



HAL
open science

Impact de la dette de sommeil et de la prise de caféine sur la réponse locale au froid

Baptiste de Lorgeril

► **To cite this version:**

Baptiste de Lorgeril. Impact de la dette de sommeil et de la prise de caféine sur la réponse locale au froid. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03667713

HAL Id: dumas-03667713

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03667713>

Submitted on 13 May 2022

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.



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Impact de la dette de sommeil et de la prise de caféine sur
la réponse locale au froid**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 MAI 2022

Par Monsieur DE LORGERIL BAPTISTE

Né le 11 Novembre 1995 à Cambrai (59)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHELET Pierre

Président

Monsieur le Professeur AIGLE Luc

Assesseur

Monsieur le Docteur PAPILLAULT Laurent

Assesseur

Monsieur le Docteur SAUVET Fabien

Directeur

Monsieur le Docteur BOURRILHON Cyprien

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

| | | |
|--|---|-----------------------------|
| Doyen | : | Pr. Georges LEONETTI |
| Vice-Doyen aux affaires générales | : | Pr. Patrick DESSI |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales | : | Pr. Philippe BERBIS |
| Conseiller | : | Pr. Patrick VILLANI |

Asseseurs :

| | | |
|--|---|------------------------|
| ➤ aux études | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE |
| ➤ à la recherche | : | Pr. Jean-Louis MEGE |
| ➤ à l'unité mixte de formation continue en santé | : | Pr. Justin MICHEL |
| ➤ pour le secteur NORD | : | Pr. Stéphane BERDAH |
| ➤ Groupements Hospitaliers de territoire | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON |
| ➤ aux masters | : | Pr. Pascal ADALIAN |

Chargés de mission :

| | | |
|--|---|-------------------------|
| ➤ sciences humaines et sociales | : | Pr. Pierre LE COZ |
| ➤ relations internationales | : | Pr. Stéphane RANQUE |
| ➤ DU/DIU | : | Pr. Véronique VITTON |
| ➤ DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| ➤ DPC, disciplines chirurgicales | : | Dr. Thomas GRAILLON |

ÉCOLE DE MEDECINE

| | | |
|------------------|---|------------------------------|
| Directeur | : | Pr. Jean-Michel VITON |
|------------------|---|------------------------------|

Chargés de mission

| | | |
|---------------------------|---|-----------------------------|
| ▪ PACES – Post-PACES | : | Pr. Régis GUIEU |
| ▪ DFGSM | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marc BARTHET |
| ▪ Préparation aux ECN | : | Dr Aurélie DAUMAS |
| ▪ DES spécialités | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| ▪ DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL |
| ▪ DES MG | : | Pr. Christophe BARTOLI |
| ▪ Démographie médicale | : | Dr. Noémie RESSEGUIER |
| ▪ Etudiant | : | Elise DOMINJON |

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | | |
|----|-------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge | MM | DEVIN Robert |
| | ALDIGHERI René | | DEVRED Philippe |
| | ALESSANDRINI Pierre | | DJIANE Pierre |
| | ALLIEZ Bernard | | DONNET Vincent |
| | AQUARON Robert | | DUCASSOU Jacques |
| | ARGEME Maxime | | DUFOUR Michel |
| | ASSADOURIAN Robert | | DUMON Henri |
| | AUFFRAY Jean-Pierre | | ENJALBERT Alain |
| | AUTILLO-TOUATI Amapola | | FAUGERE Gérard |
| | AZORIN Jean-Michel | | FAVRE Roger |
| | BAILLE Yves | | FIECHI Marius |
| | BARDOT Jacques | | FARNARIER Georges |
| | BARDOT André | | FIGARELLA Jacques |
| | BERARD Pierre | | FONTES Michel |
| | BERGOIN Maurice | | FRANCES Yves |
| | BERLAND Yvon | | FRANCOIS Georges |
| | BERNARD Dominique | | FUENTES Pierre |
| | BERNARD Jean-Louis | | GABRIEL Bernard |
| | BERNARD Jean-Paul | | GALINIER Louis |
| | BERNARD Pierre-Marie | | GALLAIS Hervé |
| | BERTRAND Edmond | | GAMERRE Marc |
| | BISSET Jean-Pierre | | GARCIN Michel |
| | BLANC Bernard | | GARNIER Jean-Marc |
| | BLANC Jean-Louis | | GAUTHIER André |
| | BOLLINI Gérard | | GERARD Raymond |
| | BONGRAND Pierre | | GEROLAMI-SANTANDREA André |
| | BONNEAU Henri | | GIUDICELLI Sébastien |
| | BONNOIT Jean | | GOUDARD Alain |
| | BORY Michel | | GOUIN François |
| | BOTTA Alain | | GRILLO Jean-Marie |
| | BOTTA-FRIDLUND Danielle | | GRIMAUD Jean-Charles |
| | BOUBLI Léon | | GRISOLI François |
| | BOURGADE Augustin | | GROULIER Pierre |
| | BOUVENOT Gilles | | GUYSS Jean-Michel |
| | BOUYALA Jean-Marie | | HADIDA/SAYAG Jacqueline |
| | BREMOND Georges | | HASSOUN Jacques |
| | BRICOT René | | HEIM Marc |
| | BRUNET Christian | | HOUEL Jean |
| | BUREAU Henri | | HUGUET Jean-François |
| | CAMBOULIVES Jean | | JAQUET Philippe |
| | CANNONI Maurice | | JAMMES Yves |
| | CARTOUZOU Guy | | JOUVE Paulette |
| | CAU Pierre | | JUHAN Claude |
| | CHABOT Jean-Michel | | JUIN Pierre |
| | CHAMLIAN Albert | | KAPHAN Gérard |
| | CHARPIN Denis | | KASBARIAN Michel |
| | CHARREL Michel | | KLEISBAUER Jean-Pierre |
| | CHAUVEL Patrick | | LACHARD Jean |
| | CHOUX Maurice | | LAFFARGUE Pierre |
| | CIANFARANI François | | LAUGIER René |
| | CLAVERIE Jean-Michel | | LE TREUT Yves |
| | CLEMENT Robert | | LEGRE Régis |
| | COMBALBERT André | | LEVY Samuel |
| | CONTE-DEVOLX Bernard | | LOUCHET Edmond |
| | CORRIOL Jacques | | LOUIS René |
| | COULANGE Christian | | LUCIANI Jean-Marie |
| | CURVALE Georges | | MAGALON Guy |
| | DALMAS Henri | | MAGNAN Jacques |
| | DE MICO Philippe | | MALLAN- MANCINI Josette |

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | |
|----|--------------------------|---------------------|
| MM | MATTEI Jean François | UNAL Daniel |
| | MERCIER Claude | VAGUE Philippe |
| | MICHOTEY Georges | VAGUE/JUHAN Irène |
| | MIRANDA François | VANUXEM Paul |
| | MONFORT Gérard | VERVLOET Daniel |
| | MONGES André | VIALETTES Bernard |
| | MONGIN Maurice | WEILLER Pierre-Jean |
| | MUNDLER Olivier | |
| | NAZARIAN Serge | |
| | NICOLI René | |
| | NOIRCLERC Michel | |
| | OLMER Michel | |
| | OREHEK Jean | |
| | PAPY Jean-Jacques | |
| | PAULIN Raymond | |
| | PELOUX Yves | |
| | PENAUD Antony | |
| | PENE Pierre | |
| | PIANA Lucien | |
| | PICAUD Robert | |
| | PIGNOL Fernand | |
| | POGGI Louis | |
| | POITOUT Dominique | |
| | PONCET Michel | |
| | POUGET Jean | |
| | PRIVAT Yvan | |
| | QUILICHINI Francis | |
| | RANQUE Jacques | |
| | RANQUE Philippe | |
| | RAOULT Didier | |
| | RICHAUD Christian | |
| | RIDINGS Bernard | |
| | ROCHAT Hervé | |
| | ROHNER Jean-Jacques | |
| | ROUX Hubert | |
| | ROUX Michel | |
| | RUFO Marcel | |
| | SAHEL José | |
| | SALAMON Georges | |
| | SALDUCCI Jacques | |
| | SAMBUC Roland | |
| | SAN MARCO Jean-Louis | |
| | SANKALE Marc | |
| | SARACCO Jacques | |
| | SARLES Jacques | |
| | SARLES - PHILIP Nicole | |
| | SASTRE Bernard | |
| | SCHIANO Alain | |
| | SCOTTO Jean-Claude | |
| | SEBAHOUN Gérard | |
| | SEITZ Jean-François | |
| | SERMENT Gérard | |
| | SOULAYROL René | |
| | TAMALET Jacques | |
| | TARANGER-CHARPIN Colette | |
| | THIRION Xavier | |
| | THOMASSIN Jean-Marc | |

EMERITAT

2008

| | | |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |

2009

| | | |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

2010

| | | |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

2011

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |

2012

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |

2013

| | | |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |

2014

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

2015

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

EMERITAT

2016

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |

2017

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

2018

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | RIDINGS Bernard | 31/08/2021 |

2019

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |

2020

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2021 |

EMERITAT

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2021 |

2021

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | BOUBLI Léon | 31/08/2024 |
| M. le Professeur | LEGRE Régis | 31/08/2024 |
| M. le Professeur | RAOULT Didier | 31/08/2024 |
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2022 |

| | |
|---------------------|--|
| 1967 | |
| MM. les Professeurs | DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal) |
| 1974 | |
| MM. les Professeurs | MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse) |
| 1975 | |
| MM. les Professeurs | O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne) |
| 1976 | |
| MM. les Professeurs | P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.) |
| 1977 | |
| MM. les Professeurs | C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne) |
| 1978 | |
| M. le Président | F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire) |
| 1980 | |
| MM. les Professeurs | A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.) |
| 1981 | |
| MM. les Professeurs | H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège) |
| 1982 | |
| M. le Professeur | W.H. HENDREN (U.S.A.) |
| 1985 | |
| MM. les Professeurs | S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.) |
| 1986 | |
| MM. les Professeurs | E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.) |
| 1987 | |
| M. le Professeur | P.J. DYCK (U.S.A.) |
| 1988 | |
| MM. les Professeurs | R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil) |
| 1989 | |
| M. le Professeur | P. MUSTACCHI (U.S.A.) |

| | |
|-------------------------|--|
| 1990 | |
| MM. les Professeurs | J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.) |
| 1991 | |
| MM. les Professeurs | J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.) |
| 1992 | |
| MM. les Professeurs | H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon) |
| 1994 | |
| MM. les Professeurs | G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.) |
| 1995 | |
| MM. les Professeurs | D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie) |
| 1997 | |
| MM. les Professeurs | C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède) |
| 1998 | |
| MM. les Professeurs | O. JARDETSKY (U.S.A.) |
| 1999 | |
| MM. les Professeurs | J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.) |
| 2000 | |
| MM. les Professeurs | D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.) |
| 2001 | |
| MM. les Professeurs | P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne) |
| 2002 | |
| MM. les Professeurs | M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine) |
| 2003 | |
| M. le Professeur Sir | T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne) |
| 2004 | |
| M. le Professeur | M. DAKE (U.S.A.) |
| 2005 | |
| M. le Professeur | L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.) |
| 2006 | |
| M. le Professeur | A. R. CASTANEDA (U.S.A.) |

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CHIARONI Jacques |
| <i>ALBANESE Jacques Surnombre</i> | CHINOT Olivier |
| ALIMI Yves | CHOSSEGROS Cyrille |
| AMABILE Philippe | COLLART Frédéric |
| AMBROSI Pierre | COSTELLO Régis |
| ANDRE Nicolas | COURBIERE Blandine |
| ARGENSON Jean-Noël | COWEN Didier |
| ASTOUL Philippe | CRAVELLO Ludovic |
| ATTARIAN Shahram | CUISSET Thomas |
| AUDOUIN Bertrand | DA FONSECA David |
| AUQUIER Pascal | DAHAN-ALCARAZ Laetitia |
| AVIERINOS Jean-François | DANIEL Laurent |
| AZULAY Jean-Philippe | DARMON Patrice |
| BAILLY Daniel | DAUMAS Aurélie |
| BARLESI Fabrice | DAVID Thierry |
| BARLIER-SETTI Anne | D'ERCOLE Claude |
| BARLOGIS Vincent | D'JOURNO Xavier |
| BARTHET Marc | DEHARO Jean-Claude |
| BARTOLI Christophe | DELAPORTE Emmanuel |
| BARTOLI Jean-Michel | DENIS Danièle |
| BARTOLI Michel | DISDIER Patrick |
| BARTOLOMEI Fabrice | DODDOLI Christophe |
| BASTIDE Cyrille | DRANCOURT Michel |
| BELIARD-LASSERRE Sophie | DUBUS Jean-Christophe |
| BENSOUSSAN Laurent | DUFFAUD Florence |
| BERBIS Philippe | DUFOUR Henry |
| BERBIS Julie | DURAND Jean-Marc |
| BERDAH Stéphane | DUSSOL Bertrand |
| BEROUD Christophe | EBBO Mikaël |
| BERTRAND Baptiste | EUSEBIO Alexandre |
| BERTUCCI François | FABRE Alexandre |
| BEYER-BERJOT Laura | FAKHRY Nicolas |
| BLAISE Didier | FAURE Alice |
| BLIN Olivier | FELICIAN Olivier |
| BLONDEL Benjamin | FENOLLAR Florence |
| BOISSIER Romain | FIGARELLA/BRANGER Dominique |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FLECHER Xavier |
| BONELLO Laurent | FOUILLOUX Virginie |
| BONNET Jean-Louis | FOURNIER Pierre-Edouard |
| BOUFI Mourad | FRANCESCHI Frédéric |
| BOYER Laurent | FUENTES Stéphane |
| BREGÉON Fabienne | GABERT Jean |
| BRETELLE Florence | GABORIT Bénédicte |
| BROUQUI Philippe | GAINNIER Marc |
| BRUDER Nicolas | GARCIA Stéphane |
| BRUE Thierry | GARIBOLDI Vlad |
| BRUNET Philippe | GAUDART Jean |
| BURTEY Stéphane | GAUDY-MARQUESTE Caroline |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GENTILE Stéphanie |
| CASANOVA Dominique | GERBEAUX Patrick |
| CASTINETTI Frédéric | GEROLAMI/SANTANDREA René |
| CECCALDI Mathieu | GILBERT/ALESSI Marie-Christine |
| CHAGNAUD Christophe | GIORGI Roch |
| CHAMBOST Hervé | GIOVANNI Antoine |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRARD Nadine |
| CHANEZ Pascal | GIRAUD/CHABROL Brigitte |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GONCALVES Anthony |
| CHARREL Rémi | GRANEL/REY Brigitte |
| CHAUMOITRE Kathia | GRANDVAL Philippe |
| | GREILLIER Laurent |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------------------------------|--------------------------------|---|
| AMABILE Philippe | COLLART Frédéric | GUIS Sandrine |
| AMBROSI Pierre | COSTELLO Régis | GUYE Maxime |
| ANDRE Nicolas | COURBIERE Blandine | GUYOT Laurent |
| ARGENSON Jean-Noël | COWEN Didier | <i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i> |
| ASTOUL Philippe | CRAVELLO Ludovic | HABIB Gilbert |
| ATTARIAN Shahram | CUISSET Thomas | HARDWIGSEN Jean |
| AUDOUIN Bertrand | DA FONSECA David | HARLE Jean-Robert |
| AUQUIER Pascal | DAHAN-ALCARAZ Laetitia | HOUVENAEGHEL Gilles |
| AVIERINOS Jean-François | DANIEL Laurent | JACQUIER Alexis |
| AZULAY Jean-Philippe | DARMON Patrice | JOURDE-CHICHE Noémie |
| BAILLY Daniel | DAUMAS Aurélie | JOUBE Jean-Luc |
| BARLESI Fabrice | DAVID Thierry | KAPLANSKI Gilles |
| BARLIER-SETTI Anne | D'ERCOLE Claude | KARSENTY Gilles |
| BARLOGIS Vincent | D'JOURNO Xavier | <i>KERBAUL François détachement</i> |
| BARTHET Marc | DEHARO Jean-Claude | KRAHN Martin |
| BARTOLI Christophe | DELAPORTE Emmanuel | LAFFORGUE Pierre |
| BARTOLI Jean-Michel | DENIS Danièle | LAGIER Jean-Christophe |
| BARTOLI Michel | DISDIER Patrick | LAMBAUDIE Eric |
| BARTOLOMEI Fabrice | DODDOLI Christophe | LANCON Christophe |
| BASTIDE Cyrille | DRANCOURT Michel | LA SCOLA Bernard |
| BELIARD-LASSERRE Sophie | DUBUS Jean-Christophe | LAUNAY Franck |
| BENSOUSSAN Laurent | DUFFAUD Florence | LAVIEILLE Jean-Pierre |
| BERBIS Philippe | DUFOUR Henry | LE CORROLLER Thomas |
| BERBIS Julie | DURAND Jean-Marc | LECHEVALLIER Eric |
| BERDAH Stéphane | DUSSOL Bertrand | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale |
| BEROUD Christophe | EBBO Mikael | LEONE Marc |
| BERTRAND Baptiste | EUSEBIO Alexandre | LEONETTI Georges |
| BERTUCCI François | FABRE Alexandre | LEPIDI Hubert |
| BEYER-BERJOT Laura | FAKHRY Nicolas | LEVY Nicolas |
| BLAISE Didier | FAURE Alice | MACE Loïc |
| BLIN Olivier | FELICIAN Olivier | MAGNAN Pierre-Edouard |
| BLONDEL Benjamin | FENOLLAR Florence | MANCINI Julien |
| BOISSIER Romain | FIGARELLA/BRANGER Dominique | MEGE Jean-Louis |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FLECHER Xavier | MERROT Thierry |
| BONELLO Laurent | FOUILLOUX Virginie | METZLER/GUILLEMAIN Catherine |
| BONNET Jean-Louis | FOURNIER Pierre-Edouard | MEYER/DUTOUR Anne |
| BOUFI Mourad | FRANCESCHI Frédéric | MICCALEF/ROLL Joëlle |
| BOYER Laurent | FUENTES Stéphane | MICHEL Fabrice |
| BREGEON Fabienne | GABERT Jean | MICHEL Gérard |
| BRETELLE Florence | GABORIT Bénédicte | MICHEL Justin |
| BROUQUI Philippe | GAINNIER Marc | MICHELET Pierre |
| BRUDER Nicolas | GARCIA Stéphane | MILH Mathieu |
| BRUE Thierry | GARIBOLDI Vlad | MILLION Matthieu |
| BRUNET Philippe | GAUDART Jean | MOAL Valérie |
| BURTEY Stéphane | GAUDY-MARQUESTE Caroline | MORANGE Pierre-Emmanuel |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GENTILE Stéphanie | MOULIN Guy |
| CASANOVA Dominique | GERBEAUX Patrick | MOUTARDIER Vincent |
| CASTINETTI Frédéric | GEROLAMI/SANTANDREA René | NAUDIN Jean |
| CECCALDI Mathieu | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier |
| CHAGNAUD Christophe | GIORGI Roch | NICOLLAS Richard |
| CHAMBOST Hervé | GIOVANNI Antoine | NGUYEN Karine |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRARD Nadine | OLIVE Daniel |
| CHANEZ Pascal | GIRAUD/CHABROL Brigitte | OLLIVIER Matthieu |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GONCALVES Anthony | OUAFIK L'Houcine |
| CHARREL Rémi | GRANEL/REY Brigitte | OVAERT-REGGIO Caroline |
| CHAUMOITRE Kathia | GRANDVAL Philippe | PAGANELLI Franck |
| | GREILLIER Laurent | <i>PANUEL Michel Surnombre</i> |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|---|
| PAPAZIAN Laurent | ROLL Patrice | VALERO René |
| PAROLA Philippe | ROSSI Dominique | VAROQUAUX Arthur Damien |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROSSI Pascal | VELLY Lionel |
| PELLETIER Jean | ROUDIER Jean | VEY Norbert |
| PERRIN Jeanne | SALAS Sébastien | VIDAL Vincent |
| PESENTI Sébastien | SARLON-BARTOLI Gabrielle | VIENS Patrice |
| PETIT Philippe | SCAVARDA Didier | VILLANI Patrick |
| PHAM Thao | SCHLEINITZ Nicolas | VITON Jean-Michel |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique | SEBAG Frédéric | VITTON Véronique |
| PIQUET Philippe | SIELEZNEFF Igor | <i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i> |
| PIRRO Nicolas | SIMON Nicolas | VIVIER Eric |
| POINSO François | STEIN Andréas | XERRI Luc |
| RACCAH Denis | SUISSA Laurent | ZIELEZKIEWICZ Laurent |
| RANQUE Stéphane | TAIEB David | |
| REGIS Jean | THOMAS Pascal | |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | THUNY Franck | |
| REYNAUD Rachel | TOSELLO Barthélémy | |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès | |
| RICHERI Raphaëlle | <i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i> | |
| ROCHE Pierre-Hugues | TROPIANO Patrick | |
| ROCH Antoine | TSIMARATOS Michel | |
| ROCHWERGER Richard | TURRINI Olivier | |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------|
| AHERFI Sarah | GELSI/BOYER Véronique | ROBERT Thomas |
| ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>) | GIUSIANO Bernard | ROMANET Pauline |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | SABATIER Renaud |
| BEGE Thierry | GONZALEZ Jean-Michel | SARI-MINODIER Irène |
| BENYAMINE Audrey | GOURIET Frédérique | SAVEANU Alexandru |
| BIRNBAUM David | GRAILLON Thomas | SECQ Véronique |
| BONINI Francesca | GUERIN Carole | SOLER Raphael |
| BOUCRAUT Joseph | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | STELLMANN Jan-Patrick |
| BOULAMERY Audrey | GUIDON Catherine | SUCHON Pierre |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | GUIVARCH Jokthan | TABOURET Emeline |
| BOUSSEN Salah Michel | HAUTIER Aurélie | TOGA Isabelle |
| BUFFAT Christophe | HRAIECH Sami | TOMASINI Pascale |
| CAMILLERI Serge | IBRAHIM KOSTA Manal | TROUDE Lucas |
| CARRON Romain | JALOUX Charlotte | TROUSSE Delphine |
| CASSAGNE Carole | JARROT Pierre-André | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| CERMOLACCE Michel | KASPI-PEZZOLI Elise | VELY Frédéric |
| CHAUDET Hervé | L'OLLIVIER Coralie | VENTON Geoffroy |
| CHRETIEN Anne-Sophie | LABIT-BOUVIER Corinne | VION-DURY Jean |
| COZE Carole | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | ZATTARA/CANNONI Hélène |
| CUNY Thomas | LAGARDE Stanislas | |
| DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>) | LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>) | |
| DALES Jean-Philippe | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | |
| DARIEL Anne | LAMBERT Isabelle | |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>) | LENOIR Marien | |
| DEHARO Pierre | LEVY/MOZZICONACCI Annie | |
| DELLIAUX Stéphane | LOOSVELD Marie | |
| DELTEIL Clémence | MAAROUF Adil | |
| DESPLAT/JEGO Sophie | MACAGNO Nicolas | |
| DEVILLIER Raynier | MARLINGE Marion | |
| DUBOURG Grégory | MAUES DE PAULA André | |
| DUCONSEIL Pauline | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |
| DUFOUR Jean-Charles | MEGE Diane | |
| ELDIN Carole | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |
| FOLETTI Jean- Marc | NOUGAIREDE Antoine | |
| FRANKEL Diane | PAULMYER/LACROIX Odile | |
| FROMNOT Julien | RADULESCO Thomas | |
| GASTALDI Marguerite | RESSEGUIER Noémie | |
| GAUDRY Marine | ROBERT Philippe | |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

| | | |
|------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZAINEH Mohammad | DESNUES Benoît | RUEL Jérôme |
| BARBACARU/PERLES T. A. | MARANINCHI Marie | THOLLON Lionel |
| BERLAND Caroline | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky | THIRION Sylvie |
| BOYER Sylvie | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | VERNA Emeline |
| COLSON Sébastien | POGGI Marjorie | |
| DEGIOANNI/SALLE Anna | POUGET Benoît | |

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
 SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PSYCHOLOGIE SOCIALE**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE;
ADDICTOLOGIE 4804**

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)



**MINISTÈRE
DES ARMÉES**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



ÉCOLE DU VAL DE GRACE – Paris

A Monsieur le médecin général Guillaume PELÉE de SAINT MAURICE

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

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

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le médecin chef des services Jean-François GALLET

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

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre du Mérite maritime

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ALPHONSE LAVERAN



A Madame le Médecin Général Inspecteur Sylvie PEREZ

Médecin-chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Président du jury de thèse,

Monsieur le Professeur des universités Pierre MICHELET,

Je vous prie d'accepter l'expression de ma profonde gratitude pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de mes sentiments les plus respectueux.

Aux membres du jury :

Monsieur le Médecin en chef AIGLE, mieux encore que vos récits passionnés, les footings matinaux en votre compagnie m'ont appris ce que le service exigeait de proximité et de rigueur, tant scientifique que sportive.

Monsieur le Médecin en chef (ER) Laurent PAPILLAULT, pour vos conseils qui me sont précieux pour travailler dans le monde universitaire de Marseille et m'épanouir au mieux durant l'internat.

A mes directeurs de thèse,

Monsieur le Médecin en Chef SAUVET. Merci Fabien, ce sujet que vous m'avez proposé ne pouvait mieux me convenir. Je vous suis reconnaissant de m'avoir fait travailler sur un projet déjà élaboré par vos équipes. Votre énergie à me guider tout au long de ce chemin, à répondre à toutes mes questions force mon admiration. Je n'aurai jamais imaginé pouvoir ainsi plonger dans le monde de la recherche expérimentale, tout en restant proche des préoccupations du terrain.

Monsieur le Médecin en Chef Cyprien BOURRILHON : Nous nous sommes trop peu croisés, mais je suis conscient de tout le travail qui me précède et que vous avez mené en amont de cette thèse. Je vous savais toujours à pied d'œuvre pour me sortir d'une mauvaise passe dans la gestion de toutes ces données.

Aux acteurs de cette thèse :

Le département « Environnements opérationnels » de l'IRBA : Cela a été un honneur de collaborer avec vous. Je vous remercie sincèrement pour votre soutien dans l'élaboration du protocole qui a permis d'exploiter ces précieuses données. Merci aussi pour votre accueil à l'IRBA : le test de Richalet, votre passion pour la recherche que vous m'avez partagée...

Au Comité de suivi des thèses de l'Hôpital d'instruction des armées LAVERAN qui avez su nous aider au moment opportun.

Le présent travail a été soumis sous la forme d'un article de recherche original en langue anglais à la revue Nature and sciences of sleep : de Lorgeril B, Sauvet F, Erblang M, Colin P, Drogou C, Tardo-Dino PE, Quiquempoix M, Gomez D, Bourrilhon C. **Impact of acute and habitual caffeine consumption on local tolerance to cold after total sleep deprivation**

Les travaux réalisés dans ce manuscrit ont été financés par la Direction générale de l'armement, dans le cadre du projet Biomedef : PDH1- SAN1 – 509.

Aux cultivateurs et torréfacteurs de café pour nous permettre de profiter de ce breuvage

A ma famille :

A ma Mère : ton dévouement de chaque instant, n'est certainement pas étranger à mon choix de soigner. Ton goût de la Nature, du Vrai, du Beau me guide toujours.

A mon Père : « On ne fait jamais rien de bien du bout des doigts », merci.

A Clémence, Louis et Martin : on est et on restera comme les 4 doigts de la main : quelles que soient les conditions, on reste chauds !

A mes grands-parents : de là-haut je sais que vous veillez encore, vos exemples respectifs de travail acharné et d'attention à l'autre me guident.

A mes éducateurs :

A tous les médecins, co-internes, infirmiers et aux-san et surtout aux patients que j'ai rencontré pendant mon cursus et qui m'ont appris à faire et à être.

Remy : dès la sixième, tu m'as transmis la flamme de la médecine : elle ne m'a jamais quitté.

Au Médecin en Chef Violin : merci pour votre force tranquille au sein de la belle maison Légion, vous avez participé à me la faire aimer

Au Médecin en Chef Berry : merci, grand ancien, de m'avoir poussé dans le froid du Larzac, j'en suis ressorti plus fort.

A mes chefs de détachements, collègues et amis montagnards qui m'ont initié à ce milieu qui élève (et rafraichit).

A vous les copains :

Les copains de Lyon : l'AG, la Fafa, la Meute : Toutes ces années passées ensemble resteront impérissables, puissent nos liens ne jamais s'étioler...

Vincent et JB : bientôt réunis sur les Causses pour s'élever et se retrouver...

Juju, j'espère que ce traité sur les phalanges te plaira.

Marie : la Beauté sauvera le monde.

La Lieutenant Guinot de l'escadron « grand froid » du 4^{ème} Régiment de Chasseurs : merci ! la Montagne ça vous gagne !

A tous ceux qui m'ont demandé mon sujet, m'ont écouté, m'ont soutenu.

○...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT
INTREPIDE ET MAGNANIME
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

BARON PERCY

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état et leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Liste des abréviations | 9 |
| Introduction | 1 |
| I) Epidémiologie | 1 |
| II) Physiopathologie | 1 |
| II.1) Exposition au froid et réaction locale | 2 |
| II.2) Sommeil et réponse vasculaire | 5 |
| II.3) Prise de caféine et réponse locale au froid | 6 |
| III) Objectifs de recherche | 8 |
| Matériel et Méthode | 8 |
| I) Population étudiée | 8 |
| II) Protocole expérimental | 9 |
| II.1) Instrumentation | 10 |
| III) Mesures cardiovasculaires | 11 |
| III.1) Calculs | 13 |
| IV) Douleur | 14 |
| V) Température centrale | 14 |
| VI) Analyse statistique des données | 14 |
| Résultats | 15 |
| I) Caractéristiques des participants | 15 |
| II) Événements indésirables (EI) | 16 |
| III) Effet de la privation de sommeil et de la prise aiguë de caféine | 16 |
| IV) Effet de la consommation chronique de caféine | 22 |
| Discussion | 23 |
| Conclusion | 26 |
| Références Bibliographiques | 28 |
| Table des illustrations : | 34 |
| Article soumis : | 35 |

Liste des abréviations

Ach : Acétylcholine

AVA : anastomoses artério-veineuses

CIVD : « Cold induced vasodilation » : Vasodilatation induite par le froid

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP : Comités de protection des personnes

CWI : « cold water immersion » : immersion dans l'eau froide

EN : Echelle numérique

ESM : Erreur standard à la moyenne

EVA : Evaluation visuelle analogique

FC : Fréquence cardiaque

FMC : « flow-mediated dilation » : La dilatation induite par le flux fait référence à la dilatation d'une artère lorsque le flux sanguin augmente dans cette artère.

IRBA : Institut de Recherche Biomédicale des Armées

NN : Nuit Normale

NRBC : Risques nucléaires, radiologique, biologique et chimique

PA : Pression artérielle

Unité PEACE : unité Physiologie de l'Exercice et des Activités en Conditions Extrêmes

Projet PERCAF : Projet Biomedef PDH1-SMO2-509 « Performance et caféine »

PSQI : indice de qualité du sommeil de Pittsburg

PTS : privation totale de sommeil

QC : Débit cardiaque

RIPH : Recherche impliquant la personne humaine

SNA : Système nerveux autonome

SNS : Système nerveux sympathique

SUSOPS : « Sustained Operations » : opérations(militaires) soutenues

SkBF : Flux sanguin cutané (Skin Blood Flow)

SSA : Service de Santé des Armées

Tco : température corporelle

Td : température digitale

Tht : température de la région hypothénar

Tth : température cutanée de la région thénar

« Il neigeait. On était vaincu par sa conquête. Pour la première fois
l'aigle baissait la tête. »

Victor Hugo, les Châtiments

Introduction

La population militaire a de tout temps été exposée au froid et les gelures ont été décrites dans de nombreux conflits militaires historiques. Ambroise Paré décrit notamment lors des guerres d'Italie, la perte de membres entiers sous l'effet du froid (Paré 1595). Mais c'est certainement à Dominique Larrey, que l'on doit la première description clinique des stades de gelures qui ont été réalisées lors des guerres napoléoniennes : « sur certains, la peau et les muscles s'exfoliaient, comme dans les statues de cire ; les os restaient à nu, ou bien le nez s'enlevait comme un faux nez de carton et les mains putréfiées tombaient comme des fruits gâtés » (Larrey 1812). Au cours des deux guerres mondiales ou du conflit en Corée, les gelures ou « pieds de tranchées » ont été la cause de nombreuses blessures et séquelles (Lefort et al. 2014). Récemment, au cours du conflit en Afghanistan (2001-2014) les armées occidentales ont de nouveau été confrontées à une résurgence des blessures et atteintes physiques liées au froid (Andrew et al. 2010). Cette problématique demeure d'actualité avec l'hypothèse de conflit en Arctique liées à la fonte de la banquise (regaining-arctic-dominance-us-army.2021-unclassified) ou en milieu continental sur le flanc Est de l'Europe. La guerre entre l'Ukraine et la Russie, au cœur de l'Europe, sur ces territoires qui ont décimés la Grande Armée, nous rappelle la nécessité pour le médecin militaire de connaître les pathologies liées au froid. Les conflits et missions en milieu froid sont une perspective à prendre en compte dans les armées. (Revue stratégique de défense, 2017).

I) Epidémiologie

Malgré l'amélioration des tenues et des protections, les pathologies liées au froid, et en particulier les gelures, sont toujours d'actualité. Elles touchent toujours presque une centaine de militaires par an en France (Zagari et al. 2009) et plusieurs centaines aux États-Unis (U.S. Armed Forces, 2019 ; Kowtoniuk et al. 2021) avec des séquelles invalidantes (Velter et al. 2017).

Néanmoins, si les gelures étaient autrefois l'apanage des soldats, elles s'observent de nos jours, le plus souvent en haute montagne à l'occasion des activités sportives (Nay. 2013) ou chez les sauveteurs (Küpper, Steffgen, et Jansing 2003). Elles sont également observées dans la population travaillant en environnement froid (Piedrahita et al. 2008), ou chez les sans-abris (Endorf et Nygaard 2021).

II) Physiopathologie

L'exposition au froid peut être responsable d'atteintes générales ou de lésions locales. L'atteinte générale ou hypothermie est une atteinte systémique liée au froid se caractérisant par une symptomatologie clinique

et une température corporelle centrale inférieure ou égale à 35°C. Dans les pathologies locales liées au froid, on distingue par ordre de gravité croissante : les engourdissements, les engelures puis les gelures.

La gelure est une lésion localisée causée par l'action directe du froid au cours d'une exposition plus ou moins longue à une température inférieure à 0°C. Au départ, apparaissent un érythème, une lividité et une sensation de froid douloureuse, l'« onglée ». L'anesthésie succède ensuite à cette sensation douloureuse et la zone atteinte devient blanche et froide, ce qui signe la nécrose et des séquelles parfois irréversibles (Cauchy et Foray 2005). Il existe une classification, proposée par le Dr Cauchy et ses associés en 2001, elle est basée sur l'extension topographique des lésions au stade initial et, éventuellement, sur les résultats de la scintigraphie à 48h. Cette classification a une valeur pronostique.

Les facteurs déclenchants sont principalement extrinsèques et environnementaux : la gelure dépend de la température extérieure, de l'humidité, du vent, de la durée d'exposition. Des facteurs circonstanciels (comme l'humidité cutanée, le contact direct avec des objets froids) contribuent au processus. De même l'hypoxie qui varie avec l'altitude est un élément aggravant. De nombreux facteurs intrinsèques semblent intervenir : la déshydratation, l'épuisement physique, une pathologie vasculaire préexistante type phénomène de Raynaud ou des anomalies sanguines pouvant gêner le flux capillaire (polyglobulie, drépanocytose, cryoglobulinémie...). Ces gelures, surviennent la plupart du temps de nuit (Koljonen et al. 2004) et la fatigue et la dette de sommeil ont été identifiées comme des facteurs de risque (Rintamäki 2000a).

II.1) Exposition au froid et réaction locale

Lorsqu'il est exposé au froid, le corps humain réagit par vasoconstriction cutanée pour limiter les pertes de chaleur et par des frissons pour en produire. La vasoconstriction réduit le flux sanguin cutané (Skin Blood Flow : SkBF) des extrémités, notamment les doigts et des orteils, les plus exposés au froid. Ce flux sanguin peut, par la suite, devenir quasiment nul lors d'une exposition au froid extrême (H. a. M. Daanen 2003) ; (Kellogg 2006) et la peau peut atteindre des températures très basses augmentant le risque de blessures locales par le froid. Cependant, il existe un phénomène se produisant lors de la baisse de température locale (dès 15°C) : la vasodilatation induite par le froid ("Cold Induced Vasodilatation" : CIVD ; ou « phénomène de Lewis », Figure 1). Ce phénomène de vasodilatation paradoxale fut, de fait, découvert par le cardiologue éponyme, sir Lewis, en 1930 (Lewis T. 1930) . Cette vasodilatation dure quelques minutes, se produit généralement dans les 15 premières minutes de l'exposition à l'eau froide et se caractérise par des cycles courts de circulation sanguine qui réchauffent les extrémités et protègent les tissus (H.a.M. Daanen et van der Struijs 2005). En effet, il a été démontré que les sujets présentant une CIVD faible ou altérée lors d'une immersion expérimentale des doigts dans l'eau froide ("cold water immersion" : CWI) en laboratoire présentaient un risque plus élevé de gelures lorsqu'ils étaient exposés au froid dans la vie réelle (H. Daanen 2009). Cette CIVD est généralement étudiée lors d'une immersion dans l'eau froide de

30 min de la main ou d'un doigt car il s'agit d'un test reproductible (O'Brien 2005) et validé pour l'évaluation de la fonction microvasculaire de la peau humaine (Sendowski et al. 1997, Sendowski et al. 2000) et pour évaluer le risque de blessures locales par le froid (van der Struijs et al. 2008).

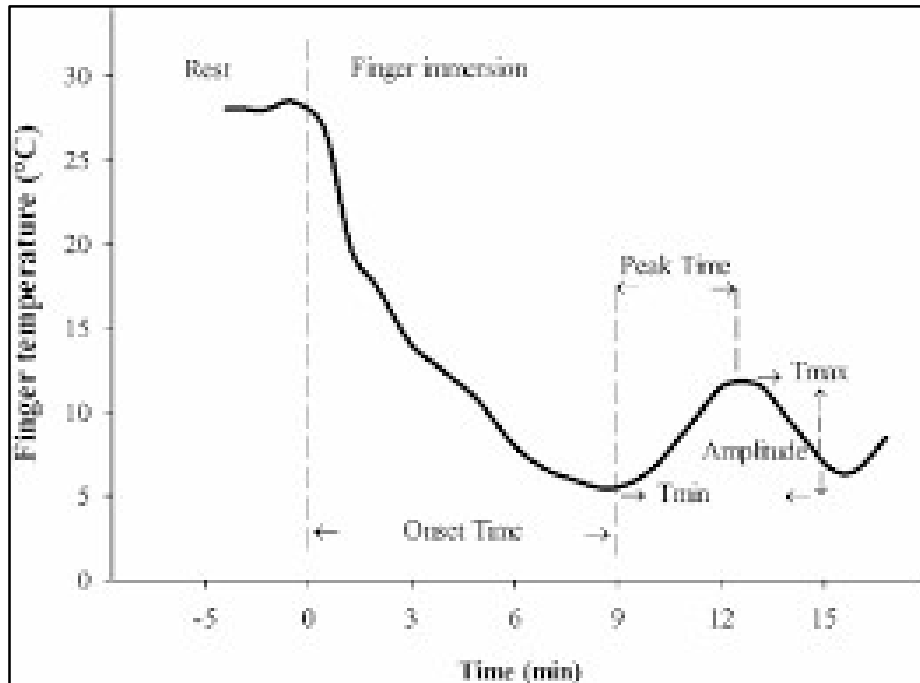


Figure 1 Représentation schématique des variables identifiées pour décrire la CIVD. Température des doigts (Finger temperature), en fonction du temps (Time) : Repos (Rest), Temps initial après immersion digitale (Onset time, Finger immersion), Amplitude, températures extrêmes et délai du pic de la civd (Amplitude, Peak time, Tmax; Tmin)

La régulation de la vasoconstriction de la peau humaine exposée au froid implique à la fois des réflexes et des facteurs locaux (Kellogg 2006). Dans la peau non glabre, le rôle des nerfs vasoconstricteurs

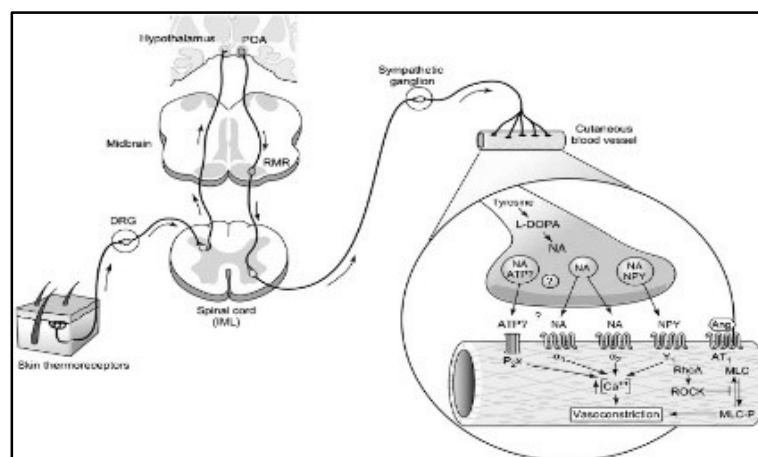


Figure 2 Représentation schématique des mécanismes centraux et périphériques de la vasoconstriction cutanée réflexe.

Ang : angiotensine II; ATP : adénosine triphosphate; DRG : ganglion spinal; MLC : chaînes légères de myosine; NA : noradrénaline; NPY : neuropeptide Y; P : phosphate; POA : aire pré-optique; RMR, raphe médullaire dorsal; ROCK, Rho-kinase.
(Alba, Castellani, et Charkoudian 2019)

orthosympathiques dans la phase initiale des réponses locales de refroidissement de la peau est bien caractérisé (Pergola et al. 1993 ; Figure 2).

Fondamentalement, la réponse vasoconstrictrice au froid est médiée par une augmentation rapide et sélective de l'activité des récepteurs α_2 -adrénergiques (α_2 -AR) médiée par les voies des Rho kinases (Bailey et al. 2004). Les muscles lisses artériolaires sont également soumis à d'autres hormones telles que l'hormone antidiurétique (appelée également vasopressine) ou l'angiotensine II qui favorisent une vasoconstriction. De nombreux facteurs locaux intrinsèques au vaisseau (comme le monoxyde d'azote vasodilatateur ou les prostaglandines vasoconstrictrices) sont également responsables de mécanismes de vasomotricité (Figure 3, d'après Alba et al. 2019).

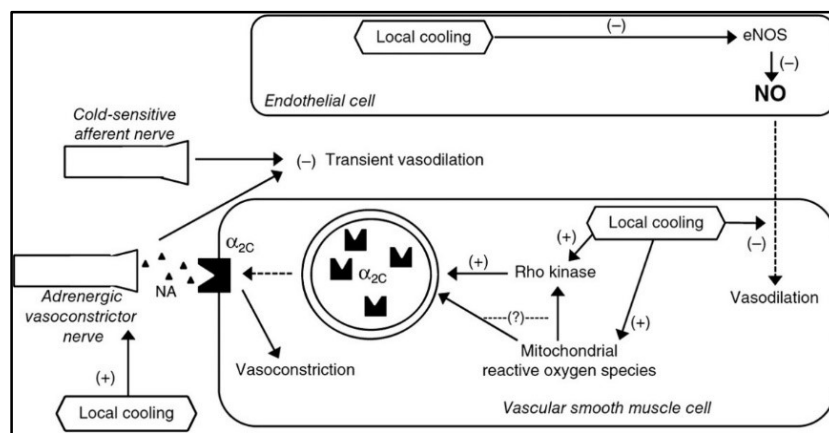


Figure 3 Mécanismes de signalisation neuronaux et intra-cellulaires impliqués dans la vasoconstriction cutanée au froid.
 NO : monoxyde d'azote, eNOS : NO synthétase endothéliale

Cependant, des mécanismes non neuronaux qui interviennent dans la réponse prolongée au refroidissement local, en particulier ceux impliqués dans la CIVD, ne sont pas bien décrits (Figure 4). Divers facteurs peuvent être impliqués dans cette CIVD, tels que l'altération des fonctions des muscles lisses endothéliaux

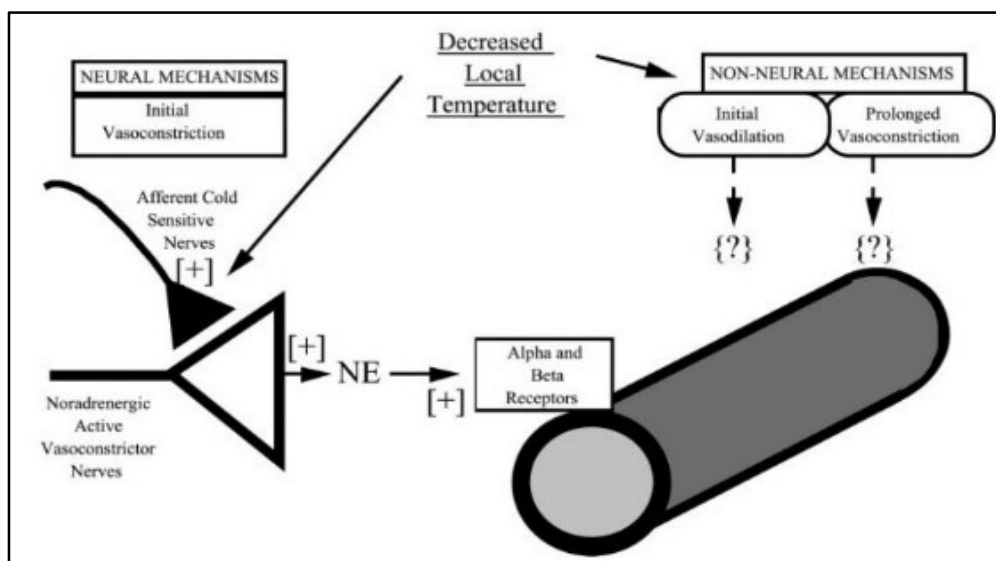


Figure 4 Réponse au froid local. Mécanismes neuronaux et non-neuronaux de vasoconstriction. (Johnson et al. 2014)
 NE : Noradrénaline

et/ou vasculaires, une viscosité sanguine élevée et/ou des modifications de l'affinité des récepteurs (Kellogg 2006 ; Racchi et al. 1997). Il a également été suggéré que la CIVD pourrait être causée par une diminution soudaine de la libération de neurotransmetteurs vasoconstricteurs des nerfs sympathiques à la couche musculaire des anastomoses artério-veineuses (AVA) en raison du froid local (Bergersen, Hisdal, et Walløe 1999).

A l'heure actuelle, les mécanismes physiologiques des réponses vasculaires cutanées des extrémités à une exposition locale au froid ne sont pas tous bien établis. On sait néanmoins que la réponse neuronale sympathique ainsi que la fonction endothéliale sont au cœur de cette régulation. Plusieurs études ont démontré l'impact potentiel, de la dette de sommeil sur ces réponses, pouvant ainsi expliquer le lien observé entre la fatigue liée à la dette de sommeil, et la survenue de gelures.

II.2) Sommeil et réponse vasculaire

Le sommeil est une période d'inactivité comportementale allant de 5 à 8 heures par nyctémère (par 24 h), prise de préférence pendant la nuit et permettant une récupération physique, psychologique et une structuration des acquis survenus pendant les périodes d'éveil précédentes (Sauvet, et al. 2015). Cet état est marqué par une diminution de l'activité sympathique au profit de l'activité parasympathique (Kato et al. 2000). En milieu militaire, les opérations soutenues (SUSOPS) sont fréquentes. Une activité soutenue est une activité militaire quasi ininterrompue et intense, se poursuivant au-delà du nyctémère (26-48 heures) et ne permettant aucun repos compensateur.

Chez le sujet sain, dans les études de laboratoire, la privation totale de sommeil (PTS), 42 heures d'éveil continue, n'entraînent pas d'augmentation significative de la fréquence cardiaque (FC), de la pression artérielle (PA) et de la conductance vasculaire de l'avant-bras (rapport entre la perfusion vasculaire et la pression artérielle moyenne, inverse de la résistance) et le taux de catécholamines plasmatiques chez des sujets sains non soumis à des contraintes stressantes (Pagani et al. 2009 ; Sauvet et al. 2010). Cependant, lorsque l'on expose des sujets à un stimulus stressant tel qu'un test de d'exposition au froid, la privation de sommeil majore les réponses hémodynamiques à ce stimulus. (Kato et al. 2000).

De plus, une privation totale de sommeil (29 h d'éveil) (Sauvet et al. 2010) ou une restriction de sommeil (4 heures de sommeil par nuit) (Sauvet et al. 2015) est suffisante pour induire une dysfonction endothéliale, qui pourrait notamment être favorisée par une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette dysfonction endothéliale est associée à une diminution de la réactivité vasculaire induite par la production de NO (Sauvet et al. 2010), voie métabolique impliqués dans la CIVD observée au froid.

II.3) Prise de caféine et réponse locale au froid

La caféine est la substance psychostimulante la plus consommée dans le monde. Elle est présente dans de nombreuses boissons populaires comme le café, le thé et le maté. Son usage est extrêmement fréquent en milieu militaire. Elle est la principale contre-mesure utilisée pour diminuer la somnolence en particulier lors de périodes d'éveil prolongées. Elle permet de maintenir les performances psychomotrices et cognitives d'un sujet fatigué et privé de sommeil (Clark et Landolt 2017). Une étude menée en 2013 (Maisonabe 2013) dans 13 antennes médicales militaires françaises choisies arbitrairement a montré que 49% des militaires consultants consommaient des compléments caféinés. D'autre part il est commun d'observer l'ingestion de boissons chaudes, dont les caféinées, lors d'activités extérieures dans le froid. L'Instruction ministérielle N° 744 du 31 mars 2008¹ autorise le recours à la caféine pour maintenir la vigilance au cours d'opérations continues pendant au maximum 48 heures. Néanmoins, certaines recommandations sur l'environnement professionnel (Bittel et Savourey 2004) préconisent de limiter sa consommation au vue de son effet vasoconstricteur périphérique.

La caféine, alcaloïde (1,3,7-triméthylxanthine), est un antagoniste compétitif des récepteurs à l'adénosine. Ces récepteurs sont présents dans de nombreux organes et tissus. Via son action sur les récepteurs cérébraux ADORA2A, la caféine bloque les effets somnogènes de l'adénosine produite au cours de l'éveil.

Mais la caféine agit également sur les vaisseaux sanguins, les muscles, les cellules immunitaires. La caféine a de nombreux effets sur le système cardiovasculaire, qui ont été analysés dans plusieurs études. Au niveau cardiaque, l'adénosine qui agit par le biais de récepteurs spécifiques est un agent inotrope et chronotrope négatif. Le blocage des récepteurs cardiaques de l'adénosine inhibe les effets de l'adénosine et peut provoquer une tachycardie et des arythmies grâce à l'activité intense des récepteurs β_1 . Il en résulte des effets inotropes et chronotropes positifs, responsables d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la conductivité.

Il a été observé, après l'administration aiguë de 80mg caféine, une augmentation de la pression artérielle centrale, mais pas de la pression artérielle systolique périphérique (Karatzis et al. 2005). D'autres études (Temple et al. 2017) ont retrouvé une modeste augmentation de la pression artérielle (systolique et diastolique), et des effets neuroendocriniens (libération d'adrénaline, de noradrénaline et de rénine). Plusieurs facteurs, tels que l'âge, le stress lié à l'exercice physique et l'hypertension, ont été signalés comme influençant les changements de pression artérielle induits par la caféine (Josse 2021). Ces effets suggèrent que le mécanisme d'action est une augmentation des concentrations de calcium intracellulaire, la libération de norépinéphrine et la sensibilisation des récepteurs de la dopamine. La concentration plasmatique maximale sanguine de la caféine est atteinte en moyenne 30 à 60 minutes après absorption (Kamimori et al. 2002).

¹ « INSTRUCTION N° 744/DEF/EMA - relative à l'utilisation militaire de substances modifiant la vigilance. »)

Sur le plan de la thermorégulation, bien que ses effets thermogéniques soient discutés (Graham, et al. 1991), la caféine stimule la production des catécholamines et par voie de conséquence va augmenter le débit sanguin cutané, le métabolisme énergétique et donc la production de chaleur (Poehlman et al. 1985). Sur le plan sensoriel, Keoh et Witt ont montré en 2001 que l'ingestion de 250mg de caféine diminuait la sensibilité douloureuse au froid.

Une seule étude (Kim Bj et al. 2013) a évalué les effets de la prise aiguë de caféine sur la réponse locale au froid. Dans ce travail, l'ingestion, en une seule prise, de 300mg de caféine avant l'immersion du majeur 20 min en eau à 5°C avait un impact significativement négatif sur la température locale maximum lors de la réaction de CIVD (Figure 5). Elle retrouvait des concentrations de noradrénaline significativement inférieures chez ceux qui n'avaient pas reçu de caféine. Cette étude n'avait inclus que 10 sujets masculins, non-consommateurs de caféine, ils n'étaient pas en condition de privation de sommeil.

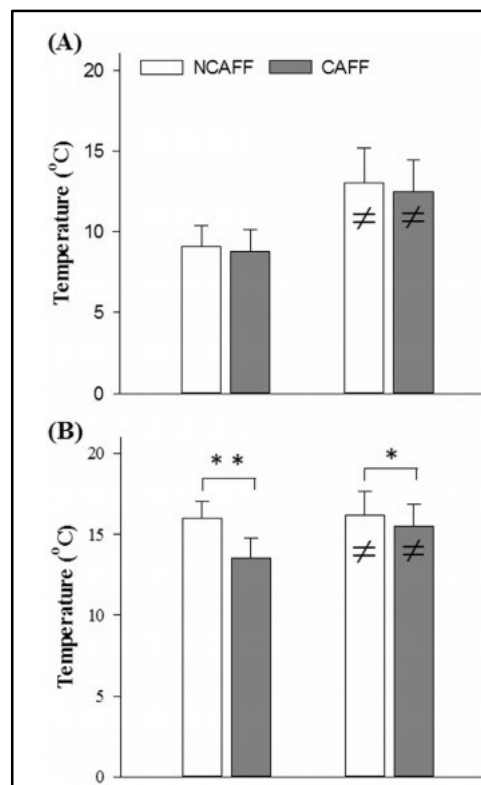


Figure 5. Température pendant la CIVD au repos et à l'exercice avec (CAFF) et sans (NCAFF) caféine. (A) température minimale du doigt, (B) température maximale du doigt. * significativement différent à $P < 0.05$; ** significativement différent à $P < 0.01$. (Kim Bj et al. 2013)

A l'issue de notre revue de la littérature il nous apparaît donc que l'impact de la consommation de caféine sur la réponse locale au froid au cours d'une privation totale de sommeil n'a jamais été étudié. Notre hypothèse de travail principale est que la dette de sommeil et la caféine pourraient avoir un effet néfaste sur la thermorégulation locale en diminuant la température cutanée des doigts lors d'une exposition au froid, par leurs actions

III) Objectifs de recherche

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de la prise aiguë de caféine sur la réponse locale au froid, avant et après une période de privation totale de sommeil en laboratoire. L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact de la consommation chronique de caféine sur cette réponse. Pour répondre à cet objectif secondaire nous avons fait le choix méthodologique de mener cette étude chez des sujets non sevré préalablement en caféine.

Matériel et Méthode

I) Population étudiée

Nous avons évalué les effets de la privation totale de sommeil (PTS) et de la consommation de caféine sur la réponse locale au froid au cours d'un protocole en laboratoire. Il s'agit d'un protocole de privation totale de sommeil (38 h d'éveil continu), en « cross-over », contrôlé (caféine vs placebo), randomisé.

38 sujets sains (21 femmes et 17 hommes), ont été recrutés au sein de l'institution militaire ou parmi une population de civils ou d'étudiants, par affichage. Leur âge était compris entre 22 et 52 ans (inclus). Ils ont donné leur consentement, par écrit, préalablement à l'étude, après avoir été informé du protocole et des risques éventuels. Ce protocole interventionnel de recherche sur la personne humaine de type 1 (RIPH1) a été soumis à l'avis du comité de protection des personnes (CPP) Ile de France IV (Cochin) et à l'accord de l'Agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM). Cette étude faisait partie d'un protocole plus global qui avait pour objectif l'évaluation des effets cognitifs et physiologiques de la prise de caféine au cours d'une privation totale de sommeil (Protocole « Percaf », déclaré sur la base « clinical trial N°NCT03859882 »)

Tous les sujets ont réalisé un examen clinique et un interrogatoire médical. Les critères d'exclusion étaient : les travailleurs postés, les fumeurs, la consommation quotidienne de boissons alcoolisées et les sujets ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² et les personnes prenant des médicaments. Les sujets présentant une somnolence diurne excessive (échelles de somnolence d'Epworth ≥ 9) (Johns 1991) ou des troubles du sommeil (indice de qualité du sommeil de Pittsburg (PSQI) > 8) (Buysse et al. 1989) ont également été exclus, de même que tout volontaire considéré comme de chronotype matinaux ou vespéraux extrêmes à l'aide du questionnaire de Horne et Orstberg <31 ou >69 (Horne et Östberg 1976)..

La consommation de caféine a été évaluée par questionnaire au moment de l'inclusion. Les habitudes de consommation de caféine et ses effets comprenaient les boissons et aliments contenant de la caféine, tels que le café, le thé, le cola ou encore les boissons énergisantes. Pour chaque boisson et aliment, la fréquence et la quantité étaient répertoriées en moyenne par le participant. La

dose correspondante en milligramme a été fixée afin d'évaluer la consommation journalière approximative (Cornelis et al. 2011; Erblang et al. 2020).

Les sujets ont été classés après l'étude en 3 groupes en fonction de leur consommation habituelle de caféine : faible (0-50 mg/jour), modérée (51-300 mg/jour) ou élevée (> 301 mg/jour).

II) Protocole expérimental

Une semaine avant chaque session, le sujet reçu par courrier un actimètre, un agenda du sommeil et des consignes. Les rythmes veille/sommeil ont été évalués à l'aide d'une actigraphie du poignet (Actiwatch TM, Cambridge Neurotechnology, Cambridgeshire, Royaume-Uni) une semaine avant l'expérience. Enfin, les personnes consommant plus de 500 mg de caféine par jour, furent exclus afin d'éviter la survenue d'effets secondaires liés à un sevrage (céphalées, troubles du rythme cardiaque...). Il était demandé aux sujets d'avoir un rythme veille sommeil et de consommation de caféine régulier au cours de 8 jours précédents l'expérimentation. Il n'y a pas eu de sevrage en caféine.

Chaque sujet a réalisé deux expositions locales au froid, une après une nuit normale de sommeil (NN, le premier jour dans le laboratoire, J1) et une après 32 heures de privation totale de sommeil (PTS, le deuxième jour dans le laboratoire, J2). Cette nuit de privation de sommeil eu lieu dans « l'appartement sommeil » de l'IRBA (Institut de Recherche Biomédicale des Armées). La température était maintenue à $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ avec un environnement lumineux à 150-200 lux pendant les périodes de tests et de maintien d'éveil (la lumière était éteinte pendant la période de sommeil). Les sujets avaient l'autorisation, hors période de test, de repas ou de nuit de sommeil, de participer à un programme d'activité standardisé : discuter entre eux ou avec les expérimentateurs, jouer à des jeux de société, lire, regarder la télévision, se promener. Les repas étaient également encadrés avec un apport calorique ne dépassant pas les 2600 kcal/jour. Les sujets avaient pour interdiction d'effectuer de l'activité physique, de consommer du café, tabac, alcool et autre substance psychoactive pendant l'expérimentation. Pour le bon déroulement de l'étude, deux expérimentateurs étaient toujours présents pour encadrer et surveiller les sujets. Si un sujet venait à s'endormir, il était directement et tranquillement réveillé par les expérimentateurs présents.

Les sujets ont réalisé 2 séjours dans le laboratoire, un comprenant la prise de caféine et l'autre du placebo, en double aveugle. L'ordre de passage des deux tests, séparés d'au moins 1 mois, a été randomisé. Durant la période d'expérimentation, ils ont reçu de la caféine alimentaire (5mg/kg/24h) ou une boisson décaféinée selon la randomisation. Cette quantité de poudre de caféine a été choisie pour ses propriétés stimulantes sur l'attention dans des conditions de privation de sommeil (2,5 à 8 mg/kg de caféine) (McLellan, et al. 2016). La boisson était administrée à 08h30 et 14h30 (1h30 et 7h30 d'éveil prolongé) à J1, et à 08h30 et 14h30 (25h30 et 31h30 d'éveil prolongé) à J2. Pour chaque administration, les tests ont été effectués après 45 min d'ingestion.

Dans un souci de similarité d'aspect et de goût, la caféine était administrée dans une boisson décaféinée (Nespresso Volluto decafeinato : intensité 3). Et le placebo était une boisson décaféinée (Nespresso, Ristretto decafeinato, intensité 9). Les boissons furent préparées par un technicien dans des gobelets en carton fermés, contenant uniquement le N° du sujet et l'heure d'administration afin de préserver le double aveugle.

Les effets indésirables de la prise de caféine ont été évalués toutes les 3 heures avec des échelles visuelles analogiques recueillant sur une échelle de 1 à 10 cm la douleur, les nausées et l'anxiété. Un score supérieur à 3 cm était considéré comme un effet indésirable attendu. La pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient également recueillies

II.1) Instrumentation

Durant le test d'immersion en eau froide, la température cutanée de plusieurs points de la main immergée dans de l'eau à 5°C, a été mesurée avec des capteurs thermocouples cuivre-constantan (Cu/Ct), placés directement en contact avec la peau et isolés du milieu liquide par une pastille de néoprène, le tout fixé par du scotch BLENDERM 3M. Tous les thermocouples ont été préalablement calibrés à l'aide d'un thermomètre de haute précision ($\pm 0,01$ °C) (thermomètre PHP602 avec sonde PT100-5847-03 et bain de calibration Hyperion-Basic, AOIP, Ris Orangis, France).

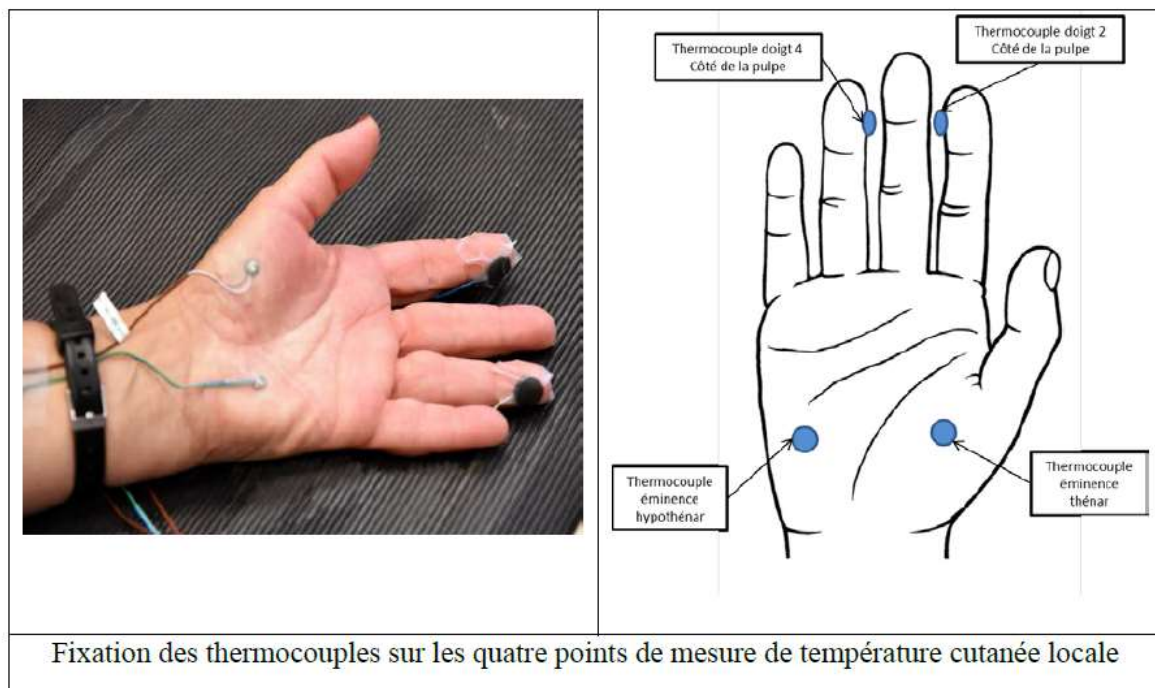


Figure 6 Fixation des thermo-couples sur les quatre points de mesure de température cutanée locale

Pendant les périodes de contrôle et de récupération, les flux sanguins cutanés (SkBF) du bras ont été mesurés à l'aide d'une analyse de contraste par laser Speckle (Pericam, Perimed, Jarfalla, Suède). Le laser Speckle est une technique sûre pour quantifier la perfusion sanguine dans différentes zones d'intérêt. Cinq

zones d'intérêt ont été créées dans la région centrale du bout des doigts, du IIe au Ve doigt, et dans la paume de la main immergée. La méthode consiste à envoyer un rayonnement laser sur les éléments sanguins en mouvement et à récupérer la lumière rétrodiffusée. Le logiciel calcule un flux (« skin blood flow », skbf) en unité de perfusion (PU) pour chaque point de l'image obtenue (Figure 7). Cette technologie a déjà été étudiée pour l'analyse de la perfusion digitale après CWI. (Terada et al. 2007)

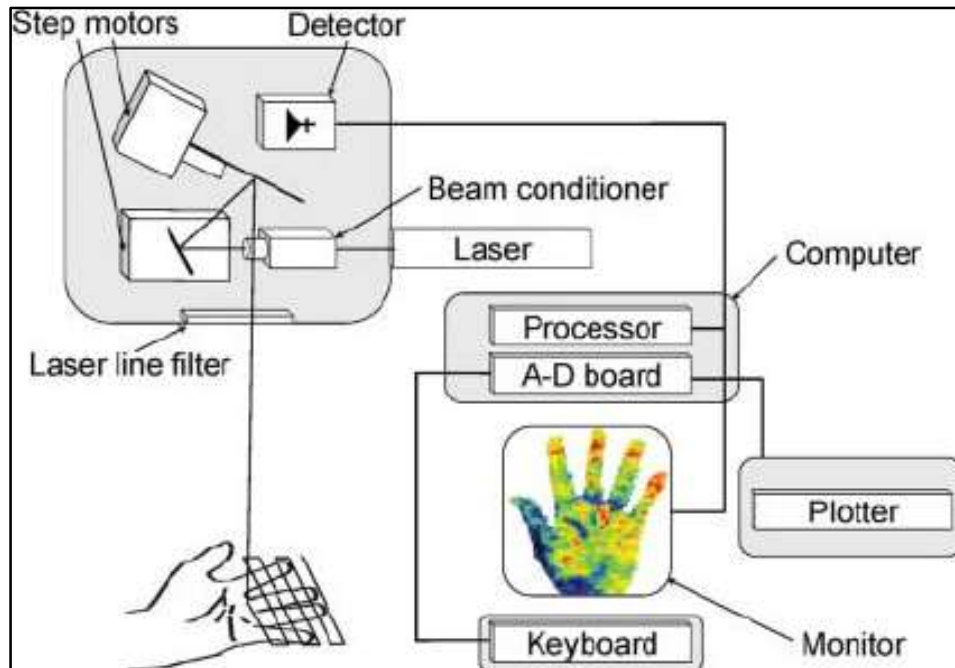


Figure 7. Diagramme en bloc du système d'image par laser doppler permettant la visualisation non invasive de la perfusion superficielles des tissus.

III) Mesures cardiovasculaires

Les températures ont été enregistrées toutes les dix secondes durant le test. Trois phases ont été définies afin d'étudier la réponse physiologique de l'exposition au froid, elles sont décrites en Figure 11 :

- **Phase 1 : Phase de contrôle**, correspondant également à une phase de repos : 10 minutes de repos en confort thermique, sujet immobile, assis, et équipé de tous les capteurs, le bras est tendu, paume de main en supination, afin de pouvoir capter des images thermiques via le laser Speckel.



Figure 8 Phase de contrôle

• **Phase 2 : Phase d'immersion froide** : 15 minutes pendant lesquelles le sujet plonge ses doigts (2 à 5) jusqu'à l'extrémité des métacarpes équipés de capteurs dans le bain d'eau thermostaté à 5 °C. Notons que seuls les quatre derniers doigts de la main furent constamment immergés dans l'eau froide ; à l'inverse des éminences thénar et hypothénar dont l'immersion fut inconstante du fait de la hauteur d'eau du bassin.

Cette phase est divisée en deux suivant deux phénomènes :

- o La phase ONSET durant laquelle la température atteint son point le plus bas.
- o La phase CIVD : défini par une augmentation de température de 0,5°C



Figure 9 Phase d'immersion

• **Phase 3 de récupération passive** : 15 minutes de récupération dans l'air ambiant après séchage de la main. Cela permet de retrouver le point de vasodilatation de repos à la neutralité thermique. La main est de nouveau en supination.

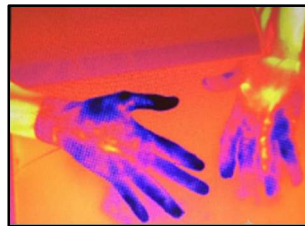


Figure 10 Phase de récupération. Image analysée à l'aide d'une caméra thermique

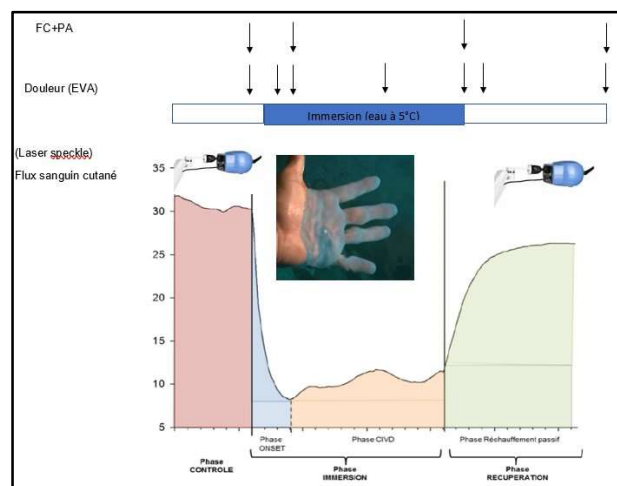


Figure 11 Les phases de la réponse vasculaire au froid et les mesures associées. Pression artérielle (PA), Fréquence cardiaque (FC), Douleur mesurée grâce à l'EVA, Flux sanguin cutané mesuré grâce au laser Speckle

III.1) Calculs

La pression artérielle moyenne (PAM, mmHg) a été calculée comme suit : $PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$. Pour chaque sujet, les températures moyennes (T_{re} , et T_{sk} : température cutanée), la FC, les variables de pression artérielle et la CVC ont été calculés pour les 5 dernières minutes de la période de contrôle de 30 minutes (Contrôle), pour la période CWI de 30 minutes et pour les 5 dernières minutes de la période de réchauffement de 30 minutes (Récupération).

La CIVD a été identifiée comme une augmentation de la température cutanée digitale d'au moins $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant l'immersion (H. Daanen 2009). Elle a été caractérisée selon les variables présentées en Figure 12.

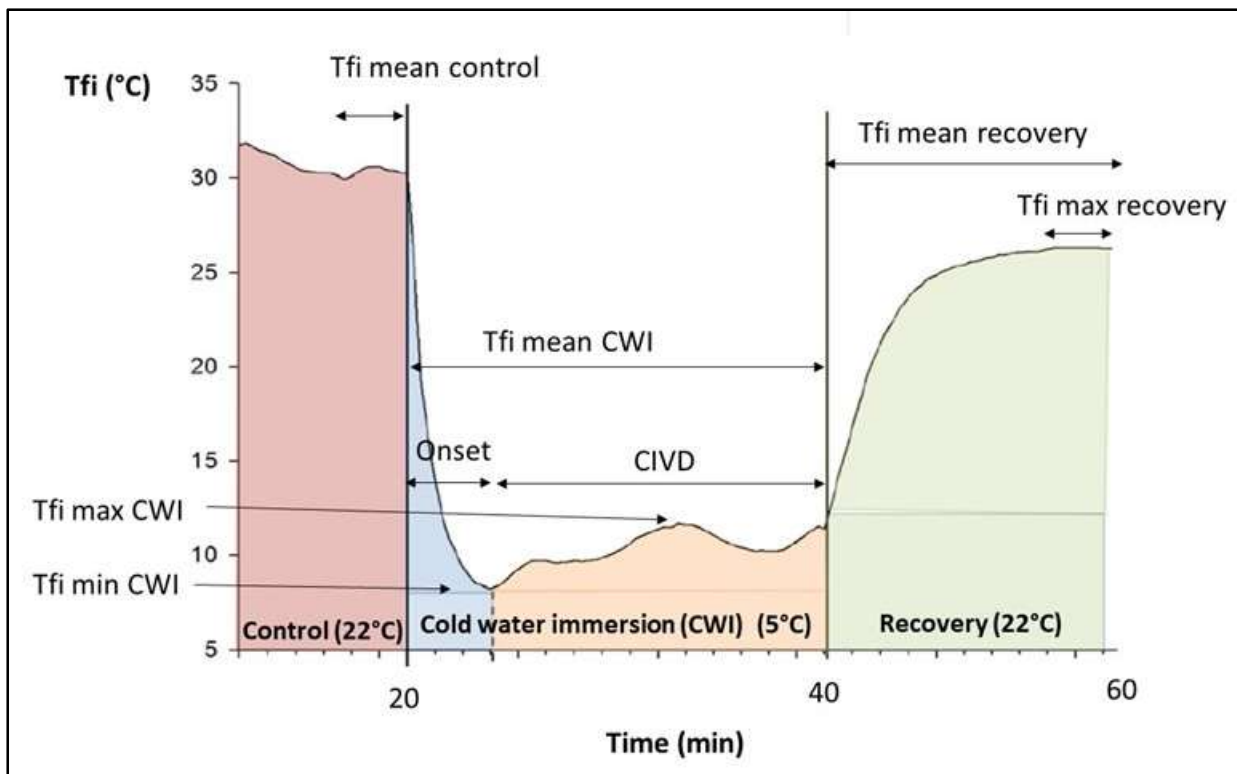


Figure 12. Variables calculées à partir de la température cutanée digitale (T_{fi}) pendant le test d'immersion de la main dans l'eau froide : valeur maximale atteinte par la première CIVD ($T_{fi\max}$); valeur minimale observée pendant toute l'immersion ($T_{fi\min}$); valeur moyenne au cours de l'immersion ($T_{fi\text{mean}}$), valeur maximale observée pendant toute l'immersion ($T_{fi\max}$), valeur contrôle ($T_{fi\text{mean control}}$), valeur moyenne en récupération ($T_{fi\text{mean recovery}}$) et valeur maximale en fin de récupération ($T_{fi\max\text{ recovery}}$) (O'Brien 2005, Sendowski et al. 2000).

Le signal de débit sanguin cutané (SkBF) acquis avec le laser speckle est exprimé en unités de perfusion arbitraires, PU). Il a été enregistré toutes les 10 s et le % de variation par rapport à la valeur contrôle calculé (Cracowski et al. 2006). La disparité de la température entre les cinq doigts a été calculée par la variance du SkBF (Wilkinson 2018, Pauling et al. 2012).

IV) Douleur

Au cours du test, les volontaires ont été invités à évaluer leur douleur à l'aide d'une échelle numérique (EN) allant de 0 ("aucune douleur du tout") à 10 ("douleur insupportable"). Les mesures et l'évaluation de la douleur ont été faites à chaque phase, ainsi que toutes les 2 minutes durant la phase d'immersion et toutes les 4-5 minutes pendant la phase de récupération.

V) Température centrale

La mesure de la température centrale fut effectuée à l'aide de l'ingestion d'une gélule-thermomètre (BodyCap e-Celsius, BodyCap, Hérouville-Saint-Clair, France).

VI) Analyse statistique des données

Les résultats et les graphiques sont présentés sous la forme de moyenne, \pm Erreur Standard à la Moyenne (EMS). Trois phases sont représentées sur le graphique : la phase contrôle (20minutes), la phase d'immersion (20 minutes), la phase de repos (20 minutes). Compte tenu de la littérature scientifique relative aux paramètres que nous souhaitons analyser (réponses comportementales, physiologiques et biologiques) et des résultats observés dans nos précédents travaux (Chennaoui et al. 2011 ; Sauvet et al. 2010 ; Sauvet et al. 2012 ; Sauvet et al. 2015; Rabat et al. 2016), 12 sujets par groupe sont nécessaires pour mettre en évidence une différence induite par la dette de sommeil et la prise de caféine. Ce nombre a été calculé en tenant compte de la variabilité observée (18%) dans nos études, du risque alpha de 5%, d'une puissance de 80% et d'une différence souhaitée de 30% de la vitesse au temps de réaction en situation de dette de sommeil. Ce nombre est adapté à la mesure répétée, chaque sujet sera son propre témoin. Cette recherche longitudinale octroie ainsi la possibilité de minimiser les différences intra-individuelles au regard des différences inter-individuelles pour ces paramètres et ainsi d'augmenter la puissance statistique. Le nombre de sujet a été augmenté afin de pouvoir identifier les interactions avec de possible co-facteurs lors d'analyses secondaires, dans notre travail la consommation chronique de caféine.

La saisie des données a été effectuée sur le logiciel EXCEL. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de R et RStudio (v 1.3.1073) L'hypothèse nulle a été rejetée au seuil de probabilité critique $p < 0.05$. Les valeurs ont été exprimées en moyenne (m) \pm 95 % d'intervalle de confiance (IC). Le seuil de significativité a été fixé en dessous de 5 %.

Dans un premier temps, des tests ANOVA à mesures répétées ont été fusionnées à l'aide de la fonction « AOV » (Lawrence, 2016) pour les facteurs suivants : température cutanée, la température du laboratoire et du bain, la douleur et le paramètre cardiovasculaire avec 2 facteurs fixes (jour et traitement). Nous avons effectué des analyses séparées pour chaque période de test (contrôle., immersion, début, CIVD et périodes de récupération). Une correction de Huynh-Feldt a été appliquée lorsque l'hypothèse de sphéricité n'était pas respectée. Le cas échéant, des analyses post-hoc avec des tests de Bonferroni appariés (répétés ou non)

ont été calculées et toutes les valeurs de p ont été ajustées pour les comparaisons multiples (correction de Holm).

Dans un second temps, les interactions avec la consommation chronique de caféine ont été évaluées en utilisant un modèle linéaire mixte avec des facteurs fixes (traitement, privation de sommeil et le groupe (consommation chronique) et incluant la mesure répétée (effet aléatoire sur les sujets pour la prise de caféine et la durée d'éveil uniquement). Les effets « groupes » étant sans mesure répétée et considéré comme indépendants. Nous avons préalablement vérifié que les groupes n'était pas différents pour le sexe et l'âge. En cas de différence, un effet aléatoire sur le sexe et l'âge ont été ajoutés.

Résultats

I) Caractéristiques des participants

38 sujets ont été inclus dans cette étude. Nous avons exclu deux participants, le premier en raison d'un effet indésirable important après la prise de caféine (nausées et vomissements) et le second en raison d'un niveau de douleur très élevé (10/10) et d'une souffrance inacceptable pendant l'immersion en eau froide. Finalement, un total de 36 sujets sains ($33,5 \pm 1,3$ ans) ont suivi le protocole, dont 20 femmes et 16 hommes (Tableau 1). La consommation quotidienne moyenne de caféine des sujets était de 250 ± 32 mg (moyenne \pm ESM). L'IMC moyen était de 24.3 kg.m^{-2} . La durée moyenne de l'exercice hebdomadaire était de $3,1 \pm 0,4$ h. La durée totale moyenne du sommeil quotidien était de $7,2 \pm 0,2$ h et le score de somnolence était de $6,8 \pm 0,6$. Le chronotype était réparti de la façon suivante : 19 sujets étaient de chronotype intermédiaire, 16 étaient du matin, et 1 était du soir.

| Paramètres | Valeur |
|--|----------------|
| Age (années) | $33,5 \pm 1,3$ |
| Poids (kg) | 71.1 ± 1.4 |
| Hauteur (m) | 1.7 ± 0.1 |
| IMC (kg.m^{-2}) | 24.3 ± 0.7 |
| Consommation journalière de caféine (mg) | 250 ± 32 |
| Temps total de sommeil (heures) | $7,2 \pm 0,2$ |
| Exercice physique (heures/semaine) | $3,1 \pm 0,4$ |
| Score de somnolence d'Epworth | $6,8 \pm 0,6$ |

Tableau 1. Caractéristiques biométriques et des habitudes de sommeil des participants

II) Événements indésirables (EI)

À l'exception du participant exclu, aucun EI grave (> 20 mm sur l'échelle de 100 mm) n'a été signalé. Le participant en question a signalé des nausées et des vomissements. Pour l'EI de céphalée, un effet significatif du traitement (TRT) est observé ($p < 0,01$) avec plus de céphalées rapportées pendant le placebo par rapport à la condition caféine. Pour le symptôme de nausée et la douleur abdominale, un effet significatif d'éveil (TSD) est observé ($p < 0,01$, respectivement) avec des augmentations à mesure que le temps d'éveil augmente. Pour l'EI de fatigue, des effets significatifs de la PTS et du TRT ($p < 0,01$, respectivement) ont été observés mais sans interaction. La fatigue augmentait avec la PTS dans les 2 conditions mais moins avec la caféine (Tableau 2).

| | Total | |
|-------------|---------|----|
| Avant PTS | Placebo | 8 |
| | Caféine | 4 |
| Pendant PTS | Placebo | 12 |
| | Caféine | 4 |
| Total | | 28 |

Tableau 2. Effets secondaires observés durant l'étude

III) Effet de la privation de sommeil et de la prise aiguë de caféine

III.1) Températures

Nous avons vérifié que la température du laboratoire et du bain froid étaient bien contrôlées (Figure). Nous ne notons pas d'effet significatif du traitement ou de la privation de sommeil sur les températures cutanées de la main ou des doigts pendant la période contrôle, avant immersion (Tableau 3, Figure). Au cours de l'immersion, nous ne mettons pas en évidence d'effet de la privation de sommeil sur les températures cutanées. En revanche, au cours de l'immersion, la prise de caféine est associée à des températures cutanées moyennes et minimales des doigts 2 et 4, plus élevées qu'après la prise du placebo. Nous n'avons pas observé d'effet de la prise de caféine ou de la privation de sommeil sur les paramètres de la CIVD (Tableau 3).

| | | Privation de sommeil | Caféine | Interaction |
|---------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Contrôle | | F_{36,1} (P) | F_{36,1} (P) | F_{35,1} (P) |
| | Moy TD2 | 1.31 (0.25) | 1.24 (0.27) | 0.32 (0.57) |
| | Moy TD4 | 0.38 (0.54) | 1.91 (0.17) | 0.01 (0.90) |
| | Moy ETh | 0.01 (0.91) | 0.41 (0.52) | 0.41 (0.52) |
| | Moy EHTh | 0.02 (0.81) | 0.38 (0.62) | 0.61 (0.42) |
| Immersion | | | | |
| | Min TD2 | 1.93 (0.17) | 1.42 (0.24) | 0.01 (0.98) |
| | Min TD4 | 2.11 (0.15) | 4.18 (0.03) | 0.49 (0.48) |
| | Moy TD2 | 0.08 (0.76) | 3.56 (0.03) | 0.90 (0.34) |
| | Moy TD4 | 0.02 (0.86) | 3.77 (0.04) | 0.01 (0.89) |
| | Moy ETh | 0.99 (0.32) | 0.85 (0.36) | 2.70 (0.10) |
| | Moy EHTh | 2.92 (0.09) | 0.93 (0.34) | 1.51 (0.22) |
| | | | | |
| Onset | MinTD2 | 1.91 (0.17) | 1.35(0.25) | 0.04 (0.94) |
| | Min TD4 | 1.72 (0.19) | 3.32 (0.07) | 0.06 (0.79) |
| | Moy TD2 | 0.07 (0.78) | 0.49 (0.48) | 0.68 (0.41) |
| | Moy TD4 | 0.06 (0.98) | 1.10 (0.30) | 0.07 (0.79) |
| | | | | |
| CIVD | MaxTD2 | 1.35 (0.25) | 1.21 (0.27) | 0.09 (0.76) |
| | MaxTD4 | 0.92 (0.34) | 2.22 (0.14) | 0.23 (0.63) |
| | Moy TD2 | 0.07 (0.78) | 0.49 (0.48) | 0.49 (0.48) |
| | Moy TD4 | 0.06 (0.98) | 1.10 (0.30) | 0.07 (0.79) |
| | | | | |
| Récupération | Max TD2 | 2.04 (0.02) | 12.02 (0.001) | 0.23 (0.63) |
| | Max TD4 | 0.18 (0.02) | 13.54 (0.001) | 0.08 (0.77) |
| | Moy TD2 | 1.31 (0.26) | 9.48 (0.004) | 0.04 (0.83) |
| | Moy TD4 | 0.04 (0.94) | 12.57 (0.001) | 0.22 (0.63) |

Tableau 3. Résultats des analyses de variances pour les températures cutanées avant (contrôle), pendant (immersion, Onset et CIVD) et après l'immersion (récupération). Température de l'index (TD2), de l'annulaire (TD4), de l'éminence Thénar (ETh) ou hypothénar (EHTh). Températures en °C, en gras (p<0.05) correspond à la différence significative.

L'absorption de caféine a augmenté par rapport au placebo les températures moyenne et minimale des doigts pendant l'immersion (+2,1°C pour D2 et +1,3°C pour D4, p=0,01, figure 13 et figure 14).

Au cours de la récupération, nous observons un effet significatif de la privation de sommeil et de la caféine sur la température digitale des doigts 2 et 4 sans interaction. La température maximale de réchauffement cutané à la fin de la période de récupération était plus faible après la nuit de privation de sommeil (p=0.03) avec une perte estimée à 1.2 °C.

Aucun effet significatif du jour ou du traitement n'a été observé pour la température du bras (zones thénar ou hypothénar) ou la température centrale

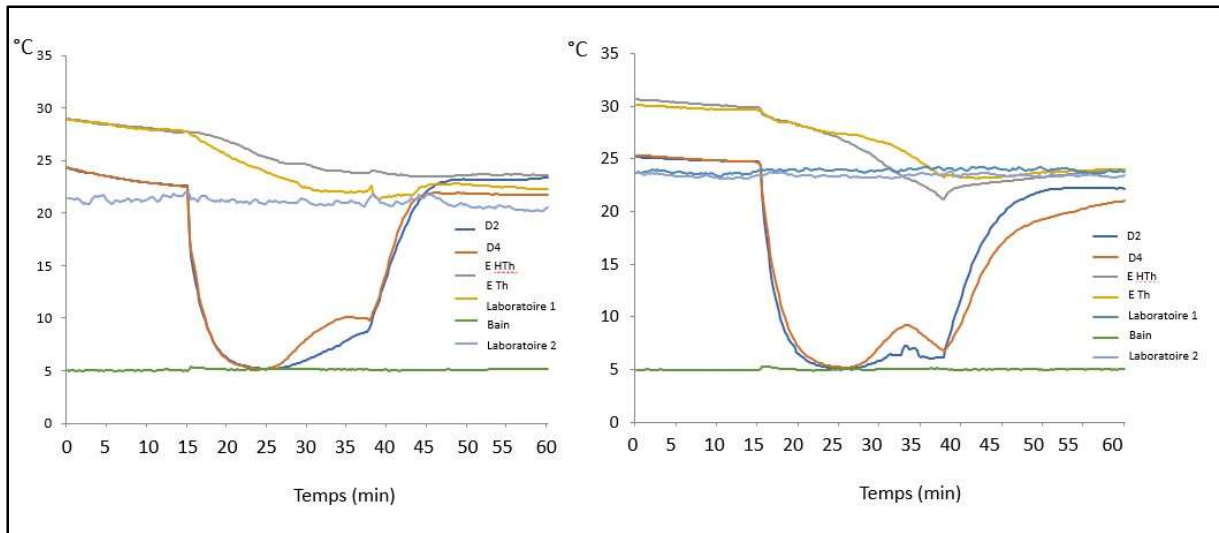


Figure 13. Exemple pour 2 sujets de variations de la température des doigts 2 et 4 (D2, D4), de la température des éminences thénar et hypothénar (E thb, E th), de la température ambiante du laboratoire et de la température du bain

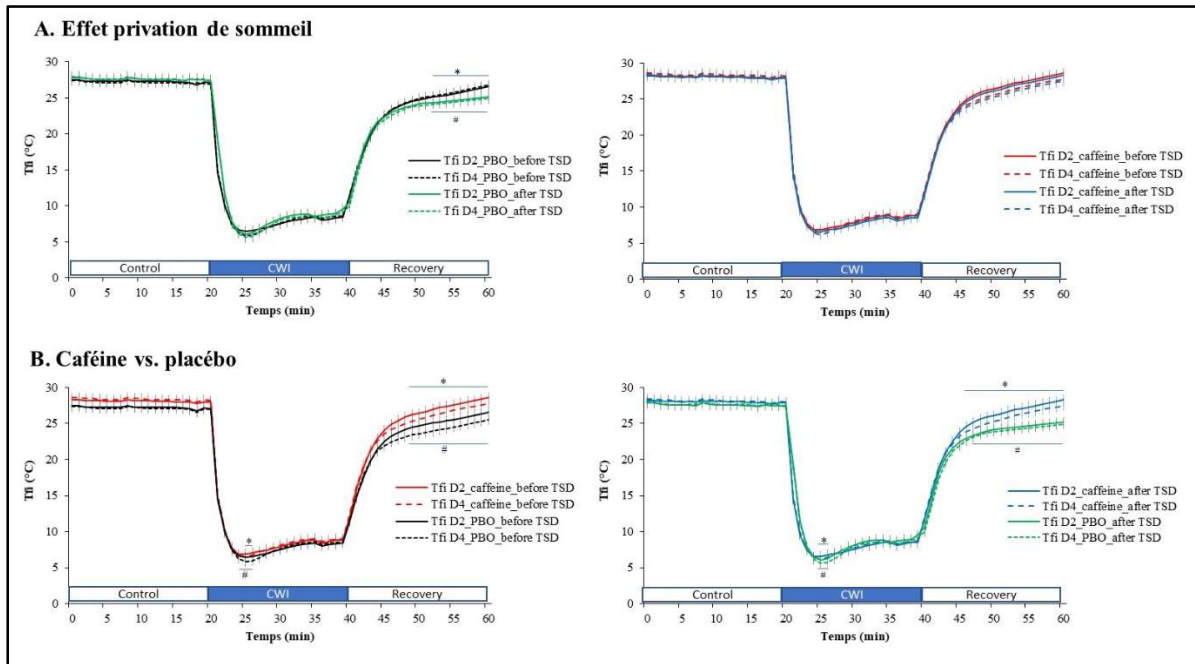


Figure 14. Changements de la température des doigts (TD2 et TD4) avant et après la PTS (A) et après la caféine par rapport au traitement placebo (B). * différence pour le doigt 2 ($p < 0.05$), #différence pour le doigt 4 ($p < 0.05$)

III.2) Perfusion cutanée

Il existe une perfusion majorée lors de la récupération par rapport à la phase contrôle. La perfusion lors de la phase de récupération est significativement majorée par la prise aiguë de caféine. Cette perfusion est homogène entre les doigts avant l'immersion (Figure 13, Figure 14).

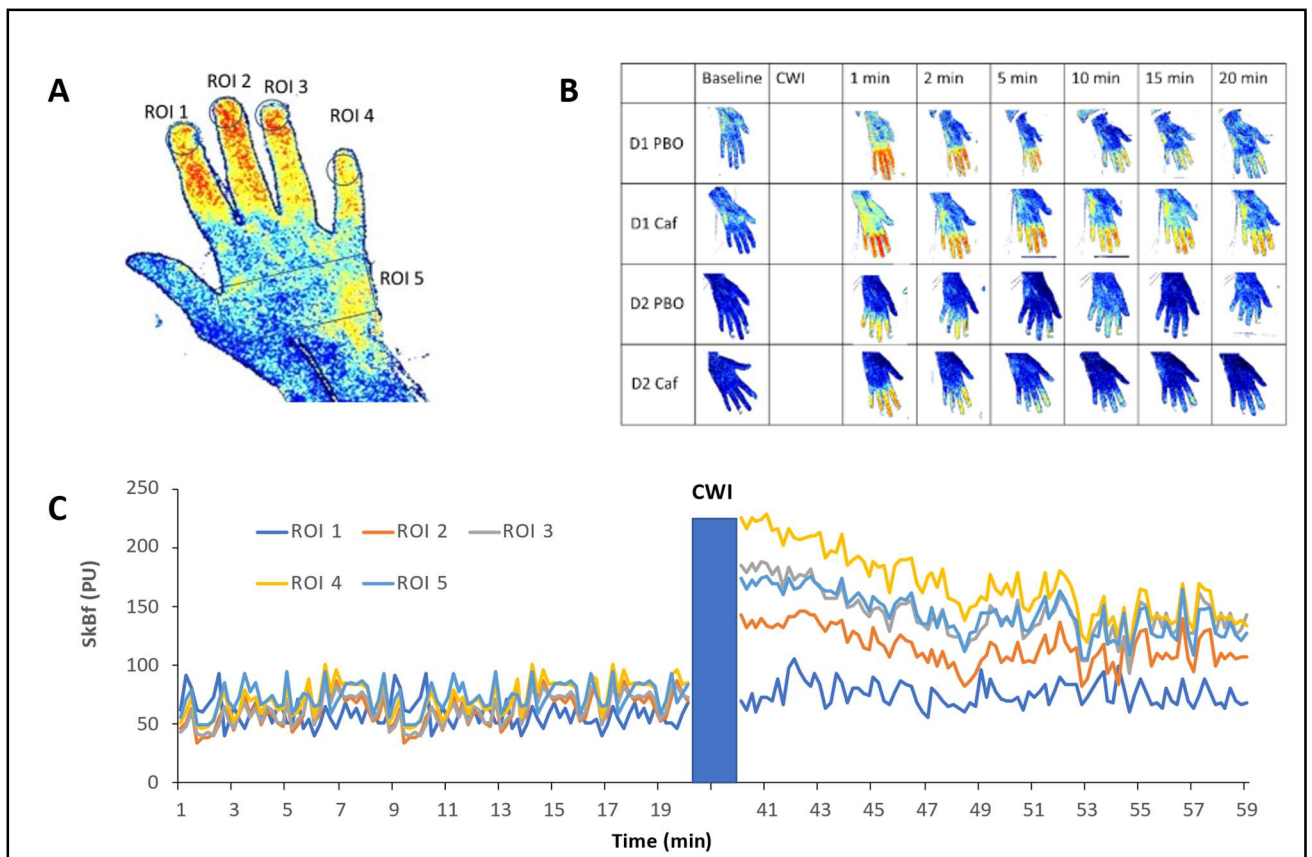


Figure 13. A : Localisation des zones d'intérêt (ROI). B : Exemple d'image de perfusion cutanée réalisée à l'aide du laser Speckle, avant immersion (baseline) et au cours de la récupération (à 1min, 2 min, 5 min, 10 min, 15 min et 20 min) après prise de caféine, de placebo, avant et après privation totale de sommeil. C : Flux sanguin cutané en unités de perfusion (« skin blood flow » en « perfusion unit ») des 5 zones d'intérêt avant immersion (CWI) et pendant la récupération.

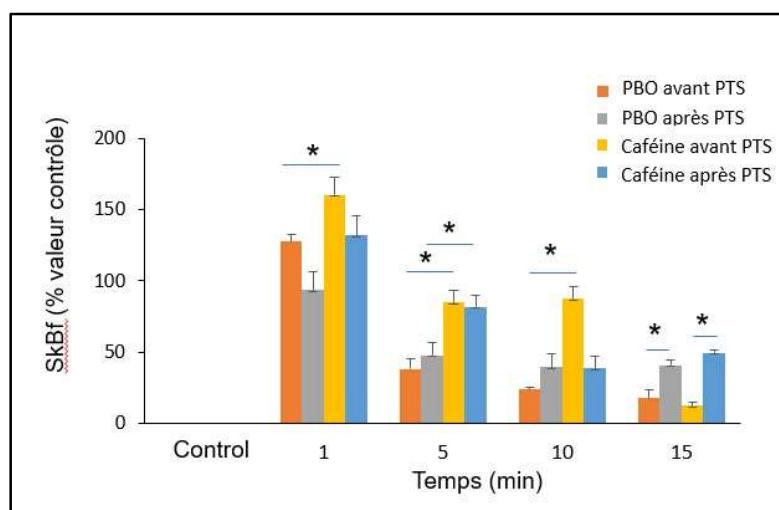


Figure 14. Perfusion cutanée (skbf) digitale en % de la perfusion de la phase contrôle, moyenne des différentes zones d'intérêt. * : différence significative ($p < 0.05$)

On constate que la privation totale de sommeil augmente la variabilité interdigitale mais que la prise de caféine diminue cette variabilité après 10 minutes de récupération (Figure 15).

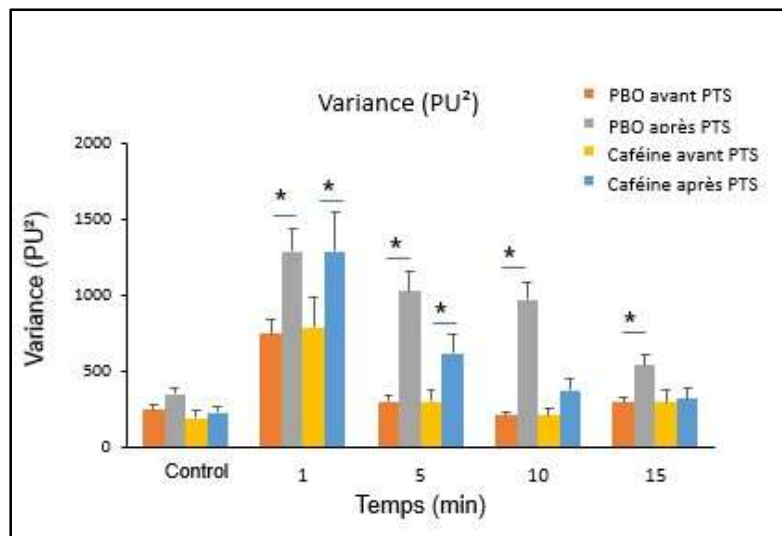


Figure 15. Variance (entre les zones d'intérêt) de perfusion (en Unité de perfusion²) aux phases immersion et récupération.
* : différence significative ($p < 0.05$)

III.3) Douleur

La consommation de caféine est associée, avant privation de sommeil, à des scores plus faibles de douleur au cours de l'immersion par rapport au placebo ($p < 0.05$). Cet effet disparaît après privation totale de sommeil. La privation de sommeil induit des niveaux plus élevés de douleur après immersion. La prise aiguë de caféine diminue cette augmentation (Figure 16).

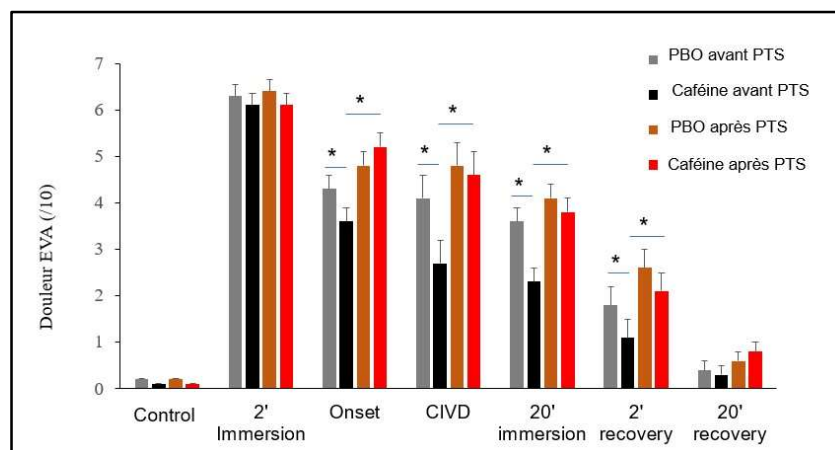


Figure 16. Mesure de l'évaluation de la douleur (EVA) en fonction du stade du test d'immersion de la main dans l'eau froide.
* : différence significative ($p < 0.05$)

| | PTS | Caféine | PTS X Caféine |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | F _{36,1} (P) | F _{36,1} (P) | F _{35,1} (P) |
| Avant immersion | 0.91 (0.51) | 0.98 (0.52) | 0.98 (0.53) |
| 2'Immersion | 0.03 (0.94) | 0.88 (0.94) | 0.01 (0.90) |
| Onset | 18.41 (0.01) | 2.81 (0.06) | 4.25 (0.04) |
| CIVD | 13.11 (0.01) | 1.51 (0.23) | 8.41 (0.008) |
| 20' immersion | 8.11 (0.009) | 0.38 (0.62) | 8.1(0.009) |
| 2' Récupération | 5.32 (0.03) | 0.22 (0.32) | 2.86 (0.10) |
| Fin de récupération | 1.61 (0.31) | 1.66 (0.21) | 0.47 (0.42) |

Tableau 4. Analyses de Variance de l'effet de la privation de sommeil et de la prise de caféine sur le niveau de douleur. En gras différence significative ($p < 0.05$)

III.4) Pression artérielle et FC

Nous avons observé au cours du test d'immersion de la main dans eau froide une augmentation de la pression artérielle (PAS avant immersion = 119 ;2 +/- 12mmhg vs 132.3 +/- 22 mmHg, $p < 0.01$), de la pression artérielle diastolique (68.27 +/- 0.78 vs. 71.5 +/- 60.83 mmHg, $p < 0.05$) et de la fréquence cardiaques (= 63.4 +/- 2.1 vs. 92.8 +/- 1.7mmHg, $p < 0.01$). Néanmoins, nous n'avons pas observé d'effet de la privation de sommeil ni de la prise de caféine (Tableau 5).

| | | Privation totale de sommeil | Caféine | PTS X Caféine |
|------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | F _{36,1} (P) | F _{36,1} (P) | F _{35,1} (P) |
| PAS | Pré-immersion | 0.09 (0.77) | 1.24 (0.27) | 2.18 (0.53) |
| | Immersion | 1.97 (0.17) | 0.58 (0.46) | 0.02 (0.80) |
| | Récupération | 1.41 (0.27) | 1.81 (0.26) | 2.42 (0.54) |
| PAD | Pré-immersion | 4.03 (0.07) | 0.31 (0.73) | 8.41 (0.008) |
| | Immersion | 1.11 (0.43) | 2.38 (0.12) | 0.32(0.509) |
| | Récupération | 0.52 (0.43) | 1.22 (0.12) | 1.86 (0.20) |
| PAM | Pré-immersion | 3.61 (0.08) | 1.66 (0.21) | 0.47 (0.42) |
| | Immersion | 2.61 (0.07) | 0.56 (0.51) | 0.67 (0.32) |
| | Récupération | 1.81 (0.18) | 1.66 (0.21) | 1.47 (0.42) |
| FC | Pré-immersion | 1.34 (0.08) | 1.11 (0.41) | 0.11 (0.81) |
| | Immersion | 0.21 (0.61) | 0.24 (0.51) | 0.42 (0.47) |
| | Récupération | 0.36 (0.55) | 0.34 (0.51) | 0.02 (0.92) |

Tableau 5. Analyse de Variance de l'effet de la PTS et de la prise de caféine sur les pressions systoliques (PAS), diastoliques (PAD) et moyenne (PAM) ainsi que sur la fréquence acardiaque (FC). En gras, différence significative ($p < 0.05$).

IV) Effet de la consommation chronique de caféine

Nous avons tout d'abord vérifié qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes de sujets pour l'âge, le sexe, la consommation de tabac, l'activité physique ou le temps habituel de sommeil, qui sont des facteurs susceptibles d'influer sur la réponse à la dette de sommeil. (Tableau 6Tableau 6)

| | < 50 mg/jour | 50 - 300 mg/jour | >300 mg/jour | ANOVA (p) ou X ² (p) |
|---|---------------|------------------|--------------|---------------------------------|
| N | 9 | 11 | 17 | |
| Sexe, n (%) | 4 (44.4 %) | 4 (40%) | 7 (46.7%) | X ² =0.11, P=0.8 |
| Age, années | 31.33 ± 8.83 | 30.2 ± 5.41 | 37.5 ± 4.3 | F=3.4, p=0.04 |
| Tabac, oui, n (%) | 1 (9.1%) | 4 (30.77%) | 2 (16.67%) | |
| Consommation habituelle de caféine | 13.96 ± 18.83 | 194 ± 66.41 | 431 ± 108 | F=76.3, p<0.001 |
| Activité physique (heures/semaine) | 2.27±0.48 | 3.67±0.36 | 3.00 ±0.48 | F= 0.43, p = 0.51 |
| Temps habituel de sommeil (heures) | 7.08 ± 0.5 | 7.42 ± 0.38 | 6.98 ± 0.28 | F=0.51, p=0.61 |

Tableau 6. Caractéristiques de sujets. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne ± IC95%.

Nous n'avons pas observé lors de la phase contrôle ou la récupération, d'effet de la consommation chronique de café ou d'interaction avec la privation de sommeil ou la prise aiguë. Cependant nous observons une interaction entre la consommation de caféine et l'effet de la prise aiguë de café au cours de l'immersion de la main dans l'eau froide (Figure 17). Les sujets ne consommant pas de caféine au quotidien ont une température plus haute que ceux qui consomment plus de 300 mg de caféine par jour. On note chez les non-consommateur de café un effet bénéfique de la prise de caféine. Chez les forts consommateurs de caféine, l'effet bénéfique de la caféine n'était pas significatif. Cette interaction n'est pas observée en récupération.

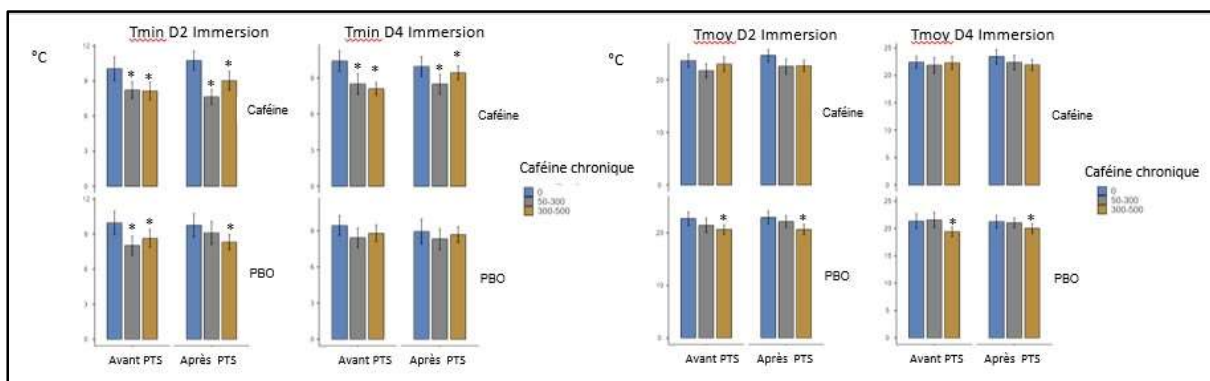


Figure 17. Température minimale et moyenne des doigts 2 et 4 pendant l'immersion dans l'eau froide pour chaque groupe consommant habituellement de la caféine. * : différence significative avec les personnes ne consommant pas de caféine (0 mg/jour).

Discussion

Dans ce travail, nous confirmons que la privation de sommeil diminue la récupération après le test d'immersion en eau froide. Nous montrons également que la consommation aiguë d'une dose moyenne de café (2,5 mg/kg à 2 reprises par 24 heures) augmente la tolérance locale au froid et limite les effets de la privation totale de sommeil. Nous observons des interactions de ces résultats avec la consommation chronique de café. En particulier, les gros consommateurs de café (> 300 mg) sont plus sensibles aux effets du manque de sommeil sur la tolérance à l'immersion dans l'eau froide.

Le stress dû au froid local est un défi environnemental fréquent rencontré par les individus dans des contextes récréatifs (ex : alpinisme, plongée sous-marine) et professionnels (ex : industrie de la pêche, armées), et les problèmes de santé induits par le froid tels que les gelures sont d'intérêt pour la discipline de médecine en milieux avancés (Rintamäki 2000). Dans cette étude, menée dans des conditions de laboratoire contrôlées, nous avons pu tester l'influence de la privation de sommeil sur une immersion locale dans le froid, qui est considérée comme un test prédictif de l'apparition de blessures (Daanen et van der Struijs 2005). Le nombre de sujets inclus dans notre étude est plus important que dans de nombreuses autres études antérieures (Sauvet et al., 2012). En particulier, nous avons pu inclure un grand nombre de femmes. Nous confirmons dans cette population que la privation totale de sommeil diminue la récupération passive par réchauffement après une immersion en eau froide (Sauvet et al. 2012). Il a été observé dans une étude menée sur des militaires en mission dans une région polaire, que les sujets présentant un réchauffement plus lent après 10 minutes d'immersion dans une eau à 10C° avaient une incidence plus élevée de blessures liées au froid lors d'exercices militaires dans un environnement froid (Brändström et al. 2008). On peut donc supposer que le retard observé dans la récupération entraîne un risque plus élevé de gelure chez les sujets présentant une dette de sommeil.

Pendant la période de récupération, nous montrons une augmentation de la disparité des valeurs de perfusion entre les doigts. Ce résultat est cohérent avec l'effet de la perte de sommeil sur la température des doigts. En effet, la disparité de température entre les doigts est un paramètre thermographique utile pour évaluer une circulation périphérique perturbée chez les patients atteints du phénomène de Raynaud. (Horikoshi et al. 2016). Ces résultats illustrent la pertinence de l'utilisation de méthodes d'imagerie ou de suivi de la température de plusieurs doigts ou de la perfusion sanguine. Dans l'évaluation dynamique de la perfusion vasculaire numérique, les valeurs de laser Speckle présentent une bonne corrélation avec la température (Pauling et al. 2012). Cette méthode est considérée comme reproductible et sensible à la réduction de la température ambiante de la pièce (Wilkinson 2018). La plus grande résolution temporelle et spatiale de l'imagerie de contraste par laser Speckle par rapport à la caméra thermique peut faciliter le développement de nouveaux outils d'évaluation numériques de la perfusion cutanée et du système nerveux autonome (Pauling et al., 2012).

Pendant l'immersion, nous n'avons pas observé d'effet significatif de la privation totale de sommeil comme cela a été observé dans nos études précédentes après privation totale de sommeil (Sauvet et al., 2012) ou

restriction de sommeil (Sauvet et al. 2015). Cependant, dans notre travail, les sujets ont immergé uniquement les doigts ce qui diffère de certaines études qui ont utilisé l'immersion de la main entière. L'immersion de la main entraîne une CIVD et un inconfort thermique plus marqués (Mekjavic et al., 2013). De plus, la durée de l'immersion était de 20 minutes ce qui peut limiter le nombre de CIVD analysées. En effet, dans notre protocole, nous n'avons observé qu'une seule CIVD chez une grande partie des sujets, alors que 2 ou 3 CIVDs peuvent être observées dans des protocoles d'immersion en eau froide plus longs (30 - 40 min) (Mekjavic et al., 2013). Nous avons limité la durée de l'immersion car nous avons déjà observé un effet significatif de la dette de sommeil pour des durées identiques. Nous avons choisi d'immerger uniquement les doigts car cela est moins douloureux. D'autre part, notre protocole limite les effets généraux de l'immersion en eau froide sur la température centrale, la température du bras et la réaction au stress (Daanen 2003). Notre protocole a été conçu pour étudier la réaction physiologique spécifiques des doigts pendant l'exposition au froid. Une étude récente de modélisation 3D du transfert de chaleur dans un environnement froid et venteux de la main (Mengying 2021) a montré que 24% de la perte de chaleur convective se produisait à travers les doigts dans un contexte de vent faible.

Les mécanismes impliqués dans la diminution de la réponse au froid après une privation totale de sommeil, pourraient être liés à la réponse vasculaire, aux réponses hormonales ou immuno--inflammatoires déclenchées par la perte de sommeil. Bien que la privation totale de sommeil (PTS) ne modifie pas significativement la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (PA), la conductance vasculaire de l'avant-bras (le rapport entre la perfusion vasculaire et la pression artérielle moyenne) et les catécholamines plasmatiques chez des sujets sains non soumis à des contraintes stressantes (Pagani et al. 2009; Sauvet et al. 2010), la privation de sommeil semble affecter les réponses autonomes et hémodynamiques à un stimulus stressant tel qu'un test de pression au froid (Kato et al. 2000). Comme dans les études précédentes, nous n'avons observé aucun effet de la restriction du sommeil sur les paramètres vasculaires lorsqu'ils ont été mesurés au repos ou pendant une exposition locale au froid. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée après un protocole de restriction du sommeil plus long de 5 (Dettoni, et al. 2012) ou 10 nuits (Meier-Ewert et al. 2004).

Néanmoins, nous avons observé dans des études précédentes, que la PTS à une température ambiante confortable est suffisante pour induire une dysfonction endothéliale par une augmentation des niveaux plasmatiques des facteurs d'activation endothéliale associée à une diminution de la réactivité vasculaire cutanée en réponse à l'acétylcholine (ACh) ou à l'exposition locale à la chaleur, qui signe une dysfonction endothéliale (Sauvet et al., 2015, 2010). La fonction endothéliale a été identifiée comme un facteur clé dans la CIVD et les mécanismes de réchauffement après immersion au froid (H. a. M. Daanen 2003 ; Hodges et al., 2018). Dans cette étude (chez l'homme) et une étude précédente chez les rongeurs, nous avons montré que la dysfonction endothéliale et la diminution de la tolérance locale au froid se produisent après la privation de sommeil sans aucune augmentation de l'activité sympathique et/ou de la pression artérielle (Sauvet et al., 2012). Cette dysfonction endothéliale a également été démontrée chez les rats

sympathectomisés (Sauvet et al. 2014) et semble être indépendante d'une augmentation de la pression artérielle.

Nos résultats indiquent que la perte de sommeil augmente la douleur pendant l'immersion froide et la récupération. Ce résultat confirme l'influence bénéfique du sommeil sur la tolérance à la douleur telle qu'observée dans les protocoles de privation ou d'extension du sommeil (Simonelli et al. 2019).

L'absence d'influence bénéfique de la caféine sur les niveaux de douleur pendant l'immersion et la récupération pourrait s'expliquer par la quantité modérée de caféine ($167,5 \pm 1,5$ mg) administrée dans notre étude (c'est-à-dire $2,5$ mg/kg) par rapport aux études montrant un effet antalgique de la caféine (Graham, 1991) ou une augmentation de la tolérance à la douleur (Keogh et Witt 2001) après un apport de plus de 250 mg de caféine (Sökmen et al. 2008).

Dans notre étude, nous montrons un effet protecteur de la caféine aiguë sur la réponse locale au froid. Ce résultat est en contraste avec un autre travail (Kim et al., 2013), mené chez 10 hommes sains non-consommateurs de caféine, dans lequel les auteurs n'ont pas observé de changement de la température des doigts lors de l'immersion après traitement. Cependant, dans leur étude, la quantité de caféine administrée (soit 300 mg) était plus élevée que dans notre étude (consommation moyenne de caféine de $167,5 \pm 1,5$ mg).

La principale réponse vasoconstrictrice de la peau humaine exposée au froid est médiée par une augmentation rapide et sélective de l'activité des α_2 -adrénorécepteurs (α_2 -AR) médiée par les voies de la kinase associée à Rho (Bailey et al. 2004). L'augmentation de l'activité sympathique (Hijmering et al. 2002) et l'augmentation des concentrations plasmatiques des marqueurs de l'activation des cellules endothéliales (Meiers Ewert et al. 2004) sont des déclencheurs bien connus de dysfonctionnement endothélial et d'augmentation des concentrations plasmatiques des marqueurs de l'activation des cellules endothéliales (Dettoni et al., 2012). La vasodilatation induite par l'endothélium est impliquée dans l'amplitude de la CIVD (Hodges, et al. 2018). Une forte dose de caféine pourrait diminuer la fonction endothéliale, augmenter la pression sanguine et la résistance vasculaire (Hodges et al., 2018), ce qui n'a pas été observé dans notre travail. De plus, l'effet bénéfique de la prise de caféine ne pourrait pas non plus être lié à une augmentation de la température corporelle que nous n'observons pas. Cet effet est également observé pour des doses plus élevées de caféine (T. Graham 2001). Il semble que l'activité neuronale soit constamment réduite avant la CIVD, ce qui suggère que le retrait sympathique contribue directement à l'apparition de la CIVD (H. A. Daanen et Ducharme 1999).

Ainsi, il n'est pas déraisonnable de faire l'hypothèse que nos résultats pourraient être liés à un effet vasodilatateur de la caféine, via son action antagoniste aux récepteurs d'adénosine dans les muscles vasculaires (Smits et al. 1990). De plus, il a été démontré que le blocage des récepteurs de l'adénosine induit par la caféine augmente de manière significative la conductance vasculaire (Stebbins et al. 2001). Il a été suggéré que l'adénosine provoque l'inhibition de la neurotransmission sympathique dans le système

vasculaire par une action sur les récepteurs purinergiques présynaptiques (Hom et Lokhandwala 1981). Une étude récente a observé un effet bénéfique du NO₃ (nitrate) alimentaire sur la vasodilatation cutanée et la sympatho-inhibition, deux mécanismes identifiés dans la CIVD (Wickham et al., 2021). Pris ensemble, ces résultats suggèrent qu'une faible dose aiguë de caféine pourrait avoir un effet bénéfique sur la tolérance au froid, par une stimulation potentielle des mécanismes vasodilatateurs, alors qu'une prise élevée de caféine n'avait aucun effet ou un effet négatif par une stimulation des voies vasoconstrictives.

De manière surprenante, nous avons observé pour la première fois une plus mauvaise tolérance à l'immersion dans l'eau froide chez les grands consommateurs habituels de caféine. La réponse des grands consommateurs à la caféine est susceptible d'être très différente en raison du fait que la caféine chronique a un impact sur le système des récepteurs d'adénosine. Plusieurs études sur la liaison des récepteurs ont montré soit une régulation positive des récepteurs A₁ ou A_{2A}, soit une augmentation de l'affinité de l'un ou l'autre système, ce qui suggère que des adaptations du système des récepteurs de l'adénosine se produisent avec la consommation régulière de caféine (Jacobson et al. 1996). De plus, le café exerce un effet aigu défavorable sur la fonction endothéliale chez les adultes en bonne santé (Papamichael et al. 2005). Notre résultat doit être confirmé avec un plus grand nombre de sujets par groupe ou par répétition.

Conclusion :

Dans nos études en laboratoire, nous confirmons, chez 36 sujets sains, l'impact de la privation totale de sommeil sur le réchauffement et la douleur après une immersion en eau froide (20 minutes, 5°C). De plus, nous montrons, dans un schéma contre placebo, contrôlé en double aveugle, qu'une prise aiguë et modérée de caféine (c'est-à-dire 2,5 mg/kg deux fois par jour) améliore la tolérance locale au froid et le réchauffement passif après et avant la privation totale de sommeil. Nos résultats mettent en évidence que la caféine, principale contre-mesure utilisée pour atténuer l'effet cognitif du manque de sommeil, n'a pas modifié la tolérance locale au froid. De plus, ce travail suggère un effet protecteur de la prise de caféine sur le risque de blessures induites par le froid. Néanmoins, nous observons des interactions entre la PTS et la consommation habituelle de caféine. Les gros consommateurs de caféine (> 300 mg/jour) ont une température des doigts plus basse lors d'une immersion en eau froide. D'autres études devront confirmer ces effets pathophysiologiques potentiels de la consommation habituelle élevée de caféine. Dans l'ensemble, nos résultats permettent de formuler de nouvelles recommandations concernant l'utilisation aiguë et chronique de la caféine, en particulier dans les environnements froids. er, nous montrons, par rapport à un placebo, dans le cadre d'une étude contrôlée en double aveugle, qu'une prise aiguë modérée de caféine (c'est-à-dire 2,5 mg/kg deux fois par jour) améliore la tolérance locale au froid et le réchauffement passif après et avant une privation totale de sommeil. Nos résultats mettent en évidence que la caféine, principale contre-mesure utilisée pour atténuer l'effet cognitif du manque de sommeil, n'a pas modifié la tolérance locale au froid. De plus, ce travail suggère un effet protecteur de la prise de caféine sur le risque de blessures induites par le froid. Néanmoins, nous observons des interactions entre le TSD

et la consommation habituelle de caféine. Les gros consommateurs de caféine (> 300 mg/jour) ont une température des doigts plus basse lors d'une immersion en eau froide. D'autres études devront confirmer ces effets physio-pathologiques potentiels d'une consommation habituelle élevée de caféine. Dans l'ensemble, nos résultats permettent de formuler de nouvelles recommandations concernant la consommation aiguë et chronique de caféine, en particulier dans un environnement froid.

Références Bibliographiques

- Alba, Billie K., John W. Castellani, et Nisha Charkoudian. 2019. « Cold-Induced Cutaneous Vasoconstriction in Humans: Function, Dysfunction and the Distinctly Counterproductive ». *Experimental Physiology* 104 (8): 1202-14. <https://doi.org/10.1113/EP087718>.
- Bailey, S.r., A.h. Eid, S. Mitra, S. Flavahan, et N.a. Flavahan. 2004. « Rho Kinase Mediates Cold-Induced Constriction of Cutaneous Arteries ». *Circulation Research* 94 (10): 1367-74. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000128407.45014.58>.
- Bergersen, T. K., J. Hisdal, et L. Walløe. 1999. « Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation ». *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 276 (3): R731-37. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.3.R731>.
- Bittel, J., et G. Savourey. 2004. « Travail au froid ». *EMC - Toxicologie-Pathologie* 1 (3): 124-39. <https://doi.org/10.1016/j.emctp.2004.01.002>.
- Brändström, Helge, Helena Grip, Per Hallberg, Christer Grönlund, Karl-Axel Ängquist, et Gordon G Giesbrecht. 2008. « Hand cold recovery responses before and after 15 months of military training in a cold climate ». *Aviation, space, and environmental medicine* 79 (9): 904-8.
- Buysse, D. J., C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, et D. J. Kupfer. 1989. « The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research ». *Psychiatry Research* 28 (2): 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- Cauchy, E., E. Chetaille, V. Marchand, et B. Marsigny. 2001. « Retrospective Study of 70 Cases of Severe Frostbite Lesions: A Proposed New Classification Scheme ». *Wilderness & Environmental Medicine* 12 (4): 248-55. [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(2001\)012\[0248:rsocos\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(2001)012[0248:rsocos]2.0.co;2).
- Cauchy, E., et J. Foray. 2005. « Gelures ». *EMC - Rhumatologie-Orthopédie* 2 (5): 470-78. <https://doi.org/10.1016/j.emcrho.2005.06.001>.
- Chennaoui, M., F. Sauvet, C. Drogou, P. Van Beers, C. Langrume, M. Guillard, B. Gourby, C. Bourrilhon, G. Florence, et D. Gomez-Merino. 2011. « Effect of One Night of Sleep Loss on Changes in Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Levels in Healthy Men ». *Cytokine* 56 (2): 318-24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.06.002>.
- Clark, Ian, et Hans Peter Landolt. 2017. « Coffee, Caffeine, and Sleep: A Systematic Review of Epidemiological Studies and Randomized Controlled Trials ». *Sleep Medicine Reviews* 31 (février): 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.01.006>.
- « Cold Injury in the United States Military Population: Current Trends and Comparison with Past Conflicts ». 2010. *Journal of Surgical Education* 67 (2): 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2010.02.003>.
- Cornelis, Marilyn C., Keri L. Monda, Kai Yu, Nina Paynter, Elizabeth M. Azzato, Siiri N. Bennett, Sonja I. Berndt, et al. 2011. « Genome-Wide Meta-Analysis Identifies Regions on 7p21 (AHR) and 15q24 (CYP1A2) As Determinants of Habitual Caffeine Consumption ». *PLoS Genetics* 7 (4): e1002033. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002033>.
- Cracowski, Jean-Luc, Christopher T. Minson, Muriel Salvat-Melis, et John R. Halliwill. 2006. « Methodological Issues in the Assessment of Skin Microvascular Endothelial Function in Humans ». *Trends in Pharmacological Sciences* 27 (9): 503-8. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.07.008>.
- Daanen, H. A., et M. B. Ducharme. 1999. « Finger Cold-Induced Vasodilation during Mild Hypothermia, Hyperthermia and at Thermoneutrality ». *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 70 (12): 1206-10.
- Daanen, H. a. M. 2003. « Finger Cold-Induced Vasodilation: A Review ». *European Journal of Applied Physiology* 89 (5): 411-26. <https://doi.org/10.1007/s00421-003-0818-2>.
- Daanen, H.A.M., et N.R. van der Struijs. 2005. « Resistance index of frostbite as a predictor of cold injury in arctic operations ». *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 76: 1119-22.

- Daanen, Hein. 2009. « Cold-Induced Vasodilation ». *European Journal of Applied Physiology* 105 (4): 663-64. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0958-5>.
- de Plinval, Justine Josnard, Myriam Honnorat, Hugues Lefort, Romain Kedzierewic. 2018. « Les gelures, des lésions locales liées à un froid mordant ». EM-Consulte. 28 février 2018. <https://www.em-consulte.com/article/1199155/resume/les-gelures-des-lesions-locales-liees-a-un-froid-m>.
- Dettoni, Josilene L., Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Luciano F. Drager, Marcelo C. Rubira, Silvia Beatriz P. Cavasin de Souza, Maria Claudia Irigoyen, Cristiano Mostarda, et al. 2012. « Cardiovascular Effects of Partial Sleep Deprivation in Healthy Volunteers ». *Journal of Applied Physiology* 113 (2): 232-36. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01604.2011>.
- Endorf, Frederick W., et Rachel M. Nygaard. 2021. « Socioeconomic and Comorbid Factors Associated with Frostbite Injury in the United States ». *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, août, irab162. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irab162>.
- Erblang, Mégane. 2020. « Influence de polymorphismes génétiques sur le sommeil et l'efficacité de la caféine ». These de doctorat, université Paris-Saclay. <https://www.theses.fr/2020UPASW002>.
- Fabien Sauvet, Arnaud Rabat, Mounir Chennaoui, Frédéric Canini, Marie-Dominique Colas, Marianne Daudin, Benoit Favodon, Danièle Gomez, et Pierre Guigon. 2015. « GUIDE PRATIQUE Gestion du cycle veille - sommeil en milieu militaire », 114.
- Graham, T. E., P. Sathasivam, et K. W. MacNaughton. 1991. « Influence of Cold, Exercise, and Caffeine on Catecholamines and Metabolism in Men ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 70 (5): 2052-58. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.5.2052>.
- Graham, Terry. 2001. « Caffeine and Exercise ». *Sports Medicine* 31 (septembre): 785-807. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131110-00002>.
- Hijmering, Michel L., Erik S. G Stroes, Jobien Olijhoek, Barbara A Hutten, Peter J Blankestijn, et Ton J Rabelink. 2002. « Sympathetic Activation Markedly Reduces Endothelium-Dependent, Flow-Mediated Vasodilation ». *Journal of the American College of Cardiology* 39 (4): 683-88. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01786-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01786-7).
- Hodges, Gary J., Matthew M. Mallette, et Stephen S. Cheung. 2018. « Cutaneous Neural Activity and Endothelial Involvement in Cold-Induced Vasodilatation ». *European Journal of Applied Physiology* 118 (5): 971-78. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3832-0>.
- Hom, Gary J., et Mustafa F. Lokhandwala. 1981. « Presynaptic Inhibition of Vascular Sympathetic Neurotransmission by Adenosine ». *European Journal of Pharmacology* 69 (1): 101-6. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(81\)90607-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(81)90607-5).
- Horikoshi, Masanobu, Shigeko Inokuma, Yasuo Kijima, Mika Kobuna, Yoko Miura, Rika Okada, et Shoko Kobayashi. 2016. « Thermal Disparity between Fingers after Cold-water Immersion of Hands: A Useful Indicator of Disturbed Peripheral Circulation in Raynaud Phenomenon Patients ». *Internal Medicine* 55 (5): 461-66. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5218>.
- Horne, J. A., et O. Östberg. 1976. « A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms ». *International Journal of Chronobiology* 4: 97-110.
- Jacobson, K. A., D. K. von Lubitz, J. W. Daly, et B. B. Fredholm. 1996. « Adenosine Receptor Ligands: Differences with Acute versus Chronic Treatment ». *Trends in Pharmacological Sciences* 17 (3): 108-13. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(96\)10002-x](https://doi.org/10.1016/0165-6147(96)10002-x).
- Johns, M. W. 1991. « A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale ». *Sleep* 14 (6): 540-45. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.
- Josse. 2021. « Physiological response to caffeine intake during total sleep deprivation. »
- Kamimori, Gary H., Chetan S. Karyekar, Ronald Otterstetter, Donna S. Cox, Thomas J. Balkin, Gregory L. Belenky, et Natalie D. Eddington. 2002. « The Rate of Absorption and Relative Bioavailability of Caffeine Administered in Chewing Gum versus Capsules to Normal

- Healthy Volunteers ». *International Journal of Pharmaceutics* 234 (1-2): 159-67. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00958-9](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00958-9).
- Karatzis, Emmanouil, Theodore G. Papaioannou, Konstantinos Aznaouridis, Kalliopi Karatzi, Kimon Stamatelopoulos, Antonios Zampelas, Christos Papamichael, John Lekakis, et Myron Mavrikakis. 2005. « Acute Effects of Caffeine on Blood Pressure and Wave Reflections in Healthy Subjects: Should We Consider Monitoring Central Blood Pressure? » *International Journal of Cardiology* 98 (3): 425-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.11.013>.
- Kato, Masahiko, Bradley G. Phillips, Gardar Sigurdsson, Krzysztof Narkiewicz, Catherine A. Pesek, et Virend K. Somers. 2000. « Effects of Sleep Deprivation on Neural Circulatory Control ». *Hypertension* 35 (5): 1173-75. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.5.1173>.
- Kellogg, D. L. 2006. « In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges ». *Journal of Applied Physiology* 100 (5): 1709-18. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01071.2005>.
- Keogh, E., et G. Witt. 2001. « Hypoalgesic Effect of Caffeine in Normotensive Men and Women ». *Psychophysiology* 38 (6): 886-95.
- Kim Bj, Seo Y, Kim Jh, et Lee Dt. 2013. « Effect of Caffeine Intake on Finger Cold-Induced Vasodilation. » *Wilderness & Environmental Medicine* 24 (4): 328-36. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2013.06.007>.
- Koljonen, Virve, Katarina Andersson, Kirsi Mikkonen, et Jyrki Vuola. 2004. « Frostbite Injuries Treated in the Helsinki Area from 1995 to 2002 ». *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 57 (6): 1315-20.
- Kowtoniuk, Robert A., Yinzhen E. Liu, et Jonathan P. Jeter. 2021. « Cutaneous Cold Weather Injuries in the US Military ». *Cutis* 108 (4): 181-84. <https://doi.org/10.12788/cutis.0363>.
- Küpper, THOMAS, JÜRGEN Steffgen, et PAUL Jansing. 2003. « Cold Exposure During Helicopter Rescue Operations in the Western Alps ». *The Annals of Occupational Hygiene* 47 (1): 7-16. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meg008>.
- Larrey, Dominique-Jean (1766-1842) Auteur du texte. 1812. *Mémoires de chirurgie militaire et campagnes de D. J. Larrey,.... Tome 4*. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5781202q>.
- Lefort, Hugues, Jean-Jacques Ferrandis, Xavier Tabbagh, Laurent Domanski, et Jean-Pierre Tourtier. 2014. « Les problèmes de santé des combattants durant la Première Guerre mondiale ». *Soins* 59 (786): 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.soins.2014.03.027>.
- « Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N° 744/DEF/EMA/SC_PERF/BORG - N° 744/DEF/DCSSA/PC/MA relative à l'utilisation militaire de substances modifiant la vigilance. » s. d. Consulté le 13 février 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=40150>.
- Lewis T. 1930. « Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold - Heart. »
- Maisonabe, Louis. 2013. « État des lieux des conduites dopantes dans les armées ». Thèse d'exercice, 2012-...., France: Aix-Marseille Université. Faculté de médecine.
- McLellan, Tom M., John A. Caldwell, et Harris R. Lieberman. 2016. « A Review of Caffeine's Effects on Cognitive, Physical and Occupational Performance ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 71 (décembre): 294-312. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.001>.
- Meier-Ewert, Hans K, Paul M Ridker, Nader Rifai, Meredith M Regan, Nick J Price, David F Dinges, et Janet M Mullington. 2004. « Effect of Sleep Loss on C-Reactive Protein, an Inflammatory Marker of Cardiovascular Risk ». *Journal of the American College of Cardiology* 43 (4): 678-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.050>.
- Mekjavic, Igor B., Uroš Dobnikar, et Stylianos N. Kounalakis. 2013. « Cold-induced vasodilatation response in the fingers at 4 different water temperatures ». *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 38 (1): 14-20. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0118>.
- Mengying, Zhang. 2021. « Computational modeling and simulation of hand-specific heat transfer and thermoregulation during cold stress ». <https://doi.org/10.31274/etd-20210609-209>.

- Nay, Camille. 2013. « Observatoire d'accidentologie en montagne dans le massif du Mont-Blanc: données épidémiologiques 2012-2013 dans le cadre du programme européen transfrontalier Alcotra Résamont 2 ». *Médecine humaine et pathologie.*, 93.
- O'Brien, Catherine. 2005. « Reproducibility of the cold-induced vasodilation response in the human finger ». *Journal of Applied Physiology* 98 (4): 1334-40. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00859.2004>.
- Pagani, Massimo, Paolo Pizzinelli, Anne Pavy-Le Traon, Cinzia Ferreri, Silvia Beltrami, Marie-Pierre Bareille, Marie-Claude Costes-Salon, et al. 2009. « Hemodynamic, Autonomic and Baroreflex Changes after One Night Sleep Deprivation in Healthy Volunteers ». *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 145 (1-2): 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.10.009>.
- Papamichael, Chris M., Konstantinos A. Aznaouridis, Emmanouil N. Karatzis, Kalliopi N. Karatzi, Kimon S. Stamatelopoulos, Georgia Vamvakou, John P. Lekakis, et Myron E. Mavrikakis. 2005. « Effect of Coffee on Endothelial Function in Healthy Subjects: The Role of Caffeine ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 109 (1): 55-60. <https://doi.org/10.1042/CS20040358>.
- Paré, Ambroise (1509?-1590) Auteur du texte. 1595. *Les oeuvres de M. Ambroise Paré conseiller, et premier chirurgien du Roy. : Avec les figures & portraits tant de l'anatomie que des instruments de chirurgie, & de plusieurs monstres. Le tout divisé en vingt six livres, comme il est contenu en la page suivante. ([Reprod.])*. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k53757m>.
- Pauling, John, Jacqueline Shipley, N. Harris, et Neil McHugh. 2012. « Use of infrared thermography as an endpoint in therapeutic trials of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis ». *Clinical and experimental rheumatology* 30 (juin): S103-15.
- Pergola, P. E., D. L. Kellogg, J. M. Johnson, W. A. Kosiba, et D. E. Solomon. 1993. « Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin ». *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 265 (3): H785-92. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.265.3.H785>.
- Piedrahita, Hugo, Juha Oksa, Christer Malm, et Hannu Rintamäki. 2008. « Health Problems Related to Working in Extreme Cold Conditions Indoors ». *International Journal of Circumpolar Health* 67 (2-3): 279-87. <https://doi.org/10.3402/ijch.v67i2-3.18286>.
- Poehlman, E. T., J. P. Després, H. Bessette, E. Fontaine, A. Tremblay, et C. Bouchard. 1985. « Influence of Caffeine on the Resting Metabolic Rate of Exercise-Trained and Inactive Subjects ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 17 (6): 689-94. <https://doi.org/10.1249/00005768-198512000-00012>.
- Présidence de la République et Ministère des Armées. 2017. « Revue stratégique de défense et de sécurité nationale ». <https://www.vie-publique.fr/rapport/36946-revue-strategique-de-defense-et-de-securite-nationale-2017>.
- Rabat, Arnaud, Danielle Gomez-Merino, Laura Roca-Paixao, Clément Bougard, Pascal Van Beers, Garance Dispersyn, Mathias Guillard, et al. 2016. « Differential Kinetics in Alteration and Recovery of Cognitive Processes from a Chronic Sleep Restriction in Young Healthy Men ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2016.00095>.
- Racchi, Héctor, Aaron J Schliem, M. Verónica Donoso, Alejandro Rahmer, Álvaro Zúñiga, Sergio Guzmán, Klaus Rudolf, et J. Pablo Huidobro-Toro. 1997. « Neuropeptide Y Y1 Receptors Are Involved in the Vasoconstriction Caused by Human Sympathetic Nerve Stimulation ». *European Journal of Pharmacology* 329 (1): 79-83. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(97\)00160-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)00160-X).
- « regaining-arctic-dominance-us-army-in-the-arctic-19-january-2021-unclassified.pdf ». s. d. Consulté le 19 février 2022. <https://api.army.mil/e2/c/downloads/2021/03/15/9944046e/regaining-arctic-dominance-us-army-in-the-arctic-19-january-2021-unclassified.pdf>.
- Rintamäki, H. 2000a. « Predisposing Factors and Prevention of Frostbite ». *International Journal of Circumpolar Health* 59 (2): 114-21.

- Sauvet, Fabien, C. Bourrilhon, Y. Besnard, A. Alonso, J.-M. Cottet-Emard, G. Savourey, et J.-C. Launay. 2012. « Effects of 29-h Total Sleep Deprivation on Local Cold Tolerance in Humans ». *European Journal of Applied Physiology* 112 (9): 3239-50. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2297-1>.
- Sauvet, Fabien, Catherine Drogou, Clément Bougard, Pierrick J. Arnal, Garance Dispersyn, Cyprien Bourrilhon, Arnaud Rabat, et al. 2015. « Vascular Response to 1week of Sleep Restriction in Healthy Subjects. A Metabolic Response? » *International Journal of Cardiology* 190 (juillet): 246-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.119>.
- Sauvet, Fabien, Geneviève Florence, Pascal Van Beers, Catherine Drogou, Christophe Lagrume, Cyrielle Chaumes, Sylvain Ciret, Georges Leftheriotis, et Mounir Chennaoui. 2014. « Total Sleep Deprivation Alters Endothelial Function in Rats: A Nonsympathetic Mechanism ». *Sleep* 37 (3): 465-73. <https://doi.org/10.5665/sleep.3476>.
- Sauvet, Fabien, Georges Leftheriotis, Daniëlle Gomez-Merino, Christophe Langrume, Catherine Drogou, Pascal Van Beers, Cyprien Bourrilhon, Geneviève Florence, et Mounir Chennaoui. 2010. « Effect of Acute Sleep Deprivation on Vascular Function in Healthy Subjects ». *Journal of Applied Physiology* 108 (1): 68-75. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00851.2009>.
- Sendowski, Isabelle, Gustave Savourey, Yves Besnard, et Jacques Bittel. 1997. « Cold Induced Vasodilatation and Cardiovascular Responses in Humans during Cold Water Immersion of Various Upper Limb Areas ». *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 75 (6): 471-77. <https://doi.org/10.1007/s004210050191>.
- Sendowski, Isabelle, Gustave Savourey, Jean-Claude Launay, Yves Besnard, Jean-Marie Cottet-Emard, Jean-Marc Pequignot, et Jacques Bittel. 2000. « Sympathetic Stimulation Induced by Hand Cooling Alters Cold-Induced Vasodilatation in Humans ». *European Journal of Applied Physiology* 81 (4): 303-9. <https://doi.org/10.1007/s004210050047>.
- Simonelli, Guido, Janna Mantua, Mary Gad, Maria St Pierre, Lonique Moore, Angela M. Yarnell, Phillip J. Quartana, et al. 2019. « Sleep Extension Reduces Pain Sensitivity ». *Sleep Medicine* 54 (février): 172-76. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.023>.
- Smits, P., J. W. Lenders, et T. Thien. 1990. « Caffeine and Theophylline Attenuate Adenosine-Induced Vasodilation in Humans ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 48 (4): 410-18. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.169>.
- Sökmen, Bülent, Lawrence E. Armstrong, William J. Kraemer, Douglas J. Casa, Joao C. Dias, Daniel A. Judelson, et Carl M. Maresh. 2008. « Caffeine Use in Sports: Considerations for the Athlete ». *The Journal of Strength & Conditioning Research* 22 (3): 978-86. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181660cec>.
- Stebbins, C. L., J. W. Daniels, et W. Lewis. 2001. « Effects of Caffeine and High Ambient Temperature on Haemodynamic and Body Temperature Responses to Dynamic Exercise ». *Clinical Physiology (Oxford, England)* 21 (5): 528-33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.2001.00365.x>.
- Struijs, Norbert R. van der, Eline M. van Es, Roy J. E. M. Raymann, et Hein A.M. Daanen. 2008. « Finger and Toe Temperatures on Exposure to Cold Water and Cold Air ». *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 79 (10): 941-46. <https://doi.org/10.3357/ASEM.2258.2008>.
- Temple, Jennifer L., Christophe Bernard, Steven E. Lipshultz, Jason D. Czachor, Joslyn A. Westphal, et Miriam A. Mestre. 2017. « The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review ». *Frontiers in Psychiatry* 8 (mai): 80. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00080>.
- Terada, Kazufumi, Nobuyuki Miyai, Yuki Maejima, Shunji Sakaguchi, Taro Tomura, Kouichi Yoshimasu, Ikuharu Morioka, et Kazuhisa Miyashita. 2007. « Laser Doppler Imaging of Skin Blood Flow for Assessing Peripheral Vascular Impairment in Hand-Arm Vibration Syndrome ». *Industrial Health* 45 (2): 309-17. <https://doi.org/10.2486/indhealth.45.309>.
- « Update: Cold Weather Injuries, Active and Reserve Components, U.S. Armed Forces, July 2014–June 2019 ». 2019. Military Health System. 11 janvier 2019. <http://health.mil/News/Articles/2019/11/01/Cold-Weather-Injuries>.

- Velter, C. 2017. « 4-3 - Peau et froid ». In *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles (Sixième Édition)*, édité par Jean-Hilaire Saurat, Dan Lipsker, Luc Thomas, Luca Borradori, et Jean-Marie Lachapelle, 217-26. Paris: Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74649-9.00016-7>.
- Wickham, K. A., S. W. Steele, et S. S. Cheung. 2021. « Effects of Acute Dietary Nitrate Supplementation on Cold-Induced Vasodilation in Healthy Males ». *European Journal of Applied Physiology* 121 (5): 1431-39. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04621-8>.
- Wilkinson, Darren J. 2018. *Stochastic Modelling for Systems Biology, Third Edition*. 3^e éd. New York: Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9781351000918>.
- Zagari, A., M. Oliver, C. Marimoutou, V. Pommier de Santi, E. Lightburne, G. Savourey, L. Buziaux, et J.-J. Morand. 2009. « Gelures en milieu militaire : étude en fonction du phototype ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 136 (12): 909-11. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2009.10.184>.

Table des illustrations :

| | |
|---|----|
| Figure 1 Représentation schématique des variables identifiées pour décrire la CIVD. | 3 |
| Figure 2 Représentation schématique des mécanismes centraux et périphériques de la vasoconstriction cutanée réflexe. | |
| Figure 3 Mécanismes de signalisation neuronaux et intra-cellulaires impliqués dans la vasoconstriction cutanée au froid. | 4 |
| Figure 4 Réponse au froid local. Mécanismes neuronaux et non-neuronaux de vasoconstriction. | |
| Figure 5. Température pendant la CIVD au repos et à l'exercice avec (CAFF) et sans (NCAFF) caféine. (A) température minimale du doigt, (B) température maximale du doigt. | 7 |
| Figure 6 Fixation des thermo-couples sur les quatre points de mesure de température cutanée locale | 10 |
| Figure 7. Diagramme en bloc du système d'image par laser doppler permettant la visualisation non invasive de la perfusion superficielles des tissus..... | 11 |
| Figure 8 Phase de contrôle | 11 |
| Figure 9 Phase d'immersion | 12 |
| Figure 10 Phase de récupération. Image analysée à l'aide d'une caméra thermique | 12 |
| Figure 11 Les phases de la réponse vasculaire au froid et les mesures associées. | 12 |
| Figure 12. Variables calculées à partir de la température cutanée digitale (Tfi) pendant le test d'immersion de la main dans l'eau froide..... | 13 |
| Figure 15. A: Localisation des zones d'intérêt(ROI). B : Exemple d'image de perfusion cutanée réalisée à l'aide du laser Speckle, avant immersion (baseline) et au cours de la récupération (à 1min, 2 min, 5 min, 10 min, 15 min et 20 min) après prise de caféine, de placebo, avant et après privation totale de sommeil. C : Flux sanguin cutané en unités de perfusion (« skin blood flow » en « perfusion unit ») des 5 zones d'intérêt avant immersion (CWI) et pendant la récupération. | 19 |
| Figure 16. Perfusion cutanée(skbf) digitale en % de la perfusion de la phase contrôle, moyenne des différentes zones d'intérêt. | 19 |
| Figure 17. Variance (entre les zones d'intérêt) de perfusion (en Unité de perfusion ²) aux phases immersion et récupération. | 20 |
| Figure 18. Mesure de l'évaluation de la douleur (EVA) en fonction du stade du test d'immersion de la main dans l'eau froide. | 20 |
| Figure 19. Température minimale et moyenne des doigts 2 et 4 pendant l'immersion dans l'eau froide pour chaque groupe consommant habituellement de la caféine. | 22 |

Article soumis :

TITLE

Impact of acute and habitual caffeine consumption on local tolerance to cold after total sleep deprivation

de Lorgeril B*, Sauvet F*, Erblang M, Colin P, Drogou C, Tardo-Dino PE, Quiquempoix M, Gomez D, Bourrilhon C

And the Percaf investigator group:, Guillard M, Rabat A, Trignol A, Rabat A, Lepetit B, Erkel MC

***equal contribution**

Highlights :

- We confirm that total sleep deprivation decrease recovery after local exposure to cold
- Acute caffeine intake improves local tolerance to cold
- Caffeine mitigates the effect of total sleep deprivation during cold exposure
- There are interactions with habitual chronic caffeine consumption
- High caffeine consumers are more vulnerable to sleep deprivation

Corresponding authors: Fabien Sauvet, IRBA 1 place Valérie André, 91220 Brétigny sur Orge, France, + 33 6 62 20 93 31, fabien.sauvet@gmail.com

ABSTRACT (247 words)

Introduction. Fatigue and sleep deprivation have been identified empirically as individual risk factors for cold injuries. The aim of this study was to assess the impact of acute and chronic caffeine intake, the main countermeasure used to mitigate effect of sleep debt, on local tolerance to cold during a total sleep deprivation protocol.

Methods. 36 healthy subjects (38.2 ± 2.1 yrs, 16 men) followed two TSD protocol (38-h awakening) in laboratory with cross-over treatment (caffeine vs. placebo). We assessed influences of caffeine (2 x 2,5 mg/kg/day) treatment and habitual caffeine intake, on fingers (index and annular) temperature and skin blood flow (SkBf) during cold-water immersion (CWI, 5°C, 20-min) and passive 20-min recovery in ambient air.

Results. We didn't observe significant effect of TSD on fingers' temperature during immersion, but we confirmed lower temperature, cutaneous perfusion and dispersion (Laser Speckle measurements) during recovery. Caffeine increased minimal fingers temperature during immersion (9.1 ± 0.5 vs. 8.7 ± 0.5 °C, $p < 0.05$) and improved recovery in comparison to placebo. We showed interactions with habitual caffeine intake. Low habitual caffeine consumers (<50 mg/day) had higher skin temperature during immersion than high consumers (>300 mg/day). Moreover, we showed a benefic effect of acute caffeine intake on pain during immersion before TSD ($p < 0.05$).

Conclusion. Acute caffeine intake could be a protective countermeasure to local response to cold, in particular during TSD. However, the habitual chronic consumption decreases this benefic effect. Caffeine consumption is a factor of individual variability that must be recorded during cold water immersion protocols. Clinical trial NCT03859882.

Key words: laser Speckle, skin blood flow, caffeine, sleep deprivation, cold, cold induced vasodilation, rewarming

INTRODUCTION

Cold-related injuries, especially frostbites of the distal extremities, are a recurrent medical problem for armies (Grieve et al., 2011; Moran et al., 2003) rescue teams (Küpper et al., 2003), climbers and indoor or outdoor workers in cold environments (Piedrahita et al., 2008). Fatigue and sleep deprivation have been identified as individual risk factors for cold injuries (Rintamäki, 2000). In laboratory studies observed that total sleep deprivation (Sauvet et al., 2012) or sleep restriction (7 days with 4 h time in bed) (Sauvet et al., 2015) decrease local tolerance to cold (i.e. an arm or fingers immersed in a 5°C cold water during 20 or 30 min). In particular, these authors observed that sleep loss decrease the recovery rewarming kinetic in ambient air after cold immersion.

When exposed to cold, the human body reacts by cutaneous vasoconstriction to limit heat losses and by shivering to produce more heat. The cutaneous vasoconstriction reduces the skin blood flow (SkBF) to the peripheral limbs, particularly in the fingers and toes which are most exposed to cold. Subsequently, SkBF of the extremities may be almost negligible during exposure to extreme cold (Daanen, 2003; Kellogg Jr, 2006) and the skin can reach very low temperatures increasing the risk of local cold injuries. However, cold exposure of the extremities (i.e. under 15°C) may lead to a cold-induced vasodilation (CIVD), which occurs generally within the first 15 min of the cold water exposure (Lewis, 1930). This vasodilation lasts a few minutes and is characterized by short cycles of blood flow that rewarm the extremities and protect the tissue (Daanen and Van Der Struijs, 2005). Indeed, subjects with a weak or impaired CIVD during experimental cold-water immersion (CWI) of the fingers in a laboratory setting were shown to have a higher risk of frostbite when exposed to cold in real life (Daanen, 2003; Daanen and Van Der Struijs, 2005). CIVD is generally studied during a 30-min CWI of the hand or a finger because it is a reproducible test (O'Brien, 2005) and validated for assessing microvascular function in human skin (Sendowski et al., 1997) and to evaluate the risk of local cold injuries (Van der Struijs et al., 2008).

The main vasoconstrictor response of the human skin exposed to cold involves both reflexes and local factors (Kellogg Jr, 2006). In non-glabrous skin, the role of sympathetic vasoconstrictor nerves in the initial phase of the local cooling responses of the skin is well characterized (Kellogg Jr, 2006). Basically, the vasoconstrictor response to cold is mediated by a rapid and selective increase in α_2 -adrenoreceptor (α_2 -AR) activity mediated by the Rho-associated kinase pathways (Bailey et al., 2004).

However, the non-neural mechanisms that mediate the prolonged response to local cooling, especially those involved in CIVD, are not well described (Kellogg Jr, 2006). Indeed, various factors may be involved in CIVD, such as alteration of endothelial and/or vascular smooth muscle functions, high blood viscosity and/or changes in receptor affinity (Hodges et al., 2018). It has also been suggested that CIVD may be caused by a sudden decrease in the release of vasoconstrictive neurotransmitters from the sympathetic nerves to the muscular coat of the arterio-venous anastomoses (AVAs) due to local cold (Bergersen et al., 1999). At the present time, the physiological mechanisms of the cutaneous vascular responses of the extremities to a local cold exposure are not well established.

Caffeine is a non-selective antagonist of adenosine receptors (mainly A1 and A2A), which modulates glutamatergic, cholinergic, dopaminergic serotonergic and noradrenergic neurotransmission (Cappelletti et al., 2015). Caffeine is currently used to counteract the sleep loss-related neurobehavioral impairment (McLellan et al., 2016) and was shown to increase alertness and decrease daytime sleepiness (Lieberman et al., 2002). Moreover, caffeine has physiologic effect on vascular muscles activity, heart rate, blood pressure (Xu et al., 2021). The thermogenic effect of caffeine intake is still debate (Armstrong et al., 2007; Graham, 2001).

Only one study, in ten no-caffeine consumers men, has shown that 300 mg of caffeine intake before finger immersion in cold water (20 min, 5°C) does not result in a thermogenic effect but adversely affects CIVD responses (Kim et al., 2013). Nevertheless, caffeine ingestion (250 mg) decrease pain level during cold exposure (Keogh and Witt, 2001). So, less is known about the effect of caffeine intake during total sleep deprivation.

The purpose of this study was to characterize the effects of acute and chronic caffeine consumption on tolerance to local cold exposure before and during a total sleep deprivation period in laboratory.

METHODS

Subjects

38 subjects, aged between 22 and 52 years, were included. The study received the agreement of the Cochin—CPP Ile de France IV (Paris) Ethics Committee and of the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) (Ile de France IV) (ID-RCB: 2017-A02793-50), and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 2001. All of the participants gave their informed written consent. This study was a part of a protocol declared in the clinical trial database (NCT03859882).

All subjects gave a detailed medical history and underwent a full medical examination. Exclusion criteria were: shift-workers, smokers, daily consumption of alcoholic beverages and those consuming more than 500 mg of caffeine per day, subjects with a BMI greater than 30 kg/m², and those taking medication. Subjects with excessive daytime somnolence (Epworth Sleepiness Scales \geq 9) (Johns, 1992) or sleep complaints (Pittsburg sleep quality index (PSQI) $>$ 8) (Buysse et al., 1989) were also excluded as was any volunteer considered as extreme morning of late chronotype using the Horne and Ostberg questionnaire (Horne and Ostberg, 1976). Sleep/wake patterns were checked using wrist actigraphy (Actiwatch TM, Cambridge Neurotechnology, Cambridgeshire, UK) one week before the experiment.

Habitual caffeine consumption quantification

After inclusion, subjects completed a questionnaire included the following beverages and caffeine-containing foods: coffee with caffeine, tea, cola, and other carbonated beverages with caffeine, and chocolate. For each item, participants were asked how often, on average, they had consumed a specified amount of each beverage or food over the past year. The participants could choose from nine frequency

categories (never, 1–3 per month, 1 per week, 2–4 per week, 5–6 per week, 1 per day, 2–3 per day, 4–5 per day, and 6 or more per day). Typical milligram doses (Mayo Clinic—<http://www.mayoclinic.com/health/caffeine/AN01211>) were assigned to each and an approximate daily intake was obtained. Based on previous criteria (Temple et al., 2017), participants were then characterized as having low (0–50 mg·day⁻¹), moderate (51–300 mg·day⁻¹), and high (>300 mg·day⁻¹) caffeine intake.

Study design and testing conditions

We assessed influences of total sleep deprivation and caffeine intake during a total sleep deprivation TSD (38-h continuous awaking) cross over protocol (caffeine vs. placebo) in a sleep laboratory. This study has been conducted in the sleep laboratory of the Armed forces biomedical research institute (IRBA), Brétigny sur Orge, France. The subjects came to the laboratory twice. The two laboratory periods were separated by 2 weeks

For each period, subjects remained inside the laboratory for 3 consecutive days. The experimental protocol included (I) a habituation/training day (D0), (II) a baseline day (D1) beginning at 07:15 until 00:00, (III) a total sleep deprivation (TSD) day beginning on D2 00:00 until 20:30 (i.e., 38h of continuous wakefulness), and (IV) a recovery night until the end of the study (09:00 on D3).

Ambient temperature was controlled and maintained at $22 \pm 1^\circ\text{C}$ during all the experiment. The brightness of the lighting has been maintained between 150 – 200 lux during the awaking periods and lights were off during sleep periods. Meals and caloric intake were standardized for all subjects (2600 kcal/day). Subjects were asked to have a regular caffeine consumption during the week before the experiment. In the laboratory, they were not allowed to practice exercise, taking tobacco, alcohol, or other psychoactive substances during the study. They were under visual surveillance of research staff members. In addition, we used a wrist actigraphy to check that the subjects stayed awake during the 38-h continuous wakefulness period. When they were not engaged in testing, meals or sleep periods, participants were allowed to read, to watch videos, or to speak with other participants or staff members and playing games, following a pre-established program.

Caffeine administration

Caffeine or placebo was administered in decaffeinated beverage. Each participant received for the caffeine condition 2.5 mg/kg body weight of caffeine powder mixed in decaffeinated beverage. The caffeine powders were pre-measured by the project supervisor. This amount of caffeine powder was chosen for its enhancing properties on attention in sleep-deprived conditions (2.5-8 mg/kg of caffeine) (McLellan et al., 2016). The beverage was administered at 08:30 and 14:30 (1.5 and 7.5 hours of prolonged wakefulness) on D1, and at 08:30 and 14:30 (25.5 and 31.5 hours of prolonged wakefulness) on D2.

Cold-water immersion test of fingers

Each subject completed two cold water immersion (CWI) tests at 16:00: one after a “habitual” night of sleep (i.e., 8 h time in bed, before TSD) and one after a 32-h of awakening considered as total sleep deprivation (during TSD). This test has been carried out in a climatic controlled room [temperature = 22

$\pm 2^{\circ}\text{C}$; RH (relative humidity) = 30–50%]. After he entered the room, the subject was instrumented and remained seated for the 20-min period in air (Control). Then, the subject immersed his fingers (2 to 5), up to the metacarpal extremities, into a cold-water bath maintained at 5°C (Ministrat 125, Huber, Offenburg, G) for 20 min (Cold-Water Immersion, CWI). Following CWI the subject removed his hand from the water bath and dried it with a towel before the 20-min passive rest rewarming period (Recovery) began.

Instrumentation

During experiment the skin temperatures of the fingers 2 (Tfi2) and 4 (Tfi4), of the thenar (Tte) and hypothenar (Thte) eminences of the right hand as well as the temperature of the middle of the right arm (Tarm) were continuously recorded using copper–constantan (Cu–Ct) thermocouples (accuracy $\pm 0.05^{\circ}\text{C}$) insulated with a small patch of Neoprene. We used adhesive tape (Blenderm, 3M, USA) to fasten the patch to ensure that no water entered between skin and thermocouple. All the thermocouples were previously calibrated using a high precision thermometer ($\pm 0.01^{\circ}\text{C}$) (PHP602 thermometer with PT100-5847-03 probe and a Hyperion-Basic calibration bath, AOIP, Ris Orangis, France). The core body temperature (Tco) was also recorded continuously using a temperature monitoring ingested capsule (BodyCap e-Celsius, BodyCap, Hérouville-Saint-Clair, France).

During the control and recovery periods; skin blood flows (SkBF) of the arm was measured made using a laser-Speckle contrast analysis (LASCA) (Pericam, Perimed, Jarfalla, Sweden). Laser speckle is a safe technique to quantify blood perfusion (BP) at different Region of interest (ROI). Five ROIs were created at central area of fingertips areas from II to V finger and the palm of the immersed hand (figure 1). SkBF was recorded as perfusion units (PU) (Cracowski et al., 2011).

Systolic (SAP) and diastolic (DAP) arterial blood pressures were measured every minute from the left arm using an automatic sphygmomanometer and heart rate (HR) was monitored continuously by a heart rate monitor (Dinamap PLUS, Model 8723, Critikon, USA).

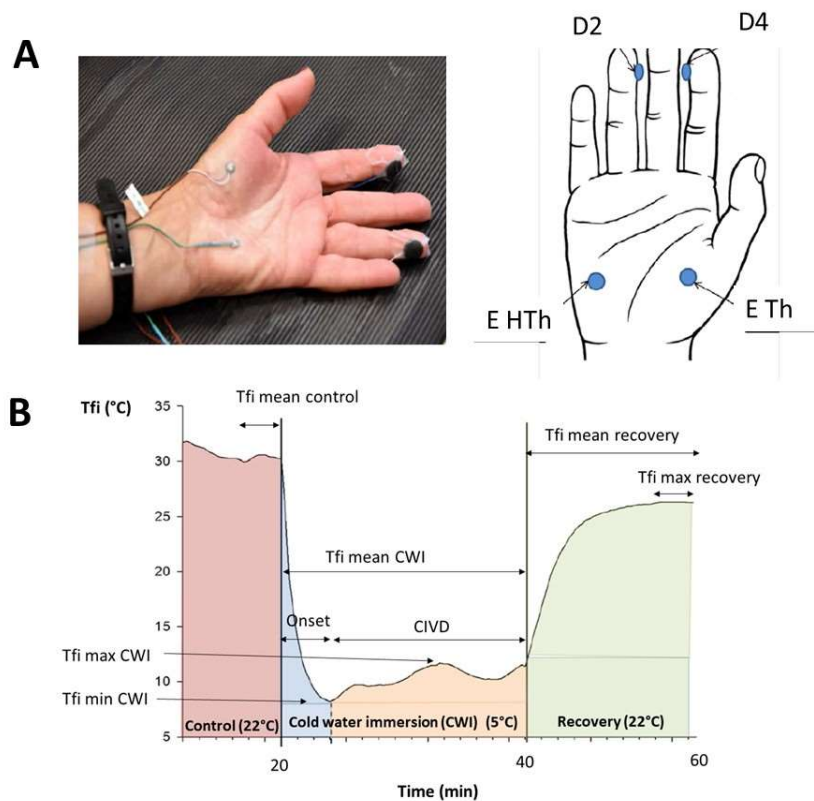


Figure 1. Instrumentation of the immersed hand (A) and calculated parameters (B) from finger cutaneous temperature (Tfi) during control, cold water immersion (CWI) and recovery. Control is considered as the last 5 min of the 20 min control period. CWI is the 20 min cold water immersion (5°C). Recovery is the 20-min period in passive rewarming in ambient air. Onset is the initial lower finger (Tfi) temperature during CWI. CIVD is the cold induced vasodilation.

Subjective pain assessment

During the test, the volunteers were asked at the end of the Control period, after 2 minutes CWI, during CIVD, at the end of the CWI, after 2 min Recovery and at the end of the recovery period to rate their pain using a continuous pain scale from 0 (“no pain at all”) to 10 (“unbearable pain”).

Calculations

For each subject, temperatures (Tco, skin temperatures) have been averaged by minutes. Temperature, HR, blood pressure variables were calculated for the last 5 min of the 30-min control period (Control), for the 20- min CWI period and for the last 5 min of the 20-min rewarming period (Recovery). To examine CIVD, a change in skin temperature of at least 0.5°C was chosen to represent an occurrence of CIVD (Daanen, 2003). CIVD was assessed by examining the following variables (Figure 1) across the CWI: initial nadir reached during CWI (Tfi min), minimal Tfi value during all the CWI (Tfi min CWI), and maximal value observed during all the CWI period (Tfi max CWI) (Sendowski et al., 1997). Finally, Tfi area under the curve (Tfi AUC) was determined for the 20-min CWI period. Mean arterial pressure (MAP, mmHg) was calculated as: $MAP = SAP/3 + (2/3) DAP$.

The SkBF signal (expressed in arbitrary perfusion units, PU) from the laser-Speckle was recorded every 10 s (Cracowski et al., 2011). For each ROI, the recovery rate of the nail fold SkBf of each finger (Fig. 1) was calculated as the SkBf recovery divided by Control value. The disparity of the nail fold temperature of the five fingers was calculated as the variance in SkBf (Pauling et al., 2012; Wilkinson et al., 2018).

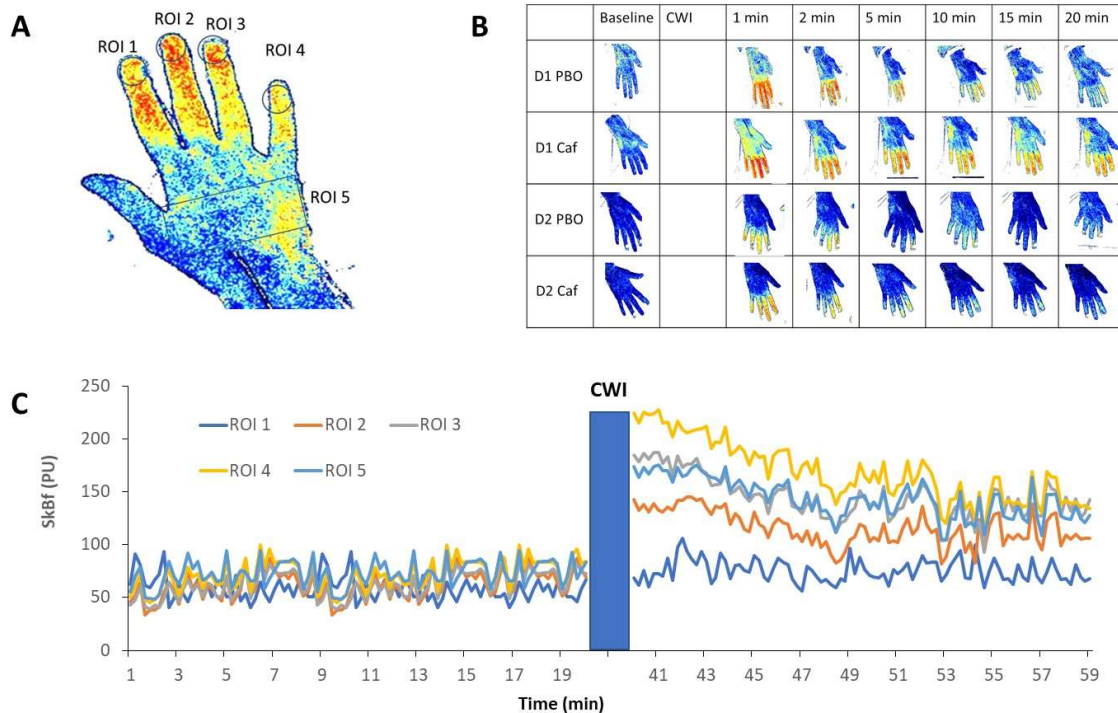


Figure 2 Description of the five Region interest (ROI) (A), example of pictures of cutaneous perfusion (B) recorded using the Laser Speckle during the control period and recovery (1 min, 2 min, 5 min, 10 min, 15 min et 20 min). Example of a changes in SkBF for the 5 ROI during the control period (before CWI) and recovery.

Statistical analyses

Statistical analyses were computed using Jomovi for R (version 1.6, the jamovi project (2021), retrieved from <https://www.jamovi.org>). Values were expressed as mean \pm SEM. Significance level has been fixed under 5%.

Evolution of averaged skin temperature by minute were represent graphically and multiple comparison were made in order to compare caffeine vs. placebo and before vs. after values for Tfi D2 and Tfi D4 (tukey t-test). Calculated parameters values (figure 1) were compared using a 2-way repeated analyses of variances (ANOVA): treatment (caffeine vs. placebo) and Day (TSD vs. normal sleep). If we observed a significant effect, interaction with habitual caffeine consumption was checked using a linear mixed model with fixed effect as Day (TSD vs. normal sleep), treatment (caffeine vs. placebo) and the group of habitual caffeine consumption (3 levels) and a random effect for subject (for treatment and day factors. Previously, we compared the characteristics of the 3 caffeine groups of habitual consumption using a one-way

ANOVA. We observed a significant group effect of age ($p=0.04$). Then, the random effect for age for caffeine group has been added in the mixed model in order to take into account the difference observed between the 3 groups. Post hoc comparisons were made using a Bonferroni t-test.

RESULTS

38 subjects participated in this study. We excluded two participants, the first because of an important adverse effect after caffeine intake (nauseas and vomiting) and the second because of a very high pain level (10/10) and unacceptable suffering during the cold-water immersion. Finally, a total of 36 healthy subjects (33.5 ± 1.3 years) followed the protocol including 20 females and 16 males. Subjects' average daily caffeine consumption was 250 ± 32 mg (mean \pm SEM). The average weight was 67.5 ± 0.6 kg and the average BMI was 23.5 ± 0.6 mg.m⁻². The mean weekly exercise duration was 3.1 ± 0.4 h. The mean daily total sleep time was 7.2 ± 0.2 h and the sleepiness score was 6.8 ± 0.6 . Chronotype was distributed this way: 19 subjects were of intermediate chronotype, 16 were of the morning, and 1 was of the evening. Differences between caffeine habitual intake groups is show in the table 1.

Table 1. Subjects' characteristics by caffeine habitual intake groups

| | < 50 mg/day | 50 - 300 mg/day | >300 mg/day | ANOVA (p) or X ² (p) |
|---------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|
| N | 9 | 11 | 16 | |
| Sexe, n (%) | 4 (44.4 %) | 4 (40%) | 7 (46.7%) | X ² =0.11, P=0.8 |
| Age, yrs | 31.33 \pm 8.83 | 31.2 \pm 5.41 | 35.5 \pm 4.3 | F=3.42, p=0.04 |
| BMI (kg.m ⁻²) | 24.3 \pm 0.7 | 24.3 \pm 0.7 | 24.3 \pm 0.7 | F= 0.43, p = 0.51 |
| Tabacco consumer, n(%) | 1 (9.1%) | 4 (30.77%) | 2 (16.67%) | X ² =0.21, P=0.16 |
| Caffeine habitual intake | 13.96 \pm 18.83 | 194 \pm 66.41 | 431 \pm 108 | F=76.3, p<0.001 |
| Physical activity, h/week | 2.27 \pm 0.48 | 3.67 \pm 0.36 | 3.00 \pm 0.48 | F= 0.43, p = 0.51 |
| Habitual sleep time, h | 7.12 \pm 0.5 | 7.02 \pm 0.2 | 6.89 \pm 0.4 | F=1.51, p=0.12 |
| Epworth sleepiness scale | 7.08 \pm 0.5 | 7.42 \pm 0.38 | 6.98 \pm 0.28 | F=0.51, p=0.61 |

Cold water immersion (CWI)

We checked that laboratory and cold bath temperature were well controlled. During the baseline period of the CWI we did not observed effect of the day of treatment, nor interaction, on baseline skin finger (Td2, Td4) or arm (hypothenar and thenar) temperatures (Supplementary datas). Baseline temperature for Td2 and Td4 were $27.3 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ and $26.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ respectively. We did not observed changes of central temperature during the CWI, or effect of the day or treatment. During immersion (figures 3, 4), we observed an expected decrease of the finger ($p<0.01$) and arm ($p<0.01$) temperatures. The lower temperature has been observed at the onset point (Tfi D2 and Tfi D4 were $8.75 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ and $8.86 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ respectively). We did not observe significant effect of the day or treatment on the onset temperature values

(Supplementary datas). In four subjects, we did not observe a CIVD but a progressive augmentation of the finger temperature during the cold immersion (figure 3). There is no significant effect of the day or treatment on the CIVD characteristics.

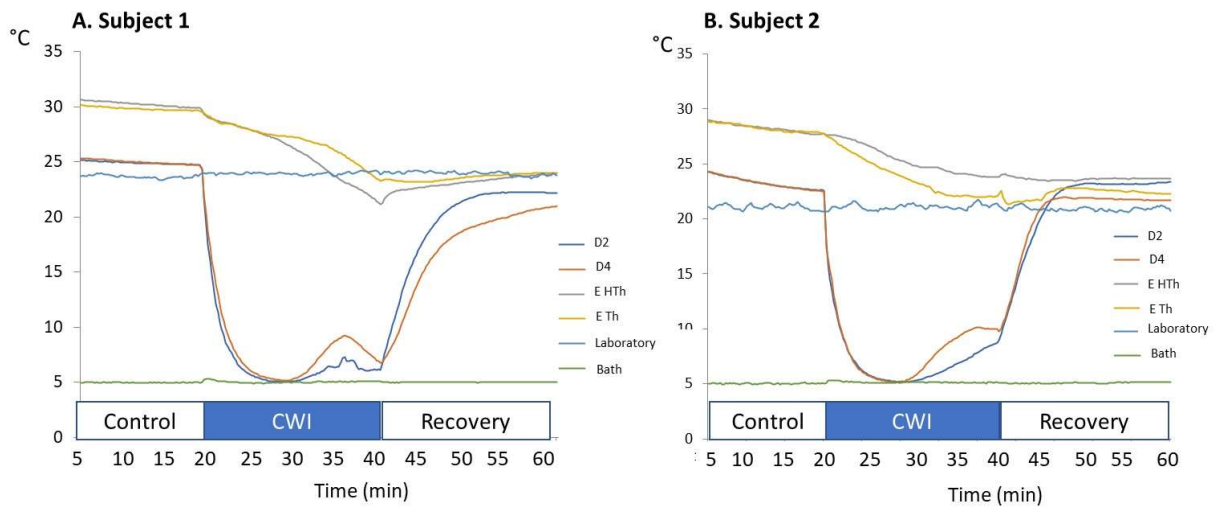


Figure 3. Example of temperature patterns for finger 2 and 4 (Tfi D2, Tfi D4), tenar and hypothenar eminence temperature (E hth, E th), laboratory ambient temperature and bath temperature during the cold immersion test. On the left (A), we observed a classic CIVD and on the right (B) a progressive increase of fingers temperature during immersion.

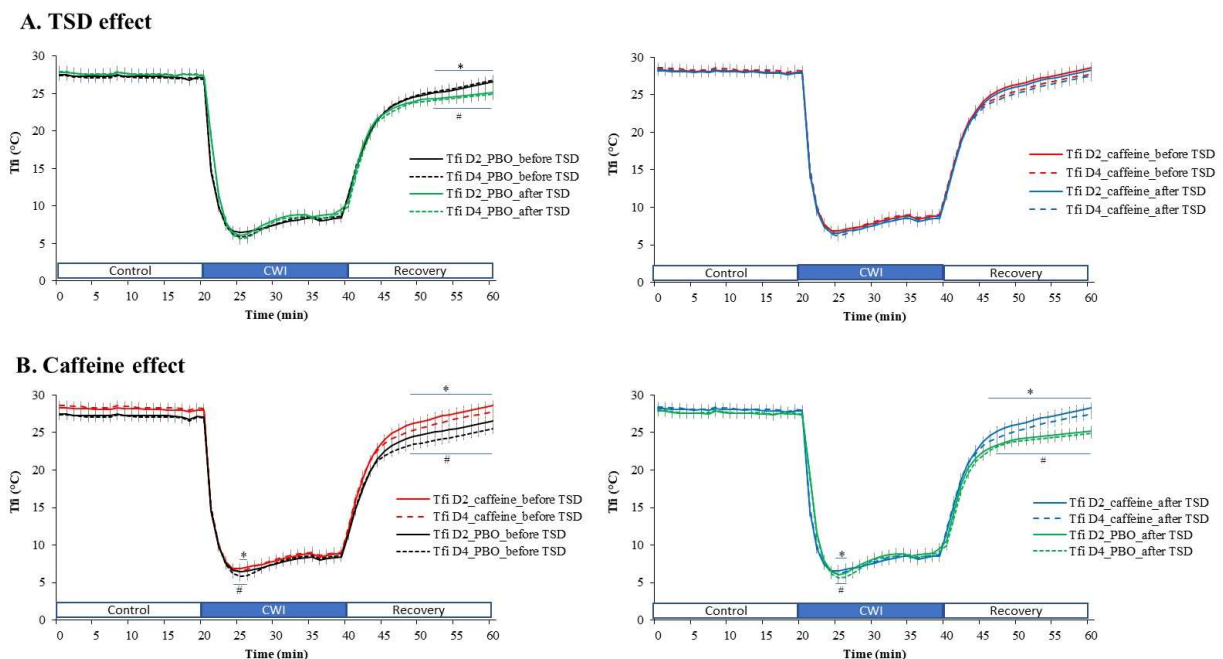


Figure 4. Changes in finger (Tfi D2 and Tfi D4) temperature before and during TSD (A) and after caffeine compared to placebo treatment (B). * is a difference ($p < 0.05$) for Tfi D2 and # is a difference for Tfi D4.

Nevertheless, we observed a significant (Table 2, figure 5) treatment effect and interaction between the treatment and the caffeine group. The caffeine absorption increased versus placebo the mean and minimal

finger temperatures during immersion in comparison with placebo (+2.1°C for D2 et +1.3°C for D4, $p=0.01$). This effect has been observed preferentially in no caffeine consumers. In high caffeine consumers, the benefic effect of caffeine was not significant. No significant effect of the day and treatment has been observed for arm temperature (thenar or hypothenar areas).

Table 2. Statistical results of the mixed model during immersion (CWI) for finger skin temperature

| Parameter | Effets | Df | Finger 2 | | Finger 4 | |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | | | F | p | F | p |
| Mean | Day | 1 | 1.16 | 0.28 | 0.23 | 0.63 |
| | Treatment | 1 | 8.16 | 0.01 | 13.33 | 0.01 |
| | Caffeine Group | 2 | 0.76 | 0.46 | 0.37 | 0.68 |
| | Day * Treatment | 1 | 1.53 | 0.79 | 0.37 | 0.54 |
| | Day * Caffeine Group | 2 | 0.60 | 0.23 | 1.16 | 0.32 |
| | Treatment * Caffeine Group | 2 | 2.54 | 0.04 | 3.16 | 0.02 |
| | Day * Treatment * Caffeine Group | 2 | 0.22 | 0.83 | 1.11 | 0.33 |
| | Min | Day | 1 | 0.16 | 0.97 | 1.15 |
| Treatment | 1 | 3.43 | 0.03 | 4.20 | 0.02 | |
| Caffeine Group | 2 | 0.94 | 0.16 | 0.97 | 0.38 | |
| Day * Treatment | 1 | 0.21 | 0.32 | 0.47 | 0.48 | |
| Day * Caffeine Group | 2 | 1.09 | 0.16 | 1.16 | 0.12 | |
| Treatment * Caffeine Group | 2 | 2.09 | 0.03 | 3.16 | 0.03 | |
| Day * Treatment * Caffeine Group | 2 | 0.11 | 0.34 | 1.30 | 0.28 | |

Df is degrees of freedom. Mean the average temperature during immersion and min the minimal temperature.

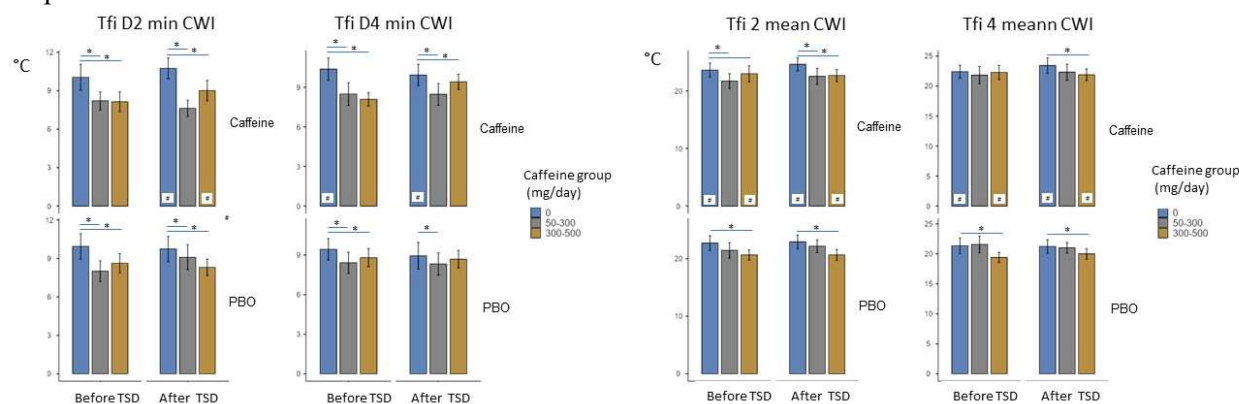


Figure 5. Minimal (A) and mean (B) fingers 2 and 4 fingers temperatures (Tfi) during cold-water immersion (CWI) before and after TSD for each caffeine habitual intake group (0mg/day, 50 – 300 mg/day and 301 – 500 mg/day). * is a difference ($p < 0.05$) compared to caffeine consumers (0 mg/day) and # a difference between caffeine and placebo ($p < 0.05$).

During the 20 min recovery period, we observed a significant effect of the day and caffeine treatment (table 3) on the finger temperature. In the placebo condition we observed for Tfi D2 and Tfi D4 lower temperatures ($p < 0.05$) after TSD compared to placebo during the last 10 minutes of the recovery period. This difference was not observed after caffeine treatment. In the placebo condition, the fingers' recovery temperatures remain lower than control after TSD (24.5 ± 5.1 °C) when compared to before TSD ($25.6 \pm$

4.8 °C), with a mean difference of 1.2 ± 0.2 and 1.3 ± 0.3 °C for Tfi D2 and Tfi D4. After caffeine treatment, fingers temperatures were not different to the control values at the end of the recovery period. Before and after TSD, we observed higher temperatures during the 15 last minutes of the recovery period after caffeine treatment compared to placebo ($p < 0.05$).

Table 3. Statistical results of the mixed model during recovery for finger skin temperature

| Parameter | Effets | N Def | Finger 2 | | Finger 4 | |
|-----------|----------------------------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | F | p | F | P |
| Mean | Day | 1 | 0.23 | 1.15 | 1.15 | 0.28 |
| | Treatment | 1 | 9.30 | 0.01 | 12.54 | 0.001 |
| | Caffeine Group | 2 | 0.37 | 0.79 | 0.79 | 0.46 |
| | Day * Treatment | 1 | 1.37 | 0.06 | 0.61 | 0.79 |
| | Day * Caffeine Group | 2 | 0.16 | 0.59 | 0.59 | 0.55 |
| | Treatment * Caffeine Group | 2 | 1.16 | 0.12 | 1.23 | 0.13 |
| | Day * Treatment * Group | 2 | 1.11 | 0.17 | 0.17 | 0.83 |
| Max | Day | 1 | 2.05 | 0.02 | 2.18 | 0.02 |
| | Treatment | 1 | 12.02 | 0.001 | 13.54 | 0.001 |
| | Caffeine Group | 2 | 0.36 | 0.34 | 0.34 | 0.70 |
| | Day * Treatment | 1 | 0.29 | 0.14 | 0.14 | 0.70 |
| | Day * Caffeine Group | 2 | 1.86 | 0.19 | 0.19 | 0.82 |
| | Treatment * Caffeine Group | 2 | 1.40 | 1.28 | 1.28 | 0.28 |
| | Day * Treatment * Group | 2 | 0.33 | 1.50 | 1.50 | 0.23 |

Df is degrees of freedom. Mean the average temperature during immersion and min the minimal temperature.

After analysis of the laser speckle perfusion values during the recovery period, we observed a significant increase of the average skin blood flow after caffeine treatment compared to placebo (Figure 6). A day effect has been only observed for the last 5 minutes of the recovery period ($p < 0.05$). Nevertheless, the variance of the 4 finger ROI means is increased after TSD compared to before TSD from the first to the 15th minutes of the recovery period. We did not show a significant effect of caffeine group or interaction.

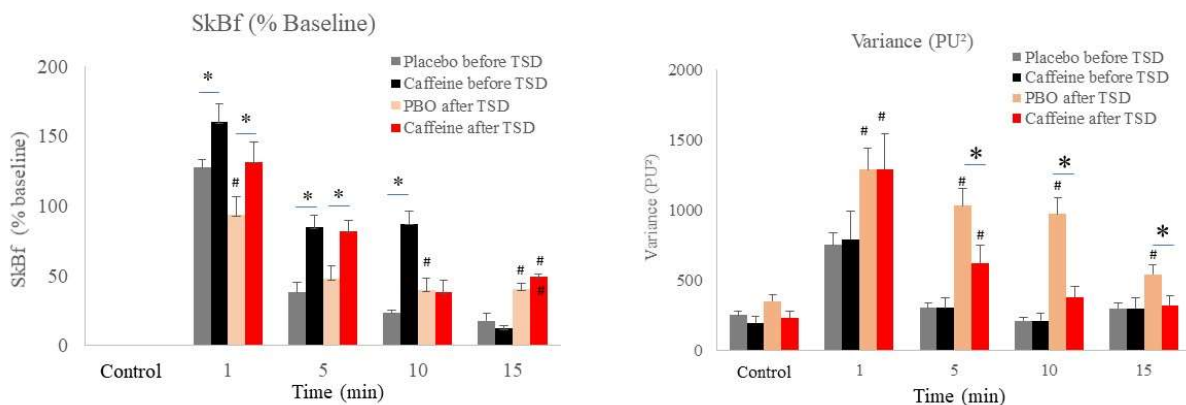


Figure 6. Cutaneous skin blood flow (average ROI values) and variance between ROI assessed by the laser speckle imager during the control and the recovery periods after cold water immersion. SkBf is expressed as a % of changes from the control values. * $p < 0.05$.

Table 4. Statistical results of the mixed model during recovery for Laser Speckle values

| Effets | Df | Mean SkBf | | Variance | |
|----------------------------------|----|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | | F | p | F | p |
| Day | 1 | 3.16 | 0.04 | 6.16 | 0.01 |
| Treatment | 1 | 6.01 | 0.02 | 12.16 | 0.001 |
| Caffeine Group | 2 | 0.56 | 0.36 | 0.94 | 0.16 |
| Day * Treatment | 1 | 1.23 | 0.39 | 0.21 | 0.32 |
| Day * Caffeine Group | 2 | 0.70 | 0.25 | 1.09 | 0.16 |
| Treatment * Caffeine Group | 2 | 2.42 | 0.08 | 2.51 | 0.06 |
| Day * Treatment * Caffeine Group | 2 | 0.21 | 0.24 | 1.40 | 0.29 |

PAIN

We observed a significant increase of pain during TSD (figure 7) when compared to habitual sleep (before TSD) at the onset ($p<0.001$), CIVD ($p<0.001$), end CWI ($p<0.001$) and 2-min recovery periods ($p<0.05$). Moreover, we observed a significant interaction between the day and caffeine treatment. Acute caffeine intake decreased the pain when compared to placebo at the onset, CIVD, end CWI and recovery ($p<0.05$) before TSD. No efficiency of caffeine has been observed after TSD.

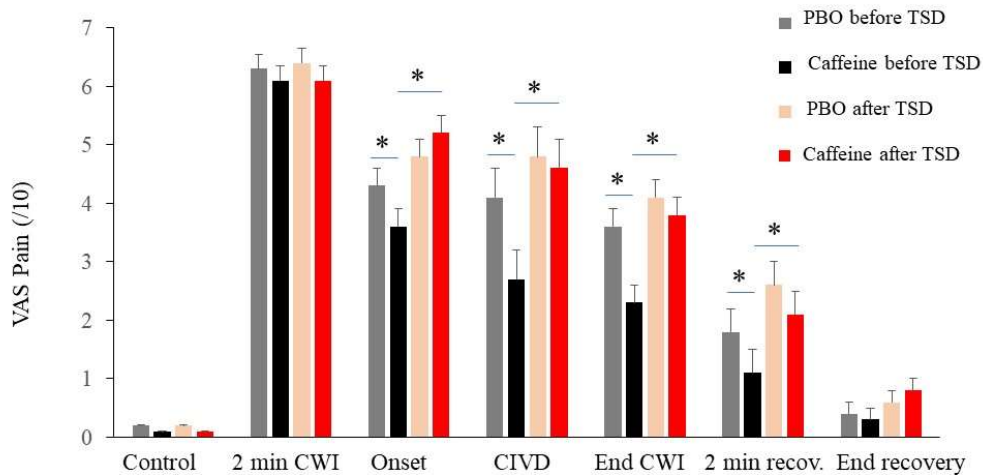


Figure 7. Evolution of pain (visual analogic scales) during the CWI test, after placebo and caffeine treatment. * $p<0.05$.

Table 5. Mixed effect values for pain assessed before, during and after the cold-water immersion

| Effets | Df | 2 min CWI | | Onset | | CIVD | | End CWI | |
|----------------------------------|----|-----------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | F | p | F | p | F | p | F | p |
| Day | 1 | 0.08 | 0.96 | 9.44 | 0.01 | 8.10 | 0.01 | 5.13 | 0.03 |
| Treatment | 1 | 1.48 | 0.24 | 0.50 | 0.48 | 1.77 | 0.19 | 1.23 | 0.28 |
| Caffeine Group | 2 | 2.07 | 0.13 | 0.83 | 0.49 | 0.46 | 0.70 | 0.57 | 0.63 |
| Day * Treatment | 1 | 0.39 | 0.52 | 1.00 | 0.32 | 2.53 | 0.02 | 4.91 | 0.04 |
| Day * Caffeine Group | 2 | 0.23 | 0.85 | 0.37 | 0.77 | 0.53 | 0.66 | 0.93 | 0.44 |
| Treatment * Caffeine Group | 2 | 0.30 | 0.84 | 1.04 | 0.39 | 0.51 | 0.67 | 0.31 | 0.81 |
| Day * Treatment * Caffeine Group | 2 | 0.29 | 0.87 | 1.37 | 0.26 | 0.58 | 0.62 | 0.58 | 0.63 |

Blood pression and heart rate.

During the cold-water immersion, we observed compared to control period an increase of the systolic blood pression (119.2 ± 12 mmHg vs 132.3 ± 22 mmHg, $p < 0.01$), the diastolic blood pression (68.27 ± 0.78 vs 71.5 ± 60.83 mmHg, $p < 0.05$) and heart rate (63.4 ± 2.1 vs 92.8 ± 1.7 vs. $p < 0.0^\circ$). Nevertheless, we did not observed differences between days or treatment effects.

DISCUSSION

In this work we confirm that sleep deprivation decreases recovery after the cold-water immersion test. We show that acute intake of a medium dose of coffee (2.5 mg/kg twice a day) increases local cold tolerance and limits the effects of total sleep deprivation. We observe interactions between the effect of TSD with chronic caffeine consumption. In particular, heavy caffeine consumers (>300 mg) are more sensitive to the effects of sleep debt on tolerance to cold water immersion.

Local cold stress is a common environmental challenge encountered by individuals in recreational (i.e. mountaineering, scuba diving) and occupational (i.e. fishing industry, armies) settings, and cold-induced health problems such as frostbite are of interest in wilderness medicine (Rintamäki, 2000). In this study, conducted under controlled laboratory conditions, we were able to test the influence of sleep deprivation on a local cold-water immersion, which is considered as a predictive test for injury occurrence (Daanen and Van Der Struijs, 2005). The number of subjects included in our study is larger than in our previous studies (Sauvet et al., 2012). We confirm in this population that total sleep deprivation decreases the passive rewarming recovery after cold water immersion (Sauvet et al., 2012). It has been observed in a study conducted on militaries working in a cold region, that subjects with slower warm-up after 10 minutes immersion in 10°C water had a higher incidence of cold-related injuries during military exercise in a cold environment (Brändström et al., 2008). It can therefore be assumed that the observed delay in recovery leads to a higher risk of frostbite in subjects with sleep debt. This result must be confirmed in epidemiological studies.

During the recovery period, we show an increase of disparity of the SkBf values between fingers. This result is consistent with the effect of sleep loss on finger temperature. Indeed, the temperature disparity between fingers is a useful thermographic parameter for evaluating disturbed peripheral circulation in patients with Raynaud phenomenon (Horikoshi et al., 2016). Our results illustrate the pertinence of the use

of imagery methods or monitoring of many fingers temperature or blood perfusion during the rewarming period. In the dynamic assessment of digital vascular perfusion, laser speckle values correlate well with temperature (Pauling et al., 2012). This method is considered as reproducible and responsive to reduction in temperature (Wilkinson et al., 2018). The greater temporal and spatial resolution of LSCI compared with thermic camera may facilitate the development of novel assessment tools of autonomic function and digital cutaneous perfusion (Pauling et al., 2012).

During the immersion we did not observe a significant effect of sleep loss as observed in our precedent studies after total sleep deprivation (Sauvet et al., 2012) or sleep restriction (Sauvet et al., 2015). However, in our work, the subjects immersed only the fingers that differs from some studies that used the whole hand immersion. Immersion of the hand causes a more marked CIVD and thermal discomfort (Mekjavic et al., 2013). Moreover, the duration of immersion (20 minutes) may limit the number of CIVD observe and analyzed in more longer protocols (Mekjavic et al., 2013). We limited the duration of immersion because we had already observed a significant effect of sleep debt for identical durations and we want to limit the painful duration, in particular for subjects that don't have CIVD. We chose to immerse only the fingers because it is less painful and limits the general effects of cold-water immersion on core temperature, arm temperature, and stress reaction (Daanen, 2003). Our protocol has been designed to study the specific finger's physiological reaction during cold exposure. A recent study of 3D modelling of heat transfer in a cold and windy hand environment (Mengying 2021) showed that 24% of convective heat loss occurred through the fingers in a low wind context.

Decreased response to cold after total sleep deprivation, could be related to mechanisms including vascular, hormonal or immunoinflammatory responses triggered by sleep loss. Total sleep deprivation (TSD) does not significantly increase heart rate (HR), blood pressure (BP), forearm vascular conductance (the ratio of vascular perfusion to mean arterial pressure) and plasma catecholamines in healthy subjects not submitted to stressful constraints (Pagani et al. 2009; Sauvet et al. 2010) as observed in our study. Nevertheless, sleep deprivation appears to affect autonomic and hemodynamic responses to a stressful stimulus such as a cold pressor test (Kato et al. 2000). As in precedent studies, we observed no effect of sleep restriction on vascular parameters when measured at rest or during local cold exposure. An increase in heart rate was observed in the literature after a longer sleep restriction protocol of 5 (Dettoni et al., 2012) to 10 nights (Meier - Ewert et al. 2004).

In precedent studies, we demonstrated that TSD, at comfortable ambient air temperature, is sufficient to induce endothelial dysfunction, characterized by a decrease in cutaneous vascular reactivity in response to acetylcholine (ACh) or local heat exposure (Sauvet et al., 2015, 2010). This response may be triggered by an increase in plasma levels of endothelial activation factors and inflammatory responses. The endothelial function has been identified as a key factor in CIVD and the rewarming mechanisms after cold immersion (Daanen, 2003; Hodges et al., 2018). In this and previous study we have shown that endothelial dysfunction and decreased local tolerance to cold occur after sleep deprivation without any increased sympathetic activity and/or increase in blood pressure (Sauvet et al., 2012). This endothelial dysfunction has been also

demonstrated in sympathectomized rats (Sauvet et al., 2011) and seem to be independent of an increase of blood pressure and sympathetic activity.

Our results indicate that sleep loss increases pain during cold immersion and recovery. This result confirm the benefic influence of sleep on pain tolerance as observed in sleep loos or sleep extension protocols (Simonelli et al., 2019). The lack of benefic influence of caffeine on pain levels during immersion and recovery could be explained by the moderate the amount of caffeine ($167,5 \pm 1.5$ mg) given in in our study, (i.e. 2,5 mg/kg) compared to studies showing an antalgic caffeine effect (Graham, 2001) or increased pain tolerance (Keogh and Witt, 2001) after more than 250 mg of caffeine intake (Sökmen et al., 2008).

In our study we show a protective effect of acute caffeine on the local response to cold. This result is in contrast with a another work (Kim et al., 2013), conducted in 10 healthy no caffeine consumers men, in which authors did no observed changes in finger temperature during immersion after treatment. However, in their study, the quantity of caffeine administered (i.e 300 mg) was higher than in our study (mean caffeine intake of $167,5 \pm 1.5$ mg).

The main vasoconstrictor response of the human skin exposed to cold is mediated by a rapid and selective increase in $\alpha 2$ - adrenoceptor ($\alpha 2$ -AR) activity mediated by the Rho-associated kinase pathways (Bailey et al., 2004). Increased sympathetic activity (Hijmering et al. 2002) and increased plasma concentrations of markers of endothelial cell activation (Meiers Ewert et al. 2004) are well known triggers of endothelial dysfunction and increased plasma concentration markers of endothelial cell activation (Dettoni et al., 2012). Endothelial induced vasodilation is implicated il the CIVD amplitude (Hodges et al., 2018). High dose of caffeine could decrease endothelial function, increase blood pressure and vascular resistance (Hodges et al., 2018), that was not observe in our work. Moreover, the benefic effect of caffeine intake could nor be linked to an increase of body temperature that we don't observe. This effect is also observed for higher dose of caffeine (Graham, 2001). It seems that neural activity is consistently reduced prior to CIVD, suggesting that sympathetic withdrawal directly contributes to CIVD onset (Daanen and Ducharme, 1999).

Thus, it is not unreasonable to speculate that our finding could be linked to a Caffeine vasodilatory effect, through is antagonistic action to adenosine receptors in vascular muscles (Smits et al., 1990). Moreover, caffeine-induced blockade of adenosine receptors has been shown to significantly increases vascular conductance,(Stebbins et al., 2001). It has bees suggested that adenosine causes inhibition of sympathetic neurotransmission to the vasculature via an action on presynaptic purinergic receptors (Hom and Lokhandwala, 1981). A recent study observed a benefic effect of dietary NO₃-anti-oxidant cutaneous vasodilation and sympatho-inhibition, two identified mechanisms for CIVD (Wickham et al., 2021). Taken together, these results suggest that acute low dose of caffeine could have a benefic effect on tolerance to cold, thought a potential stimulation of vasodilatory mechanisms, whereas high caffeine intake had no effect or adverse effect through a stimulation of vasoconstrictive pathways.

Surprisingly, we observed for the first time a worst tolerance to cold water immersion in high habitual caffeine consumers. The response of high users to a caffeine is likely to be quite different due to the fact that chronic caffeine impacts the adenosine receptors system. Several studies on receptor binding have shown either upregulation of A1 or A2A receptors or an increase in affinity of either system, suggesting that adaptations to the adenosine receptor system do occur with regular caffeine consumption (Jacobson et al., 1996). Moreover, coffee exerts an acute unfavorable effect on the endothelial function in healthy adults. (Papamichael et al., 2005). Our result must be confirmed with a larger number of subjects per group or replicate.

Conclusion

In our control laboratory studies we confirm, in 36 healthy subjects, the impact total sleep deprivation on rewarming and pain after cold-water immersion (20-min, 5°C). Moreover, we show versus placebo in a controlled double-blind design, that acute moderate caffeine intake (i.e. 2.5 mg/kg twice a day) improve local tolerance to cold and passive rewarming after and before total sleep deprivation. Our results highlight that caffeine, the main countermeasure used to mitigate cognitive effect of sleep debt, didn't alter local tolerance to cold. Furthermore, this work suggests a protective effect of caffeine intake on the risk of cold induced injuries. Nevertheless, we observe on interactions between TSD and the habitual caffeine intake. The heavy caffeine consumers (> 300 mg/day) have lower finger temperature during cold-water immersion. Other studies will have to confirm this potential patho-physiological effects of high habitual caffeine intake. Taken together, our results give opportunities for new recommendations related to acute and chronic use of caffeine in particular in cold environment.

Author Contributions: Conceptualization, F.S., M.E., C.D., D.G., and C.B.; methodology, F.S, C.B and C.D.; software, P. C and C.B.; validation, M.C., D.G and C.B.; formal analysis, B. L and C.B.; investigation, F.S, C.B., P. C., M.E., F.S, and P.VB; data curation, P.C.; F.S., M.E and C.B; writing—original draft preparation, F.S, B. L and C.B.; writing—review and editing, C.B and F.S.; supervision, D.G.; project administration, F.S. and M. E; funding acquisition, F.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the French armed forces Directorate General of Armaments, 658 Grant Biomedef SMO2-PDH1(SAN1)-

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the 660 Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Cochin – CPP Ile de France IV (Paris) 661 Ethics Committee and of the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) (Ile de France IV). The study has been recorded in the clinical trial base (clinical trials.gov ID: NCT03859882).

Informed Consent Statement: written informed consent was obtained from all subjects involved in 665 the study.

Data Availability Statement: data could be obtained by asking the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Supplementary Materials: The ANOVA results are available online on supplementary file.

References

- Armstrong, L.E., Casa, D.J., Maresh, C.M., Ganio, M.S., 2007. Caffeine, fluid-electrolyte balance, temperature regulation, and exercise-heat tolerance. *Exercise and sport sciences reviews* 35, 135–140.
- Bailey, S., Eid, A., Mitra, S., Flavahan, S., Flavahan, N.A., 2004. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of α 2C-adrenoceptor translocation. *Circulation research* 94, 1367–1374.
- Benowitz, N.L., 1990. Clinical pharmacology of caffeine. *Annual review of medicine* 41, 277–288.
- Bergersen, T., Hisdal, J., Walløe, L., 1999. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 276, R731–R737.
- Brändström, H., Grip, H., Hallberg, P., Grönlund, C., Ängquist, K.-A., Giesbrecht, G.G., 2008. Hand cold recovery responses before and after 15 months of military training in a cold climate. *Aviation, space, and environmental medicine* 79, 904–908.
- Buysse, D.J., Reynolds III, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 28, 193–213.
- Cappelletti, S., Daria, P., Sani, G., Aromatario, M., 2015. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Current neuropharmacology* 13, 71–88.
- Cracowski, J., Gaillard-Bigot, F., Cracowski, C., Roustit, M., Millet, C., 2011. Skin microdialysis coupled with laser speckle contrast imaging to assess microvascular reactivity. *Microvascular research* 82, 333–338.
- Daanen, H., 2003. Finger cold-induced vasodilation: a review. *European journal of applied physiology* 89, 411–426.
- Daanen, H., Ducharme, M.B., 1999. Finger cold-induced vasodilation during mild hypothermia, hyperthermia and at thermoneutrality. *Aviation, space, and environmental medicine* 70, 1206–1210.
- Daanen, H.A., Van Der Struijs, N.R., 2005. Resistance index of frostbite as a predictor of cold injury in arctic operations. *Aviation, space, and environmental medicine* 76, 1119–1122.
- Dettoni, J.L., Consolim-Colombo, F.M., Drager, L.F., Rubira, M.C., Cavasin de Souza, S.B.P., Irigoyen, M.C., Mostarda, C., Borile, S., Krieger, E.M., Moreno Jr, H., others, 2012. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *Journal of applied physiology* 113, 232–236.
- Graham, T.E., 2001. Caffeine and exercise. *Sports medicine* 31, 785–807.
- Grieve, A.W., Davis, P., Dhillon, S., Richards, P., Hillebrandt, D., Imray, C., 2011. A clinical review of the management of frostbite. *BMJ Military Health* 157, 73–78.
- Hodges, G.J., Mallette, M.M., Cheung, S.S., 2018. Cutaneous neural activity and endothelial involvement in cold-induced vasodilatation. *European Journal of Applied Physiology* 118, 971–978.
- Hom, G.J., Lokhandwala, M.F., 1981. Presynaptic inhibition of vascular sympathetic neurotransmission by adenosine. *European Journal of Pharmacology* 69, 101–106.
- Horikoshi, M., Inokuma, S., Kijima, Y., Kobuna, M., Miura, Y., Okada, R., Kobayashi, S., 2016. Thermal disparity between fingers after cold-water immersion of hands: a useful indicator of disturbed peripheral circulation in Raynaud phenomenon patients. *Internal Medicine* 55, 461–466.
- Horne, J.A., Ostberg, O., 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology* 4, 97–110.
- Jacobson, K.A., von Lubitz, D.K., Daly, J.W., Fredholm, B.B., 1996. Adenosine receptor ligands: differences with acute versus chronic treatment. *Trends in pharmacological sciences* 17, 108–113.
- Johns, M.W., 1992. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 15, 376–381.
- Kellogg Jr, D.L., 2006. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *Journal of applied physiology* 100, 1709–1718.

- Keogh, E., Witt, G., 2001. Hypoalgesic effect of caffeine in normotensive men and women. *Psychophysiology* 38, 886–895.
- Kim, B.J., Seo, Y., Kim, J.-H., Lee, D.T., 2013. Effect of caffeine intake on finger cold-induced vasodilation. *Wilderness & Environmental Medicine* 24, 328–336.
- Küpper, T., Steffgen, J., Jansing, P., 2003. Cold exposure during helicopter rescue operations in the Western Alps. *Annals of occupational hygiene* 47, 7–16.
- Lewis, T., 1930. Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. *Heart* 15, 177–208.
- Lieberman, H.R., Tharion, W.J., Shukitt-Hale, B., Speckman, K.L., Tulley, R., 2002. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during US Navy SEAL training. *Psychopharmacology* 164, 250–261.
- McLellan, T.M., Caldwell, J.A., Lieberman, H.R., 2016. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 71, 294–312.
- Mekjavic, I.B., Dobnikar, U., Kounalakis, S.N., 2013. Cold-induced vasodilatation response in the fingers at 4 different water temperatures. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 38, 14–20.
- Moran, D.S., Heled, Y., Shani, Y., Epstein, Y., 2003. Hypothermia and local cold injuries in combat and non-combat situations—the Israeli experience. *Aviation, space, and environmental medicine* 74, 281–284.
- O'Brien, C., 2005. Reproducibility of the cold-induced vasodilation response in the human finger. *Journal of applied physiology* 98, 1334–1340.
- Papamichael, C.M., Aznaouridis, K.A., Karatzis, E.N., Karatzi, K.N., Stamatelopoulos, K.S., Vamvakou, G., Lekakis, J.P., Mavrikakis, M.E., 2005. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clinical Science* 109, 55–60.
- Pauling, J.D., Shipley, J., Raper, S., Watson, M.L., Ward, S.G., Harris, N.D., McHugh, N.J., 2012. Comparison of infrared thermography and laser speckle contrast imaging for the dynamic assessment of digital microvascular function. *Microvascular research* 83, 162–167.
- Piedrahita, H., Oksa, J., Malm, C., Rintamäki, H., 2008. Health problems related to working in extreme cold conditions indoors. *International journal of circumpolar Health* 67, 279–287.
- Rintamäki, H., 2000. Predisposing factors and prevention of frostbite. *International journal of circumpolar health* 59, 114–121.
- Sauvet, F., Bourrilhon, C., Besnard, Y., Alonso, A., Cottet-Emard, J.-M., Savourey, G., Launay, J.-C., 2012. Effects of 29-h total sleep deprivation on local cold tolerance in humans. *European Journal of Applied Physiology* 112. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2297-1>
- Sauvet, F., Chennaoui, M., Langrume, C., Van Beers, P., Drogou, C., Florence, G., Leftheriotis, G., 2011. Acute sleep deprivation alter endothelium-dependant dilatation in rats; a blood pressure independant machanism. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 25, 58.
- Sauvet, F., Drogou, C., Bougard, C., Arnal, P.J., Dispersyn, G., Bourrilhon, C., Rabat, A., Van Beers, P., Gomez-Merino, D., Faraut, B., others, 2015. Vascular response to 1week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? *International journal of cardiology* 190, 246–255.
- Sauvet, F., Leftheriotis, G., Gomez-Merino, D., Langrume, C., Drogou, C., Van Beers, P., Bourrilhon, C., Florence, G., Chennaoui, M., 2010. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *Journal of applied physiology* 108, 68–75.
- Sendowski, I., Savourey, G., Besnard, Y., Bittel, J., 1997. Cold induced vasodilatation and cardiovascular responses in humans during cold water immersion of various upper limb areas. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 75, 471–477.
- Simonelli, G., Mantua, J., Gad, M., St Pierre, M., Moore, L., Yarnell, A.M., Quartana, P.J., Braun, A., Balkin, T.J., Brager, A.J., others, 2019. Sleep extension reduces pain sensitivity. *Sleep Medicine* 54, 172–176.
- Smits, P., Lenders, J.W., Thien, T., 1990. Caffeine and theophylline attenuate adenosine-induced vasodilation in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 48, 410–418.
- Sökmen, B., Armstrong, L.E., Kraemer, W.J., Casa, D.J., Dias, J.C., Judelson, D.A., Maresh, C.M., 2008. Caffeine use in sports: considerations for the athlete. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 22, 978–986.

- Stebbins, C.L., Daniels, J.W., Lewis, W., 2001. Effects of caffeine and high ambient temperature on haemodynamic and body temperature responses to dynamic exercise. *Clinical Physiology* 21, 528–533.
- Temple, J.L., Bernard, C., Lipshultz, S.E., Czachor, J.D., Westphal, J.A., Mestre, M.A., 2017. The safety of ingested caffeine: a comprehensive review. *Frontiers in psychiatry* 8, 80.
- Van der Struijs, N.R., Van Es, E.M., Raymann, R.J., Daanen, H.A., 2008. Finger and toe temperatures on exposure to cold water and cold air. *Aviation, space, and environmental medicine* 79, 941–946.
- Wickham, K., Steele, S., Cheung, S., 2021. Effects of acute dietary nitrate supplementation on cold-induced vasodilation in healthy males. *European Journal of Applied Physiology* 121, 1431–1439.
- Wilkinson, J.D., Leggett, S.A., Marjanovic, E.J., Moore, T.L., Allen, J., Anderson, M.E., Britton, J., Buch, M.H., Del Galdo, F., Denton, C.P., others, 2018. A multicenter study of the validity and reliability of responses to hand cold challenge as measured by laser speckle contrast imaging and thermography: outcome measures for systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Arthritis & Rheumatology* 70, 903–911.
- Xu, Z., Meng, Q., Ge, X., Zhuang, R., Liu, J., Liang, X., Fan, H., Yu, P., Zheng, L., Zhou, X., 2021. A short-term effect of caffeinated beverages on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trails. *Journal of Functional Foods* 81, 104482.

RÉSUMÉ

Introduction.

La fatigue et le manque de sommeil ont été identifiés empiriquement comme des facteurs de risque individuels pour les blessures dues au froid. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la prise aiguë et chronique de caféine, principale contre-mesure utilisée pour atténuer l'effet du manque de sommeil, sur la tolérance locale au froid.

Méthodes.

36 sujets sains ($38,2 \pm 2,1$ ans, 16 hommes) ont suivi un protocole de privation totale de sommeil (38-h d'éveil) en laboratoire (PTS) pendant un protocole en cross over (caféine vs placebo). Nous avons évalué, pendant la PTS, les influences de la prise de caféine ($2 \times 2,5$ mg/kg/jour), sur l'immersion dans l'eau froide des doigts (CWI, 5°C , 20 min) et la récupération passive de 20 min à l'air ambiant.

Résultats.

Nous n'avons pas observé d'effet significatif de la PTS sur la température des doigts (2 et 4) pendant l'immersion, mais nous avons confirmé une température et une perfusion plus basse et une dispersion cutanée (mesures Laser Speckle) pendant la récupération. La caféine a augmenté la température minimale des doigts pendant l'immersion ($9,1 \pm 0,5^\circ\text{C}$ vs. $8,7 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $p < 0,05$) et a amélioré la récupération par rapport au placebo. Nous avons montré des interactions avec la prise habituelle de caféine. Les faibles consommateurs habituels de caféine (< 50 mg/jour) avaient une température cutanée plus élevée que les grands consommateurs (> 301 mg/jour) pendant l'immersion. De plus, nous avons montré un effet bénéfique de la caféine sur la douleur pendant l'immersion, avant la PTS ($p < 0,05$).

Conclusion.

La consommation aiguë de caféine ($2,5$ mg/kg) pourrait être une contre-mesure protectrice de la réponse locale au froid, en particulier pendant la PTS. Cependant, la consommation chronique habituelle diminue cet effet bénéfique. La consommation de caféine est un facteur de variabilité individuelle qui doit être enregistré lors des protocoles d'immersion en eau froide. (Essai clinique NCT03859882).