque à ultrasons*
- *Sondes à ultrasons oesophagienne*

## ANNEXE 9

### FICHE RECAPITULATIVE POUR LE DOPPLER TRANSCRANIEN ATYS WAKI

1. F5 enregistrer le sujet
2. F3 test physio
3. Choisir "1 cervo2 normal CO2"
4. Appuyer "pédale" pour démarrer le test
5. Trouver le signal
6. Appuyer "pédale" avant de commencer la mesure en respiration normale
7. Faire sa mesure en respiration normale
8. Appuyer "pédale" à la fin de cette mesure
9. Appuyer "pédale" avant de commencer la mesure en breath holding
10. Faire sa mesure en breath holding
11. Appuyer "pédale" à la fin de cette mesure
12. Appuyer "pédale" encore une fois pour finir le test
13. Cliquer sur sauver
14. Quitter "ESC"
15. Choisir "2 cervo2 hyperventilation - carbogène"
16. Appuyer "pédale" pour démarrer le test
17. Trouver le signal
18. Appuyer "pédale" avant de commencer la mesure en hyperventilation
19. Faire sa mesure en respiration hyperventilation
20. Appuyer "pédale" à la fin de cette mesure
21. Appuyer "pédale" avant de commencer la mesure avec carbogène
22. Faire sa mesure avec carbogène
23. Appuyer "pédale" à la fin de cette mesure
24. Appuyer "pédale" encore une fois pour finir le test
25. Cliquer sur sauver
26. Quitter "ESC"

Pour analyser

Ficher F6

Choisir le test a analyser

Se déplacer avec les flèche dans preview

Pour aller entre les flèche noires faire F6

Sauver les images voulues

Exporter vers clé USB au format jpeg

ANNEXE 10



**ATTESTATION/ CERTIFICATE N° 7761 rev.3**

**Délivrée à Paris le 12 Septembre 2011**

*Issued in Paris on September 12th, 2011*

**ATTESTATION CE / EC CERTIFICATE**

**Approbation du Système Complet d'Assurance Qualité / Approval of full Quality Assurance System**

**ANNEXE II point 3 Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux**

*ANNEX II section 3 DIRECTIVE 93/42/EEC concerning medical devices*

**Fabricant (nom et adresse) / Manufacturer (name and address)**

**ATYS**

**17 parc d'Arbora,**

**69510 SOUCIEU EN JARREST FRANCE**

**Catégorie du(des) dispositif(s) / Device(s) category**

**Dispositifs électromédicaux détaillés dans l'addendum.**

*Electromedical devices detailed in addendum.*

**Le LNE/G-MED atteste qu'à l'examen des résultats figurant dans le rapport référencé L050983-R, le système d'assurance qualité - pour la conception, la production et le contrôle final - des dispositifs médicaux énumérés ci-dessus est conforme aux exigences de l'annexe II point 3 de la Directive 93/42/CEE.**

*LNE/G-MED certifies that, on the basis of the results contained in the file referenced L050983-R, the quality system - for design, manufacturing, and final inspection - of medical devices listed here above complies with the requirements of the Directive 93/42/EEC, annex II section 3*

**Début de validité / Effective date : September 5th, 2011 (included)**

**Valable jusqu'au / Expiry date : September 4th, 2014 (included)**



VO 04-07-2007

LNE - 7761 rev. 3  
Renouvelle le certificat 7761-2

  
**For the General Director  
Laurence DAGALLIER  
Deputy Director**

**Laboratoire national de métrologie et d'essais** • Établissement public à caractère industriel et commercial  
LNE/G-MED • Organisme notifié n° 0459  
1, rue Gaston Boissier - 75724 Paris Cedex 15 • Tél. : 01 40 43 37 00 • Fax : 01 40 43 37 37 • www.lne.fr • www.gmed.fr

**Fabricant (nom et adresse) / Manufacturer (name and address)**

**ATYS**  
**17 parc d'Arbora,**  
**69510 SOUCIEU EN JARREST FRANCE**

**Catégorie des dispositifs :**

- **Pléthysmographes photo électriques ou pneumatiques pour les jambes, les bras et les doigts,**
- **Sphygmomanomètres électroniques,**
- **Manchettes pour la pression artérielle,**
- **Systèmes d'imagerie à ultrasons et sondes associées,**
- **Systèmes Doppler à ultrasons sans imagerie pour la mesure des flux sanguins, sondes associées et systèmes de maintien associés,**
- **Unités de débit cardiaque à ultrasons,**
- **Sondes à ultrasons œsophagiennes.**


*Devices category :*

- *Photoelectric or pneumatic plethysmographs for limbs, arms and fingers,*
- *Electronic sphygmomanometers,*
- *Cuff for blood pressure,*
- *Imaging ultrasound systems for general purpose and associated probes,*
- *Doppler non imaging ultrasound systems for blood-flow measurement, probes and probes holder associated,*
- *Ultrasonic cardiac output units,*
- *Esophageal intracorporeal ultrasound transducers.*



ADD

**Laboratoire national de métrologie et d'essais** • Établissement public à caractère industriel et commercial  
LNE/G-MED • Organisme notifié n° 0459  
1, rue Gaston Boissier - 75724 Paris Cedex 15 • Tél. : 01 40 43 37 00 • Fax : 01 40 43 37 37 • www.lne.fr • www.gmed.fr



**For the General Director**  
**Laurence DAGALLIER**  
**Deputy Director**

720 DM 0701-31 rev.21 du 25 11 2010

## ANNEXE 11

### FICHE RECAPITULATIVE POUR LE HOLTER DOPPLER TRANSCRANIEN

1. Préparer la carte SD dans l'ordinateur
  - a. Ouvrir le Fichier holter TDC sur le bureau
  - b. Lancer le Programme sd card " sd manager"
  - c. Inscire le nom du sujet
  - d. Cliquer init TCDx
  - e. Répondre oui à la fenêtre
  - f. Cliquer ok
2. Retirer la carte sd
3. Choisir la taille de lunettes
4. Fixer le Doppler sur les lunettes le plus en arrière possible (puis selon repérage antérieur) ne pas oublier le gel
5. mettre la carte sd dans l'appareil
6. brancher l'appareil au système lunette et à l'ordinateur (important prendre le port USB en bas à gauche)
7. Allumer le boîtier
8. fichier holter démarrer le programme TCDX raccourci
9. Régler la puissance power à 50 mini
10. régler la profondeur 52
11. régler le volume SV sup à 8
12. rechercher le signal en cliquant sur search
13. repositionner la sonde si échec et recommencer
14. cliquer sur "record"
15. Débrancher le câble de l'ordinateur
16. laisser le temps
17. quand fini éteindre le boîtier (appui long 5 sec), récupérer carte sd
18. mettre la carte dans l'ordinateur
19. fermer la première fenêtre
20. fichier holter programme sd manager
21. cliquer copy to hard disk
22. sauver les fichiers
23. fichier holter tcd emb
24. ouvrir le fichier du sujet
25. screening et résultats

## ANNEXE 12

### Critère MAM+ pour des scores de Lake Louise supérieur ou égal à 5

Maux de tête	Pas de maux de tête	0	
	Maux de tête légers	1	
	Maux de tête modérés	2	
	Maux de tête sévère	3	
Total		/ 3	
Troubles gastro intestinaux	Pas de trouble digestif	0	
	Perte d'appétit	1	
	Nausées vomissement légers	2	
	Sévère vomissement et douleur abdominales	3	
Total		/ 3	
Fatigue Fatigabilité	Pas de fatigue	0	
	Légère	1	
	Modérée	2	
	Sévère	3	
Total		/ 3	
Vertige Ataxie	Pas de vertige	0	
	Leger vertige	1	
	Trouble de l'équilibre	2	
	Ataxie sévère invalidante	3	
Total		/ 3	
Troubles du sommeil	Pas de modification	0	
	Ne dort pas comme d'habitude	1	
	Trouble du réveil fréquence	2	
	Trouble du sommeil important et invalidant	3	
Total		/ 3	
Total MAM			/ 15

Score total de MAM de 3 à 5 / 15 : MAM modéré

Score total supérieur ou égal à 6 / 15 : MAM sévère

## ANNEXE 13

Date			
Numéro inclusion			
Nom			
Prénom			
Statut	Inclus	Exclu	Attente
Groupe	MAM+ si MAM+ score de lake louise sur souvenir	Temoin	Exposé
Sexe	F		M
Age			
Taille			
Poids			
IMC			
Tabac	Oui		non
Interrogatoire	<p><b>Contre-indications absolues</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Maladie cardiaque sévère (angine de poitrine mal équilibrée, hypertension artérielle sévère, trouble du rythme grave, insuffisance cardiaque acquise ou congénitale).</li> <li>2. Maladie cardiaque cyanogène.</li> <li>3. Asthme et bronchite chronique modérés, emphysème modéré.</li> <li>4. Antécédent d'accident vasculaire cérébral.</li> <li>5. Antécédent psychiatrique majeur.</li> <li>6. Insuffisance respiratoire chronique.</li> <li>7. Artériopathie des membres inférieurs.</li> <li>8. Drépanocytose homozygote et anémie sévère.</li> <li>9. Insuffisance rénale.</li> <li>10. Trouble de la coagulation sanguine.</li> <li>11. Antécédents d'œdème pulmonaire ou d'œdème cérébral de haute altitude répétés.</li> </ol>		

	<b>Contre-indications relatives</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cardiaque modérée et contrôlée.</li> <li>• Hypertension artérielle contrôlée.</li> <li>• Problème psychiatrique mineur.</li> <li>• Asthme d'effort et au froid.</li> <li>• Bronchite chronique et emphysème modéré.</li> <li>• Diabète.</li> <li>• Epilepsie.</li> <li>• Migraine.</li> <li>• Drépanocytose hétérozygote, thalassémie et anémie modérée.</li> <li>• Diabète, obésité.</li> <li>• Insuffisance hépatique.</li> <li>• Coliques néphrétiques.</li> <li>• Scoliose grave.</li> <li>• Apnée du sommeil.</li> <li>• Grossesse (surtout du troisième trimestre).</li> <li>• Nourrisson de moins de 12 mois.</li> <li>• Antécédent de phlébite spontanée.</li> <li>• Prise de contraceptifs fortement dosés.</li> </ul> <p>Antécédent d'œdème pulmonaire et d'œdème cérébral de haute altitude.</p>	
Traitements		
ATCD		
Expérience en altitude		
Fenêtre temporelle	Oui	non
Réseau veineux	Bon	0
Présentation consentement	Oui	non
Signature consentement	Oui	non
Examen		



TA	Droite	gauche
Sat		
ECG	Fait	Non fait
Profil general	acceptable	Non compatible

Pour notre étude nous définissons critère MAM+ pour des scores de Lake Louise supérieur ou égale à 6 (MAM sévère) selon un barème de codification standardisé par l'ISMM (International Society of Mountain Medicine) (Voir annexe)

Maux de tête	Pas de maux de tête	0	
	Maux de tête légers	1	
	Maux de tête modérés	2	
	Maux de tête sévère	3	
Total		/ 3	
Troubles gastro intestinaux	Pas de trouble digestif	0	
	Perte d'appétit	1	
	Nausées vomissement légers	2	
	Sévère vomissement et douleur abdominales	3	
Total		/ 3	
Fatigue Fatigabilité	Pas de fatigue	0	
	Légère	1	
	Modérée	2	
	Sévère	3	
Total		/ 3	
Vertige Ataxie	Pas de vertige	0	
	Leger vertige	1	
	Trouble de l'équilibre	2	
	Ataxie sévère invalidante	3	
Total		/ 3	
Troubles du sommeil	Pas de modification	0	
	Ne dort pas comme d'habitude	1	
	Trouble du réveil fréquence	2	
	Trouble du sommeil important et invalidant	3	
Total		/ 3	
Total MAM			/ 15

Score total de MAM de 3 à 5 / 15 : MAM modéré

Score total supérieur ou égal à 6 / 15 : MAM sévère

ANNEXE 14

PIÈCE N° 1

**ATTESTATION d'engagement des secours pour  
intervenir sur lieux de recherche**

Dans le cadre de la demande d'autorisation de lieux de recherches biomédicales déposée par le Dr Emmanuel CAUCHY pour le local ENSA situé 35 route du Bouchet BP 24 74401 CHAMONIX et le local situé à l'Aiguille du Midi, Compagnie du Mont Blanc, 35 place de la mer de Glace 74 400 CHAMONIX

et dans le cadre de la convention de collaboration signée entre l'IFREMMONT/ la Compagnie du Mont Blanc et l'IFREMMONT/ l'ENSM.

Je soussigné Dr Christian Minguet, responsable médical du pôle SMUR et Urgences, confirme mon accord pour, qu'en cas d'urgence, il puisse être fait appel à nos services.

Je soussigné, Jean-Baptiste Estachy, commandant du Peloton de gendarmerie de Haute Montagne de Chamonix, confirme notre accord pour qu'en cas d'urgence il puisse être fait appel à nous.

Le Dr Emmanuel CAUCHY, responsable du lieu de recherche, s'engage de son côté à nous communiquer le protocole de recherche et le calendrier de celui-ci avant toute mise en route.

Chamonix le

Dr. *MINGUET Christian*

Responsable médical

Pôle Urgences SMUR  
Hôpitaux des Pays du Mont  
Blanc

HOPITAUX DU PAYS DU MONT-BLANC  
74400 SALINS  
N° PINESS  
Dr C. MINGUET - 04 79 26 79 110

Chamonix le *01/10/2012*

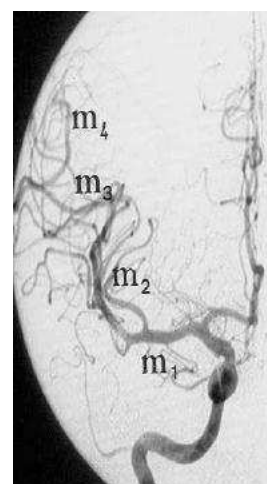
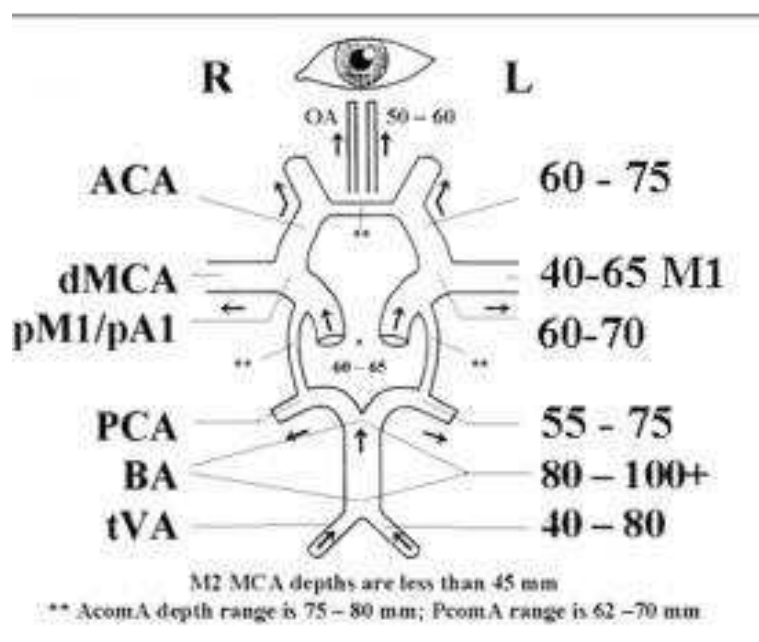
Cdt....

**Chef d'Escadron ESTACHY**  
Commandant le PGHM  
de la Haute-Savoie à CHAMONIX

PGHM de  
Chamonix



27/02/2013

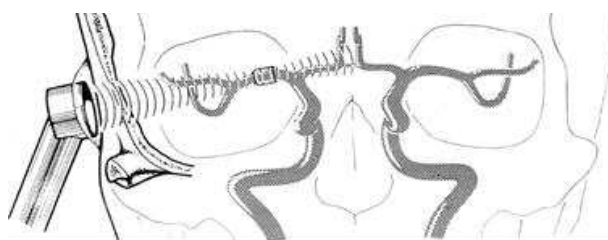
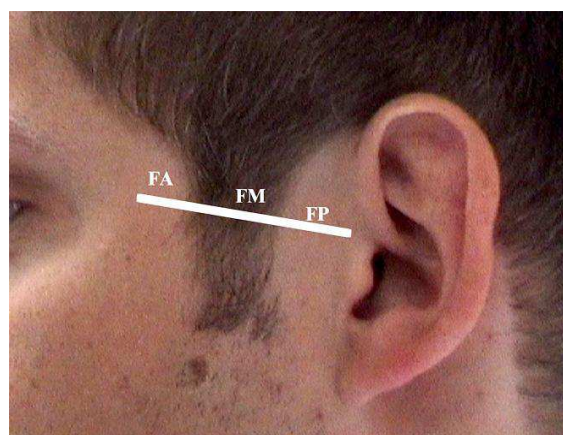


### Examen de l'artère cérébrale moyenne, ACM (sylvienne) par voie temporale.

Segment M1: entre 40 et 65 mm

Segment M2: < 45 mm

Le premier temps de l'examen consiste à repérer de la pointe de l'index les dépressions de la fenêtre temporelle sus-zygomatique (FA: fenêtre antérieure, FM: fenêtre moyenne, FP: fenêtre postérieure). L'orifice le plus facile est assez souvent le plus proche de l'oreille, parfois il faut parcourir tout l'espace compris entre l'oreille et l'orbite pour trouver une fenêtre. Dans 10% des cas on ne trouve pas de fenêtre, surtout chez le sujet âgé et chez le sujet noir. Les défauts de fenêtre sont souvent, mais pas toujours, symétriques. Si l'on trouve plusieurs fenêtres, il est préférable d'utiliser la plus antérieure.



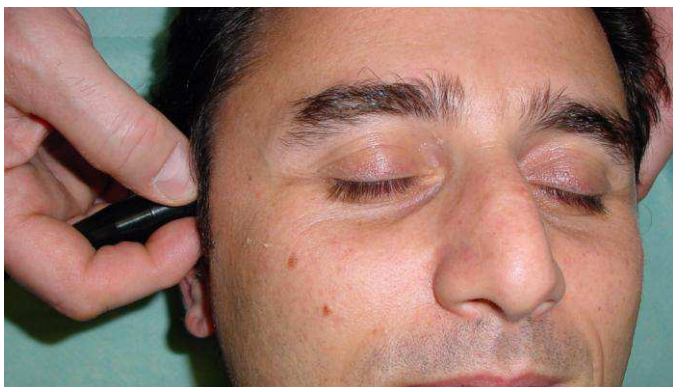
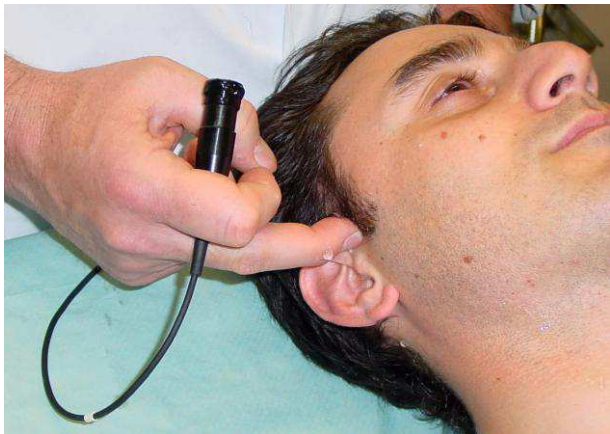
Pour identifier la cérébrale moyenne il est conseillé de commencer l'examen à une profondeur de 45-50 mm après avoir placé la sonde assez perpendiculairement à l'écaille temporale.

La tenue de la sonde a une grande importance, la position doit être naturelle et l'assise stable de manière à pouvoir jouer de variations fines d'inclinaison et tenir la position quelques minutes.



Le flux de la cérébrale moyenne est **antérograde**

(Le flux de la cérébrale antérieure fuit la sonde, la cérébrale postérieure est plus profonde, 55-60 mm, et s'obtient en inclinant la sonde légèrement en bas et en arrière).



L'artère identifiée, on l'examine en général sur 20 mm de 55 à 30 mm.

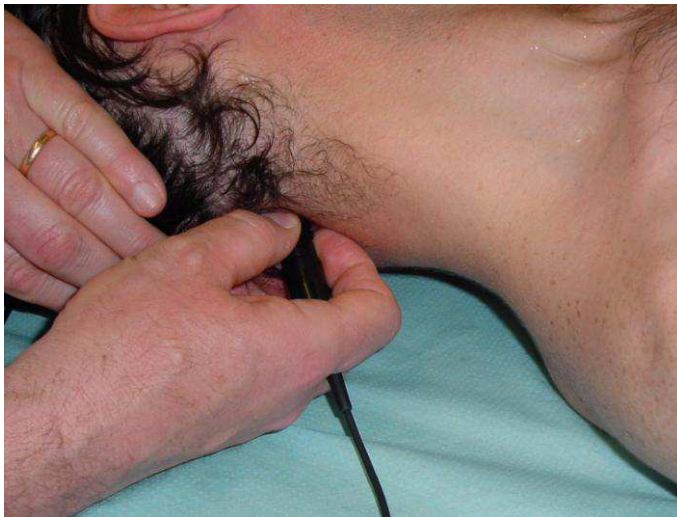
Les deux cérébrales moyennes sont normalement symétriques avec un signal proche du signal de carotide interne.

### **Examen de la terminaison vertébrale et du tronc basilaire par voie occipitale.**

En position assise, tête et nuque fléchies, ou plus simplement en décubitus en rotation de la tête on accède à la vertébrale en V4 et au tronc basilaire par le trou occipital.

Le tronc basilaire,  $\pm$  sinueux, est sur la ligne médiane entre 70 et 85 voire 100 mm.

Pour trouver V4 (dernier segment de la vertébrale), il est conseillé de chercher d'abord le tronc basilaire, puis de revenir en arrière pour trouver la confluence vertébro-basilaire à 65-70 mm. V4 droite et gauche sont identifiées en obliquant légèrement la sonde de part et d'autre de la ligne médiane, en tenant compte du signal et de l'asymétrie éventuelle notés lors de l'examen de V3.



### **Valeurs normales, de l'ordre de**

<b>ACM</b>	PSV (V.Syst.max)	110 $\pm$ 20 cm/sec
	EDV (V.Diast.max)	50 $\pm$ 10 cm/sec
	TAMV (Moy Vmax)	62 $\pm$ 12 cm/sec
	I.Vi: 050 – 0.70	
<b>TB</b>	PSV (V.Syst.max)	70 $\pm$ 15 cm/sec
	EDV (V.Diast.max)	35 $\pm$ 10 cm/sec
	TAMV (Moy Vmax)	40 $\pm$ 8 cm/sec
	I.Vi: 050 – 0.70	

## Etude CERVO2.

### Compte-rendu d'échocardiographie.

**Date de l'examen** : 20/04/2013 .

---

Nom : 74 . Prénom : Tapez le prénom .

Date de naissance : 22/02/1983 . Sexe : Masculin .

Poids : 64 kg. Taille : 176 cm. Surface corporelle : 1.79 m2.

Echogénicité : Choisissez un élément .

---

#### **Ventricule Gauche :**

Epaisseur septum diastole : 8 mm.

Diamètre ventricule gauche diastole : 54 mm.

Epaisseur paroi postérieure diastole : 8 mm.

Epaisseur septum systole : 14 mm.

Diamètre ventricule gauche systole : 35 mm.

Epaisseur paroi postérieure systole : 14 mm.

Fraction d'éjection (Teicholz) : 63 . Fraction de raccourcissement : 35 .

Fraction d'éjection (Simson biplan) : % .

Débit cardiaque à l'anneau aortique : l/mn l/mn.

*Commentaire* : Fonction systolique VG normale .

#### **Oreillette gauche :**

Diamètre : 32 mm. Surface : cm2 cm2.

*Commentaire* : Oreillette gauche normale.

#### **Valve mitrale :**

E : m/sec . A : m/sec. E/A : 2.

*Commentaire* : Profil diastolique normal (E/A > 1) .

Aspect de la valve : Choisissez un élément .

#### **Valve aortique :**

Diamètre : 25 mm . Ouverture sigmoïdes : 22 mm.

Aspect de la valve : Valve normale .

#### **Ventricule droit :**

Diamètre : 18 mm.

#### **Pression artérielle Pulmonaire :**

Gradient VD-OD : 20 mm Hg. PAP systolique : 25 mm Hg.

**Recherche du foramen ovale perméable (F.O.P.) :**

La présence d'un F.O.P. se définit par le passage d'au moins 3 bulles lors de l'épreuve de contraste, de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche, lors de 3 premiers cycles cardiaques suivant l'opacification de l'oreillette droite (sinon il peut s'agir d'un shunt intra-pulmonaire).

Il est important de préciser :

- le caractère spontané ou provoqué du F.O.P. (manoeuvre de Valsalva)
- l'intensité du F.O.P. : modérée : 3 à 9 bulles, moyenne : 10 à 30 bulles, sévère : > 30 bulles.
- si possible la taille du F.O.P. (écartement maximal entre le septum primum et le septum secundum).

Etat basal : Absence de F.O.P. .

Manœuvre de Valsalva : Choisissez un élément .

Taille du F.O.P. : mm mm.

---

**Conclusions :**

Résultats de l'échocardiographie : Examen normal .

Résultats de la recherche de F.O.P. : Absence de F.O.P. spontané et provoqué .

Commentaires : Tapez ici vos commentaires éventuels .

---

**Médecin :** Docteur Jean-Philippe Mathieu .

**Signature :**

**Echo-Doppler pulsé et couleur des axes à destinée cervico-encéphalique (EDC)**

F.Becker 27/02/2013

Le Doppler pulsé permet de localiser le site de mesure de vitesses à une profondeur et dans un volume donné (porte Doppler). L'utilisation conjointe de l'échographie (duplex) ou de l'écho-Doppler couleur (triplex) facilite le repérage du meilleur site de mesure de vitesses.

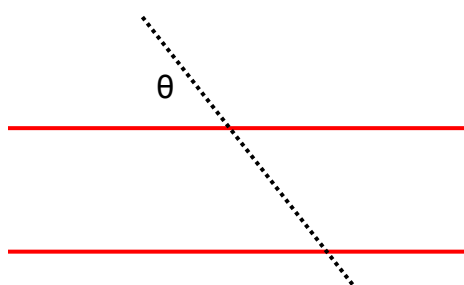
La construction de l'image écho-couleur et la mesure de vitesses impliquent des compromis : l'image échographique mode B est au mieux obtenue sous une incidence orthogonale, l'imagerie de flux en doppler couleur et plus encore la mesure de vitesse en doppler pulsé nécessitent d'incliner la fenêtre de codage couleur ou le tir Doppler pulsé de manière à réduire au mieux l'angle de tir  $\theta$  par rapport à l'axe de l'artère et d'orienter le vecteur vitesse dans le sens du flux (correction d'angle).

La mesure de vitesses est d'autant plus précise que l'angle  $\theta$  tend vers 0. Il faut aussi ajuster la largeur de la porte Doppler pulsé au profil des vitesses dans l'artère.

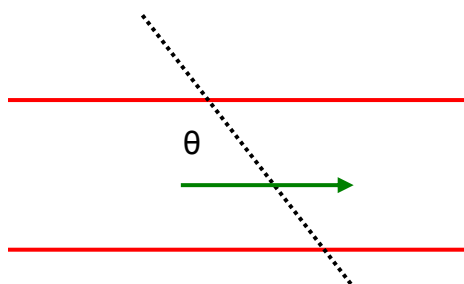
Pour définir une lésion comme sténosante ou quantifier une sténose, on s'intéresse aux vitesses maxima, la porte Doppler est placée à la moitié médiane du calibre luminal ou sur le jet sténotique au niveau des vitesses les plus élevées préalablement repérées par balayage.

**Pour mesurer un débit**, on doit prendre en compte toutes les vitesses et la largeur de la porte Doppler est calquée sur le calibre luminal de l'artère.

- Angle de tir: angle formé par la direction du tir Doppler et l'axe de l'artère étudiée. Cet angle doit être compris entre 0 et 60°

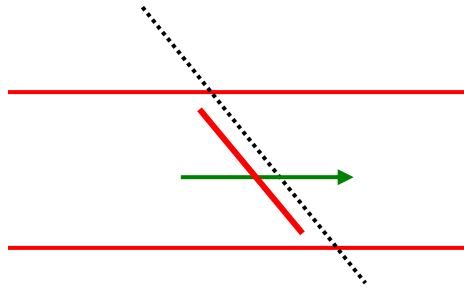


- Correction d'angle: placer le vecteur vitesse dans l'axe de la lumière artérielle, c'est à dire l'axe de l'artère en cas de sténose modérée ou courte ou l'axe de la sténose en cas de sténose longue à trajet oblique par rapport à l'axe de l'artère, tout en veillant à avoir un angle  $\theta$  optimal.





- Largeur de porte: dimension de la fenêtre de tir Doppler pulsé. Si surcharge, plaque ou sténose modérée, la largeur de porte est des 50% médians de la lumière artérielle. Si sténose serrée, la porte est réduite à la lumière résiduelle.



Le principe du Doppler pulsé implique veiller à adapter la PRF, schématiquement l'échelle de vitesses et la ligne de base, aux vitesses maxima attendues.

**Vitesses mesurées** sur l'analyse spectrale (au mieux sur 3 à 5 complexes consécutifs)

Pic de vélocité maxima (Peak Systolic Velocity, PSV).

Vitesse maxima télédiastolique (End Diastolic Velocity, EDV).

Moyenne des vitesses maxima (TAMV) utilisée pour le calcul de l'index de résistance (I.Vi) et de l'index de pulsatilité (11)

Moyenne des vitesses moyennes instantanées, vraie vitesse moyenne (TAV), utilisée pour le calcul de débit

**Mesures de calibre** pour le calcul de débit (diamètre max intima-intima). *Cf fiche ad hoc*

Pour la carotide commune (ACC) et la carotide interne post-bulbaire (4), mesure en coupe transversale (essayer obtenir un cercle quasi parfait), bien positionner les calipers au niveau de l'intima, prendre le diamètre et non une sécante.

Pour la vertébrale, la mesure est faite en V2 et il n'est en général pas possible d'avoir une section transversale, la mesure est faite en coupe longitudinale après avoir repéré le calibre max et en s'aidant de la couleur.

### **Tenue de sonde, Position**

En règle, l'examineur se tient face au sujet à hauteur du thorax, l'avant-bras en appui souple sur le sternum du sujet, la main libre de mouvement

la sonde est tenue de telle manière que le pouce d'un côté et les 4 autres doigts de l'autre affleurent le bord distal de la sonde.

on examine un côté puis l'autre

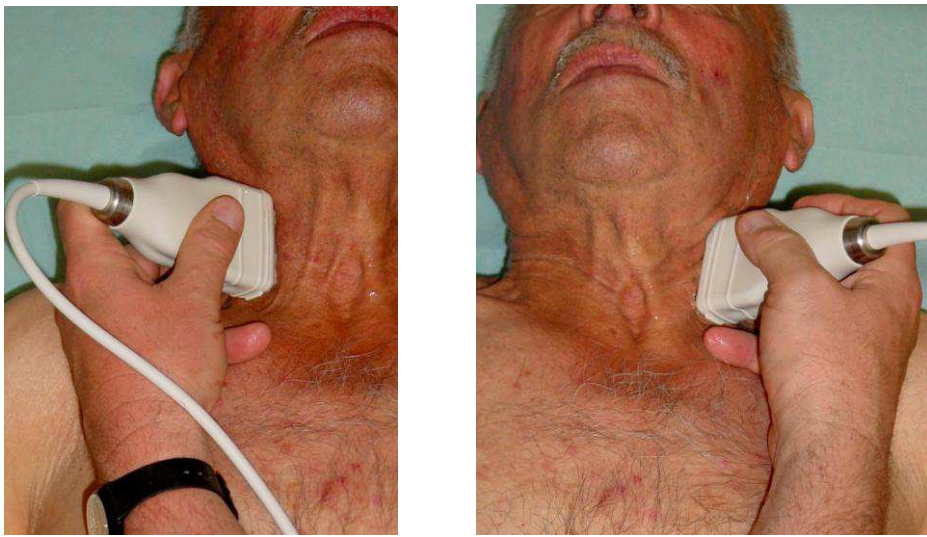
**On prend un cliché polaroid pour chaque mesure**

### Examen de l'axe carotidien.

Le premier temps de l'examen consiste à bien repérer les vaisseaux (carotide commune, bifurcation, bulbe ACI, ACI et ACE (le plus petite des 2 artères) en remontant la gouttière carotidienne en coupe transversale en avant du sterno-cléido-mastoidien (SCM) depuis la clavicule.

Une fois ce repérage fait, on mesure les diamètres max en coupe transversale stricte  
diamètre de l'ACC 3 cm en amont de la bifurcation  
diamètre de l'ACI post-bulbaire, 2 à 3 cm après la bifurcation  
si possible diamètre du tronc de l'ACE

Après chaque mesure de diamètre en coupe transversale, on fait faire une rotation de 90° de la sonde de manière à enregistrer les signaux Doppler en coupe longitudinale au même niveau que les mesures de diamètre en ACC, ACI post-bulbaire, et si possible en ACE.



Sonde en ACC



Sonde au niveau de la bifurcation puis de l'ACI (en se glissant sous la branche montante du maxillaire)

### **Examen de l'artère vertébrale.**

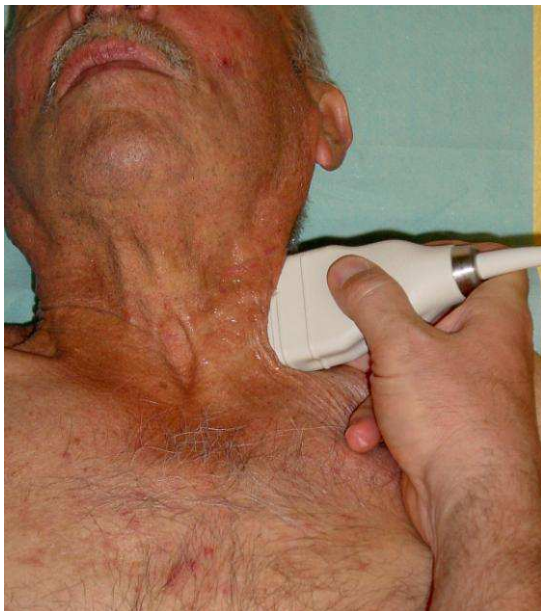
La vertébrale est en routine examinée en V2 (segment transversaire) grâce au repère offert par les cônes d'ombre des vertèbres. La sonde prend appui sur le bord latéral de la colonne au niveau des apophyses transverse (appui frontal  $\pm$  perpendiculaire à l'axe des apophyses), on bascule la sonde vers l'avant de manière à récliner le SCM vers l'avant tout en "raclant le relief apophysaire, l'artère vertébrale apparaît entre deux apophyses marquées par un cône d'ombre.

Les vertébrales sont souvent de calibre asymétrique, la vertébrale gauche est plus souvent dominante.

Une vertébrale normale fait 3 à 4 mm de diamètre avec des vitesses de type ACI bien que d'amplitude moindre.

Une vertébrale hypoplasique fait environ 2 mm de diamètre avec des signaux normaux.

Une vertébrale atrésique est de calibre  $< 2$  mm avec un signal de haute résistance.



## **Mesure de Débit**

Comme pour toute mesure physiologique, veiller à ce que le patient soit au repos allongé, détendu, dans une ambiance non stressante (pièce fermée, plafonnier éteint, pas de téléphone, ...).

Les mesures sont faites en ACC (à distance de la bifurcation, mi-parcours cervical), en ACI post-bulbaire, sur le tronc ACE (si possible), en vertébrale en V2.

Le débit d'une artère est le produit de la section de l'artère et de la vitesse moyenne qui y règne. Il s'exprime en valeur absolue (ml/min) ou en valeur relative pour les ACC (Cf § Valeurs normales).

Le débit cérébral est la somme des débits des ACI et des vertébrales (V2) droites et gauches.

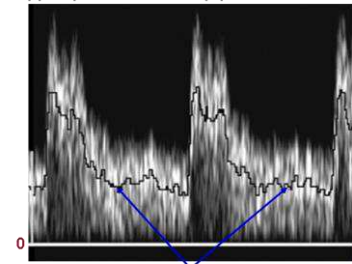
Le débit carotidien total est la somme des débits ACC droit et gauche.

### **Mesure de la vitesse moyenne.**

La vitesse moyenne utilisée est l'intégrale ou moyenne sur 3 à 5 cycles cardiaques des vitesses moyennes instantanées (**TAV** pour Time Average Velocity)<sup>1</sup>.

On **ne doit pas** utiliser la moyenne des vitesses max (TAMV ou TAMx) pour calculer un débit.

Doppler pulsé carotidien (Spectre des vitesses)



Courbe des vitesses moyennes instantanées  
(Intégrale = TAV)

**La mesure de vitesse** est faite en coupe longitudinale, sur un segment rectiligne de calibre régulier, vierge de turbulence (spectre à fenêtre claire marquée), en respectant au mieux les règles suivantes :

- Tir Doppler avec angle d'insonation toujours < 60% (en bonne pratique, noter l'angle de tir Doppler)
- Vecteur vitesse dans l'axe du flux
- Porte Doppler couvrant la totalité de la lumière artérielle (insonation complète de l'artère)

### **Mesure de la section (Mesure du diamètre luminal).**

La section artérielle circulante est calculée à partir de la mesure du diamètre<sup>2</sup> luminal, intima-intima, antéro-postérieur, de l'artère mesuré en zone saine au même endroit que la vitesse [ $S = (\pi \times D^2) / 4$ ].

<sup>1</sup> Certains appareils utilisent en français le terme vitesse moyenne moyennée (VMM)

<sup>2</sup> Veiller à ce qu'il s'agisse bien d'un diamètre antéro-postérieur et non pas d'une sécante

Ne pas utiliser la mesure avec le caliper en mode circonférence qui a plutôt tendance à augmenter l'erreur de mesure qu'à la réduire (La mesure du diamètre luminal et l'angle de tir sont les sources majeures d'erreur de mesure du débit).

Ne pas utiliser le mode couleur pour la mesure de diamètre, rester en 2D.

Plan de coupe : En théorie la mesure de diamètre devrait toujours être faite en coupe transversale stricte, plan de coupe perpendiculaire au grand axe de l'artère considérée, le diamètre considéré étant le diamètre antéro-postérieur AP du fait de la moins bonne résolution latérale des images US.

- Pour l'ACC, la mesure en coupe transversale est en règle toujours possible.
- Pour l'ACI la mesure est faite en coupe transversale si possible, sinon en coupe longitudinale.
- Pour le tronc ACE et la vertébrale en V2, la mesure en coupe transversale est rarement possible, la règle est la mesure en coupe longitudinale.

Pour la mesure en coupe longitudinale, veiller à obtenir une coupe échographique en meilleur grand axe et en plus grand diamètre.

Pour la vertébrale en V2, il est préférable d'identifier au mieux la totalité de la lumière artérielle avec le codage couleur du flux. (Je conseille vivement d'aborder la vertébrale par voie postéro-latérale, Cf cliché)

Dans tous les cas de figure, veiller à la qualité des réglages mode B, à la focalisation sur la cible, et à la précision du pointage caliper (++)).

Timing / cycle cardiaque: La littérature est peu bavarde sur le moment de la mesure de diamètre au cours de la période cardiaque. En théorie, on devrait faire la mesure de diamètre en TM ou avec un ECG de référence et prendre le diamètre au milieu de la période cardiaque.

En pratique clinique, cette mesure n'est pas facile (plan de coupe, réglages, tremblement, nécessité d'un module ECG de référence, allongement de la durée d'installation et d'examen) et le mieux est plus souvent l'ennemi du bien.

Le plus simple est de jouer du cine-loop pour que la mesure soit faite plutôt à mi-période cardiaque et de répéter les mesures pour obtenir une moyenne. L'autre solution (pas plus précise) est de décider arbitrairement de faire la mesure à plus grand ou plus petit diamètre apparent en cine-loop.

En règle générale, l'utilisation du zoom **n'améliore pas** la précision de la mesure (au contraire).

Il est de bonne pratique de faire au moins 2 ou 3 mesures de débit et de retenir leur moyenne.

Comme pour la VCR, le sexe et l'âge du patient doivent être notés, la PA au membre supérieur (mmHg, syst/diast) et la FC sont mesurées en début d'examen (ou mieux en début et en fin d'examen).

La durée moyenne d'un examen complet est de 20 min.

En veillant au mieux à la méthodologie, l'erreur de mesure est < 10% (6% in Gill, UMB 1985)

### Valeurs normales (Cf tableau infra)

Pour les ACC, pas de différence significative entre coté Dr et Ga. Idem pour les ACI. Pas de différence significative Homme vs Femme (concordant avec le fait que les vitesses sont plus élevées chez la femme puisque les calibres artériels sont moindres).

Les débits diminuent significativement avec l'âge croissant [Débit cérébral = 727 ± 102 ml/min à 20-39 ans, 656 ± 121 à 40-59 ans, 603 ± 106 ml/min à 60-85 ans (Scheel, Stroke 2001)].

Les débits vertébraux souvent asymétriques (fréquence des hypoplasies et atrésies, surtout à droite)

Age group, y	n	CBF Volume	CBF Volume Men	CBF Volume Women	VA	ICA	ECA	CCA
20-85	78	657±120	670±117	644±123	158±48 (24±7)	499±108 (76±7)	328±111	816±198
20-39	24	727±102	725±87	730±87	173±41 (24±6)	554±99 (76±6)	290±63	853±197
40-59	24	656±121	663±126	648±120	147±36 (23±6)	508±114 (77±6)	350±146	868±223
60-85	30	603±106	633±108	572±99	155±58 (25±8)	448±85 (75±8)	340±103	745±160

Values are mean±SD, expressed in milliliters per minute. The percentage of the relative contributions of ICA and VA flow volumes to global CBF volume is shown in parentheses.

Scheel P. et al Stroke janv 2001

Les valeurs de débit sont exprimées pour la somme des débits des artères homonymes droite et gauche.

### Carotid arteries US duplex, Normal values

	<b>PSV</b> cm/sec	<b>EDV</b> cm/sec	<b>TAMX</b> cm/sec	<b>TAV</b> cm/sec	<b>I.Vi</b>	<b>Diameter</b> mm	<b>Flow volume</b> ml / min
<b>40-59 ans (n = 24)</b>							
<b>CCA</b>	<b>89 ± 17</b>	<b>26 ± 5</b>	<b>42 ± 7</b>	<b>25 ± 5</b>	<b>0.71 ± 0.06</b>	<b>6.1 ± 0.8</b>	<b>434 ± 111</b>
<b>ICA</b>	<b>65 ± 10</b>	<b>26 ± 15</b>	<b>38 ± 6</b>	<b>25 ± 5</b>	<b>0.60 ± 0.06</b>	<b>4.7 ± 0.6</b>	<b>254 ± 57</b>
<b>60-85 ans (n = 30)</b>							
<b>CCA</b>	<b>81 ± 21</b>	<b>20 ± 7</b>	<b>36 ± 10</b>	<b>21 ± 6</b>	<b>0.76 ± 0.05</b>	<b>6.2 ± 0.9</b>	<b>373 ± 80</b>
<b>ICA</b>	<b>58 ± 11</b>	<b>20 ± 5</b>	<b>33 ± 8</b>	<b>21 ± 6</b>	<b>0.66 ± 0.05</b>	<b>4.9 ± 0.8</b>	<b>224 ± 43</b>

From Scheel P., et al. Flow velocity and Flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adult: Ultrasound in Med & Biol 2000; 26(8)

Valeurs de débit par artère

### Vertebral artery US duplex, Normal values (V2)

<b>PSV</b>	<b>EDV</b>	<b>I.Vi</b>	<b>TAV</b>	<b>Diameter</b>	<b>Flow volume (1 V.)</b>	<b>Hypoplasia</b>
cm/sec, moy ± 1 ds	cm/sec, moy ± 1 ds	moy ± 1 ds	cm/sec, moy ± 1 ds	mm, moy ± 1 ds	ml/min, moy ± 1 ds	Diam < 2.2 mm
<b>51 ± 11</b>	<b>18 ± 4</b>	<b>0.64 ± 0.08</b>	<b>19 ± 4</b>	<b>3.2 ± 0.6</b>	<b>89 ± 33</b>	Flow < 30 ml/min

Compilation data from Tratting S. (1990), Schöning M. (1994), Seidel E. (1999), Scheel P. (2000), Jeng J.S. (2004).  
715 normal subjects, mean age 53 yrs (± 13), both sides, both sexes

## **Cervo2. Examens Doppler et Echo-Doppler cervico-encéphaliques**

Ne pas oublier que le 1<sup>er</sup> paramètre à évaluer est la Vaso-Réactivité Cérébrale.

### **A- à l'ENSA**

#### **I-Evaluation de la Vao-Réactivité Cérébrale**

L'enregistrement est fait au niveau de la sylvienne (cérébrale moyenne) chaque fois que possible

et au niveau du tronc basilaire (voie d'abord moins conventionnelle, mais plus facile)

Au moins deux mesures sont réalisées

L'une en Breath Holding Test, bloquée puis hyperpnée (Cf fiche ad hoc)

L'autre avec Inhalation de Carbogen (6 à 10 l/min pendant 2 min.

(3 minutes séparent les deux tests)

Les mesures de vitesse (PSV, EDV, TAMV) à l'état basal sont moyennées sur 5 complexes. PSV, EDV, TAMV sont mesurées au maximum de vasodilatation (en général la vasodilatation est maximale dans les 2 à 5 sec secondes suivant l'arrêt de la bloquée ou de l'inhalation de Carbogen).

Il faut noter la durée de la bloquée et la durée d'inhalation de Carbogen (pour le calcul de l'index).

La dilatation maximale obtenue et les mesures de vitesse faites, le sujet fait une hyperpnée (ample et rapide) qui doit mettre en vasoconstriction en 15-20 sec (répéter les mesures de vitesses en VC).

La TA et la FC sont mesurées avant et après le test de vasodilatation.

#### **II-Echo-Doppler Cervical (CF fiche Mesures de débit).**

Mesures du calibre de la carotide commune (ACC) et des Vitesses en ACC (PSV, EDV, TAMV, TAV)

Mesures du calibre de la carotide interne post-bulbaire (4) et des vitesses en ACI (PSV, EDV, TAMV, TAV)

Mesures du calibre de la vertébrale en V2 (segment transversaire) et des vitesses en V2 (PSV, EDV, TAMV, TAV)

Ceci à droite et à gauche.

#### **III-Holter Transcrânien**

Si on a le temps.

#### **B-A l'Aiguille**      A l'arrivée et le lendemain matin

#### **I-Evaluation de la Vao-Réactivité Cérébrale**

L'enregistrement est fait au niveau de la sylvienne (cérébrale moyenne) chaque fois que possible

et au niveau du tronc basilaire (voie d'abord moins conventionnelle, mais plus facile)

Au moins deux mesures sont réalisées

L'une en Breath Holding Test, bloquée puis hyperpnée (Cf fiche ad hoc)

L'autre avec Inhalation de Carbogen (6 à 10 l/min pendant 2 min.

(3 minutes séparent les deux tests)



Les mesures de vitesse (PSV, EDV, TAMV) à l'état basal sont moyennées sur 5 complexes. PSV, EDV, TAMV sont mesurées au maximum de vasodilatation (en général la vasodilatation est maximale dans les 2 à 5 sec secondes suivant l'arrêt de la blocpnée ou de l'inhalation de Carbogen).

Il faut noter la durée de la blocpnée et la durée d'inhalation de Carbogen (pour le calcul de l'index).

La dilatation maximale obtenue et les mesures de vitesse faites, le sujet fait une hyperpnée (ample et rapide) qui doit mettre en vasoconstriction en 15-20 sec (répéter les mesures de vitesses en VC).

La TA et la FC sont mesurées avant et après le test de vasodilatation.

### Procédure VCR

Il sera expliquée au sujet : la suspension de la respiration (breath holding) ne doit pas être précédée d'une inspiration profonde (facteur de VC), il doit tenir sans respirer environ 30 secondes, il reprendra une respiration normale également sans inspirer profondément. L'examineur fera la manœuvre en même temps que lui. S'il reprend sa respiration avant 25-30 sec, on attendra 5 min avant de recommencer. De même on lui expliquera bien le test d'hyperventilation. L'examineur se positionne de manière à tenir la sonde DTC en place quelques min. sans bouger. L'ACM sera examinée en fenêtre temporale à 45-50 mm, le signal Doppler sera enregistré en continu (PSV, EDV, TAMV, IP). Mélange enrichi en CO<sub>2</sub>. Si le test de suspension respiratoire (BHT, Blocpnée) n'est pas concluant (normal vs anormal), la capacité de VD sera évaluée par inhalation d'un mélange -5% CO<sub>2</sub>, 95% O<sub>2</sub>- au masque avec un débit de 6 à 10 litres/min (Altitrainer, SMTEC, Noyon, Suisse). Trois min. d'inhalation suffisent dans tous les cas, en fait dans la majorité des cas 20 à 30 sec suffisent. A l'arrêt de l'inhalation, le flux revient à l'état basal en quelques secondes. La technique est sans danger.

### **II-Echo-Doppler Cervical** (CF fiche Mesures de débit).

Mesures du calibre de la carotide commune (ACC) et des Vitesses en ACC (PSV, EDV, TAMV, TAV)

Mesures du calibre de la carotide interne post-bulbaire (4) et des vitesses en ACI (PSV, EDV, TAMV, TAV)

Mesures du calibre de la vertébrale en V2 (segment transversaire) et des vitesses en V2 (PSV, EDV, TAMV, TAV)

Ceci à droite et à gauche.

### **III-Holter Transcrânien**

Pour un sujet sur 3, pendant 4 heures.

**N'oubliez pas de tout enregistrer sur le disque dur des appareils et sur papier polaroid**

## ANNEXE 19

Entreprise Extérieure		Entreprise Utilisatrice C.M.B	
Nom de l'entreprise :		DATE :	
IFREMMONT		2012	
Adresse :		COMPAGNIE DU MONT-BLANC	
Institut de recherche en médecine de Montagne 509 route des Pèlerins 74400 CHAMONIX		35 PLACE DE LA MER DE GLACE 74 400 CHAMONIX	
N° de téléphone de l'E.E. :		N° de téléphone C.M.B.	
.		04.50.53.22.75	
N° de fax de l'E.E. :		N° de fax de C.M.B.	
.		04.50.53.83.93	
Lien par Contrat ou Convention :		NEANT	
Réf : des consignes à respecter sur le site des interventions		Voir liste ci-dessous	
Nom du Responsable de l'E.E. : (Signataire contrat ou convention)		Nom du Responsable de notre site :	
Mr CAUCHY Emmanuel Directeur de l'Ifremmont		Mr MARIN Claude Chef d'établissement	
N° ou joindre le responsable de l'E.E. :		N° ou joindre notre Responsable :	
cauchy@ifremmont.com		Mr DESVAUX Emerick Chef d'exploitation CM : 06.12.60.20.44 ED : 06.12.68.21.61 Fax : 04.50.53.64.06	
Nom de l'interlocuteur de l'E.E. :		Nom du représentant désigné au sein de notre entreprise :	
IDEM		Mr GATHIE Francis Chargé de Sécurité TAM	
N° ou joindre l'interlocuteur de l'E.E. :		N° ou joindre notre représentant :	
IDEM		Tel : 04.50.53.64.05 Fax : 04.50.53.64.06 <small>francis.gathie@compagniedumontblanc.fr</small>	
N° TELEPHONE D'URGENCE		Station haute : AUTRES SECOURS:	
		04.50.53.02.90 1 : 18 POMPIERS 2 : 15 SAMU	
		Station intermédiaire : 3 : 112 URGENCES	
		04.50.53.62.03 4 : PGHM 04.50.53.16.89	
Noms du site:		Lieu des interventions :	
AIGUILLE DU MIDI		Local Refuge du Piton Central	
Opération de l'entreprise extérieure E.E. :			
Nature des travaux de l'E.E. : Opération de mesure et d'essai médical			
Plage horaire de travail :		Date début des travaux :	
* [A INDIQUER SUR FAX]		* [A INDIQUER SUR FAX]	
Nombre de salariés de l'E.E. affectés aux travaux		Date fin des travaux :	
Nombre : *		Noms : * [A INDIQUER SUR FAX]	
Date d'envoi à l'inspection du travail (pour les opérations de plus de 400 h ou concernant des travaux dangereux) : le NEANT			
VISITE PREALABLE : NEANT			
N° FOGE 71 - Indice 04 - Z2.12.05			

Prévisions des dates des réunions de suivi : Dates :  
\* [A INDIQUER SUR FAX]

**Les différentes phases des travaux**

Phase 1 :	* [A INDIQUER SUR FAX]
Phase 2 :	
Phase 3 :	
<b>DOCUMENTS TRANSMIS</b>	

**ENTREPRISES EXTERIEURES**

Liste des matériels utilisés (engins, marteau piqueur, etc...)

Nom de la Société : \* [A INDIQUER SUR FAX]  
Matériels :

Liste des risques d'interférence lors des différentes phases des travaux	C.M.B	Entreprise(s) extérieure(s)	Mesure(s) de prévention
<input checked="" type="checkbox"/> Circulation en véhicule pour accès au chantier  <input type="checkbox"/> Circulation à ski. <input checked="" type="checkbox"/> Déplacement et chute de plain pied.	<p>Le transport des personnes et du matériel est réalisé par les personnes habilitées à la conduite des véhicules de la CMB.</p> <p>Veiller au port de chaussure de sécurité en adéquation avec l'opération à effectuer.</p>	<p>Néant</p> <p>Suivant les zones d'intervention port des EPI adéquat.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Vitesse réduite. <input type="checkbox"/> Ne pas sortir des pistes 4x4 <input checked="" type="checkbox"/> Attention au gabarit du véhicule pour le passage sous les lignes des appareils <input type="checkbox"/> Plan de site remis <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> * Application de la procédure relative à la conduite des véhicules 4x4. <input type="checkbox"/> * Application des plans de circulations du site. <input type="checkbox"/> Explication sur les conditions de travail en dehors des heures d'ouverture du domaine. <input type="checkbox"/> Respect des "10 règles de conduite sur les pistes". <input checked="" type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Chaussures avec embout adier ENB45 S3. > Groupes électrogènes, ateliers mécanique, machinerie, levage déchargement, chargement et manutention. <input type="checkbox"/> Chaussures montante avec crampons type vibram. > Extérieur et terrasses en période estivale. <input type="checkbox"/> Chaussures de montagne (coque semi-rigide). > Extérieur et terrasses en période non estivale.
<input type="checkbox"/> Circulation autour du chantier. <input checked="" type="checkbox"/> Contact avec le public.	<p><b>Veiller au non établissement de ce risque par l'entreprise extérieure</b></p>	<p>Si le chantier ou des zones de chantier peuvent être accessibles par des personnes étrangères de l'entreprise ou pouvant être un risque potentiel d'accident, les zones dangereuses seront matérialisées et interdites par la mise en place de barrières ou des protections afin de garantir la sécurité des personnes.</p>	<input type="checkbox"/> Baliser le chantier. <input type="checkbox"/> Plan du chantier remis. <input type="checkbox"/> Repérage des zones d'interférences <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> * Application des plans de circulations du site. <input checked="" type="checkbox"/> Type de position interdite dans le cadre de l'opération.
<input checked="" type="checkbox"/> Chute de hauteur de personnes Travaux sur pylône.  <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation d'échelle, échafaudage.	<p><b>Veiller au non établissement de ce risque par l'entreprise extérieure</b></p> <p><b>Veiller au non établissement de ce risque par l'entreprise extérieure</b></p>	<p><b>NEANT</b></p> <p><b>NEANT</b></p>	<input type="checkbox"/> Port des E.P.I. (harnais complets, longe antichute, casque...) <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Type de position interdit dans le cadre de l'opération. <input type="checkbox"/> * Application de la procédure relative à la mise à disposition des E.P.I. et E.P.C. <input checked="" type="checkbox"/> Type de position interdite dans le cadre de l'opération. <input type="checkbox"/> Faire tenir le pied de l'échelle – attacher l'échelle au sommet. <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Type de position interdit dans le cadre de l'opération. <input type="checkbox"/> Echelle à utiliser uniquement dans la fonction d'accès, tout travail sur échelle doit impérativement être accompagné du port des E.P.I. ancrés. <input type="checkbox"/> Echafaudage conforme aux prescriptions du code du

			travail et le montage réalisé par une personne qualifiée. <input checked="" type="checkbox"/> Type de position interdite dans le cadre de l'opération.
<input type="checkbox"/> Utilisation nacelle élévatrice.  <input type="checkbox"/> Utilisation hélicoptère.  <input checked="" type="checkbox"/> Chute d'objet  <input type="checkbox"/> Risques liés au levage	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<input type="checkbox"/> Autorisation de conduite <input type="checkbox"/> Vérification trimestrielle de la nacelle <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Respect des instructions de sécurité en la matière. Remise des consignes éventuelles. <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Pose de protections collectives (filets, plinthes, ...) <input checked="" type="checkbox"/> Port du casque. <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Autorisation de conduite (CACES) <input type="checkbox"/> Utilisation d'élingue appropriée et en état. <input type="checkbox"/> Ne pas circuler sous les charges. <input type="checkbox"/> Port du casque à proximité de la zone de manutention. <input type="checkbox"/> Autre :
<input type="checkbox"/> Chute de pierre, minage  <input checked="" type="checkbox"/> Pièces en mouvement (remontées mécaniques)	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p>Veiller au non établissement des différents postes de travail de l'entreprise extérieure au :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Pylônes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Machineries</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Câbles</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Cabines</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Poulies</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Galets</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p>Si toutes les cases ci-à côté sont cochées, toute coactivité avec l'entreprise utilisatrice est strictement interdite.</p>	<input type="checkbox"/> Balisage de la zone. <input type="checkbox"/> Fabrication de pièges à pierre <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Consignes d'immobilisation sécurisée pour intervention sur remontée mécanique. <input type="checkbox"/> Application de cette consigne à la lettre par entreprise extérieure. <input type="checkbox"/> Formulaire d'immobilisation sécurisée remis. <input type="checkbox"/> Remise d'un plan sur les zones d'ombre pour téléphones portables. <input type="checkbox"/> Respect de la procédure radio <input type="checkbox"/> Notre entreprise : <input type="checkbox"/> Entreprise extérieure : <input type="checkbox"/> Autre :
<input checked="" type="checkbox"/> Risque électrique : contact avec des pièces nues en tension	<p>Lors des travaux ou passage dans les locaux ou dans les armoires électriques.</p> <p>1° Locaux ou armoires sous tension. Coupure et consignation des appareils sous tension (personne habilitée)</p> <p>2° Voisinage d'appareils sous tension, présence obligatoire d'une personne de la CMB (personne habilitée)</p>	<p>Lors des travaux ou passage dans les locaux ou dans les armoires électriques.</p>	<input type="checkbox"/> Repérage des câbles fait par le : <input checked="" type="checkbox"/> Éloignement <input type="checkbox"/> Consignation électrique <input type="checkbox"/> Utilisation de matériel conforme et contrôlé <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Application de la procédure de consignation des appareils sous tension. <input type="checkbox"/> Mise à disposition d'un poste radio. <input type="checkbox"/> Application de la procédure radio <input type="checkbox"/> Présence d'une personne de la CMB dans le cas de voisinage d'appareils sous tension.
<input checked="" type="checkbox"/> Risque incendie.	<p>Vérification des locaux une heure après les travaux.</p>	<p>Lors des travaux de meulage, découpage et soudage.</p>	<input type="checkbox"/> Permis de feu remis <input type="checkbox"/> Risque ATEX <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Application de la procédure de faire des travaux par point chaud. <input type="checkbox"/> Pas de locaux représentant ce risque dans le cadre de l'opération. <input type="checkbox"/> Procédure en vigueur contre la propagation des particules. <input type="checkbox"/> Port E.P.I : <input checked="" type="checkbox"/> Autre : <input checked="" type="checkbox"/> Arrêt immédiat des travaux en cours et INFORMER LA DIRECTION TECHNIQUE <input type="checkbox"/> Blindage <input type="checkbox"/> Autre :
<input checked="" type="checkbox"/> Risque lié à l'amiante.	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p>Lors de travaux si des éléments d'origine de l'amiante sont détectés. Informer la direction technique.</p>	<input type="checkbox"/> Procédure en vigueur contre la propagation des particules. <input type="checkbox"/> Port E.P.I : <input checked="" type="checkbox"/> Autre : <input checked="" type="checkbox"/> Arrêt immédiat des travaux en cours et INFORMER LA DIRECTION TECHNIQUE <input type="checkbox"/> Blindage <input type="checkbox"/> Autre :
<input type="checkbox"/> Ensevelissement dans les tranchées	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<input type="checkbox"/> Autre :
<input checked="" type="checkbox"/> Bruit	<p>Veiller à la production de bruit par rapport à notre clientèle, cette dernière ne doit pas être exposée directement au bruit. (généralement hors vue)</p>	<p>Utilisation des E.P.I. (casque anti-bruits, bouchon d'oreilles) dans le cadre des travaux dans une ambiance bruyante.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Éloignement <input checked="" type="checkbox"/> Port EPI <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Isoler visuellement la zone de production de bruit. <input type="checkbox"/> Isoler phoniquement la zone de production de bruit.
N° F00E 71 - Indice 4 - 22.12.09			

<input type="checkbox"/> Noyade  <input checked="" type="checkbox"/> Travail isolé <input checked="" type="checkbox"/> Travail de montagne	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<input type="checkbox"/> Éloignement – pose de barrière <input type="checkbox"/> Pas de travail seul. <input type="checkbox"/> Port EPI : corde - bouée  <input type="checkbox"/> Présence d'un portable ou radio en état de marche <input type="checkbox"/> Application de la procédure radio <input type="checkbox"/> Remise d'un plan sur les zones d'ombre pour téléphones portables et radios. <input checked="" type="checkbox"/> Autre : <input checked="" type="checkbox"/> Type de position interdite dans le cadre de l'opération. <input type="checkbox"/> Travail en équipe obligatoire. <input type="checkbox"/> Utiliser le matériel de protection de travail isolé. <input type="checkbox"/> Informer le chef de secteur de la fin de l'intervention ou du retour en fin de journée.
<input checked="" type="checkbox"/> Foudre : Risque consécutif aux changements climatiques.  <input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Manutention manuelle et utilisation d'outils manuels.	<p>Prévenir l'entrepris extérieure en cas de fort changement climatique.</p> <p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p>Rechercher les informations météorologiques auprès du chef de secteur ou son représentant.</p> <p>Lors de l'utilisation d'outils électroportatif ou manuel ou Lors de manutention manuelle de levage et de portage.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Une attention particulière doit être portée en cas de changement climatique avec un risque de foudre. <input checked="" type="checkbox"/> Respect des instructions de sécurité en la matière. Arrêt du temporaire ou définitif du chantier. A détailler : <input checked="" type="checkbox"/> Port d'équipement complet et chaud en adéquation avec le climat. <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation d'outils électroportatifs réglementaire aux normes en vigueur. <input checked="" type="checkbox"/> Utiliser les EPI indiqués sur les pictogrammes des appareils. <input checked="" type="checkbox"/> Utiliser les outils correspondant au format et à la taille ainsi qu'aux travaux à effectuer. <input checked="" type="checkbox"/> Se conformer aux gestes et postures réglementaire.
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> <b>Obstacle à l'évacuation du Musée de l'alpinisme.</b>	<p><b>Veiller au non établissement de ce risque par l'entreprise extérieure</b></p>	<p>Ne pas faire obstacle (matériel, poste de travail, connectiques diverses, outils et autres)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Maintenir la porte non verrouillée. <input checked="" type="checkbox"/> Maintenir les dégagements et circulation libre de tout obstacle. <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas s'établir <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas encombrer <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas stocker <input checked="" type="checkbox"/> Croquis fourni.
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Exposition aux produits chimiques.	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p>Lors d'utilisation des produits corrosif, toxique, nocif.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Fournir à l'utilisateur la fiche de donnée de sécurité du produit utilisé. <input checked="" type="checkbox"/> Utiliser les EPI indiqués sur les pictogrammes des emballages ou flacons. <input checked="" type="checkbox"/> Connaître les phrases R des produits utilisés. <input checked="" type="checkbox"/> Connaître les phrases S des produits utilisés.
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Exposition aux agents biologiques.	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Suivre la signalétique interne à l'entreprise utilisatrice.
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Vibrations et secousses.	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p>Lors de l'utilisation d'appareils manuels à chocs, de perçage, burins, marteaux, marteaux piqueurs, tronceuse.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Éloignement <input checked="" type="checkbox"/> Port EPI <input checked="" type="checkbox"/> Réduire la fréquence d'utilisation en doublant les postes.
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Travail de nuit.	<p>Vérification de la propreté des locaux.</p>	<p>Lors de nuitée au sommet de l'Aiguille du Midi. Pour des raisons météorologiques, il est possible de ne pas pouvoir redescendre le lendemain.</p>	<p>Informations (extrait de l'A.R.P.E.) : Symptômes susceptibles de survenir du fait de l'altitude (à partir de 3500m) due à l'hypoxie (diminution de la quantité de molécules d'oxygène disponible). Mal des montagnes, troubles survenant 4 à 8 heures après l'arrivée en altitude : - Céphalées : Maux de tête 96% des cas. - Insomnies : 70% des cas. - Anorexie : 38% des cas. - Nausées : 35% des cas.  <input checked="" type="checkbox"/> Tous travaux effectués en dehors des horaires d'exploitation sont considérés comme travail isolé et devront être effectués à la mesure du risque pris du fait de l'absence des secours immédiat.  <input checked="" type="checkbox"/> Les travaux nécessitant un permis feu sont interdits.       </p>
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Exposition aux rayonnements.	<p style="text-align: center;"><b>NEANT</b></p>	<p>Lors d'une exposition au soleil. Utilisation des E.P.I.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Isoler par couverture des parties en exposition. <input checked="" type="checkbox"/> Port lunettes avec indice UV en adéquation avec l'opération.
<p>N° F0GE 71 - Indice 4 - 22.12.09</p>			

<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Exposition aux champs magnétiques.	<b>NEANT</b>	Lors d'un travail à proximité d'une antenne d'un opérateur téléphonique.	<input checked="" type="checkbox"/> Mettre de la pommade anti-UV. <input checked="" type="checkbox"/> Éloignement ou prévenir votre supérieur. <input checked="" type="checkbox"/> Respecter et effectuer la procédure écrite par l'opérateur à proximité de l'antenne.
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Gestes répétitifs.	<b>NEANT</b>	Lors de la production de pièces ou de nettoyage.	<input checked="" type="checkbox"/> Optimiser l'ergonomie du poste de travail <input checked="" type="checkbox"/> Optimiser le flux des pièces à produire <input checked="" type="checkbox"/> Réduire la fréquence en doublant les postes.
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Travail avec une autre entreprise.  <input checked="" type="checkbox"/> Autres : <input checked="" type="checkbox"/> Risques dus au comportement.	<b>NEANT</b>	Lors de travaux en coactivité avec une autre entreprise sur une opération différente.	<input checked="" type="checkbox"/> Type de position interdite dans le cadre de l'opération. <input checked="" type="checkbox"/> Reporter l'opération.  <input checked="" type="checkbox"/> La consommation de tout alcool est prohibée. <input checked="" type="checkbox"/> La consommation de tout stupéfiant est prohibée. <input checked="" type="checkbox"/> Fumer est toléré par le règlement intérieur. Extrait :
<b>Réf des documents applicables (transmis = cases cochées)</b>	<p>* Application de la procédure de consignation des appareils de remontées mécaniques</p> <input type="checkbox"/> CMB.SPGE17 - Consigner les appareils de remontées mécaniques. (Page 1/4 ) <p>* Application de la procédure radio</p> <input type="checkbox"/> CMB.SPGE41 - Mode opératoire – Utiliser la radio (Page 1/3) <p>* Application de la procédure de consignation des appareils sous tension.</p> <input type="checkbox"/> CMB.SPGE22 - Prescription électriques des chargés de consignation (Page 1/3) <p>* Application de la procédure de faire des travaux par point chaud.</p> <input type="checkbox"/> CMB.FOGE39 - Autorisation de travaux par point chaud. (Page 1/1) <p>* Application de la procédure relative à la mise à disposition des E.P.I. et E.P.C.</p> <input type="checkbox"/> CMB.POGE23 - Mettre à disposition les équipements de protection individuelles et collectives (E.P.C./ E.P.I.) <p>* Application des plans de circulations du site.</p> <input type="checkbox"/> CMB.FOGE227 - Protocole de sécurité- Chargement- Déchargement Marchandises <p>* Application des plans de circulations du site.</p> <input type="checkbox"/> CMB.TAM - Plan d'accès site <input checked="" type="checkbox"/> CMB.E37 - Note d'information visiteurs sur la prévention des risques <input checked="" type="checkbox"/> Croquis du Local avec les parties à laisser libre.		

**Mesures concernant le stockage des matériels de l'opération**

\* [A INDIQUER SUR FAX]

Mesures concernant la signalisation de(s) chantier(s)

\* [A INDIQUER SUR FAX]

**Organisation et localisation des postes de secours**

Gare du téléphérique Aiguille du Midi > Infirmerie  
 Gare du télécabine Aiguille PVB > Trousse de secours  
 Vigie du Rognon PVB > Trousse de secours  
 Gare du télécabine Helbronner PVB > Trousse de secours

**Équipements mis à la disposition de l'entreprise extérieure par la C.M.B**

(L'Entreprise Extérieure fera une inspection des équipements et signalera tout dysfonctionnement.)

Matériels	Date mise à disposition	Rendus le
* [A INDIQUER SUR FAX]		

**Locaux mis à la disposition de l'entreprise extérieure par la CMB**

(Un état des lieux sera fait en début et fin de mise à disposition des locaux.  
 La répartition des charges d'entretien des locaux sera définie avant la mise à disposition des locaux.)

Description :	Date mise à disposition	Rendu le
* [A INDIQUER SUR FAX]	Le :	En état de propreté Le :

**Formation / sensibilisation donnée par l'entreprise extérieure à son personnel**

Formation générale :

- règles et consignes d'utilisation des téléportés.
  - règles et consignes d'utilisation des matériels mis à disposition le cas échéant,
- Réf des documents remis :
- plan de localisation des travaux, des zones dangereuses et des voies de circulation.

**Suivi des inspections périodiques**

Dates	Nouveaux risques ou dérives par rapport au plan	Mesures prises
<u>CHSCT CMB</u>		(norme S 4 . 3 . 2)
<b>Date de transmission au CHSCT</b>		

**Obligation de conformité :**

L'ensemble des appareils de levage, portatifs, électroportatifs, de protection etc... doivent répondre aux obligations de conformité et d'utilisation du code du travail.

**Travaux par point chaud : (soudage, découpage, meulage)**

Permis de feu devront obligatoirement faire l'objet d'une demande sur le lieu de travail.

**Mesure de répréhension en cas de non-respect du plan de prévention :**

**Arrêt du chantier / des travaux**

Dans le cadre du plan de prévention nous avons l'obligation de veiller à la bonne application des mesures définies. Nous nous réservons le droit de visiter le chantier quand bon nous semble et d'organiser des réunions ou inspections aussi souvent que nécessaire. En cas de non-respect de ces exigences et de celles définies dans le présent plan de prévention, le chantier sera arrêté. Des mesures conservatoires seront prises dès que notre représentant constate un non-respect des règles fixées.

**Engagement :**

Le responsable de l'entreprise extérieure s'engage à :

- Transmettre et s'assurer de la compréhension des informations vues précédemment à son personnel et à l'ensemble des intervenants dont il a la responsabilité.
- S'assurer du respect des mesures définies.
- Travailler dans le respect de la réglementation du travail en vigueur.
- Signaler à notre responsable, tout incident ou accident dans les plus brefs délais.
- Reconnaître avoir reçu l'ensemble des documents précités.

**Acceptation et validation du plan de prévention par les deux parties.**

<p><b>Responsable de l'entreprise extérieure.</b></p> <p>Nom : CAUCHY Prénom : Emmanuel Fonction : Directeur Date : Signature :</p>	<p><i>Je soussigné (nom) intervenant pour l'entreprise extérieure citée ci-dessus, certifie avoir pris connaissance des principes généraux de prévention (Art.L 230-2) et de la spécificité du site, des contraintes de manutention, de météo, de dientée et d'altitude pouvant agir directement ou indirectement, sur la sécurité. Certifie qu'en accord avec la législation du travail, tout sera mis en œuvre sur ma partie pour sécuriser les personnes et les biens, en utilisant du matériel conforme aux normes en vigueur et en adéquation aux tâches effectuées ainsi qu'en isolant et signalant correctement le chantier.</i></p>	<p><b>Responsable de la Compagnie du Mont-blanc</b></p> <p>Nom : BERGER Prénom : Laurent Fonction : Directeur Site Aiguille du Midi Date : Signature :</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **DOSSIER D'ACCUEIL D'UNE ENTREPRISE EXTERIEURE**

(A TRANSMETTRE AVEC LE PLAN DE PREVENTION)

Dans le cadre de notre politique qualité - sécurité du travail - environnement, **(QSE)** nous attachons une attention particulière à la capacité de nos fournisseurs de prendre en charge ces aspects.

### **La qualité :**

Notre démarche qualité tournée vers la satisfaction de nos clients, nous amène naturellement à nous tourner vers la Qualité de nos fournisseurs.

Afin d'organiser au mieux le déroulement de vos travaux nous souhaitons dès à présent vous fournir des informations sur notre organisation concernant les aspects qualité et sécurité du travail que nous attendons de votre part.

### **La sécurité :**

Elle concerne la prévention des risques liés à votre activité en vue d'assurer la sécurité de :

- Vos salariés,
- Vos sous-traitants éventuels,
- Les différents intervenants sur les travaux,
- Notre personnel,
- Nos clients (skieurs, autres...)
- Les randonneurs,
- Du personnel alpagiste,
- Du bétail en alpage,

### **L'environnement :**

Vous allez intervenir sur un site sensible.

Certaines zones sont situées dans une réserve naturelle et, ou des propriétés privées qu'il est nécessaire de respecter.

Notre domaine est situé en altitude. Les conditions météo peuvent être difficiles et peuvent varier rapidement selon la saison (neige, pluie, froid, vent...)

### **Communication et organisation :**

Une personne sera désignée au sein de notre entreprise et sera votre interlocuteur.

Vous désignerez au sein de votre équipe un responsable qui sera l'interlocuteur de notre représentant. Cette personne aura l'autorité et les moyens nécessaires à faire respecter les différentes mesures de prévention.

Vous assurerez la communication au sein de votre équipe (et sous traitant) de tous les éléments relatifs à la sécurité.

En fonction de la nature de vos travaux une visite préalable sera réalisée avant le démarrage des travaux.

Un plan de localisation des travaux vous sera remis par notre représentant.

### **L'accès au chantier par véhicule :**

Vous devez utiliser des véhicules tout terrain.

Respecter le plan et les règles de circulation en vigueur. Ce plan indiquera également vos secteurs d'intervention, les zones dangereuses.

Vous prendrez en compte le fait de pouvoir rencontrer randonneurs, VTTistes, alpagistes,... modérez votre allure.

### **Utilisation des téléportés :**

La possibilité d'utiliser des téléportés doit être envisagée au plus tôt avec notre représentant.

Les consignes d'utilisation vous seront présentées. Vous devrez impérativement les respecter.

### **Horaires des travaux :**

Les horaires seront fixés avec notre représentant. Une fois fixés, ces horaires seront respectés.



**Maîtrise des situations d'urgence :**

Notre représentant sera immédiatement prévenu de tout incident ou accident ayant lieu sur le chantier.  
Vous aurez sur le chantier les moyens de porter les premiers secours (pharmacie)  
Vous devez vous doter de moyens de communication mobile fiable afin de donner l'alerte. Téléphones mobiles / radios portatifs.

**Situation du travail isolé :**

Vous serez en capacité de prévenir toute situation de travail dite "isolée". Soit par la mise en œuvre de moyens techniques (système DATI-PTI protection travailleur isolé ou PTT) soit par des mesures organisationnelles (auto surveillance au sein d'une équipe, suppression des phases de travail isolé, mise à disposition d'un 2<sup>ème</sup> agent ).

**Habilitation / Autorisation :**

**Habilitation électrique :** Dans le cas d'intervention d'ordre électrique (travaux au voisinage de pièces nues sous tension, travaux sous tension,...) votre personnel sera nommément désigné, formé et habilité. Ces travaux seront réalisés dans le respect de la réglementation en vigueur. *(Document interne en vigueur)*

**Autorisation de conduite d'appareil de levage et engins roulants :** (Le personnel utilisant des appareils de levage et engins roulants sera nommément désigné et formé. Chaque individu concerné possèdera une autorisation de conduite indiquant le type d'engin concerné (CACESI autres....). *(Document interne en vigueur)*).

**Permis de feu :** Dans le cadre d'intervention présentant un risque d'incendie et d'explosion occasionnée par les travaux par point chaud (soudage, découpage, meulage...) Chaque individu concerné possèdera un permis de feu t délivré par le responsable de la société un permis de feu. *(Document interne en vigueur)*.

**Intervention en hauteur :**

Vous serez peut être amené à intervenir en hauteur. Dans ce cas vous travaillerez dans le respect des exigences réglementaires.

**Prêt de matériel :**

En cas de prêt de matériel de notre entreprise, ayant une incidence sur la sécurité :  
Les conditions d'enlèvement, de restitution et d'utilisation seront fixées par notre représentant.

**Respect de l'environnement :**

L'évacuation des déchets générés par votre activité est impérative et reste à votre charge.  
En cas de pollution accidentelle vous préviendrez immédiatement notre représentant.  
Toute opération de transport de matière dangereuse sur site sera au préalable signalée à notre représentant.  
Ces opérations seront effectuées dans le respect de la réglementation en vigueur.

**État et entretien du chantier :**

Les lieux de livraison et de stockage seront définis avec notre représentant  
Une attention toute particulière sera portée sur les lieux et conditions de stockage des matières et matériels.  
Ceci afin d'éviter tout accident vers les salariés, clients, randonneurs, bétail, ...  
Vous serez en capacité de matérialiser (signalisation) et de protéger les zones de stockage et de travaux. Le chantier sera maintenu en permanence dans un état le plus acceptable possible.

**Arrêt du chantier / des travaux :**

En cas de non-respect de ces exigences le chantier sera arrêté.

**Des mesures conservatoires seront prises dès que notre représentant constate un non-respect des règles fixées.**



# VISITE PREALABLE

Visite du chantier le :

TRAVAUX A REALISER :

LOCALISATION DES TRAVAUX ;

ENTREPRISE	NOM et Prénom

Mise en place d'un PLAN - PRESEVENTION SANTE SECURITE :

OUI  NON  
(Rayer la mention inutile)

**CMB**  
NOM :  
SIGNATURE

ENTREPRISE :  
NOM :  
SIGNATURE

ENTREPRISE :  
NOM :  
SIGNATURE

ENTREPRISE :  
NOM :  
SIGNATURE

ENTREPRISE :  
NOM :  
SIGNATURE

ENTREPRISE :  
NOM :  
SIGNATURE



FORMULAIRE GENERAL

SITE DE : **AIGUILLE DU MIDI**

Intervenant E.E. :

**ANNEE 2012**

**IFREMMONT**

**PLAN PREVENTION SECURITE ET DE SANTE**

Formulaire à remplir et à transmettre par FAX à la C.M.B. au **04.50.53.64.06**  
trois jours minimum avant l'intervention (passer ce délai, l'intervention est compromise).

Pour Intervenant : Il doit être en possession du PPSS complet pour accéder au site.

Pour C.M.B. : Formulaire à remettre dans le registre de sécurité du site concerné.

<b>N° COMMANDE DE PRESTATION :</b>	* CHAMP OBLIGATOIRE		
<b>Nature de l'intervention de l'E.E. :</b>	*		
<b>Noms de l'E.E. qui interviennent sur le site:</b>	NOMS : <b>I FREMMONT</b>	Tel : .	Fax : .
<b>Nom du responsable de l'E.E. qui intervient sur le site:</b>	NOMS : <b>Mr CAUCHY Emmanuel</b> Directeur	Port : .	Fax : .
<b>Nombre et noms des salariés de l'E.E. affectés à l'intervention et nombre d'heures approximatives.</b>	Nbs : * NOMS : *	Heures : *	

<b>Plage horaire de travail :</b>	NB Total heures cumulé par personne: *	<b>Date et heure prévue du début de l'intervention :</b> *	<b>Date et heure prévue de la fin de l'intervention :</b> *
<b>Équipements mis à la disposition de l'entreprise extérieure par la C.M.B</b>			
<b>Description :</b>	<b>Matériel ou Locaux</b>	<b>Date et heure de mise à disposition</b>	<b>Rendu Propre le</b>

<b>NOM du responsable de l'entreprise.</b>	<i>Je soussigné, Mr intervenant pour l'entreprise citée ci-dessus, certifie avoir pris connaissance du P.P.S.S. liant l'entreprise extérieure (cf Conseil) à l'entreprise utilisatrice (C.M.B.) et des principes généraux de prévention (Art. L. 230-2) et de la spécificité du site, des contraintes de manutention, de météo, de clientèle et d'altitude pouvant agir directement ou indirectement, sur la sécurité. Certifie qu'en accord avec la législation du travail, tout sera mis en œuvre sur ma partie pour sécuriser les personnes et les biens, en utilisant du matériel conforme aux normes en vigueur et en adéquation aux tâches effectuées ainsi qu'en isolant et signalant correctement le chantier.</i>	<b>NOM du représentant de la Compagnie du Mont-blanc</b>
Nom : CAUCHY Prénom : Emmanuel Fonction : Directeur Date : Signature :		Nom : Prénom : Fonction : Date : Signature :

## **RESUME**

### **Titre**

Elaboration d'un protocole de recherche scientifique et réalisation d'une étude observationnelle visant à explorer la vasoréactivité cérébrale et le micro embolisme gazeux au cours d'une ascension rapide en haute altitude : étude Cervo2 - programme européen Résamont 2.

### **Résumé**

Le mal aigu des montagnes (MAM) touche plus de 70% des sujets qui monte à plus de 4000 m. Il n'y a pas de test prédictif pour détecter les sujets sensibles avant leur ascension. Il semble exister une corrélation entre l'autorégulation de la vasoréactivité cérébrale et une susceptibilité au MAM. Cette piste permet d'envisager un test préventif.

Dans le cadre du projet européen franco-italien ALCOTRA - RESAMONT 2, l'IFREMMONT a voulu réaliser une étude observationnelle : CervO2, visant à évaluer les variabilités individuelles de cette vasoréactivité. Cette étude se penche aussi sur une hypothèse physiopathologique des troubles neurologiques d'altitude : le micro embolisme gazeux.

Notre travail a consisté à élaborer le protocole puis nous avons vu 120 sujets en visite de pré-inclusion et nous avons choisi 96 sujets à inclure. L'expérimentation se déroulait en 3 phases par groupe de 3 sujets : en plaine, puis en hypoxie hypobarique d'altitude après une montée rapide à l'Aiguille du Midi et après 18 heures en altitude. Nous avons étudié les scores de Lake Louise, la vasoréactivité cérébrale au doppler transcrânien, la recherche de foramen ovale perméable et

l'évaluation de la tension artérielle pulmonaire. Pour un sujet sur 3, nous avons réalisé un enregistrement au holter transcrânien.

A l'arrêt prématuré de l'étude 58 sujets ont été explorés, une relative réussite puisque c'est la plus grande cohorte sur ce sujet. L'analyse des résultats pourrait mettre en évidence une différence significative de vasoréactivité cérébrale exploitable comme marqueur de MAM. L'Aiguille du Midi est laboratoire naturel exceptionnel où pourront désormais être réalisés d'autres études.

**Mot clé:** Mal aigu des montagnes - Vasoréactivité cérébrale - Foramen ovale perméable - Altitude – Thèses et écrits académiques - Micro embolisme - Hypoxie hypobarique.

## **ABSTRACT**

### **Title**

Development of a scientific research protocol and execution of an observational study aimed to explore cerebral vasoreactivity and micro gas embolism during a rapid ascent at high altitude: CervO2 study - European program resamont 2.

### **Abstract**

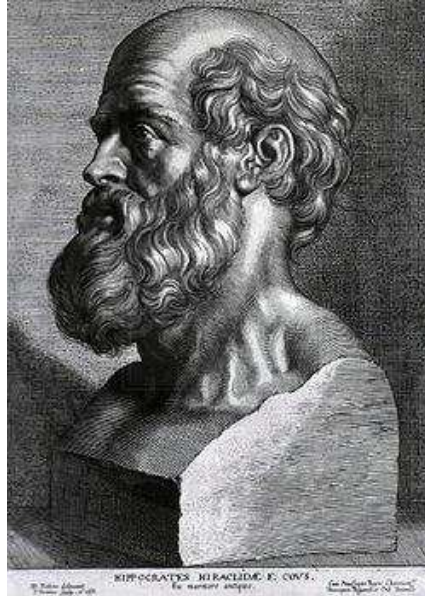
Acute mountain sickness (AMS) affects over 70 % of subjects who ascend over 4000 m. There is no predictive test for sensitive subjects before their ascent. There seems to be a correlation between dynamic cerebral autoregulation and susceptibility to AMS. This track could be considered a preventive test.

Under the Franco-Italian European project ALCOTRA - RESAMONT 2, IFREMMONT wanted to undertake an observational study : CervO2, to assess the individual variability of the vascular reactivity. This study also looks at a pathophysiological hypothesis of neurological disorders in altitude : the micro gas embolism .

Our task was to develop the protocol. We then saw 120 subjects in pre-inclusion visits and we chose to include 96 of these subjects. The experiment took place in three phases with three subjects each time : first phase in control in plain, then in hypobaric hypoxia of altitude after a rapid rise to the Aiguille du Midi and then after 18 hours at altitude. We studied Lake Louise's scores, cerebral vasoreactivity by transcranial ultrasonography, we were looking for patent foramen ovale and evaluation of pulmonary artery pressure. And for 1 in 3 we made a holter transcranial doppler recording.

After the premature ending of the study 58 subjects were explored, it's relative success since it is the largest cohort on this subject. The results may highlight a significant difference in cerebral vasoreactivity exploitable as a marker of AMS. The Aiguille du Midi is an exceptional natural laboratory and can now be used for other studies.

**Keyword:** acute mountain sickness - cerebral vasoreactivity - Patent foramen ovale - altitude - Theses and academic writings - micro embolism - Hypobaric hypoxia



## **SERMENT D HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



## RESUME

Elaboration d'un protocole de recherche scientifique et réalisation d'une étude observationnelle visant à explorer la vasoréactivité cérébrale et le micro embolisme gazeux au cours d'une ascension rapide en haute altitude : étude Cervo2 - programme européen Résamont 2.

Le mal aigu des montagnes (MAM) touche plus de 70% des sujets qui monte à plus de 4000 m. Il n'y a pas de test prédictif pour détecter les sujets sensibles avant leur ascension. Il semble exister une corrélation entre l'autorégulation de la vasoréactivité cérébrale et une susceptibilité au MAM. Cette piste permet d'envisager un test préventif.

Dans le cadre du projet européen franco-italien ALCOTRA - RESAMONT 2, l'IFREMMONT a voulu réaliser une étude observationnelle : CervO2, visant à évaluer les variabilités individuelles de cette vasoréactivité. Cette étude se penche aussi sur une hypothèse physiopathologique des troubles neurologiques d'altitude : le micro embolisme gazeux.

Notre travail a consisté à élaborer le protocole puis nous avons vu 120 sujets en visite de pré-inclusion et nous avons choisi 96 sujets à inclure. L'expérimentation se déroulait en 3 phases par groupe de 3 sujets : en plaine, puis en hypoxie hypobarique d'altitude après une montée rapide à l'Aiguille du Midi et après 18 heures en altitude. Nous avons étudié les scores de Lake Louise, la vasoréactivité cérébrale au doppler transcrânien, la recherche de foramen ovale perméable et l'évaluation de la tension artérielle pulmonaire. Pour un sujet sur 3, nous avons réalisé un enregistrement au holter transcrânien.

A l'arrêt prématuré de l'étude 58 sujets ont été explorés, une relative réussite puisque c'est la plus grande cohorte sur ce sujet. L'analyse des résultats pourrait mettre en évidence une différence significative de vasoréactivité cérébrale exploitable comme marqueur de MAM. L'Aiguille du Midi est laboratoire naturel exceptionnel où pourront désormais être réalisés d'autres études.

**Mot clé:** Mal aigu des montagnes - Vasoréactivité cérébrale - Foramen ovale perméable - Altitude – Thèses et écrits académiques - Micro embolisme - Hypoxie hypobarique.

## ABSTRACT

Development of a scientific research protocol and execution of an observational study aimed to explore cerebral vasoreactivity and micro gas embolism during a rapid ascent at high altitude: CervO2 study - European program resamont 2.

Acute mountain sickness (AMS) affects over 70 % of subjects who ascend over 4000 m. There is no predictive test for sensitive subjects before their ascent. There seems to be a correlation between dynamic cerebral autoregulation and susceptibility to AMS. This track could be considered a preventive test.

Under the Franco-Italian European project ALCOTRA - RESAMONT 2, IFREMMONT wanted to undertake an observational study : CervO2, to assess the individual variability of the vascular reactivity. This study also looks at a pathophysiological hypothesis of neurological disorders in altitude : the micro gas embolism .

Our task was to develop the protocol. We then saw 120 subjects in pre-inclusion visits and we chose to include 96 of these subjects. The experiment took place in three phases with three subjects each time : first phase in control in plain, then in hypobaric hypoxia of altitude after a rapid rise to the Aiguille du Midi and then after 18 hours at altitude. We studied Lake Louise's scores, cerebral vasoreactivity by transcranial ultrasonography, we were looking for patent foramen ovale and evaluation of pulmonary artery pressure. And for 1 in 3 we made a holter transcranial doppler recording.

After the premature ending of the study 58 subjects were explored, it's relative success since it is the largest cohort on this subject. The results may highlight a significant difference in cerebral vasoreactivity exploitable as a marker of AMS. The Aiguille du Midi is an exceptional natural laboratory and can now be used for other studies.

**Keyword:** acute mountain sickness - cerebral vasoreactivity - Patent foramen ovale - altitude - Theses and academic writings - micro embolism - Hypobaric hypoxia