

N° d'ordre

Année universitaire 2015 - 2016

**UNIVERSITÉ PARIS XIII
UFR DE SANTÉ MÉDECINE BIOLOGIE HUMAINE**

THÈSE

**Présentée par
Éric Hermand**

**Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris XIII
Spécialité : Biologie
Option : Physiologie**

**CONTROLE VENTILATOIRE À L'EXERCICE ET EN HYPOXIE :
MISE EN EVIDENCE D'UNE PERIODICITE CONSTITUTIONNELLE**

Présentée et soutenue publiquement le 7 Juillet 2016

JURY

<i>Directeur :</i>	Pr Jean-Paul Richalet, Université Paris 13
<i>Co-directeur :</i>	Dr Aurélien Pichon, Université de Potiers)
<i>Rapporteurs :</i>	Pr Christian Straus (Université Paris 6) Samuel Vergès, INSERM, Grenoble
<i>Membres :</i>	Pr Sadek Beloucif, (Université Paris 13)

Remerciements

Sommaire

1.Introduction	6
2.Sensibilité à l'O₂ et CO₂	8
2.1. Les chémorécepteurs périphériques : anatomie, physiologie, mécanismes	8
2.1.1. Anatomie	8
2.1.2. Mécanismes du chémoréflexe à l'O ₂	9
2.1.3. D'autres stimuli : hypercapnie et acidose.....	10
2.1.4. Les corps aortiques et les corps carotidiens : leur contribution respective dans le contrôle de la ventilation	13
2.2. Les chémorécepteurs centraux	14
2.2.1. Anatomie et physiologie.....	14
2.2.2. Sites chémosensibles au CO ₂ , débit sanguin cérébral (DSC) et liquide céphalorachidien.....	16
2.2.3. Fonction des CRC	16
2.2.4. Conclusion.....	23
2.3. Conclusion.....	23
3.Le contrôle de la ventilation : intégration des afférences et commande ventilatoire.....	24
3.1. La respiration : une mécanique automatique en premier lieu.....	24
3.1.1. Le patron respiratoire fondamental	24
3.1.2. Des afférences supplémentaires	27
3.2. Conclusion.....	27
4.Le contrôle de la ventilation au cours d'un exercice modéré : une régulation métabolique et chimique.	29
4.1. Une approche neuronale	31
4.1.1. Commande centrale vs. Commande métabolique	31
4.1.2. Le contrôle musculaire périphérique automatique	33
4.2. Le contrôle cardio-circulatoire : un contrôle cardiodynamique	34
4.3. Le contrôle neuro-humoral.....	35
4.3.1. La chémosensibilité centrale	36
4.3.2. La chémosensibilité périphérique.....	36
4.4. Un système de contrôle supplémentaire : la redondance.....	38
4.5. Conclusion.....	38

5.L'instabilité ventilatoire : un phénomène observable, quantifiable, chez des sujets sains et chez des patients	40
5.1. Ventilation périodique : définition	40
5.2. Le 'loop gain' : un index d'instabilité ventilatoire	41
5.3. Mécanisme général : sujets sains en altitude et insuffisants cardiaques, même combat !..	43
5.3.1. Les sujets sains en altitude : apnée centrale	43
5.3.2. Insuffisance cardiaque (IC) : apnée centrale	44
5.3.3. Apnées obstructives et mixtes	47
5.3.4. Les traitements de l'instabilité ventilatoire	48
5.4. Exercice, hypoxie et stabilité du contrôle respiratoire : le point sur nos connaissances	51
 6.Hypothèse de travail, problématique : déstabilisation du contrôle de la ventilation sous un double stress physiologique (exercice), environnemental (hypoxie, hyperoxie, hypercapnie) et pharmacologique	53
7.Sujets et méthodes	55
7.1. Sujets d'étude	55
7.2. Exposition à l'hypoxie, à l'hyperoxie et à l'hypercapnie	55
7.3. Tests réalisés.....	56
7.3.1. Exercices	56
7.3.2. Test de tolérance au CO ₂	57
7.3.3. Etude 4 « ACZ » : prise d'un traitement pharmacologique	57
7.4. Mesures.....	57
7.5. Analyse des données.....	58
7.5.1. Calcul d'effectifs	59
7.5.2. Analyses statistiques.....	59
7.5.3. Analyse spectrale : Transformée de Fourier Rapide (FFT).....	59
 8.Article I : études rétrospective (tests hypoxie standard) et prospective (à différents niveaux d'intensité d'exercice et d'hypoxie)	60
 9.Article II : les oscillations de la ventilation en hyperoxie, hypercapnie et sous traitement pharmacologique (ACZ)	61
 10.Lettre à l'éditeur : Mécanismes de l'ACZ	62

11.Article III : modélisation mathématique de l'instabilité ventilatoire à l'exercice en hypoxie.....	63
11.1.Intérêts.....	63
11.2.Principes et spécificités	64
11.3.Résultats : période et amplitude des oscillations selon les valeurs des paramètres cardiorespiratoires et des gains O_2 / CO_2	64
12.Discussion.....	66
12.1.Implication des chémorécepteurs périphériques	66
12.2.Implication des chémorécepteurs centraux	67
12.3.‘Loop gain’ et ACZ : un paradoxe	69
12.4.Instabilité ventilatoire et débit cardiaque	71
12.5.Instabilité ventilatoire et niveau de ventilation	72
12.6.Période des oscillations de la ventilation et T_{tot} : la mise à jour d’un oscillateur interne chez l’homme ?	74
12.7.Oscillations d’autres paramètres : SpO_2 , $PETCO_2$	76
13.Conclusions, ouvertures.....	79
14.Bibliographie.....	81

Abréviations

ACZ	Acétazolamide	NREM	'Non rapid eye movement' (sommeil)
ANOVA	Analyse de variance	NTS	Noyau du tractus solitaire
ATP	Adénosine triphosphate	O₂	Dioxygène
	Neurones vagues	P50	Valeur de PaO ₂ à SaO ₂ = 50%
AVPN	préganglionnaires des voies aériennes	PaCO₂	Pression artérielle en CO ₂
BötC	Complexe Bötzinger	PaO₂	Pression artérielle en O ₂
CC	Corps carotidiens	PB	'Periodic breathing', ventilation périodique
CHF	Congestive heart failure (voir IC)	PETCO₂	Pression partielle en CO ₂ dans l'air expiré
CO₂	Dioxyde de carbone	P-	
	'central pattern generator',	VO₂max	Puissance maximale aérobie
CPG	générateur central du rythme respiratoire	preBötC	Complexe pré-Bötzinger
CRC	Chémorécepteurs centraux	Q_c	Débit cardiaque
DSC	Débit sanguin cérébral	QR	Quotient respiratoire
FC	Fréquence cardiaque	REM	'Rapid eye movement' (sommeil)
FIO₂	Fraction d'O ₂ inspiré	RTN	Noyau rétrotrapézoïdal
FR	Fréquence respiratoire	SACS	Syndrome d'apnées centrales du sommeil
GRD	Groupe respiratoire dorsal	SaO₂,	Saturation artérielle/pulsée en
GRV	Groupe respiratoire ventral	SpO₂	O ₂
HCI	Hypoxie chronique intermittente	SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
HCVR	Réponse ventilatoire à l'hypercapnie	SAS	Syndrome d'apnées du sommeil
HVR	Réponse ventilatoire à l'hypoxie	Ti	Temps d'inspiration
HVRe	Réponse ventilatoire à l'hypoxie, à l'exercice	Ttot	Temps du cycle respiratoire
IC	Insuffisance cardiaque	Ṡ_A	Ventilation alvéolaire
IHA	Index d'apnées-hypopnées	Ṡ_E	Ventilation minute
LC	Locus ceruleus	VES	Volume d'éjection systolique
NA	Noyau ambigu	ṠCO₂	Production de CO ₂ (L.min ⁻¹)
NPA	Noyau para-ambigu	ṠO₂	Consommation d'O ₂ (L.min ⁻¹)
NRA	Noyau rétro-ambigu		

1. Introduction

La ventilation pulmonaire est le système physiologique par lequel, avec le système cardiovasculaire, l'organisme se pourvoit en un élément vital, le dioxygène (O_2) et par lequel il se débarrasse d'un de ses composants délétères, le dioxyde de carbone (CO_2). Elle est régie par des mécanismes complexes, parfois imbriqués, réagissant à des variations d'origine interne, par exemple métabolique, ou externe, par un changement du contenu gazeux en O_2 ou CO_2 . Malgré leur complexité, ces mécanismes de régulation satisfont, en général, les besoins métaboliques du corps humain : la ventilation baisse ou augmente, selon la demande. Cependant, dans certaines conditions que nous détaillerons dans ce manuscrit, ce système peut se trouver déstabilisé et son retour à l'équilibre peut être compromis ou retardé. Des oscillations des paramètres cardiorespiratoires, dont la ventilation, apparaissent alors, plus ou moins prononcées. Les observations de cette instabilité ont été effectuées pour la première fois au XIX^{ème} siècle par les docteurs Cheyne et Stokes à propos de patients développant une alternance d'apnées et d'hyperpnées pendant le sommeil. Cette découverte fut la première pierre de la connaissance des mécanismes potentiels de l'instabilité ventilatoire et de régulation associée. Cette instabilité fut confirmée ultérieurement par des observations similaires dans différentes conditions, notamment en altitude, lors d'une raréfaction de l' O_2 ou hypoxie. La réalisation de tests à l'hypoxie à l'exercice à l'hôpital Avicenne, a permis, fortuitement, en analysant les signaux cycle-à-cycle de ventilation de mettre à jour des oscillations cardiorespiratoires dans des conditions différentes, jamais expérimentées jusqu'à présent. En effet, ce test soumet le sujet à un double stress physiologique, l'exercice modéré, et environnemental, l'hypoxie. La concomitance des deux contraintes induit une déstabilisation du système de contrôle de la respiration entraînant l'apparition d'oscillations ventilatoires.

Après une revue de la littérature reprenant les mécanismes et les conditions, connus ou supposés, du contrôle de la ventilation, nous aborderons l'influence de contraintes multiples, physiologiques, environnementales et pharmacologiques, sur les ajustements ventilatoires de l'homme sain. La dominante centrale de ce travail portera sur les facteurs favorisant l'apparition de la ventilation périodique, certains déjà connus comme l'hypoxie, ou d'autres, innovants, comme l'exercice et l'hypercapnie.

2. Sensibilité à l'O₂ et CO₂

Afin de maintenir les pressions artérielles en O₂ et CO₂ au niveau requis par l'organisme, il existe des 'capteurs' dédiés à cette tâche : les chémorécepteurs (CR). Ces cellules sensibles transmettent l'information de la pression artérielle en O₂ (PaO₂) et en CO₂ (PaCO₂) au système nerveux central où elle sera intégrée et traitée. À cet effet, les chémorécepteurs sont judicieusement placés dans notre organisme, à des endroits très irrigués ou au plus proche d'organes nobles très sensibles aux variations de PaCO₂ ou de PaO₂. Il en existe 2 types : les chémorécepteurs périphériques et les chémorécepteurs centraux. Il est couramment admis que les chémorécepteurs périphériques sont plus sensibles aux variations de PaO₂ tandis les chémorécepteurs centraux sont plus réactifs aux variations de PaCO₂. Chacun d'eux possède une fonction, une anatomie, une structure propres qui influenceront le contrôle de la ventilation de manière interdépendante.

2.1. Les chémorécepteurs périphériques : anatomie, physiologie, mécanismes

2.1.1. Anatomie

Dans les années 30, les travaux de Heymans et de de Castro ont permis la découverte des chémorécepteurs périphériques (78, 135), suite aux recherches visant à découvrir l'origine des effets de l'hypoxie sur la ventilation. Ils sont situés dans les corps aortiques et carotidiens, respectivement localisés au niveau de la crosse aortique et à la bifurcation des artères carotides communes (fig. 1).

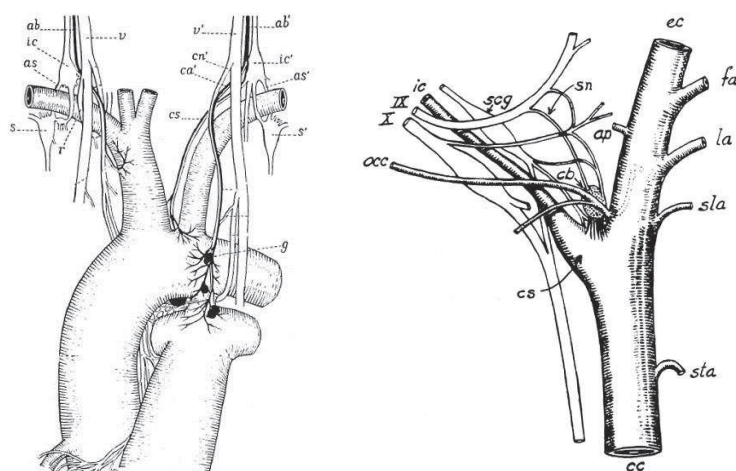


Fig. 1 : localisations respectives des corps aortiques (à gauche, notés 'g') et carotidiens (à droite, notés 'CC') chez le chien. D'après (4, 219)

Chacun d'eux sont constitués de cellules de type II, de type glial, et de cellules de type I, organisées en glomus, fortement vascularisées (123). Ces dernières sont considérées comme les véritables cellules sensibles et sont composées entre autres d'un large noyau ovale, d'un appareil de Golgi et de mitochondries. Elles sont surtout caractérisées par la présence, en apposition, de terminaisons nerveuses, secrétant des neurotransmetteurs tel que, notamment, le monoxyde d'azote (NO) (125, 312). Les afférences nerveuses depuis les corps carotidiens transitent par le nerf sinusal carotidien et le nerf glossopharyngien, jusqu'au bulbe rachidien ; les corps aortiques y sont connectés directement par le nerf vague (fig. 2).

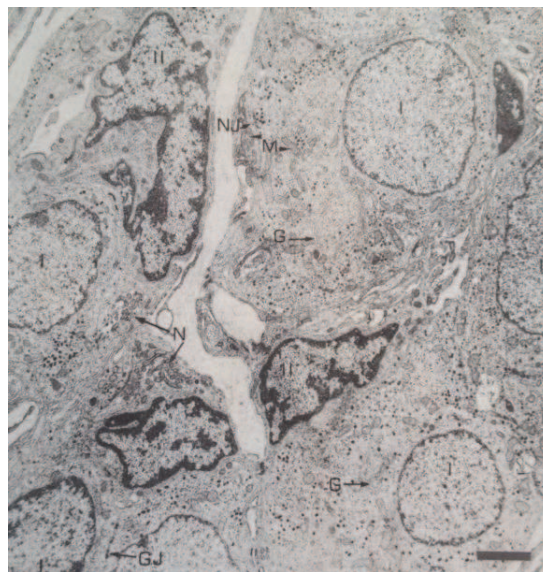


Fig. 2 : structure du corps carotidiens chez le chinchilla. Cellules de types I et II, appareil de Golgi (G), mitochondrie (M), terminaison nerveuse (N), jonction neuro-glomique (NJ). D'après (165)

2.1.2.Mécanismes du chémoréflexe à l'O₂

Les cellules de type I montre, en culture, une forte réponse physiologique à l'hypoxie et il lui en a été logiquement attribué le rôle de transduction primaire (163) du stimulus vers les centres respiratoires.

En réponse à une baisse de la pression artérielle en O₂, les chémorécepteurs périphériques ou corps carotidiens (CC) produisent une décharge caractéristique non linéaire dans le nerf sinusal carotidien (fig. 3) (34, 36, 97).

Les mécanismes cellulaires ne sont pas encore complètement connus et identifiés, mais l'ion Ca²⁺ y tient un rôle central : l'hypoxie inhibe les canaux potassiques O₂-sensibles dans les CC, menant à une dépolarisation de la membrane cellulaire, à une entrée d'ions Ca²⁺, provoquant l'activation

de mécanismes tels que le relargage de neurotransmetteurs (NO, CO H₂S) ou de dérivés réactifs de l'O₂ activant les fibres nerveuses remontant vers les centres respiratoires (229, 245).

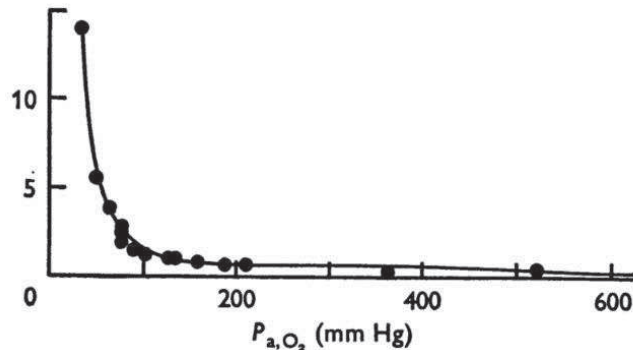


Fig. 3. Décharge (imp/sec) d'une fibre de corps carotidien chez le chat (imp/sec), en fonction de la P_{a,O_2} . D'après (36).

Le temps de réponse à un stimulus hypoxique *in vivo* est très court, autant pour le temps de latence (moins de 1 s) que pour le délai au pic (1~5 s), et se maintient le temps de l'hypoxie (36, 242). L'inflexion de la courbe s'accroît pour $P_{a,O_2} < 60$ mmHg. En cas d'hypoxie aiguë sévère, la décharge revient à des valeurs plus basses, après avoir atteint un pic quelques minutes après le début d'hypoxie.

À l'inverse, une décharge, bien que faible, est toujours observable pour des valeurs de P_{a,O_2} supérieures à la normoxie de l'ordre de 160 mmHg, mais est considérée comme négligeable en conditions hyperoxiques ($P_{a,O_2} > 190$ mmHg) (34).

Enfin, il faut rappeler que ce sont les variations de la PO_2 tissulaire, et non artérielle, qui sont à l'origine des décharges afférentes des CC. Bien que le consensus ne soit pas total sur une différence potentielle entre la PO_2 artérielle et la PO_2 tissulaire (1), il est aujourd'hui admis que la PO_2 tissulaire et ses variations, sont relativement proches, quoique légèrement inférieures, de celles de la PO_2 artérielle (331). Si la PO_2 tissulaire descend sous 10 mmHg, le métabolisme anaérobie rend les cellules de type I non fonctionnelles, pouvant ainsi expliquer en partie la baisse de décharge en hypoxie sévère (163).

2.1.3. D'autres stimuli : hypercapnie et acidose

2.1.3.1. Hypercapnie

Un chémoréflexe périphérique est associé à l'augmentation de la P_{a,CO_2} . Il peut contribuer de 30 à 50% à la réponse ventilatoire générale à l'hypercapnie (43, 133, 210). Celle-ci est en partie due

à hypersensibilisation des chémorécepteurs centraux (CRC) par les afférences périphériques provenant des CC (37, 75).

Contrairement à ce qui est observé pour l'hypoxie, il existe un seuil d'excitation du CC, dont la décharge afférente est d'abord négligeable pour des valeurs de P_aCO_2 allant de 0 à 18-25 mmHg (fig. 4) ; la décharge augmente ensuite abruptement jusqu'à atteindre un plateau à partir de $P_aCO_2 = 65$ mmHg. (25, 97). Le seuil et l'amplitude de la réponse ventilatoire sont susceptibles de varier sous l'effet de l'hypoxie : si $P_aO_2 < 30$ mmHg, alors le seuil de P_aCO_2 sera inférieur à 10 mmHg (Fig. 5) (105) ;

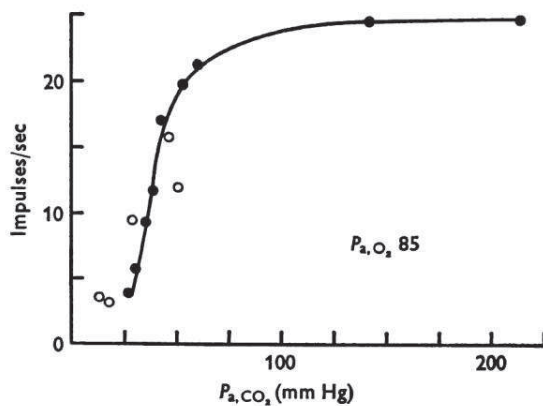


Fig. 4 : Décharge de CC d'une fibre afférente en fonction de P_aCO_2 chez le chat. D'après (34)

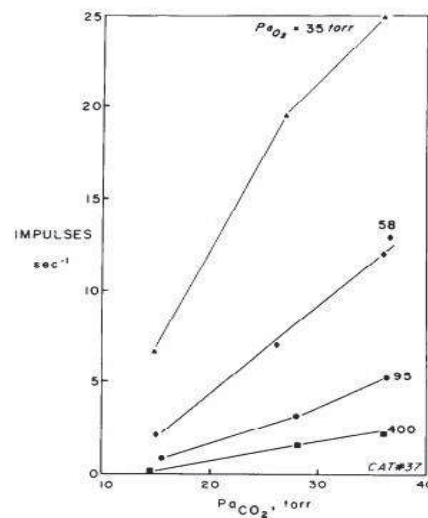


Fig. 5 : Effet d'une variation de P_aCO_2 sur la décharge de CC chez le chat, à 4 niveaux de P_aO_2 . D'après (166)

Il est également à noter que, contrairement à l'hypoxie, la décharge des CC sous stress hypercapnique reste remarquablement stable, en normoxie, jusqu'à des valeurs élevées de P_aCO_2 (>200 mmHg) (34). Contrairement à la réponse ventilatoire à l'hypoxie, la réponse à l'hypercapnie est immédiate et atteint son pic en moins d'une seconde (36).

2.1.3.2. Acidose

La décharge des CC *in vitro* peut être modulée par la variation du pH sanguin (96). Néanmoins, le débat reste ouvert sur la forme, *in vivo*, de l'effet d'une variation de P_aCO_2 : par une action moléculaire directe, ou via une altération du pH, à laquelle il faut ajouter le décalage de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Il reste cependant établi, qu'à P_aO_2 et P_aCO_2 maintenues constantes, une baisse du pH entraîne une hausse de l'activité des CC (fig. 6) (238).

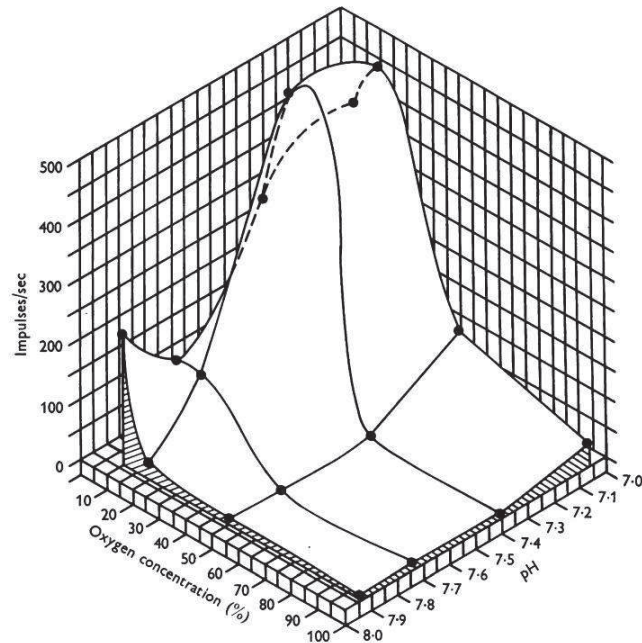


Fig. 6 : Projection tridimensionnelle représentant les effets de la concentration en O_2 et du pH sur la décharge des CC (préparation *in vitro*). D'après (96)

2.1.3.3. Interaction hypoxie – hypercapnie

Les CC étant sensibles indépendamment à des stimuli hypoxiques et hypercapniques, il convient de s'interroger sur les effets d'une double stimulation. Il est désormais reconnu que la décharge résultante est supérieure à la somme des deux réponses, mesurées indépendamment, *in vitro* et *in vivo* (fig. 7) (166, 231).

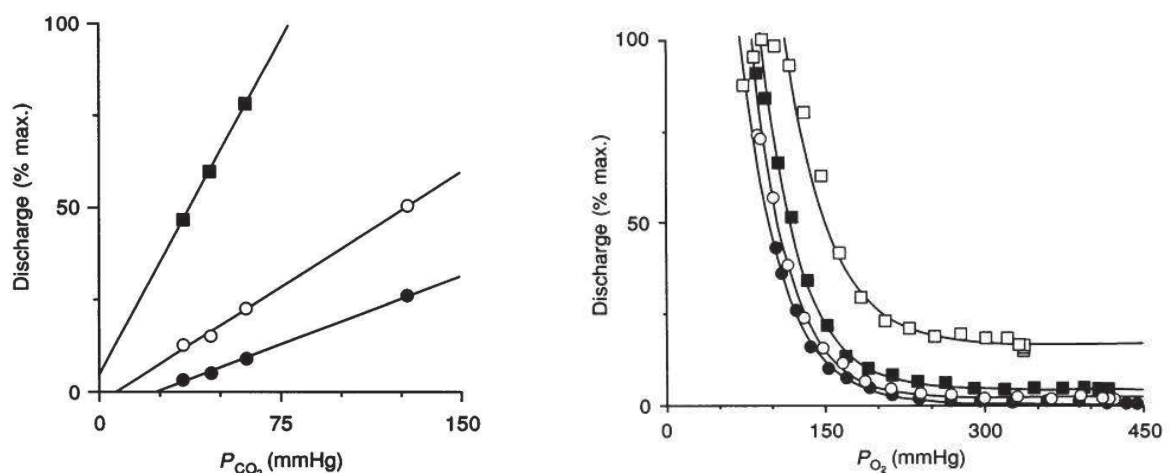


Fig. 7 : décharge chémoefférente périphérique chez le rat, en fonction de la PCO_2 (à gauche) et de la PO_2 (à droite), à différents niveaux de P_{aO_2} (● : 200, ○ : 150, ■ : 100 mmHg) et de P_{aCO_2} (à gauche) (● : 35, ○ : 46, ■ : 61, □ : 128 mmHg), respectivement. D'après (231)

En conséquence, une élévation de la PaCO_2 augmentera la sensibilité des CC à l'hypoxie, et réciproquement, l'hypoxie aura le même effet sur la sensibilité à l'hypercapnie. Ainsi, ce phénomène est illustré dans la figure 7 dans laquelle une hypoxie croissante va augmenter la pente de décharge des CC en réponse au CO_2 (gauche), tandis que l'hypercapnie décalera la courbe vers le haut et à droite (droite).

2.1.3.4. Hyperoxie

Les effets d'une hypoxie chronique intermittente (HCI) étant connus (voir chapitre 5), nous pouvons, à l'inverse, nous intéresser au stimulus opposé, l'hyperoxie. À l'instar de la HCI, l'hyperoxie prolongée altère la fonction O_2 -sensible en diminuant fortement la réponse ventilatoire à l'hypoxie, mais en augmentant également la sensibilité au CO_2 . Une modification du métabolisme oxydatif, consécutive à une altération de la structure mitochondriale, serait responsable de ces changements (169, 301).

2.1.4. Les corps aortiques et les corps carotidiens : leur contribution respective dans le contrôle de la ventilation

Ces deux constituants des chémorécepteurs périphériques sont tous les deux stimulés sous l'effet de variations de PaO_2 principalement, mais également de celles de PaCO_2 et de l'équilibre acide-base. Cependant, si la nature des stimuli est la même pour les deux (105), leurs réponses, en revanche, diffèrent. La mesure de l'activité des corps aortiques en réponse à un stress hypoxique ou hypercapnique montre que les CC produisent des influx afférents bien plus importantes (fig. 8) (76, 168).

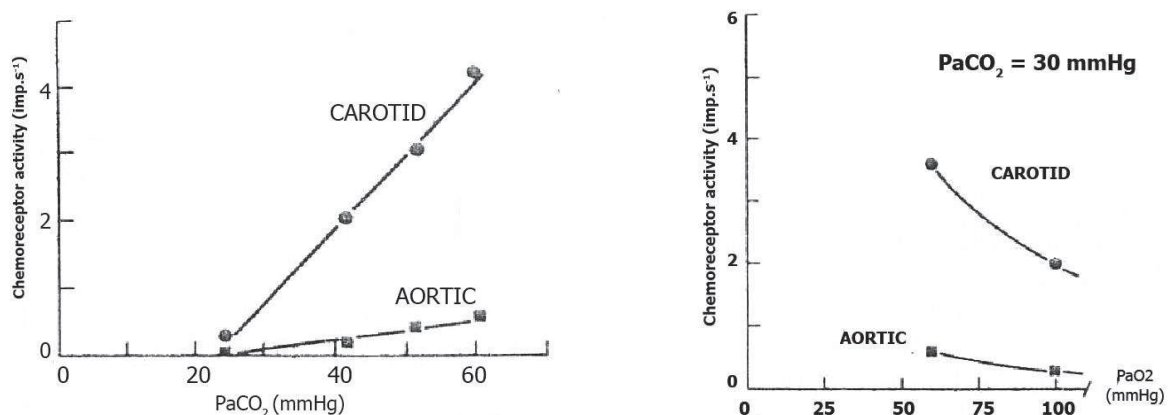


Fig. 8 : activité des corps carotidiens et aortiques chez le chat, en fonction de la PaCO_2 (à gauche, en condition hyperoxique) et de la PaO_2 (en condition isocapnique, à droite). Dans les deux cas, la réponse des corps aortiques est négligeable devant celle des corps carotidiens. D'après (168)

Ainsi, devant la faible contribution des corps aortiques dans le contrôle de la ventilation, il est généralement admis et courant d'assimiler les corps carotidiens aux chémorécepteurs périphériques.

2.2. Les chémorécepteurs centraux

De par leur localisation, l'étude *in vivo* des CRC est difficile chez l'Homme. Une grande partie des connaissances à leur sujet découle des études sur l'animal, notamment sur des modèles mammifères (rat, souris, chien).

2.2.1. Anatomie et physiologie

Localisés, par des études initiales, sur la surface ventrale du bulbe rachidien, les CRC sont probablement également présents à divers endroits dans le tronc cérébral, le cervelet, l'hypothalamus et le mésencéphale (fig. 9) (178, 181, 209, 260).

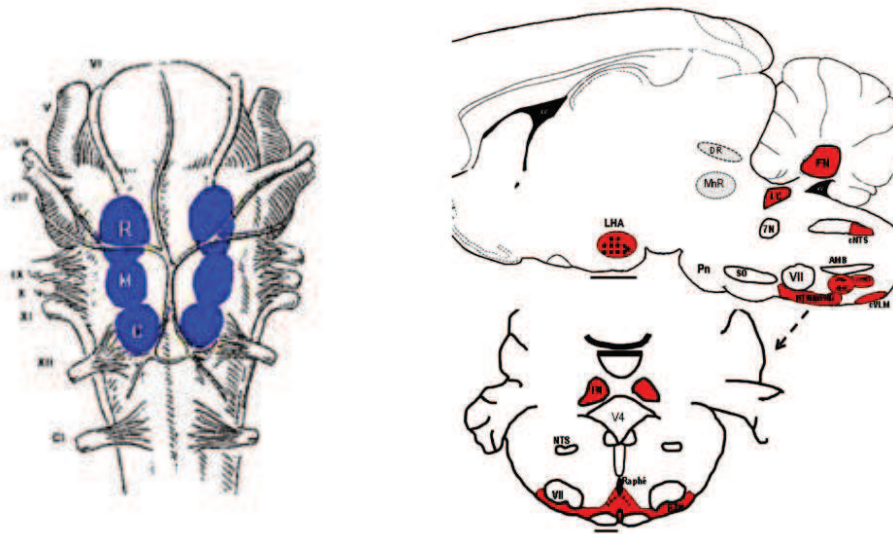


Fig. 9 : localisation des CRC. À gauche : vue classique, sur la surface ventrale du bulbe rachidien. À droite : chémoréception dispersée sur le cerveau postérieur. Principales abréviations : R, rostral ; M, milieu ; C, caudal ; LHA, hypothalamus latéral ; DR, raphé dorsal ; LC, locus ceruleus ; cNTS, noyau du tractus solitaire caudal ; PBC, complexe pré-Bötzinger ; rGRV, groupe respiratoire ventral rostral ; cVLM, face ventrolatérale caudale du bulbe rachidien ; RTH/pFRG, noyau rétrotrapézoïde / groupe respiratoire parafacial ; Pn, pont. D'après (210)

Dès 1954, l'action stimulante de solution acide sur la respiration a été démontrée, mettant en évidence l'existence d'une chémoréception centrale (177), divisée en 2 aires : rostrale (au niveau du noyau facial) et caudale (au niveau des racines du nerf hypoglosse). Les cellules sensibles aux variations de pH sont situées dans la partie caudale du NTS (80), qui reçoit également les afférences

des chémorécepteurs périphériques. Il existe donc au total 8 sites chémosensibles à l'intérieur du tronc cérébral, répondant différemment à l'intensité du stimulus acide :

- Le noyau rétrotrapézoïde (RTN) : groupe de neurones situé entre la limite ventrale du noyau facial et la surface ventrale du bulbe rachidien. Il est fortement associé à la réponse au CO₂ (180, 181) et à l'apparition d'apnées d'origine centrale par une abolition de l'activité du nerf phrénique en cas de dommage du RTN (fig. 10). Il reçoit des afférences d'autres aires chémosensibles telles les CC et l'hypothalamus postérieur.

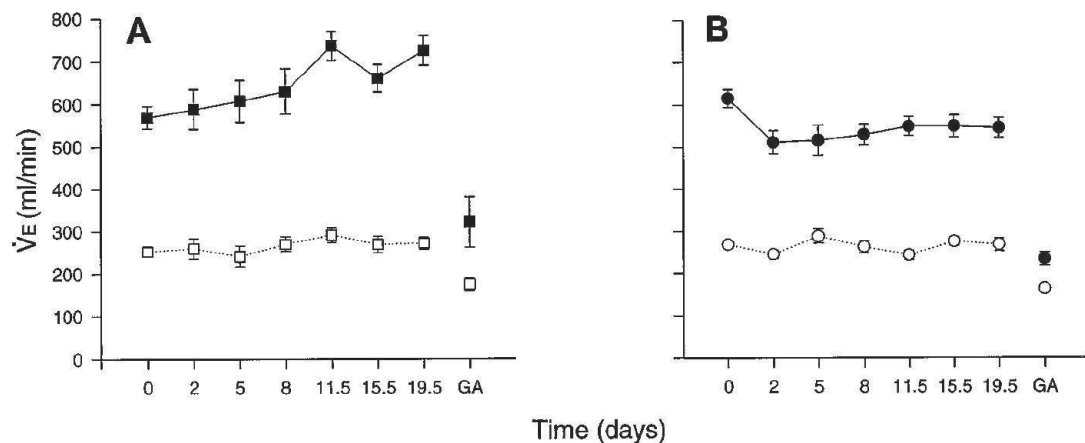


Fig. 10 : réponse ventilatoire à l'air ambiant (□) et au CO₂ (7%, ■), chez le rat contrôle (A) et chez le rat dont le RTN a été détruit (B). La réponse au CO₂ est fortement diminuée. D'après (10)

- Le raphé médullaire : disséminé sur le bulbe rachidien, ce groupe de neurones sérotoninergiques (5HT) (69) projette, d'une part depuis le pont vers les aires cérébrales plus rostrales, et d'autre part vers la moelle épinière essentiellement, et est impliqué dans la régulation de la ventilation et la chémosensibilité centrale, via une sensibilité au pH et au CO₂ (31, 46, 137–139).
- Le bulbe rachidien caudale : cette surface chémosensible s'étend sur toute la surface ventrale médullaire, dont l'aire caudale voisine des racines du nerf hypoglosse. À l'instar du raphé et du RTN, une baisse de pH ou une augmentation de la PaCO₂ provoquera une décharge accrue de ces neurones (17, 248), projetant vers les centres respiratoires du tronc cérébral (249).
- Le noyau du tractus solitaire (NTS), impliqué dans le contrôle ventilatoire, est une région d'intégration pour de nombreux réflexes cardiopulmonaires, avec des afférences

périphériques (CC) et des efférences centrales vers le RTN (291), sensibles aux variations de pH et de PaCO_2 (30, 66).

- Le locus ceruleus (LC) : situé sur la région dorsale du pont, c'est une aire chémosensible très riche en neurones catécholaminergiques, dont l'activité est essentiellement éveil-dépendant. À l'interface de nombreuses afférences sensorielles, le LC module le rythme respiratoire (136, 225) et se montre moins sensible aux stimuli CO_2/H^+ (130)
- Le complexe pré-Bötzinger (PBC) : très impliqué dans la genèse du rythme respiratoire, le PBC est cependant une aire légèrement chémosensibles au CO_2 et au pH (160, 275)

2.2.2. Sites chémosensibles au CO_2 , débit sanguin cérébral (DSC) et liquide céphalorachidien.

L'irrigation artérielle s'effectue par les vaisseaux sous la surface ventrale du bulbe rachidien et irradie vers la surface dorsale via des capillaires secondaires. Le CO_2 diffuse très rapidement à travers la membrane céphalorachidienne ; ainsi toute variation de la PaCO_2 sera quasiment instantanément transmise aux tissus chémosensibles (15), à l'opposé des ions H^+ dont le franchissement est plus lent (213), justifiant peut-être ainsi la proximité immédiate des zones chémosensibles et de la membrane.

2.2.3. Fonction des CRC

La chémosensibilité centrale est traditionnellement associée à 2 rôles essentiels : 1. Le maintien de la PaCO_2 à un niveau constant, et 2. Le maintien d'un pH constant par l'utilisation du système ventilatoire afin de minimiser les variations métaboliques de l'équilibre acide-base.

2.2.3.1. Ventilation alvéolaire et métabolisme du CO_2

Les aires chémosensibles au CO_2 , centrales et périphériques, fournissent aux centres respiratoires du tronc cérébral les informations relatives à la PaCO_2 , dont la valeur est déterminée par le ratio production métabolique tissulaire en CO_2 / ventilation alvéolaire. À production constante, une augmentation de la ventilation entraînera une baisse de la PaCO_2 , et vice-versa. Une augmentation de la PaCO_2 stimulera les chémorécepteurs centraux, et par conséquent la ventilation afin de ramener la PaCO_2 à une valeur normale. L'adéquation de la réponse ventilatoire sera à son tour évaluée, via cette boucle classique de contrôle rétroactif.

2.2.3.2. Evaluation expérimentale de la réponse ventilatoire centrale à un stimulus hypercapnique.

2.2.3.2.1. Modalités

L'information du contenu artériel en CO_2 étant intégrée au niveau des centres bulbaires, il semble intéressant de comparer les effets d'une modification du couple CO_2/H^+ soit par voie aérienne, soit par action directe sur les zones chémosensibles. Ainsi, Pappenheimer a montré qu'une perfusion intracisternale d'une solution de bicarbonates entraînait la même réponse ventilatoire qu'une inhalation de CO_2 , à pH du liquide céphalorachidien équivalent (100, 227). Il en est de même pour l'effet d'une variation du contenu artériel en CO_2 (170, 177).

Ces observations indiquent que l'inhalation de CO_2 produit les mêmes effets sur la ventilation qu'un stimulus direct sanguin ou cérébral.

2.2.3.2.2. Complémentarité des différentes aires CO_2 -chémosensibles

Dans le cas de perturbations mineures de la PCO_2 sur des zones cérébrales chémosensibles très localisées, ces dernières réagissent de façon indépendante, et peuvent à elles seules produire une réponse ventilatoire adaptée, notamment pour le RTN (179), le raphé (214), le NTS (215) et le bulbe rachidien ventrolatéral caudal (265).

2.2.3.3. Chémoréception centrale et contrôle chimique de la respiration

2.2.3.3.1. DSC et pH

La PCO_2 tissulaire des chémorécepteurs centraux est déterminée par 1. La PCO_2 artérielle, 2. Le métabolisme du CO_2 par les tissus médullaires, et 3. Le débit sanguin médullaire. Elle varie donc directement avec la PaCO_2 et inversement avec le débit sanguin médullaire, quel que soit le statut métabolique cérébral. Ainsi, la balance acide-base du LCF reflète la PaCO_2 , le débit sanguin cérébral et le métabolisme neuronal, informations détectées par les zones chémosensibles qui vont intégrer cette information chimique dans la boucle de contrôle de ventilation (8).

Le débit sanguin cérébral est très sensible aux variations de PaCO_2 . Une vasodilatation (vasoconstriction) cérébrale suivra une augmentation (diminution) de la PaCO_2 : par exemple, une augmentation de la PCO_2 artérielle augmentera la concentration en H^+ du LCF, stimulant les CRC,

mais va également dilater les artères cérébrales ; l'augmentation consécutive du DSC favorisera une baisse de la PCO₂ cérébrale tissulaire, élargissant l'écart entre PCO₂ tissulaire / PCO₂ artérielle, et diminuant par conséquent l'intensité du stimulus au niveau des CRC. La réponse artérielle cérébrale aux variations de PCO₂ aura donc pour fonctions principales de maintenir le pH du LCR relativement constant et de moduler la réponse centrale en fonction du stimulus acide (59, 354).

2.2.3.3.1.1. Interdépendance et contribution respective des chémosensibilités centrale et périphérique.

Hormis le sujet de contributions respectives des CC et des CRC, un intérêt particulier et faisant l'objet de vifs débats, s'est porté sur les interactions potentielles entre ces 2 capteurs. Les conditions d'expérimentations très diverses (animal anesthésié, stimulations séparées, chirurgie préalable) peuvent mener à des interprétations elles-mêmes diverses, cependant 2 concepts semblent émerger : une interdépendance centrale-périphérique et le rôle essentiel de l'hypocapnie.

2.2.3.3.1.2. Interdépendance

De nouvelles préparations animales ont permis d'étudier, chez l'animal éveillé et conscient, l'influence des afférences des corps carotidiens sur les chémorécepteurs centraux, dont les irrigations artérielles (et donc les gaz du sang) sont indépendantes l'une de l'autre (37, 268). D'une part, une stimulation périphérique *hypoxique* (normocapnique) augmente la réponse ventilatoire centrale au CO₂ de plus de 200%, à l'opposé de leur inhibition (-19%, stimulus hyperoxique hypocapnique). D'autre part, un stimulus *hypercapnique* périphérique n'induit pas de différence de réponse ventilatoire centrale au CO₂ entre conditions normocapnique et hypercapnique, mais l'hypocapnie des corps carotidiens la déprime (hypocapnie vs. normocapnie et hypercapnie) (fig. 11).

Cet effet confirme et renforce l'hypothèse de l'interaction périphérique / centrale via des projections afférentes des CC sur le NTS, qui les relaie vers les zones CO₂-chémossensibles du RTN et modifie ainsi leur réponse à l'hypercapnie (110).

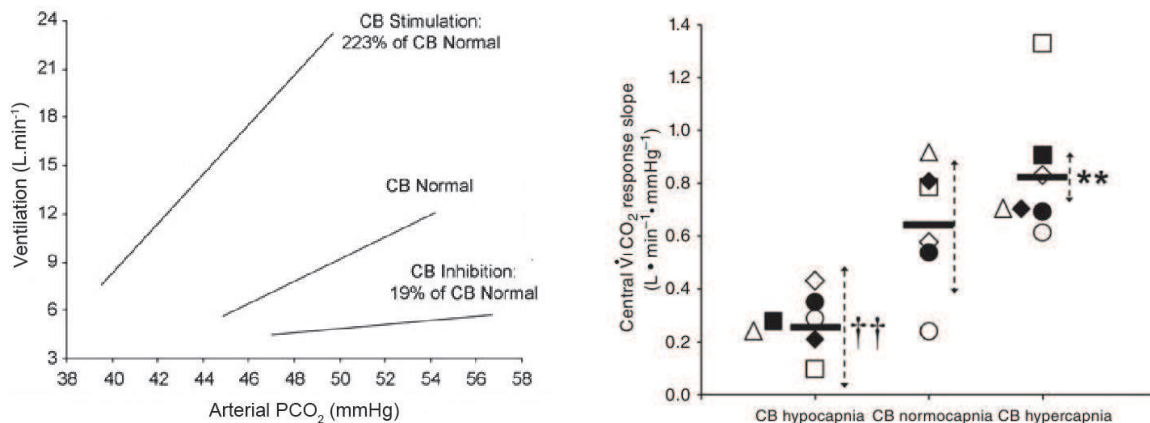


Fig. 11 : réponses ventilatoires centrales au CO₂ sous stimulation périphérique hypoxique (gauche) et hypercapnique (droite). D'après (37, 268)

2.2.3.3.1.3. Chémoréception centrale et hypocapnie

Sous anesthésie ou en phase de sommeil profond (NREM, 'Non Rapid Eye Movement'), une hyperventilation est associée à la baisse de la PCO₂ sous les valeurs normales, l'hypocapnie, suivi d'une apnée (ou d'une hypopnée), engendrant elle-même une remontée progressive de la PaCO₂ stimulant les chémorécepteurs centraux et enclenchant la reprise d'une ventilation normale. Ce phénomène n'est pas présent à l'éveil lorsque cette inhibition hypocapnique est dominée par des composantes motrices ('drive') additionnelles : 'wakefulness drive' de la ventilation (102, 224). Un simple soupir durant le sommeil montre l'existence de ce seuil chez des sujets sains, à 5 mmHg sous des valeurs eupnéiques de PaCO₂, et l'inhalation brève de CO₂ par des patients présentant des apnées du sommeil stabilisera le contrôle de la ventilation (32).

Bien que les chémorécepteurs centraux et périphériques soient tous les deux sensibles aux variations de PCO₂, les CC restent les premiers à réagir à l'hypocapnie : les apnées se produisent environ 20 secondes après une variation de PCO₂ (272), mais ne se déclenchent pas chez l'animal chémodénervé ou dont l'irrigation artérielle est maintenue normocapnique dans un environnement systémique hypocapnique (269). Il faut cependant rappeler ici que, si l'action des CC est requise pour le déclenchement des apnées, elle n'est pas suffisante : à considérer l'interdépendance central-périphérique abordées plus haut, la décharge périphérique moins importante altérera la réponse des chémorécepteurs centraux, et inversement l'inhibition hypocapnique détectée par les CRC affectera la réponse des CC (270, 271).

2.2.3.3.1.4. État de veille et chémosensibilité centrale

Il est désormais établi d'une part, qu'à l'état de veille, la régulation centrale de la ventilation est étroitement liée à l'activité orexinergique, depuis diverses aires cérébrales (RTN, NTS, CC, LC, ...) vers, entre autres, le RTN et le raphé (fig. 12) (211), et que d'autre part, le sommeil est associé à une baisse de la réactivité cérébrale aux variations de PaCO_2 (fig. 13) (8, 197).

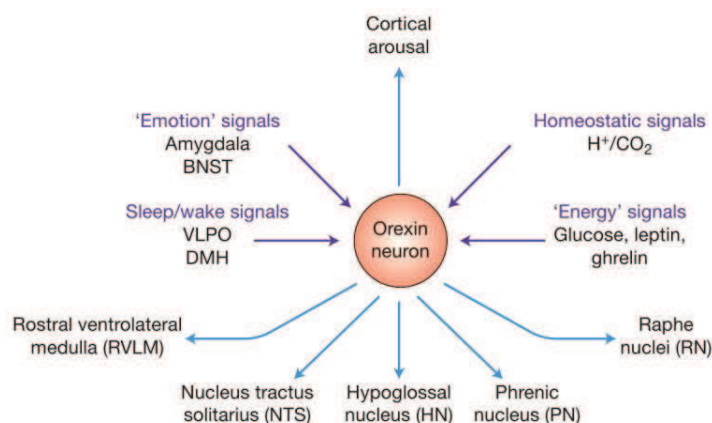


Fig. 12 : entrées et sorties des neurones orexinergiques, dont l'action est dépendante de l'état de veille, et sont impliqués dans la régulation ventilatoire centrale. D'après (343)

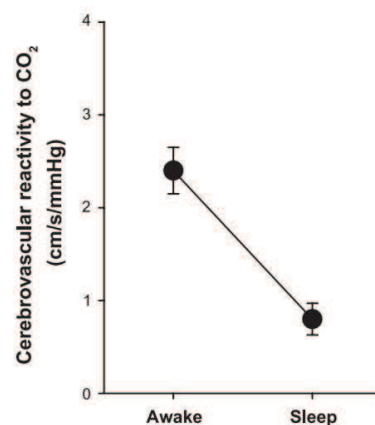


Fig. 13 : différence de réponse artérielle cérébrale au CO_2 à l'éveil (gauche) et pendant le sommeil (droite). D'après (197)

À l'éveil, les afférences orexinergiques dans le RTN et le raphé maintiennent une haute sensibilité du système de contrôle ventilatoire, notamment la réponse au CO_2 via une amplification de la réponse du RTN (fig. 14) (179). En sommeil NREM, cette activité diminue drastiquement, et les CRC, le NTS caudal et le raphé médullaire rostral deviennent les seules zones chémosensibles de l'organisme (214, 215).

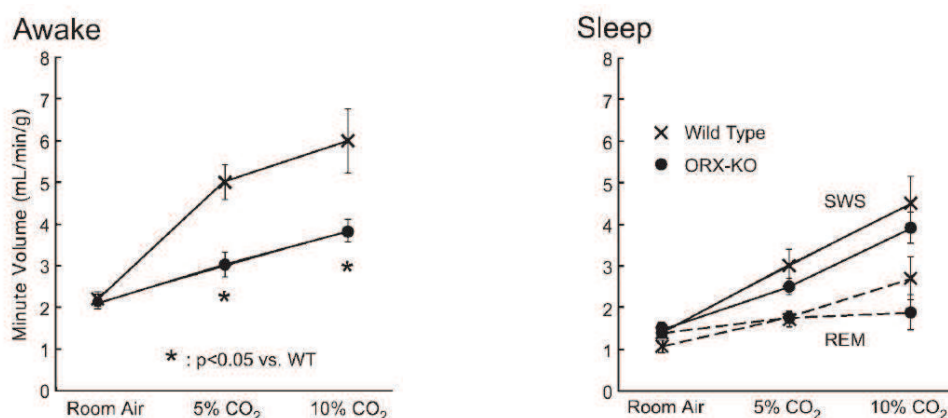


Fig. 14 : réponse ventilatoire au CO_2 chez des souris wild type (WT) et prepro-orexin knockout (ORX-KO), à l'éveil (gauche) et durant le sommeil (droite, SWS : sommeil profond, REM : sommeil paradoxal). D'après (207)

2.2.3.4. Régulation acide-base

Les chémorécepteurs périphériques et centraux ont également pour fonction de réguler les variations métaboliques du pH artériel. Comme abordé précédemment, une acidose métabolique stimulera la ventilation (via une réponse ventilatoire périphérique et centrale au pH), suivi d'une baisse de la PCO₂ artérielle qui ajustera l'équilibre acide-base, et inversement en cas d'une alcalose métabolique (81). Les aires chémosensibles des CRC sont généralement préservées de ce type de variation par la nature du franchissement par les ions H⁺ de la barrière hémato-encéphalique (transport ionique), moins rapide que pour le CO₂.

2.2.3.5. Modulation du calibre des voies aériennes

Des mécanismes neuronaux complexes commandent le tonus musculaire des voies aériennes inférieures et supérieures, pour lesquelles des voies différentes semblent être mises en jeu dans la modulation de leur calibre.

2.2.3.5.1. Les voies aériennes inférieures

Les neurones vagues préganglionnaires des voies aériennes (AVPN) sont la voie principale de commande du tonus musculaire des voies aériennes, qui promeut leur bronchoconstriction. Ils reçoivent des afférences des aires centrales chémosensibles (131), et sont inhibés par la sérotonine (5HT) du raphé médullaire et par la noradrénaline (NA) du locus coeruleus, elles-mêmes régulées par les afférences orexinergiques de l'hypothalamus latéral. Ce mécanisme est donc veille-dépendant : au début du sommeil, l'inhibition de l'orexine entraînera une baisse l'activité des neurones 5HT et NA, aboutissant à l'excitation des AVPNs et donc à une bronchoconstriction des voies aériennes inférieures.

Une augmentation du contenu artériel en CO₂ produira l'effet inverse : il activera les neurones 5HT et NA, inhibant les AVPNs, favorisant ainsi une bronchodilatation, qui diminuera la résistance des voies aériennes inférieures et facilitera une augmentation de la ventilation pulmonaire.

2.2.3.5.2. Les voies aériennes supérieures

La commande des voies aériennes supérieures est l'objet de nombreuses études, au vu de son implication dans les pathologies de syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Elle s'effectue via le nerf hypoglosse (XII), stimulé par la sérotonine (5HT), activant le muscle génioglosse qui modulera la résistance des voies aériennes supérieures (284). À l'instar des voies aériennes

inférieures, une hypercapnie stimulera les zones chémosensibles du bulbe rachidien dorso-médiale, y entraînant un relargage de 5HT, activant à leur tour l'activité du nerf hypoglosse et la baisse des résistances des voies aériennes supérieures (fig. 15) (153, 221, 305).

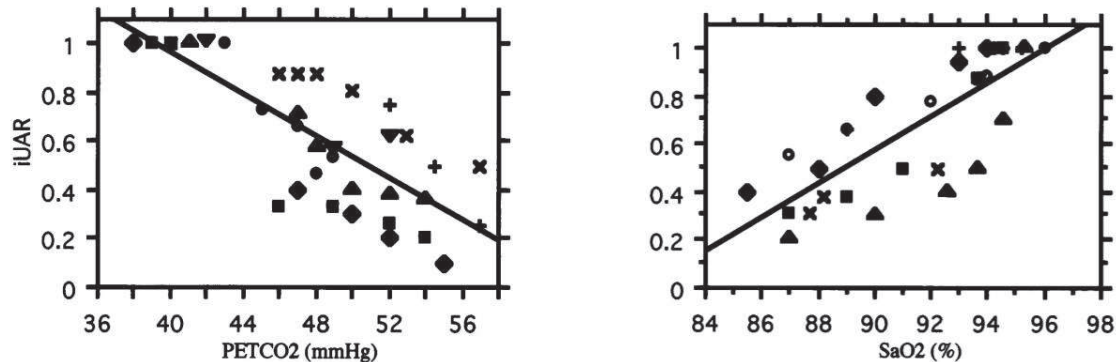


Fig. 15 : résistances des voies aériennes supérieures chez l'homme, à l'inspiration, en fonction de stimuli hypercapnique (gauche) et hypoxique (droite). D'après (305)

2.2.3.6. Chémorécepteurs centraux et éveil

L'activation de certains neurones d'aires centrales chémosensibles (orexine, 5HT, NA) est fonction de l'état de veille du sujet : la décharge de ces neurones, plus élevée à l'éveil qu'en sommeil, pose la question de la participation des CRC dans la transition sommeil/éveil. S'il est reconnu qu'une hypercapnie aiguë peut provoquer l'éveil (21), un effet CO_2 -dose en module les conditions : alors qu'une FICO_2 modérée (2%) améliore la qualité de sommeil chez l'animal ou chez le patient SAS (113, 297), une hypercapnie prononcée (FICO_2 6%) aura un impact négatif (fig. 16).

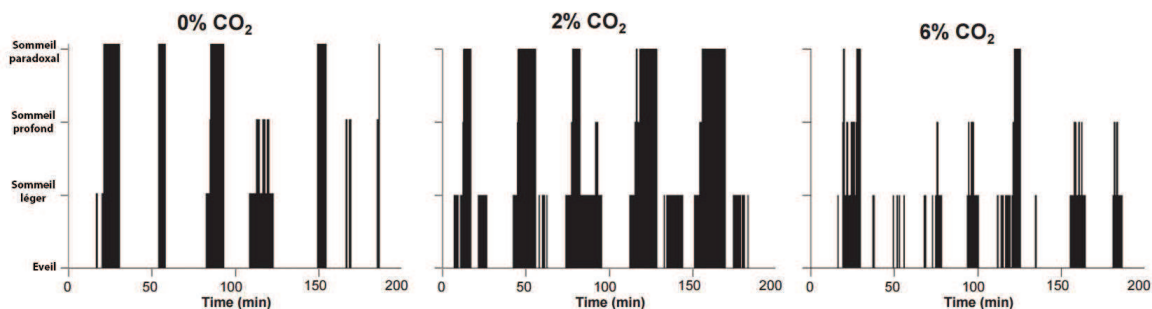


Fig.16 : hypnogrammes chez l'animal sain à différents niveaux de FICO_2 . D'après (113)

Ces données, en regard de l'effet du même CO_2 sur l'éveil, suggèrent que les sites centraux CO_2 -chémosensibles ont un seuil d'action différent quant au contrôle de la ventilation.

2.2.4.Synthèse

Bien que l'étude des CRC et de leur influence sur le contrôle de la ventilation reste en plein développement, quelques conclusions peuvent être dégagées :

- La chémoréception centrale n'est pas limitée à la surface ventrale du bulbe rachidien, mais s'étend à de multiples zones du tronc cérébral.
- Les chémorécepteurs centraux et périphériques sont interdépendants et réagissent rapidement aux variations de PaCO_2 , permettant un ajustement fin et prompt de la ventilation alvéolaire. À cet effet, le RTN est à l'interface des 2 systèmes, intègre les afférences des corps carotidiens (via le NTS) et y adapte sa propre sensibilité au CO_2 .
- Les chémorécepteurs centraux sont également sensibles aux variations de pH du liquide céphalo-rachidien, dont le statut acido-basique reflète la ventilation alvéolaire, le débit sanguin cérébral et métabolisme cérébral du CO_2 .
- Outre la régulation respiratoire, les afférences des différentes aires chémosensibles des CRC affectent la résistance des voies aériennes (et la pression artérielle), et sont sensibles à l'état de veille.

2.3.Conclusion

En dehors du débat actuel quant aux interactions potentielles entre sites centraux et périphériques (345) en réponse à une variation artérielle en PO_2 et PCO_2 , additive, hyper-additive ou hypo-additive, les recherches sur les corps carotidiens et les chémorécepteurs ont dégagé deux vérités qui n'ont à ce jour jamais été remises en cause et sur lesquelles nous nous appuierons dans nos recherches : la réponse ventilatoire à une variation de pression artérielle en O_2 est relayée principalement par les chémorécepteurs périphériques et celle consécutive à un changement de la pression artérielle en CO_2 découle de la mise en action des chémorécepteurs centraux..

L'origine de ces capteurs chimiques du système respiratoire étant désormais reconnue, il est nécessaire de préciser les modalités de l'intégration de ces afférences au niveau central, avant de poser des hypothèses, vérifiées ou en cours de validation, sur l'origine des instabilités de système de contrôle de la ventilation.

3. Le contrôle de la ventilation : intégration des afférences et commande ventilatoire

Après avoir défini les sites sensibles aux variations chimiques du sang, où et comment ces informations sont-elles intégrées et traitées pour ajuster la ventilation aux besoins de l'organisme ?

Les mécanismes de contrôle ventilatoire ont pour fonction d'accomplir 2 tâches principales :

- La mise en place d'un rythme fondamental et automatique des muscles respiratoires ;
- Une modulation en amplitude et en fréquence de ce mouvement pour s'adapter à la demande métabolique.

3.1. La respiration : une mécanique automatique en premier lieu

3.1.1. Le patron respiratoire fondamental

La décharge cadencée du système nerveux vers les muscles respiratoires se produit automatiquement, sans effort conscient. Les neurones du bulbe rachidien sont les premiers responsables de la genèse du signal : ils projettent sur des groupes de motoneurones crâniens et spinaux innervant les muscles respiratoires. Un site spécifique contient les neurones générateurs du rythme respiratoire, le 'générateur central du rythme' (central pattern generator, CPG). Des sites supplémentaires dans le bulbe rachidien et le pont déchargent à des phases particulières du cycle respiratoires, à l'inspiration ou à l'expiration : les neurones respiratoires, divisés en interneurones, neurones prémoteurs et motoneurones. Les plus importants motoneurones respiratoires sont ceux qui projettent dans le nerf phrénique qui innerve le diaphragme, principal muscle inspiratoire.

Les neurones prémoteurs coordonnent l'activité de ces différents groupes de neurones pour une alternance optimale entre phase inspiratoire et phase expiratoire.

En eupnée, (repos, sommeil, exercice très modéré), les décharges neuronales vers les muscles respiratoires sont extrêmement régulières :

- en phase inspiratoire : vers le diaphragme et certains muscles intercostaux,
- en phase expiratoire : arrêt de la décharge inspiratoire, retour au volume pulmonaire basale par rappel élastique des parois thoracique et pulmonaire.

En hyperpnée (exercice plus intense), l'amplitude et la fréquence de l'activité du nerf phrénique augmentent, et les motoneurones des muscles expiratoires deviennent actifs, une expiration plus rapide permettant à l'inspiration suivante de commencer plus tôt.

3.1.1.1. Localisation et fonction des différents groupes du bulbe rachidien

L'ensemble des neurones respiratoires essentiels à la rythmogenèse ventilatoire se trouve sur le bulbe rachidien, composé de 2 groupes : le groupe respiratoire *dorsal* (GRD) et le groupe respiratoire *ventral* (GRV), chacun ayant des actions différentes et complémentaires sur le patron ventilatoire (fig. 17).

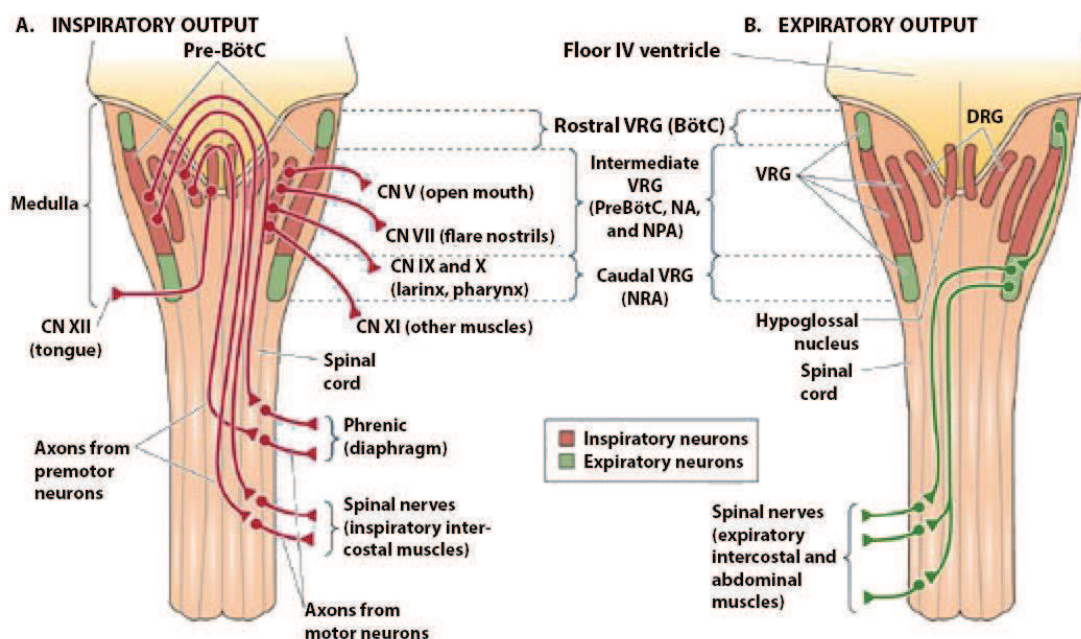


Fig. 17 : groupes respiratoires (GRD et GRV) et leurs efférences. Vues dorsales du tronc cérébral et de la moelle épinière. Le GRD contient le NTS ; le GRV contient le BötC, le preBötC, le noyau ambigu (NA), les noyaux para- et rétro-ambigus (NPA, NRA). En rouge, les groupes de neurones *inspiratoires* ; en vert, les groupes *expiratoires*. D'après (39).

3.1.1.1.1. Le groupe respiratoire dorsal (GRD)

Il s'étend sur un tiers de la longueur du bulbe rachidien, dans et autour du NTS. Il contient essentiellement des neurones respiratoires, tantôt interneurons (local), tantôt pré moteurs (projetant directement dans des groupes de motoneurons inspiratoires du GRV et de la moelle épinière) (fig. 17). Il est le réceptacle d'afférences sensorielles du nerf glossopharyngien et du nerf vague, notamment en provenance des chémorécepteurs périphériques et des récepteurs pulmonaires et des voies aériennes. La fonction principale du GRD est ainsi *l'intégration* de ces informations du système respiratoire, et la commande inspiratoire des muscles respiratoires effecteurs.

3.1.1.1.2. Le groupe respiratoire ventral (GRV)

Ces groupes de neurones inspiratoires et expiratoires occupent des aires ventrales allant du pont jusqu'à la moelle épinière. À l'instar du GRD, il est constitué d'interneurones et de neurones prémoteurs, mais contient également des nerfs moteurs innervant notamment les muscles du larynx et du pharynx. Les afférences sensorielles viennent principalement du GRD. Ainsi, alors que le GRD a un rôle d'intégrateur des informations afférentes, le GRV est essentiellement un organe effecteur. Il est divisé en 3 composantes de fonctions distinctes :

- Le complexe Bötzinger (BötC), contenant des interneurones canalisant l'activité expiratoire de la région caudale ;
- Le GRV intermédiaire, contenant d'une part des motoneurones innervant le pharynx et le larynx durant l'inspiration, via les nerfs glossopharyngien et vague, et d'autre part des neurones prémoteurs projetant vers des motoneurones inspiratoires de la moelle épinière et du bulbe rachidien ; il contient également le complexe pre-Bötzinger (preBötC), dont les neurones inspiratoires sont impliqués dans la rythmogenèse respiratoire ;
- Le GRV caudal, contenant des neurones prémoteurs transitant par la moelle épinière sur les motoneurones de muscles expiratoires (abdominaux, intercostaux).

3.1.1.2. Un modulateur du bulbe rachidien : le pont

Bien que le bulbe rachidien seule puisse générer le rythme respiratoire fondamental, son activité peut être finement ajustée par le pont, recevant des afférences des centres cérébraux supérieures, via des projections neuronales qui vont affecter soit le volume courant, soit la fréquence respiratoire, soit les deux simultanément. À travers des expériences animales au début du XX^{ème} siècle, Lumsden a conclu que le pons contenait à la fois des centres apneustique (provoquant des apnées, partie caudal) et pneumotaxiques (coordonnant les phases respiratoires, prévenant les apnées, partie rostrale)(188, 189). Des recherches plus récentes (122) confirment une partie de ces données, et précisent également que les centres pneumotaxiques n'agissent pas seuls dans la stabilité respiratoire, et qu'ils sont en revanche impliqués dans de nombreuses fonctions cérébrales (y compris respiratoires), mais qu'ils ne sont pas essentiels pour le contrôle de respiration eupnéique.

3.1.2.Des afférences supplémentaires

Indépendamment du contexte environnant, le CPG fonctionnerait indéfiniment, générant un rythme respiratoire tel une horloge. C'est le cas au repos ou en sommeil profond (avec ou sans anesthésie). Néanmoins, cette activité peut être perturbée par des événements aussi élémentaires que la parole, le bâillement, la toux ou l'alimentation, qui nécessite une recoordination constante et en temps réel de l'acte respiratoire. À cette fin, il existe une palette variée de récepteurs permettant ces adaptations :

- Récepteurs pulmonaires à l'étirement : sensibles au volume pulmonaire et à l'étirement des fibres musculaires respiratoires, leur activation prévient d'une distension pulmonaire exagérée en stoppant l'inspiration (réflexe de Hering-Breuer) ;

- Les récepteurs irritants : activés par des gaz toxiques, la fumée de cigarette, la poussière ou l'air froid, ces récepteurs pulmonaires provoquent conjointement une bronchoconstriction et une hyperventilation ;

- Récepteurs nasaux et des voies aériennes supérieures : situés dans le nez, le pharynx, le larynx et la trachée, ces récepteurs, complémentaires aux récepteurs irritants, répondent aux stimulations mécaniques et chimiques par une bronchoconstriction, une toux ou l'éternuement ;

- Les mécanorécepteurs musculaires et tendineux : ils participent à l'hyperventilation d'exercice (voir chapitre correspondant) ;

- Les barorécepteurs artériels : une augmentation de la pression artérielle peut causer une hypoventilation, voire une apnée, par une stimulation des corps carotidiens et aortiques ;

- Récepteurs cutanés et nocicepteurs : la douleur peut causer une apnée transitoire suivi d'une hyperventilation, tandis qu'une stimulation des récepteurs cutanés par la chaleur provoquera une augmentation de la ventilation.

3.2. Conclusion

Le contrôle de la ventilation peut être considéré en deux parties : en premier, une partie afférente constituée de capteurs divers qui transmettent leurs informations respectives à la commande centrale où elles seront intégrées ; en deuxième, une partie efférente dans laquelle la commande centrale, après traitement des informations périphériques quant aux statuts PCO_2 / PO_2 / pH, modulera l'activité neuronale motrice vers les muscles respiratoires, ajustant en temps réel la réponse ventilatoire en termes de volume courant et/ou de fréquence respiratoire.

Si la plupart des afférences proviennent de zones plus ou moins distales des centres respiratoires (CC, récepteurs pulmonaires, mécanorécepteurs, ...), il est à noter une proximité immédiate des aires CO₂-chémosensibles et du générateur du rythme respiratoire, ce qui appuie l'hypothèse d'un contrôle ventilatoire largement centré sur le métabolisme cérébral du CO₂.

La ventilation sera ainsi principalement fonction des variations de la PaO₂, de la PaCO₂ et du pH, puis finement modulée et ajustée par l'activité de capteurs secondaires (mécaniques, irritants, nocicepteurs, ...). Nous pouvons donc sommairement distinguer géographiquement ces différentes fonctions de l'activité respiratoire (fig. 18) :

- Le générateur du rythme et du patron respiratoires : BötC, preBötC, rGRV, cGRV ;
- Les afférences sensorielles vers les centres intégrateurs : chimiques (CC et CRC), mécaniques, irritants, nocicepteurs ;
- Les efférences de la commande centrale vers les muscles respiratoires des voies aériennes supérieures, du thorax, de l'abdomen et du diaphragme.

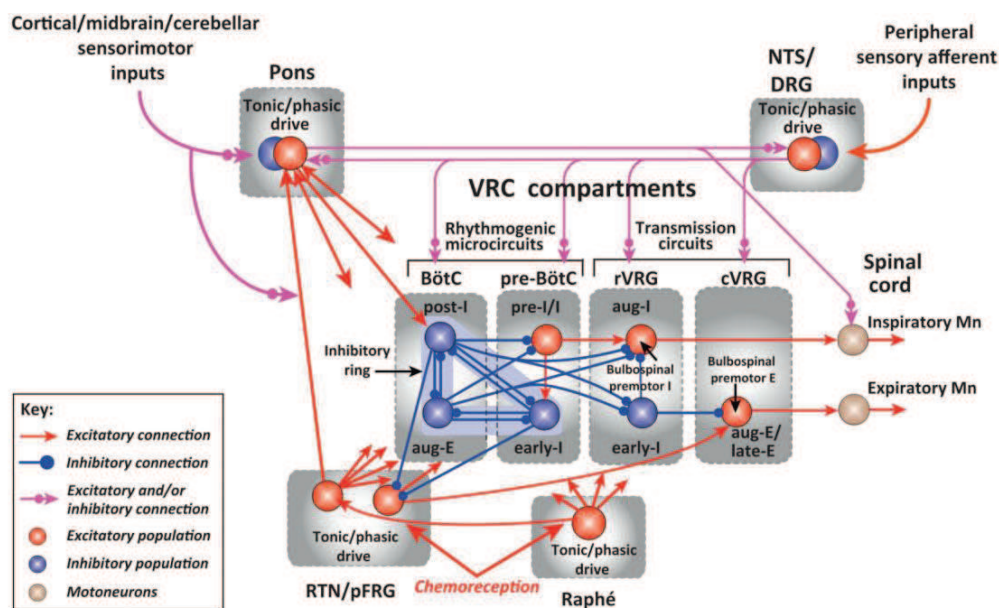


Fig. 18 : schéma du contrôle neuronal de la ventilation, comportant les afférences périphériques (chémoreception, afférences sensorielles, ...) et la commande respiratoire (efférences vers les muscles respiratoires). D'après (274)

4. Le contrôle de la ventilation au cours d'un exercice modéré : une régulation métabolique et chimique.

Le terme d'exercice physique recouvre des notions larges de par la variété de ses formes et, dans le cas présent, par son spectre large d'intensités et de durées possibles. Le contrôle de la ventilation associé sera à cette image : complexe, imbriqué, graduel. Selon les conditions de notre travail, nous nous intéresserons principalement à la régulation de la ventilation au cours d'un exercice musculaire modéré non exhaustif.

L'énergie nécessaire lors d'un stress métabolique comme l'exercice physique, impliquant la mise en action continue de groupes musculaires squelettiques, requiert un approvisionnement en différents substrats énergétiques et en O_2 (57, 344). Ce dernier est uniquement pourvu par la respiration alvéolaire, par l'intermédiaire de la ventilation pulmonaire. Une augmentation de l'activité musculaire squelettique, qu'elle soit modérée ou plus intense, provoquera une augmentation de la consommation en O_2 proportionnelle à l'intensité de l'exercice, pour satisfaire les besoins des cellules musculaires, et de la production de CO_2 (20, 116). La conjugaison de ces deux phénomènes va provoquer une augmentation de la ventilation pulmonaire, par une élévation conjointe de la fréquence respiratoire (FR) et du volume courant (VT), et du raccourcissement du temps d'inspiration (T_i) et du temps total du cycle respiratoire (T_{tot}) (57, 118).

Au cours d'un exercice modéré (fig. 19), en dehors de la ventilation, les principales modifications des paramètres métabo-ventilatoires sont :

- Une augmentation de la consommation d' O_2 ($\dot{V}O_2$),
- Une augmentation de la production de CO_2 ($\dot{V}CO_2$),
- Une augmentation conjointe de la fréquence cardiaque (FC) et du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque ($\dot{Q}_c$)

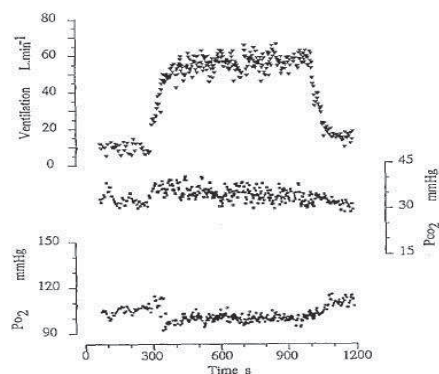


Fig.19 : signaux cycle-à-cycle de $\dot{V}E$ (triangles), $PETO_2$ (carrés) et $PETCO_2$ (cercles) pendant un exercice à charge constante (50% de $\dot{V}O_{2max}$), débutant à $t = 300$ s. D'après (193)

Il est à noter que les contributions respectives de VT et FR à l'augmentation de la ventilation ($\dot{V}_E$) sont différentes chez le sujet sédentaire et chez l'athlète : celle de FR prédomine chez le sédentaire tandis que l'augmentation de VT participe majoritairement à l'augmentation de $\dot{V}_E$ chez l'athlète. Cette dichotomie pourra se révéler pertinente lors de l'analyse des paramètres à l'origine des oscillations de la ventilation.

Lors de la transition du repos vers un exercice à intensité modérée et constante, la cinétique ventilatoire évolue en 3 phases :

- **Phase 1** : une augmentation immédiate et abrupte, bien qu'une variation du contenu du sang veineux mêlé en O_2/CO_2 n'intervienne que 15 à 20 secondes après le début de l'exercice (54, 79, 338),
- **Phase 2** : un développement exponentiel, caractérisé par une constante de temps τ_{VE} , du fait des besoins métaboliques du muscle squelettique à l'exercice (334),
- **Phase 3** : un état stable, dans lequel la relation linéaire entre $\dot{V}_E$ et $\dot{V}_{CO_2}$ est conservée (fig. 20), indépendamment de l'intensité d'exercice ou de la $\dot{V}O_2$, assurant la stabilité de la PCO_2 et du pH artériels proches de leur niveau de repos (147, 258, 317, 318).

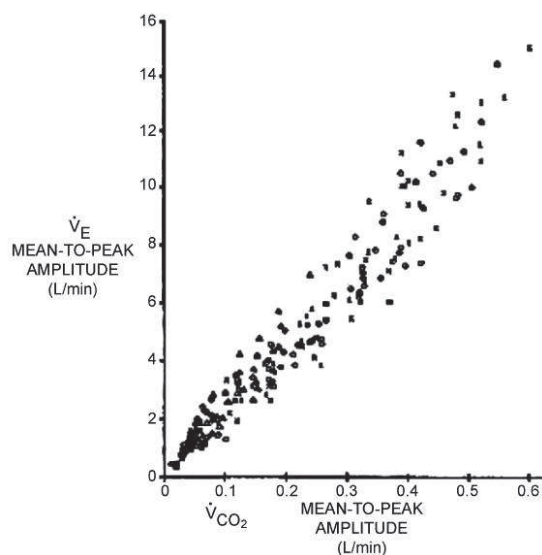


Figure 20 : relation $\dot{V}_E$ - $\dot{V}_{CO_2}$ pour un sujet lors d'une transition repos-exercice modéré. Noter l'étroite corrélation entre les 2 paramètres, illustrant la contribution métabolique dans le contrôle de la ventilation lors d'un exercice d'intensité sous-maximale. D'après (56)

Lors d'une augmentation graduelle de l'intensité d'exercice, la réponse ventilatoire s'effectue majoritairement par une élévation du volume courant (VT) jusqu'à 50 à 60% de la capacité vitale pulmonaire (27, 74, 106). Au-delà, la fréquence respiratoire (FR) contribuera également à l'augmentation de $\dot{V}_E$, par une réduction des temps expiratoire principalement, et inspiratoire dans une moindre mesure (74, 107). L'intensité augmentant, des phénomènes mécaniques peuvent entrer en jeu, liés à la compliance pulmonaire : celle-ci diminue progressivement et provoque une augmentation du travail ventilatoire, que le sujet compensera en diminuant VT et en augmentant FR. Cependant, à intensité modérée, l'hyperpnée d'exercice demeure dans des zones en-deçà de la mise en action de ce mécanisme (313).

Les mécanismes du contrôle de la ventilation à l'exercice, bien que ses effets soient décrits depuis le début du siècle dernier, restent à ce jour encore mal connus. Ils se trouvent à la croisée de stimuli d'origines très diverses : métaboliques, neuronaux, humoraux, mécaniques, en n'excluant pas des interactions entre ces différentes composantes. Plusieurs approches ont été développées, chacune avançant des arguments, justifiés en leur temps, cependant parfois mis en doute par des recherches s'appuyant sur une technologie plus avancée.

4.1. Une approche neuronale

L'immédiateté de la réponse ventilatoire lors de la transition repos – exercice (Phase 1) promeut l'hypothèse d'une origine neuronale de l'hyperpnée d'exercice. Celle-ci peut avoir 2 provenances :

- Une origine centrale, par « irradiation corticale » de la commande motrice centrale vers les centres respiratoires du tronc cérébral,
- Une origine périphérique provenant principalement des fuseaux neuromusculaires et des appareils de Golgi des muscles squelettiques en activité, dont les informations sont successivement intégrées aux centres moteurs et au tronc cérébral (161, 162)

Des mécanismes chémosensibles moduleraient ensuite, au cours de l'exercice, cette première action selon le contenu artériel en CO_2 et en ions H^+ , après un délai de convection sanguine des poumons vers les centres respiratoires. (128, 346) (traité plus loin).

4.1.1. Commande centrale vs. Commande métabolique

En parallèle de la commande motrice corticale, une commande parallèle descendante est émise vers les centres locomoteurs ponto-médullaire et les centres générateurs du rythme respiratoire (RRG), résultant en une hyperpnée proportionnelle à la charge d'exercice (94, 193, 228).

En raison d'une grande similitude entre les cinétiques de réponse ventilatoire et cardiovasculaire à l'exercice, il est couramment admis que les circuits de contrôle supra-spinaux partagent également de nombreux « circuits » en commun (notion de couplage cardio-respiratoire). Diverses études chez l'homme et l'animal, dont une montrant une augmentation du marquage d'activité neuronale c-fos, ont ainsi mis en avant une implication du cortex moteur, des aires hypothalamiques et des aires locomotrices mésencéphaliques (103, 143, 298). De même, il existe des efférences neuronales depuis la région paraventriculaire de l'hypothalamus vers la moelle épinière et les aires médullaires associées au contrôle ventilatoire telles le noyau du tractus solitaire (NTS) et la surface ventrale du bulbe rachidien (94, 309). Une stimulation de cette aire provoquerait une augmentation de la ventilation, sans nécessité de contraction musculaire ou d'augmentation du métabolisme (94, 109, 309, 310). En retour, il est intéressant de signaler que la commande centrale est elle-même modulée par des afférences rétroactives provenant des muscles en contraction (311).

L'amplitude de la commande centrale peut également être modifiée par une inhibition de la fonction musculaire via, par exemple, un blocage neuromusculaire : un effort plus important (commande centrale) pour maintenir la force de sortie nécessaire au mouvement induira une augmentation de la $\dot{V}_E$ (18, 117, 124). Une élévation similaire de la ventilation est observée chez des sujets sous hypnose à qui il est demandé de « s'imaginer » en exercice (6, 77, 350), associée à une augmentation de l'activité des structures supraspinales impliquées dans l'activité de locomotion et de respiration (fig. 21).

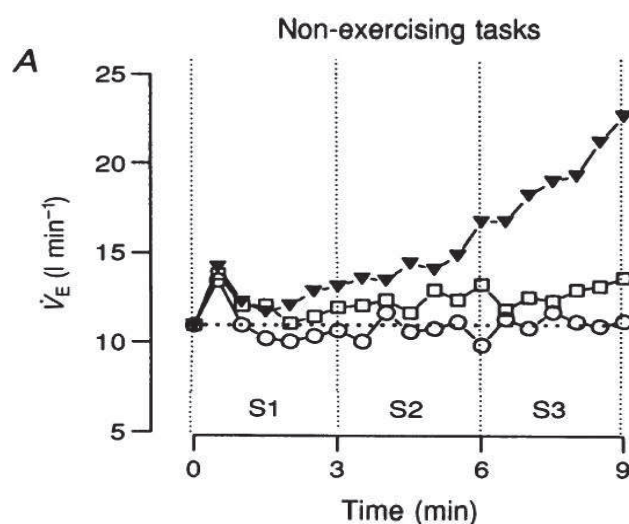


Figure 21. Niveaux de ventilation relevés chez l'athlète au repos, durant des tâches de non-exercice : quand le sujet s'imaginer en cours d'exercice (triangles), visualise des lettres de l'alphabet (carrés) ou au son d'un tapis roulant (S1 : 4~8 km.h⁻¹, S2 : 8 km.h⁻¹, 12 km.h⁻¹). Une hausse progressive significative de la ventilation est constatée en condition de représentation mentale de l'exercice. D'après (350)

Cependant, il existe de solides arguments suggérant que la commande centrale n'est pas essentielle à la modulation de $\dot{V}_E$. Malgré l'augmentation de l'activité corticale motrice respiratoire, aucune élévation de l'activité neuronale associée des aires motrices hypothalamiques n'a été détectée chez l'homme (103). Une stimulation musculaire électrique percutanée, extérieure, provoquera une réponse ventilatoire similaire à celle induite par une contraction volontaire de même intensité (19, 41). D'autre part, lors d'un travail musculaire sous l'imposition d'une contrainte extérieure sinusoïdale, les variations de ventilation suivent celles de la charge imposée (23, 55), appuyant l'hypothèse métabolique dans la modulation de $\dot{V}_E$, selon la production de CO_2 notamment.

Sans repousser complètement l'idée d'une contribution centrale, la relation liant $\dot{V}_E$ et $\dot{V}_{\text{CO}_2}$ à l'exercice suggère toutefois une prédominance de l'origine métabolique à la modulation de $\dot{V}_E$.

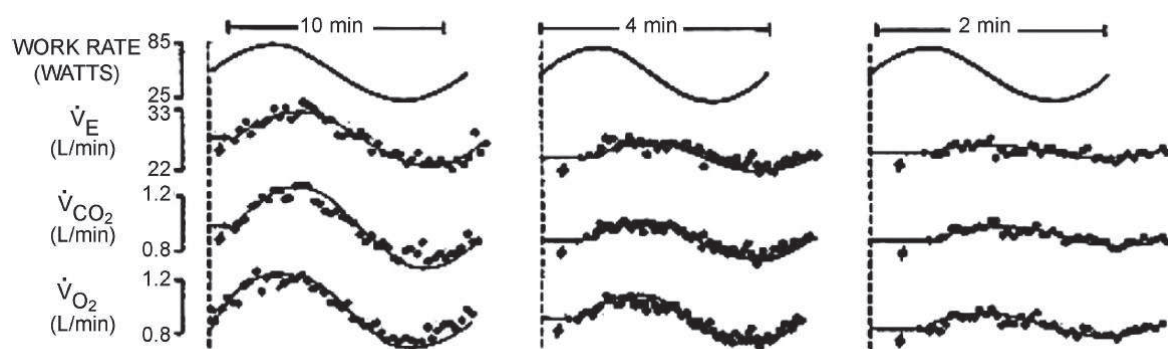


Figure 22 : paramètres cardiorespiratoires $\dot{V}_E$, $\dot{V}_{\text{O}_2}$ et $\dot{V}_{\text{CO}_2}$ durant différents exercices à charge contrainte sinusoïdale sur ergomètre. Une forte corrélation existe entre les variations des amplitudes de $\dot{V}_E$ et de $\dot{V}_{\text{CO}_2}$. D'après (55, 56)

4.1.2. Le contrôle musculaire périphérique automatique

La contraction musculaire active un ensemble de récepteurs et de terminaisons nerveuses libres, notamment les fibres nerveuses afférentes myélinisées de petit calibre du groupe III et non myélinisées du groupe IV, et dont l'activation respective mène à une stimulation ventilatoire (85). Les récepteurs du groupe III ont une fonction de mécanoréception (étirement, pression, déformation des tissus) pouvant être modulée par l'exercice, via la production, entre autres, d'acide lactique, d'ions K^+ et d'ATP (156, 199, 226). Ces métabolites constituent d'autre part l'origine principale de l'activation des métaborécepteurs du groupe IV. Les afférences des deux groupes se

projettent centralement, avec des projections supraspinales vers des aires impliquées dans le contrôle respiratoire telles le bulbe rachidien ventrolatéral et le NTS (70, 200).

Il existe ainsi une réponse ventilatoire dont l'amplitude est proportionnelle au métabolisme de l'exercice musculaire (fig. 23).

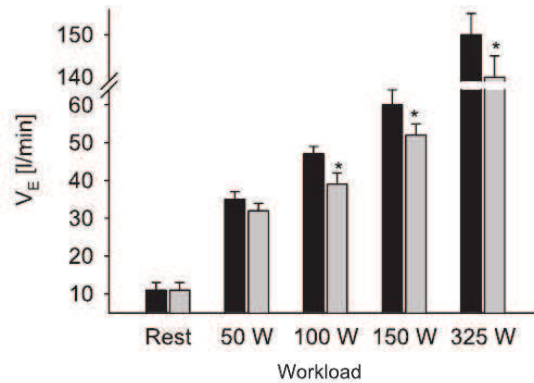


Fig. 23. Ventilation durant un exercice sur ergomètre à différentes intensités, avec un inhibiteur des afférences des groupes III et IV (fentanyl, en gris) et avec un placebo (en noir). La différence significative dès l'exercice modéré entre les 2 conditions montre la participation de ces groupes dans l'hyperpnée d'exercice. (13)

A titre d'illustration, une hyperpnée est observée lors d'une contraction musculaire passive, sans l'influence de la commande centrale, et montre ainsi une contribution d'un réflexe neurogénique des muscles locomoteurs (68, 83), hypothèse étayée par l'absence de réponse ventilatoire chez des patients souffrant d'une section de la colonne vertébrale. Cependant, certains sujets dont la colonne vertébrale est sectionnée montrent pourtant une réponse ventilatoire normale à une contraction musculaire induite électriquement (3, 40, 42).

Il fait donc peu de doute que les muscles à l'exercice exercent une influence sur la commande respiratoire via des afférences mécano- et métabosensibles. Leur participation significative, voire leur nécessité dans la régulation ventilatoire lors d'un exercice volontaire, chez un sujet normal, reste cependant à démontrer.

4.2. Le contrôle cardio-circulatoire : un contrôle cardiodynamique

Une origine cardio-circulatoire dynamique à l'exercice, en complément et en relation avec l'approche neuronale évoquée précédemment, est également justifiée par des mécanismes de résistances vasculaires et de pression tissulaire à l'intérieur du muscle squelettique.

Ainsi, une augmentation artificielle du débit cardiaque par injection intraveineuse d'un beta-stimulant (isoproterenol) induit à elle seule une augmentation immédiate de $\dot{V}_E$ (321) étayant l'hypothèse d'une origine 'cardiodynamique' quant à la 1^{ère} phase d'hyperpnée d'exercice (71,

202), bien que cette dernière soit influencée par les conditions initiales de repos/exercice léger (29, 338) et de posture assis/couché (155, 326).

Cependant, les patients équipés d'un stimulateur cardiaque ne présentent pas d'hyperpnée suite à son activation (151). De plus, la transplantation ou la pose d'un cœur artificiel ne semble pas affecter la cinétique de la réponse ventilatoire lors d'un changement de débit cardiaque à l'exercice (24, 141, 296).

Il semble en définitive que l'influence cardiodynamique reste cantonnée à la 1^{ère} phase d'augmentation de la ventilation lors d'une transition repos – exercice, qu'elle dépende des conditions initiales d'exercice et qu'elle se développe parallèlement à la composante neuronale évoquée dans le chapitre précédent.

4.3.Le contrôle neuro-humoral

Les chémorécepteurs centraux et périphériques sont traditionnellement reconnus comme les sièges du rétrocontrôle humoral de la ventilation. Le temps de transit vasculaire depuis les poumons vers les chémorécepteurs confère à cette composante un délai et un temps de réponse plus longs que les mécanismes d'origine nerveuse (83), lié au métabolisme du CO₂, produit dans le muscle en exercice et éliminé par les poumons. Ce mécanisme lié au CO₂, via le couplage $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ est destiné à maintenir une stabilité relative de PaCO₂ aussi bien lors des phases de transition repos-exercice qu'à l'état stable durant un exercice à intensité modérée, comme démontrée lors de protocoles à charge sinusoïdale (fig. 22) (23, 55). Par exemple, un pré-exercice à charge nulle sur cyclo-ergomètre, avant l'ajout d'une charge incrémentée, augmentera le contenu sanguin en CO₂, accélérant ainsi l'adéquation $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ durant la phase 2 (140, 150, 335). À l'opposé, une réduction préalable du contenu en CO₂ prolongera le temps de développement de la phase 2, un délai supplémentaire étant nécessaire afin de remettre à niveau la réserve en CO₂, induisant ainsi une cinétique plus lente de $\dot{V}E$ (335). La relation $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ est ici confirmée et conservée, comme mentionné plus haut, lors de contractions musculaires induites électriquement chez les patients souffrant de section de la moelle épinière (3, 42) et chez des sujets bénéficiant d'une assistance inspiratoire durant un exercice (243).

De nombreuses observations jusqu'à une période récente accréditent ainsi le rôle essentiel, à l'exercice modéré, du contenu veineux en CO₂ lors du retour vers les poumons (320). Cependant, cette thèse est depuis remise en cause : le contrôle CO₂-dépendant ne sera pas fonction du débit en CO₂ éliminé par les poumons, mais de sa différence avec le débit en CO₂ quittant les poumons par

voie artérielle pulmonaire (333). Les mécanismes sous-jacents restent à ce jour peu connus, bien qu'une contribution des chémorécepteurs soit envisagée, quoique non suffisante (319, 336).

Bien que les études confirment l'influence d'efférences neuro-humorales, celles-ci servent l'intérêt de la stabilité de PaCO_2 et de la relation $\dot{V}_E$ - $\dot{V}\text{CO}_2$ au cours de l'exercice.

4.3.1. La chémosensibilité centrale

L'étude du chémoréflexe central est rendu difficile du fait de l'inaccessibilité physique de son récepteur chez l'homme, et dont la répartition (étudiée chez l'animal) s'étend probablement au-delà de la surface ventrale du bulbe rachidien, dans le NTS, le locus coeruleus, le complexe pré-Bötzinger (212). Pour mesurer la contribution du chémoréflexe central seul à l'exercice, l'inhalation à l'exercice d'un mélange gazeux hypercapnique dans un contexte hyperoxique permet de s'affranchir d'une action périphérique sur le contrôle de la ventilation par la désensibilisation des chémorécepteurs périphériques (82, 247).

À ce jour, peu, voire pas d'études permettent de confirmer une influence d'origine centrale sur la cinétique de $\dot{V}_E$ lors des phases 1 et 2, car la réponse ventilatoire, lente, n'intervient qu'au bout d'environ 12 secondes (28, 314, 315). De même, l'exercice modéré à l'état stable n'induit pas de changement de pH du liquide céphalorachidien (LCR) (35, 176), bien que la réponse ventilatoire au CO_2 soit plus élevée à l'exercice qu'au repos (193, 324).

4.3.2. La chémosensibilité périphérique

Les corps carotidiens étant sensibles aux modifications du niveau d' O_2 , de CO_2 et de pH, il reste encore difficile de déterminer avec précision les stimuli induisant une augmentation (ou une réduction) de leur activité. À l'exercice, il apparaît que les chémorécepteurs périphériques restent le seul médiateur de la réponse à l'hypoxie (isocapnique) chez le sujet sain. Ainsi, la relation hyperbolique liant $\dot{V}_E$ et PaO_2 reste essentiellement plate ou peu modifiée depuis la normoxie jusqu'à une valeur d'environ 60 mmHg ; en deçà, la pente de la courbe devient de plus en plus élevée (fig. 24) (306).

Cependant, des valeurs élevées d'hypoxie peuvent produire des effets opposés. Une hypoxie extrême a un effet dépresseur sur les neurones respiratoires du tronc cérébral, réduisant ainsi la ventilation (244). De même, elle peut induire une acidose métabolique cérébrale consécutive à une augmentation de la glycolyse anaérobie, fournissant une stimulation secondaire des chémorécepteurs centraux (74). Réciproquement, une hyperoxie maintenue pourra induire une

vasoconstriction cérébrale entravant l'évacuation du CO_2 produit par le cerveau et réduira la capacité tampon de l'hémoglobine saturée en O_2 , entraînant une baisse du pH local et la stimulation consécutive des CRC (74). On assiste alors à une première baisse de $\dot{V}_E$ quelques secondes après inhalation d'un mélange à 100% d' O_2 (correspondant à l'inhibition des CC par l'augmentation de PaO_2)(67), se prolongeant quelques dizaines de secondes, avant de remonter à son niveau initial (dû à une action secondaire hypercapnique sur la commande centrale).

Inexistante en phase 1 (83, 193, 332), la constante de temps τ_{VE} de la phase 2 est réduite en cas d'hypersensibilité des CC (par l'hypoxie, par exemple) et est au contraire allongé s'ils sont inactivés (hyperoxie, alcalose) (73, 332). Ainsi, en plus d'un rôle d'ajustement fin, les CC sont largement impliqués dans la régulation de la ventilation.

Lors d'un exercice à l'état stable, le chémoréflexe périphérique n'en continue pas moins de contribuer au contrôle de $\dot{V}_E$. À l'exercice, leur contribution est estimée à 15-20% contre 5-10% au repos (324, 332, 337, 339). Les mécanismes impliqués dans cet écart sont encore peu connus, bien que les augmentations conjointes de l'osmolarité plasmatique, de $[\text{K}^+]$, de l'adénosine et des catécholamines soient probablement responsables de 15 à 20% de la composante ventilatoire dans cette phase (193, 336, 339).

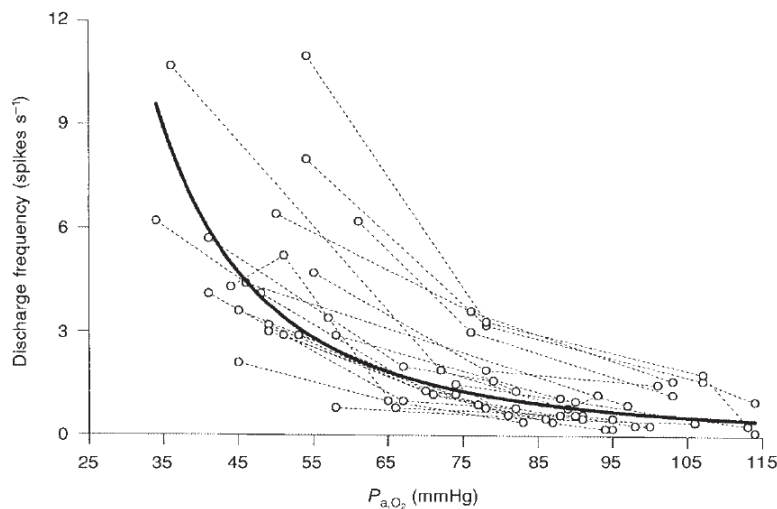


Fig. 24 : effet *in vivo* de différents niveaux d'oxygénation sur l'activité d'un chémorécepteur périphérique chez le rat. La pente de la relation PaO_2 -décharge devient abrupte si $\text{PaO}_2 < \sim 60$ mmHg (306)

4.4. Un système de contrôle supplémentaire : la redondance

Au vu des éléments précédents, il apparaît que le nombre de paramètres intervenant dans le contrôle ventilatoire à l'exercice reste relativement restreint malgré la grande complexité du système dans son ensemble. Des hypothèses complémentaires ont cependant émergé dans le but d'affiner notre compréhension du système de régulation ventilatoire, dont fait partie celle de la *redondance*.

Aujourd'hui encore, il est admis que la ventilation est le produit final de mécanismes multiples agissant indépendamment les uns des autres, sous l'influence de stress propres ou communs. Pour en étudier les influences respectives, l'action de chaque composante sur la ventilation est étudiée séparément des autres en l'isolant ou en la stimulant : commande centrale, chémoréflexe central et périphérique, réflexes musculaires. La réalité physiologique semble cependant plus complexe. Une imbrication des mécanismes entre eux permettrait lors d'un exercice, en cas de dysfonctionnement de l'un, d'augmenter l'activité des autres afin de compenser cette défaillance et ainsi de maintenir une ventilation adéquate : c'est le phénomène de redondance. Par exemple, l'absence de rétrocontrôle musculaire (lésion de la moelle épinière) ou l'ablation des CC n'empêchera pas une réponse ventilatoire adaptée lors d'un exercice modéré, laissant supposer l'existence et la mise en action de ces mécanismes compensatoires, pouvant mener à terme à un remodelage neuronal du système central de contrôle de la ventilation (3, 42, 332), cependant très mal connu à ce jour.

4.5. Conclusion

Malgré l'enrichissement récent de nos connaissances dans le domaine du contrôle de la ventilation, nous sommes très loin d'en maîtriser tous les tenants et aboutissants. Jusqu'à présent, les études se sont principalement focalisées sur l'influence physiologique de stimuli isolés, quantifiables, sur la ventilation lors de l'exercice, sans nécessairement prendre en compte les versants neuronaux ou systémiques de l'ensemble du système de contrôle.

Cependant, dans l'optique de notre travail sur la stabilité du contrôle de la ventilation à l'exercice modéré, il reste établi que le contenu sanguin en CO_2 , produit du métabolisme musculaire, reste un puissant facteur métabolique dirigeant les mécanismes de contrôle du système respiratoire, via la relation $\dot{V}_E$ - $\dot{V}\text{CO}_2$ et l'adaptation du système à maintenir la stabilité de la PaCO_2 (fig. 25).

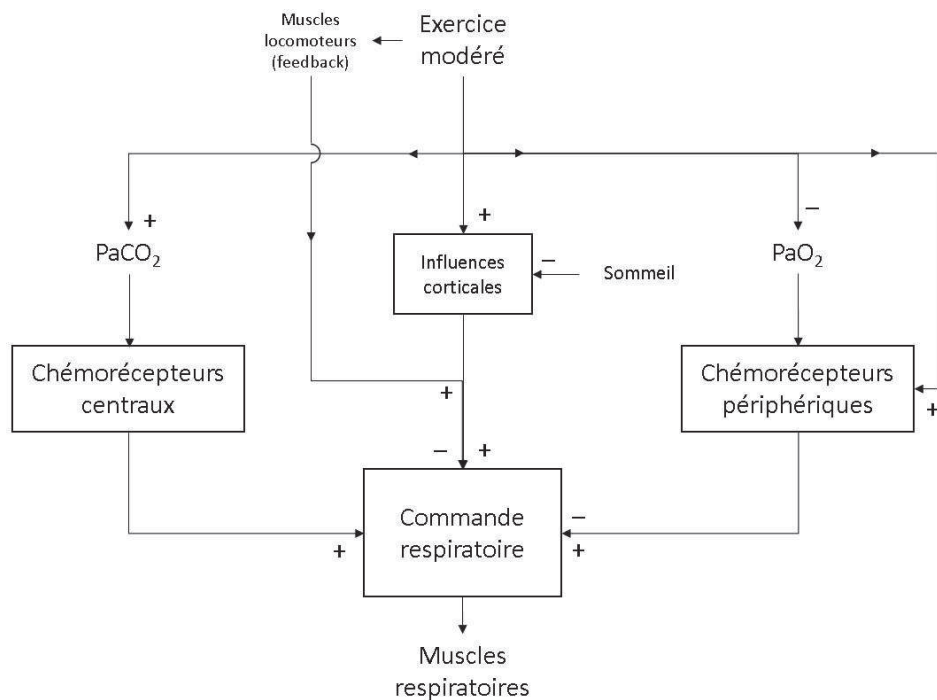


Fig. 25 : schéma récapitulatif simplifié du contrôle de la ventilation au repos et l'exercice modéré. L'exercice modéré aura notamment un effet sur la PaCO_2 , le gain des chémorécepteurs périphériques et la commande respiratoire (via l'influence corticale et un effet feedback-réflexe musculaire)

5. L'instabilité ventilatoire : un phénomène observable, quantifiable, chez des sujets sains et chez des patients

La ventilation, au repos ou à l'exercice modéré, est régie par un système de contrôle fin et performant, très réactif, et majoritairement CO_2 -dépendant. Cependant, elle est également fonction de nombreux paramètres et/ou afférences qui, si elles fonctionnent de façon parfaitement coordonnée en conditions normales, peuvent également constituer chacune une source de déstabilisation respiratoire.

Avant d'aller plus avant, il est nécessaire de définir ce qu'est l'instabilité ventilatoire. Nous pouvons ici nous en référer à son opposé : la stabilité ventilatoire. Pour un état physiologique donné (stress physique, environnemental, ...), la ventilation est adaptée pour répondre au plus près de la demande découlant d'un nouveau statut O_2/CO_2 . C'est la stabilité ventilatoire. Si la réponse ventilatoire est au-delà ou en deçà de cette consigne O_2/CO_2 , et que le système maintient les valeurs de PaO_2 et PaCO_2 en dehors des zones de consigne, alors le système est en déséquilibre, instable. Quelle qu'en soit l'origine, cette instabilité ventilatoire peut prendre plusieurs formes : bradypnées, tachypnées, et ventilation périodique (Periodic Breathing, PB). C'est notamment cette dernière que nous traiterons ici.

5.1. Ventilation périodique : définition

La ventilation périodique est une succession d'hyperpnées et de d'hypopnées (ou d'apnées), se perpétuant sur des périodes allant de quelques minutes à plusieurs heures (fig. 26).

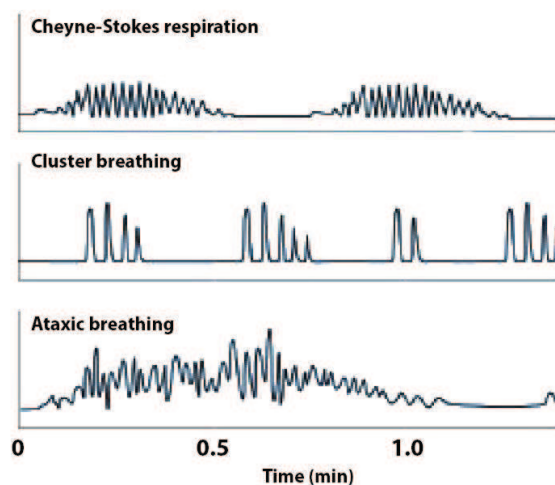


Fig. 26 : exemples de ventilations périodiques : respiration de Cheyne-Stokes, ventilation en grappes, respiration ataxique. D'après (39)

Du fait de sa répétition régulière, il est possible de caractériser la ventilation périodique par 2 paramètres :

- Sa période (généralement en secondes) : durée séparant 2 nadirs ou 2 maximums successifs, de laquelle on déduit sa fréquence (en Hertz) ;
- Son amplitude (en $L \cdot \min^{-1}$) : écart de débit ventilatoire entre le nadir et le maximum.

Ce phénomène périodique touche simultanément le volume courant et, dans une moindre mesure, la fréquence respiratoire (60). Présent notamment chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (235) et d'apnées du sommeil, centrale, obstructive ou mixte (64), elle est également observée chez des sujets en altitude, en conditions hypoxiques.

5.2. Le 'loop gain' : un index d'instabilité ventilatoire

La prédisposition du système respiratoire à l'instabilité dépend de sa sensibilité en réaction à des perturbations dans les gaz du sang artériel. Cette tendance peut être représentée par le gain du système, aussi appelé 'loop gain', en référence au terme utilisé en ingénierie des systèmes et en électronique (90, 250). En physiologie respiratoire, il fixe ainsi le comportement de la ventilation en réponse à des variations de P_aCO_2 (158). En retour, le gain est lui-même défini par le 'controller gain' et le 'plant gain' (fig. 27), dans la relation :

$$\text{loop gain} = \text{controller gain} \times \text{plant gain}$$

où le 'controller gain' désigne la pente de réponse ventilatoire à l'hypercapnie ($\Delta \dot{V}_E / \Delta P_aCO_2$), et le 'plant gain' quantifie la variation de P_aCO_2 en réponse à une variation de ventilation ($\Delta P_aCO_2 / \Delta \dot{V}_E$), c'est-à-dire l'efficacité avec laquelle le CO_2 est éliminé.

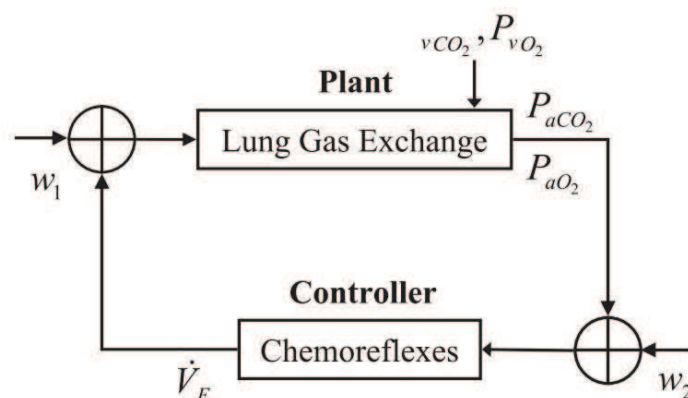


Fig. 27 : schéma simplifié du système du contrôle de la ventilation en boucle fermée, comportant les 2 composantes de gain ('plant gain' et 'controller gain') : w_1 représente une perturbation de la ventilation, w_2 une fluctuation des gaz du sang. La composante 'Plant' (échanges pulmonaires) adapte la P_aO_2 et la P_aCO_2 en fonction de $\dot{V}_E$, et la composante 'Controller' ajuste $\dot{V}_E$ selon P_aO_2 et P_aCO_2 . D'après (217)

L'écart de P_{aCO_2} entre l'eupnée et l'apnée constitue la réserve en CO_2 . Il va ainsi de soi que plus la réserve est petite, plus grandes sont les chances de survenue d'apnées en cas d'hyperventilation. Ainsi, dans la figure 28, en A, pour un 'controller gain' donné, une hyperventilation abaissera la P_{aCO_2} près du seuil d'apnée, tandis que l'hypoventilation l'en éloignera. En B, pour un niveau de P_{aCO_2} donné, une augmentation du 'controller gain' (la pente de la relation $\dot{V}_A$ - P_{aCO_2}) diminuera la réserve de CO_2 et favorisera la survenue d'apnées, notamment observé chez les sujets normaux en altitude et les patients IC (355).

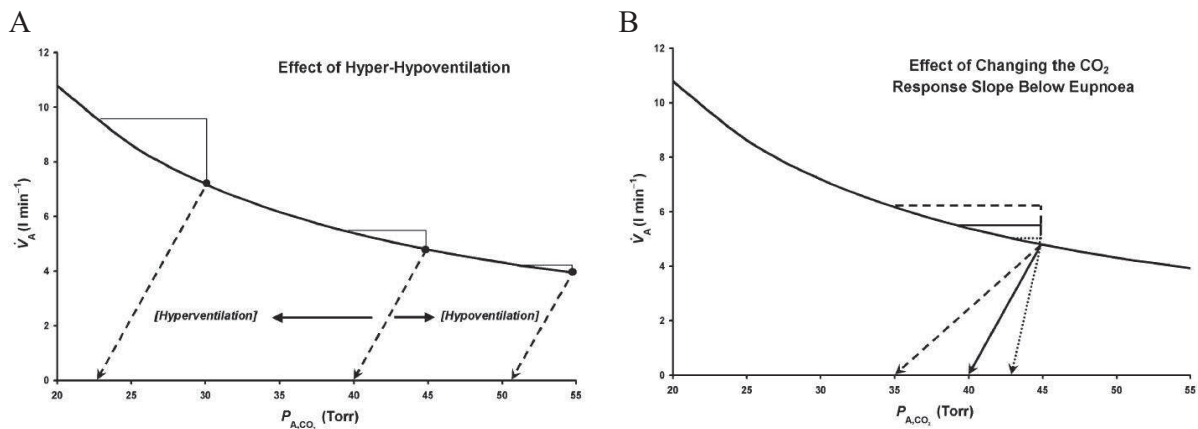


Fig. 28 : diagramme schématisant de la relation $\dot{V}_A$ - P_{aCO_2} à un métabolisme CO_2 donné au repos (isométrique). $P_{aCO_2} = (\dot{V}CO_2 / \dot{V}_A) \times k$. En A, une illustration de l'influence du 'plant gain' ; en B, celle du 'controller gain'. D'après (84)

La notion de gain, et de ses variations, est essentielle pour appréhender la stabilité ou l'instabilité d'un système. Plus le gain est fort, plus le système sera instable : la variation d'un ou plusieurs paramètre(s) d'entrée entraînera la perturbation du système et une réponse instable, oscillante, convergente si le gain est faible, divergente s'il est élevé, stable s'il est égal à 1 (fig. 29).

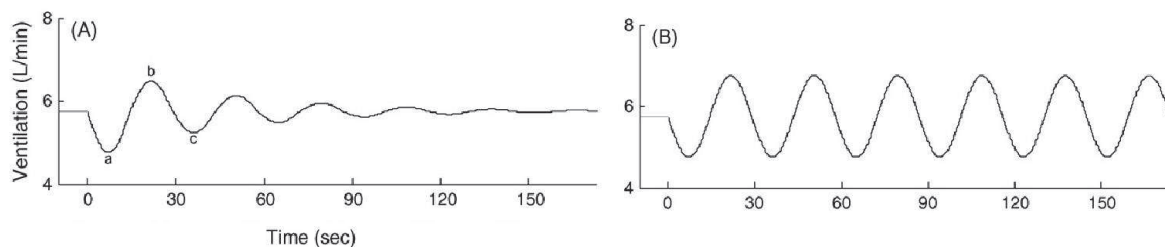


Fig. 29 : exemple de réponse ventilatoire à une variation de P_{aCO_2} en fonction du gain du système : amorti (gain faible, à gauche), entretenu (gain unitaire, à droite). D'après (329)

5.3. Mécanisme général : sujets sains en altitude et insuffisants cardiaques, même combat !

Bien que le contexte soit radicalement différent entre des sujets normaux et des patients, les mécanismes de genèse de la ventilation périodique présentent de nombreux points communs chez les sujets normaux en altitude, à l'éveil ou pendant le sommeil, et chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Ils relèvent tous deux d'une apnée de type central, dite de « Cheyne-Stokes ». Leur survenue se déroule de la façon suivante (fig. 30) :

- Une première hyperventilation (soupir, 'overshoot') entraîne une baisse de la PaCO_2 au niveau systémique et surtout central ;
- En deçà d'un certain seuil de PaCO_2 (noté $\text{PaCO}_{2\text{th}}$, PaCO_2 threshold), une apnée centrale se produit, avec arrêt des muscles respiratoires ;
- Conséquence logique de cette apnée, la PaCO_2 remonte rapidement, au-delà du seuil $\text{PaCO}_{2\text{th}}$, et la PaO_2 baisse ;
- Les chémorécepteurs centraux et périphériques sont activés, afin d'évacuer le CO_2 accumulé et de rétablir le niveau d' O_2 , les nerfs des muscles respiratoires sont stimulés de manière exagérée ;
- S'ensuit une hyperventilation, au-delà des besoins métaboliques de l'organisme ;
- Le cycle reprend en a) et se perpétue.

Ceci est un mécanisme général, qui diffère selon les sujets sains ou les patients.

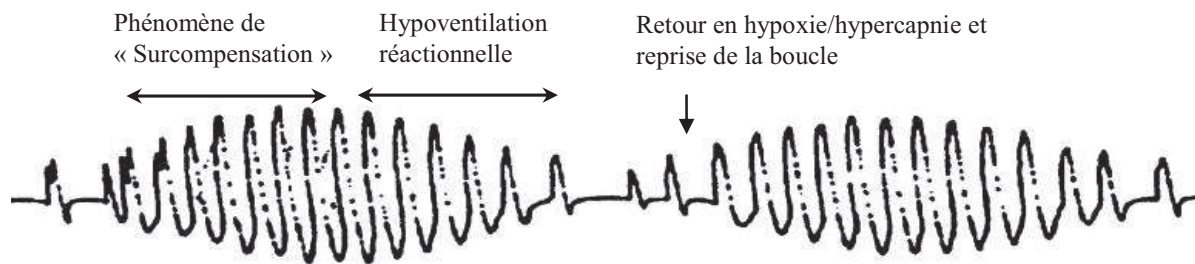


Fig. 30 : description de la réponse ventilatoire induite par la sensibilisation accrue des chémorécepteurs au cours d'une ventilation périodique de type « Cheyne-Stokes ».

5.3.1. Les sujets sains en altitude : apnée centrale

Les études portant sur des sujets *sains* pendant le *sommeil* et en *hypoxie* (en altitude ou en laboratoire), sont nombreuses (32, 52, 164, 183, 192). Celles-ci confirment l'existence d'oscillations de la ventilation et leur similitude avec la respiration de Cheyne-Stokes leurs

mécanismes (fig. 31). Dans le cas présent, l'hypoxie va précipiter l'apnée centrale en causant l'hyperventilation et la baisse consécutive de la PaCO_2 . Leur durée augmente avec l'altitude et avec la sévérité de l'hypoxie : de moins de 30% du temps de sommeil à 4600 mètres d'altitude, elle augmente à plus de 75% au-delà de 7600 mètres (164). La période des oscillations est également modifiée avec l'altitude, dans le sens opposé : d'environ 20 secondes à 4200 mètres à 15 secondes à 8000 mètres.

Quant aux sujets *sains éveillés* au repos et en *hypoxie*, les recherches sont plus rares (2, 32, 53, 58, 65, 112, 152, 194, 305, 325), parfois menées en parallèle avec le sommeil, mais font également état d'oscillations de la ventilation. Celles-ci sont d'abord bien plus rares qu'à l'état de sommeil (32, 164). Leur période, peu étudiée, diffère peu de celle du sommeil : 18 secondes, pour une saturation en O_2 équivalente à 79% (152).

Le facteur principal favorisant leur genèse est ainsi une augmentation de la sensibilité des chémorécepteurs périphériques et centraux au cours d'une exposition à l'hypoxie, tant à l'éveil qu'en sommeil. Leur réponse à une variation de PaO_2 ou de PaCO_2 étant plus rapide, les corps carotidiens sont considérés comme les principaux responsables de la genèse des oscillations du volume courant, induisant celles de la ventilation (152). Au niveau cardiovasculaire, la réduction de la fraction d'oxygène (FIO_2), en condition aiguë, entraîne une hausse du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique (VES) et de la fréquence cardiaque (111, 278).

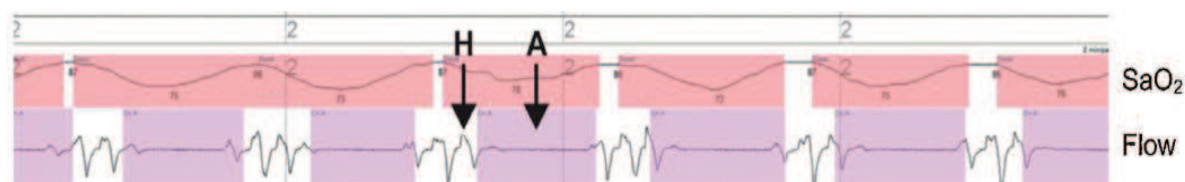


Fig. 31. Polysomnographie (2 minutes, $\dot{V}_E$ et SaO_2) d'un sujet normal au cours du sommeil à 5050 m d'altitude, montrant les phases d'hyperventilations (H) et d'apnées (A), et les oscillations de la SaO_2 . D'après (9)

5.3.2. Insuffisance cardiaque (IC) : apnée centrale

L'insuffisance cardiaque (IC) est l'un des plus graves problèmes de santé publique dans les pays occidentaux (206). L'activation sympathico-humoral en est une des caractéristiques principales et contribue largement à la progression et à la morbidité de cette pathologie (95). La contribution des chémoréflexes dans cette activation du sympathique chez les patients IC est actuellement l'objet de multiples études (62, 63). Les patients IC, notamment sévère, montrent une activité exagérée du chémoréflexe périphérique, comme le montre l'augmentation de la réponse ventilatoire à l'hypoxie (fig. 32), confirmé dans des modèles animaux (fig. 33) (281)

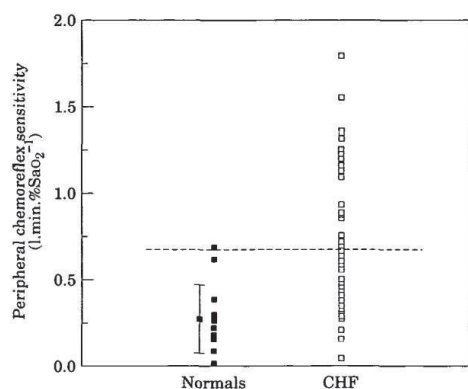


Fig. 32 : sensibilité périphérique à l'hypoxie chez des sujets sains et des patients IC. D'après (62)

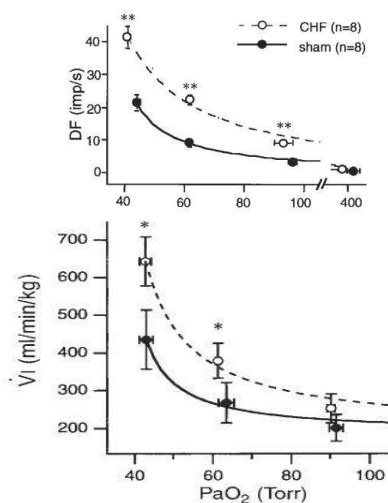


Fig. 33 : différence de décharge des CC (haut) et de réponses ventilatoires (bas) à l'hypoxie chez le lapin, en fonction de la PaO_2 , entre animaux sains (●) et IC (○). D'après (281, 282)

Sans entrer dans les détails des mécanismes cellulaires impliqués dans l'hypersensibilité périphérique à l' O_2 chez ces patients, celle-ci est en partie due d'une part, à une activation des voies Angiotensin II et NADPH-superoxyde, augmentant la sensibilité des canaux K^+ des cellules de type I (182, 256, 300), et, d'autre part, à une inhibition de la voie NOS / NO, amplifiant leur décharge basale, dans les corps carotidiens (262).

Les oscillations de la ventilation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont été amplement étudiées en milieu hospitalier, dans un cadre médical (fig. 34). Elles peuvent effectivement servir de marqueurs de pronostic et permettent d'effectuer des prédictions de survie sur plusieurs mois ou années selon la réponse ventilatoire du patient à l'exercice (241). Néanmoins, celles-ci concernent peu les conditions en altitude ou en hypoxie. Les outils développés (polysomnographie) ont cependant permis d'analyser plus précisément les phénomènes d'instabilité de la ventilation, et offrent un point de comparaison possible avec les sujets sains.

À l'état de *sommeil*, les apnées centrales sont courantes et touchent environ 2/3 des patients IC (204, 235).

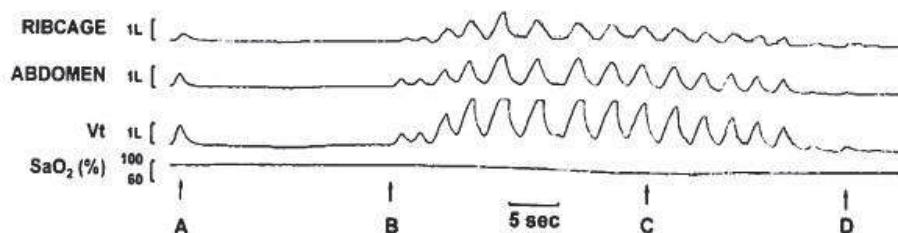


Fig. 34 : polysomnographie d'un patient IC (mouvements de la cage thoracique, de l'abdomen, volume courant et saturation en O_2). D'après (129)

La conjugaison de facteurs divers favorise leur survenue et leur maintien :

- Une ventilation au repos (et à l'exercice) plus élevée chez les patients IC entraîne une hypocapnie systémique rapprochant la PaCO_2 du seuil apnéique (348) ;

- La baisse du débit cardiaque, concomitante à la ventilation périodique, provoque une hypoxémie systémique, qui va augmenter la sensibilité des corps carotidiens (88) ;

- Une réduction du DSC chez des patients IC, à l'opposé des sujets sains, va considérablement réduire la stabilité ventilatoire, en conjonction avec d'autres phénomènes potentiels (effondrement des voies aériennes supérieures, hypersensibilité des chémorécepteurs, hypoxie intermittente chronique, délai de convection sanguine) (354).

- Cette hypersensibilité des chémorécepteurs périphériques, ajoutée à celle des chémorécepteurs centraux (61), entraîne mécaniquement une augmentation du 'loop gain' qui favorisera le maintien de l'instabilité du contrôle ventilatoire, même lors de l'exercice (84, 235) ; Les CC pourraient constituer ainsi la première ligne de défense, détectant l'hypoxie systémique consécutive aux apnées du sommeil (64). Les patients montrent une réponse ventilatoire à l'hypoxie augmentée (208), attribuée à une hypersensibilité des chémorécepteurs périphériques (fig. 35) (154). Ce dysfonctionnement est confirmé par la disparition de l'hypertension associée chez les patients ayant subi une ablation des CC (276), et, à l'opposé, par son apparition chez l'animal sain soumis à une hypoxie chronique intermittente (HCI), prévenue par la section bilatérale du nerf sinusal carotidien (fig. 36) (175). La réponse inchangée des corps carotidiens au CO_2 confirme ici que les apnées du sommeil affectent seulement leur sensibilité à l' O_2 .

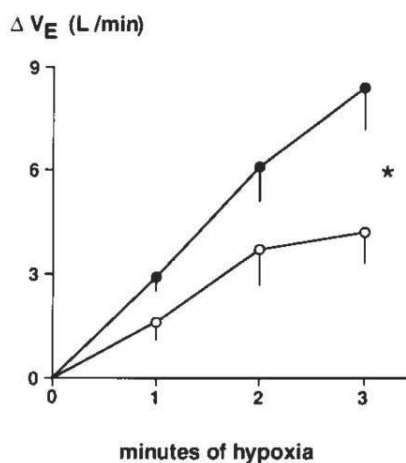


Fig 35 : différence de réponse ventilatoire à l'hypoxie au cours du temps, entre sujets contrôle (○) et apnées obstructives du sommeil (●). D'après (208)

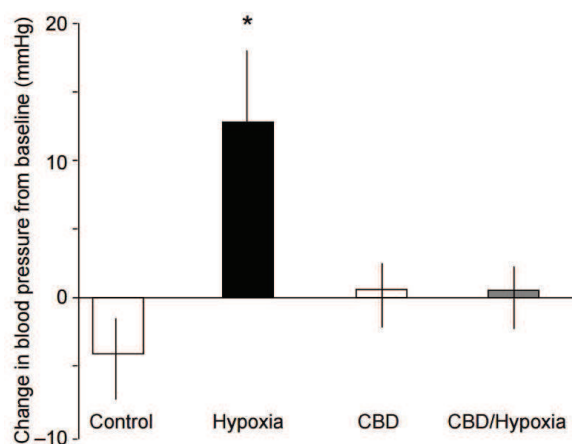


Fig 36 : pression artérielle mesurée après une exposition de 30 jours à une exposition hypoxique intermittente chez des rats sains et chez des rats chémodénervés (CBD). D'après (175)

Cette hypersensibilité chez les patients induit également un remodelage des chémoefférences vers la commande centrale, appelé 'long-term facilitation' (LTF) : une activité basale augmentée chez les patients perdue même après un retour en normoxie (fig.37) (230).

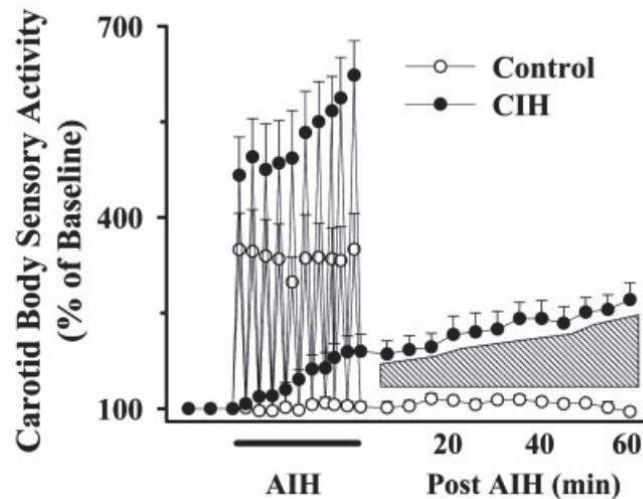


Fig. 37 : activité des CC pendant et après une hypoxie intermittente aiguë (AIH) chez des rats sains (○) et des rats exposés à une hypoxie chronique intermittente (●). D'après (230)

À titre de comparaison avec des conditions hypoxiques chez des sujets normaux, la période de ces oscillations est plus longue, de 38 secondes à plus d'une minute (235, 257) et la désaturation en O₂ moins prononcée, autour de 90% (186).

À l'éveil, la période reste du même ordre qu'en sommeil : de 35 sec. à 1 minute (7, 33, 235, 239). À l'exercice (à faible charge), les oscillations peuvent rester présentes, à une fréquence similaire du repos, mais il semblerait que la cause de leur genèse soit moins le délai allongé de la convection sanguine que la conjugaison de l'abaissement de la PaCO₂ et du volume courant (7). Leur présence persistante à l'exercice constitue par ailleurs un pronostic aggravant de morbidité et de mortalité chez le patient IC (222).

5.3.3. Apnées obstructives et mixtes

Les syndromes d'apnées obstructives du sommeil « purs » (SAOS) ont une prévalence plus importante chez une population mâle, obèse, âgée et présentant par ailleurs des anomalies structurales crâniofaciales (rétrognathie) (87). Elles sont associées à des épisodes d'hypoxie chronique intermittente (HCI), pouvant provoquer chez les patients sévèrement atteints un index d'apnées supérieur à 60 apnées / heure, une baisse de la saturation en O₂ sous les 50% et une

hypercapnie intermittente chronique (218, 237, 264). L'hypoxie chronique intermittente entraîne une hausse de la morbidité via le développement de l'hypertension, une élévation de l'activité sympathique et un risque accru d'AVC / infarctus du myocarde (218).

À l'opposé de l'apnée centrale qui repose sur une dérégulation chimique du contrôle de la ventilation, les apnées obstructives du sommeil sont dues à une obstruction des voies aériennes supérieures consécutive à un collapsus du pharynx (327). À l'éveil, ou en sommeil REM, le tonus de ces muscles est habituellement augmenté pendant l'éveil afin de maintenir les voies aériennes ouvertes, notamment au moment de l'inspiration : la commande respiratoire centrale active le nerf hypoglosse (avant le nerf phrénique) innervant les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures (pharynx), permettant un ajustement de leur calibre juste avant l'inspiration (132). Durant le sommeil profond (NREM), ce tonus est fortement diminué augmentant ainsi la compliance et le risque d'effondrement des voies aériennes supérieures, encore augmenté par l'hypoxie (316) et une hypersensibilité au CO₂ (86). Le pharynx s'effondre alors, obstruant partiellement ou complètement l'arrivée d'air, bien que les muscles de l'abdomen et de la cage thoracique soient actifs (fig. 38), contrairement à ce qui est observé lors d'apnées centrales.

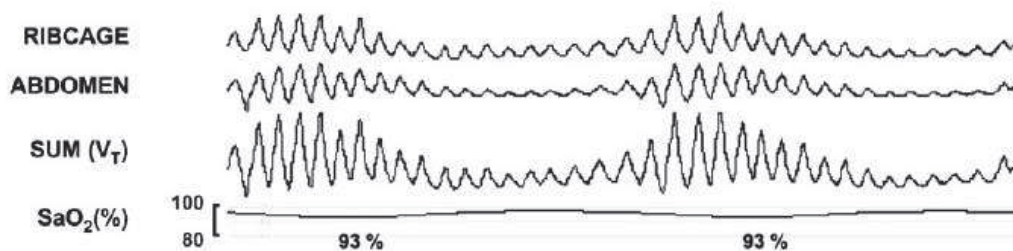


Fig. 38 : polysomnographie d'un patient SAOS (mouvements de la cage thoracique, de l'abdomen, volume courant et saturation en O₂). D'après (358)

Si 80% des patients SAOS modéré à sévère montrent un risque accru de collapsus des voies aériennes supérieures, 30 à 50% montre une instabilité ventilatoire centrale (hausse de la sensibilité au CO₂) et un 'loop gain' plus élevé. D'un phénomène au départ uniquement d'origine mécanique, la pathologie évolue vers un modèle mixte dans lequel le contrôle d'origine chimique aura une contribution plus importante, favorisé par l'hypoxémie intermittente chronique (328).

5.3.4. Les traitements de l'instabilité ventilatoire

Sans revenir sur l'origine le plus souvent pathologique de la ventilation périodique, divers traitements sont employés et testés afin de prévenir leur survenue ou comme moyen de traitement pur, par inhalation, assistance mécanique ou traitement pharmacologique.

5.3.4.1. Inhalation d'O₂

L'inhalation continue ou par intermittence d'O₂ a notamment prouvé son efficacité chez les sujets normaux souffrant d'apnées centrales d'altitude en réduisant significativement l'index d'apnées-hypopnées (AHI) et en augmentant la qualité du sommeil (196, 203, 330). Son effet est plus contrasté chez les patients IC, bien qu'un contenu plus élevé en O₂ artériel améliore la fonction cardiaque mais pas nécessairement accompagné du même bénéfice sur l'AHI (14, 115, 186, 279). En revanche, l'oxygénothérapie produit des effets plus positifs, quoique très variables selon les sujets, chez les patients SAOS qui ont développé une hypersensibilité périphérique à l'O₂, en réduisant ce gain à l'O₂ (fig. 39) (47, 329, 356)

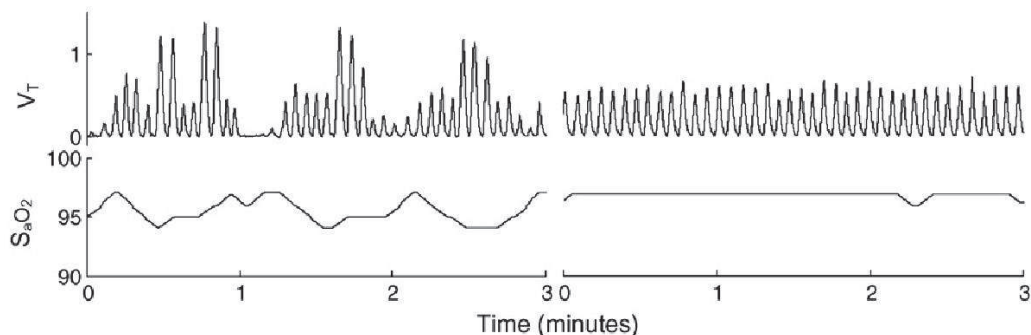


Fig. 39 : effets de l'inhalation continu d'O₂ (à droite) sur VT et SaO₂ chez un patient SAOS (à gauche). D'après (329)

5.3.4.2. Inhalation de CO₂

L'inhalation ponctuelle de CO₂ chez les patients SACS (syndrome d'apnées centrales du sommeil, IC ou idiopathique) permet de maintenir la PaCO₂ au-delà du seuil apnéique, et réduit considérablement l'AHI (14, 186, 280, 353), plus efficacement que l'inhalation d'O₂ (14), cependant sans nécessairement améliorer cependant la condition cardiaque sous-jacente (fig. 40).

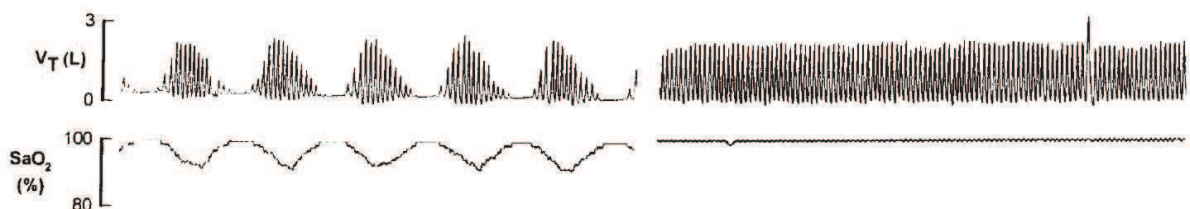


Fig. 40 : effets de l'inhalation de CO₂ (à droite) sur VT et SaO₂ chez un patient IC-SACS (à gauche). A noter, le rétablissement de la SaO₂ à des valeurs normales suite à l'élimination des apnées. D'après (186)

5.3.4.3. Assistance mécanique respiratoire : Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

La ventilation en pression positive continue (CPAP) est une méthode d'assistance respiratoire majoritairement utilisée chez les patients SAOS (121). La surpression de l'air appliquée aux voies aériennes supérieures prévient l'effondrement du pharynx dans les pathologies d'apnées obstructives pures ou mixtes et réduit ainsi très efficacement l'index d'apnées-hypopnées. La limite principale de cette technique reste l'intolérance du patient à ce type d'équipement, dont le taux de rejet peut atteindre environ 50% (323).

5.3.4.4. Traitement pharmacologique : l'acétazolamide (ACZ)

L'ACZ est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique à différents niveaux, notamment au niveau rénal et central. Il est notamment prescrit notamment en traitement du mal des montagnes, aigu (289) ou chronique (254), ou des désordres ventilatoires de haute altitude chez des sujets normaux, comme les apnées d'altitude (9, 104, 289). L'ACZ est également utilisé à titre expérimental pour traiter les apnées, aussi bien en sommeil qu'à l'éveil, chez les patients IC, SACS et SAOS (fig. 41) (16, 91, 144). Il réduit le 'loop gain' de façon significative, menant ainsi à une baisse drastique de la ventilation périodique (91).

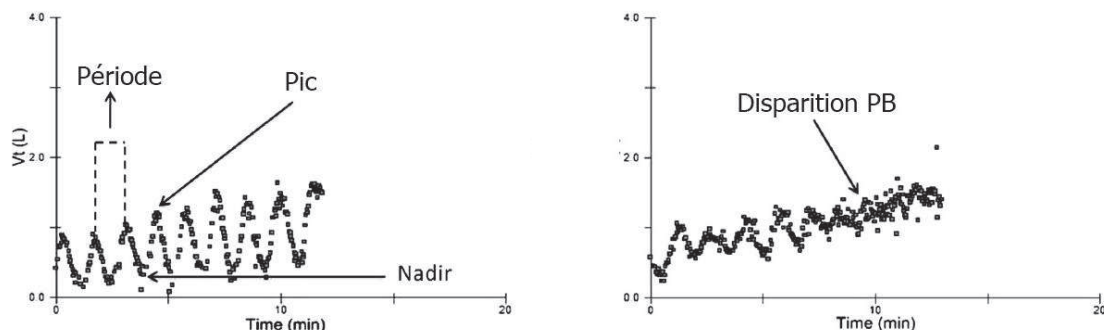


Fig. 41 : effets de l'ACZ sur la ventilation d'un patient IC (volume courant) lors d'un exercice incrémenté sur ergomètre, avant (gauche) et après (droite) traitement chronique. D'après (16)

Les mécanismes d'action de l'ACZ font encore aujourd'hui l'objet de vifs débats dans la communauté scientifique (287, 293), et aucune certitude n'est encore posée à ce sujet (292).

Il semble cependant établi que son action, complexe, inclut des mécanismes contradictoires, entre stimulation respiratoire centrale et réduction de l'activité des chémorécepteurs périphériques (286, 292). Par une stimulation des CRC, l'ACZ entraîne une augmentation du niveau de ventilation et la saturation en O₂, et réduit ainsi très significativement l'occurrence et la longueur des apnées-hypopnées, aussi bien en sommeil, au repos et à l'exercice (16, 108). Paradoxalement, l'ACZ

augmente la réponse ventilatoire au CO₂ chez les patients souffrant du mal chronique des montagnes (255), bien que son effet sur le ‘controller gain’ et le ‘plant gain’ soit encore débattu (47, 91) (voir chapitre ‘loop gain’). Par ailleurs, l’ACZ semble réduire l’activité des chémorécepteurs périphériques, impliqués dans la genèse des oscillations ventilatoires (fig. 42) (36, 286, 292).

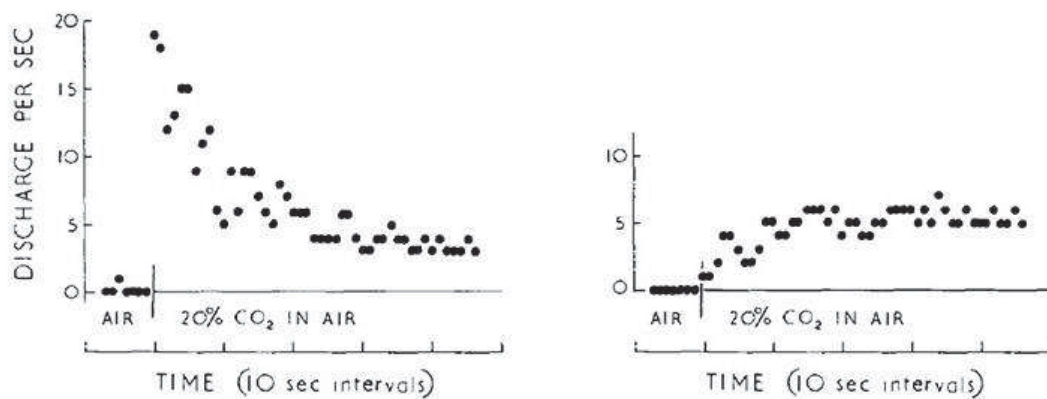


Fig. 42 : effet de l’ACZ sur la décharge des chémorécepteurs périphériques en réponse à un stimulus hypercapnique (à droite), vs placebo (à gauche). D’après (36)

5.4.Exercice, hypoxie et stabilité du contrôle respiratoire : le point sur nos connaissances

Diverses associations exercice – hypoxie, en termes d’intensité d’exercice, de niveau d’hypoxie, de temps d’exposition à l’altitude, ont été testées et sont utilisées pour améliorer les capacités de transport de l’O₂, notamment par une augmentation de l’érythropoïèse, chez les sédentaires et notamment les athlètes d’endurance (44, 45, 201, 205, 233, 234, 251, 261), chez qui la désaturation en hypoxie à l’exercice modéré est plus prononcé (349).

Au commencement de ce travail, les principales études exhaustives sur l’instabilité de la ventilation portaient soit sur des sujets sains en altitude, durant le sommeil principalement, soit sur patients IC ou SAS. Aucune étude ne s’est penchée sur les effets de la combinaison des deux stress, sinon de simples relevés sans analyse qualitative du phénomène, ni des paramètres influant la stabilité ventilatoire. Garde *et al.* ont en premier noté, en 2012, l’existence, chez certains sujets, d’oscillations de la ventilation au cours d’une ascension en haute altitude (fig. 43a et 43b) (119), confirmée récemment dans une étude récente portant également sur la cohérence entre les signaux de ventilation et de fréquence cardiaque (120).

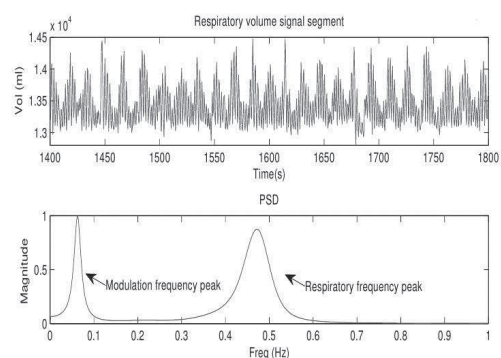


Fig. 43a : tracé de volume pulmonaire instantané (haut) et son analyse spectrale (bas) d'un sujet à l'exercice en haute altitude, montrant des oscillations attendues à la fréquence ventilatoire (~ 0.48 Hz), et une onde modulatrice d'une fréquence plus faible (~ 0.7 Hz). D'après (119)

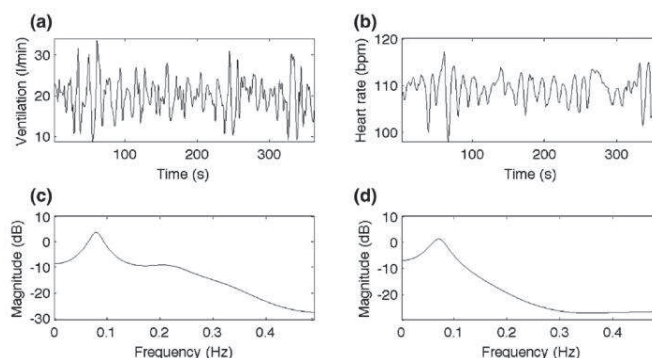


Fig 43b : tracé de ventilation (a) et de fréquence cardiaque (b) d'un sujet à l'exercice en hypoxie, et leurs analyses spectrales respectives (c et d) révélant une fréquence similaire d'oscillations des 2 signaux. D'après (120)

Entre-temps, Latschang *et al.*, dans une étude centrée sur la tolérance à l'exercice en haute altitude, avait également montré à titre d'illustration, en aparté, l'exemple d'un sujet dont la ventilation oscillait fortement au décours d'un exercice incrémental à 5500 m d'altitude (171), et avait de leur côté relevé une période oscillatoire d'environ 13 secondes.

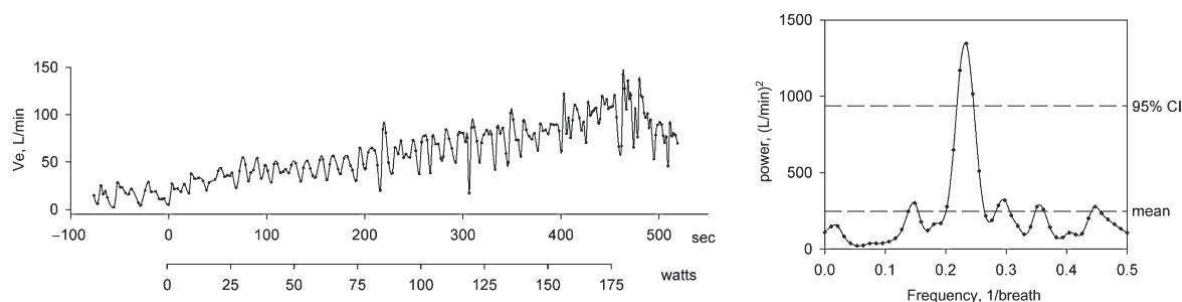


Fig. 44 : exemple de ventilation d'un sujet au cours d'un exercice incrémental en haute altitude (à gauche), et l'analyse spectrale correspondante (à droite, oscillation principale d'une période d'environ 13 secondes). D'après (171)

6. Hypothèse de travail, problématique : déstabilisation du contrôle de la ventilation sous un stress multiple, physiologique (exercice), environnemental (hypoxie, hyperoxie, hypercapnie) et pharmacologique

Après des recherches exhaustives sur la stabilité du contrôle de la ventilation, la communauté scientifique et médicale était parvenue, autour des années 2000, malgré encore quelques zones d'ombre, à un certain consensus sur les conditions de survenue d'une instabilité respiratoire chez les sujets sains et chez les patients IC et SAS. Celles-ci impliquaient notamment une augmentation de la chémosensibilité à l'O₂ et au CO₂, et/ou un allongement du délai de convection sanguine des poumons vers les chémorécepteurs périphériques et centraux.

Une simple observation, sommaire et fortuite, de signaux cardiorespiratoires de sujets normaux lors de tests standard d'effort en hypoxie, appuyée par des observations aussi fortuites chez quelques sujets, ouvre des perspectives nouvelles sur nos connaissances quant au contrôle respiratoire d'un système placé sous cette double contrainte. Cela suppose ainsi, de fait, d'émettre des hypothèses sur les contributions respectives et interactives, des deux principaux capteurs de gaz sanguins artériels dans le contrôle de la ventilation, à savoir les chémorécepteurs périphériques et centraux.

De cette première constatation s'est dessiné un projet de recherche permettant, dans un premier temps, de confirmer qualitativement cette instabilité, puis d'étudier d'éventuelles corrélations avec les paramètres cardiorespiratoires usuels, avant, dans une dernière phase, d'étudier l'effet de la modification de paramètres exogènes (physiologiques, environnementaux et pharmacologiques) sur cette instabilité. Enfin, pour parfaire notre connaissance, un modèle mathématique sera construit, à partir des équations connues régissant les échanges gazeux, reprenant les principales données et conclusions tirées des protocoles précédents.

Le plan détaillé du projet sera ainsi le suivant :

- 1) Etude 1 : analyse rétrospective de signaux de ventilation issus de tests standard d'effort en hypoxie, réalisé en routine à l'hôpital Avicenne : confirmer l'existence des oscillations de la ventilation, caractériser leur puissance et leur période ;
- 2) Etude 2 « Puissance » : effets de l'intensité d'exercice sur les oscillations de la ventilation, de 20 à 40% de la puissance maximale aérobie ($P\text{-}\dot{V}O_{2\text{max}}$), en normoxie et en hypoxie (altitude simulée de 4000m, $FIO_2 = 0.128$) ;

- 3) Etude 3 « Dosage » : effets du niveau d'hypoxie sur les oscillations de la ventilation, du niveau de la mer jusqu'à une altitude simulée de 4000m, à 30% de la $P\text{-}\dot{V}O_{2\max}$;
- 4) Etude 4 « ACZ » : effets d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide (ACZ) sur les oscillations de la ventilation, à l'exercice et en hypoxie ;
- 5) Etude 5 « Hyperoxie » : effet de l'hyperoxie (100% O_2) sur les oscillations de la ventilation, à l'exercice ;
- 6) Etude 6 « Hypercapnie hyperoxique » : effet d'un mélange gazeux 93% O_2 – 7% CO_2 sur les oscillations de la ventilation ;
- 7) Etude 7 : Modélisation mathématique du contrôle de la ventilation à l'exercice et en hypoxie ; effets des contributions indépendantes périphériques et centrales, interaction du périphérique – central.

Les études 1, 2 et 3 sont rassemblées dans le 1^{er} article publié dans *Journal of Applied Physiology*.

Les études 4, 5 et 6 ont été publiées dans *Physiological Reports*.

L'article sur le modèle mathématique (7) est en cours de révision dans *Respiratory Physiology & Neurobiology*.

7. Sujets et méthodes

Le déroulement des études, l'acquisition des données et leurs analyses se sont effectués de manière similaire pour tous les protocoles, avec le même matériel et les mêmes logiciels. Cette standardisation permet de comparer les analyses entre elles. Nous expliciterons les méthodes en 3 parties.

7.1. Sujets d'étude

Les sujets recrutés ont été des sujets sains, âgés de 20 à 40 ans, exempts de toute affection cardio-respiratoire et ne présentant pas – a priori- d'apnées du sommeil. Le détail des caractéristiques des sujets sera présenté dans chaque article.

7.2. Exposition à l'hypoxie, à l'hyperoxie et à l'hypercapnie

L'hypoxie utilisée lors des études 1, 2, 3 et 4 est de type normobare par inhalation via un embout buccal d'un mélange gazeux appauvri en O₂ par ajout de N₂ grâce au système Altitrainer® permettant d'obtenir des FIO₂ de 17%, 14,3%, 11,5% et 12,7%, reproduisant des pressions partielles d'O₂ respectivement similaires à celles d'altitudes de 2000m, 3000m, 4000m et 4800m. Pour mémoire, le niveau d'altitude simulée utilisé en routine à l'hôpital pour évaluer la susceptibilité à la pathologie d'altitude est de 4800m. Aucun événement indésirable n'a été constaté après plus de 5000 tests réalisés en 20 ans (50).

Ainsi, l'étude 1 s'appuie sur des tests standard d'effort en hypoxie, dont la FIO₂ simule une altitude de 4800m. L'étude 2 expose les sujets à une altitude unique de 4000m alors que l'étude 3 la fait varier de 2000 à 4000m. L'étude 4 cantonne le niveau d'hypoxie à 3000m.

Dans l'étude 5, l'hyperoxie sera réalisée en faisant respirer au sujet de l'O₂ pur (FIO₂ de 100%). Dans l'étude 6, l'association hyperoxie / hypercapnie sera obtenue en faisant respirer au sujet un mélange contenant 93% d'O₂ et 7% de CO₂ (Mélange Crystal, Air Liquide Santé). Le gaz inhalé dans ces deux dernières études est préalablement humidifié pour éviter une sécheresse des voies aériennes et est stocké dans un ballon-tampon de 40 litres, pour résoudre l'inadéquation entre débit de sortie de bouteille et débit ventilatoire, et attendu que la ventilation à l'exercice atteint des seuils au-delà de 70 L.min⁻¹, supérieurs au débit maximal de la bouteille.

Comme dans l'étude 6, le test de tolérance au CO₂ s'effectue à partir d'un mélange contenant 93% d'O₂ et 7% de CO₂, contenu dans un ballon de 10 litres.

7.3. Tests réalisés

7.3.1.Exercices

Les tests sont réalisés sur un ergocycle Ergoselect 200, au sein du service de Physiologie, explorations fonctionnelles et Médecine du Sport de l'hôpital Avicenne.

7.3.1.1.Etude 1 rétrospective

Ce test standard effectué en routine lors de consultations chez des sujets normaux. Il permet notamment d'évaluer la sensibilité des chémorécepteurs périphériques du sujet en altitude par la réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'exercice (HVRe) (252), et comprend 4 phases successives durant chacune 3 à 5 minutes : repos en normoxie (RN), repos en hypoxie (RH), exercice en hypoxie (EH), exercice en normoxie (EH).

HVRe est déterminée par la formule :

$$HVRe = -\frac{\dot{V}E_{EH} - \dot{V}E_{EN}}{SpO2_{EH} - SpO2_{EN}} \times \frac{1}{poids}$$

7.3.1.2. Etudes prospectives

Deux types de tests sont effectués. Lors du premier jour de participation à l'étude, le sujet réalise un exercice incrémental et maximal afin de déterminer la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) et la puissance d'exercice qui y est associée ($P-\dot{V}O_{2max}$). Il débute par 3 minutes d'échauffement à une puissance de 60 W, puis celle-ci est augmentée de 30 W par palier de 2 minutes. Le test prend fin à l'épuisement du sujet ou lorsque la $\dot{V}O_2$ atteint un plateau et n'augmente plus malgré l'augmentation de la charge de travail (sur 2 à 3 minutes). La valeur de $P-\dot{V}O_{2max}$ retenue est celle dont le sujet a complété le palier.

Au cours des sessions suivantes, le sujet réalisera 6 tests lors de l'étude 2, 4 tests lors des études 3 et 4, et 2 tests lors des études 5 et 6. Ces tests alterneront des phases de repos et d'exercice

Chaque test sera réalisé soit en normoxie, soit en hypoxie normobare simulant des altitudes de 2000m, 3000m ou 4000m (ordre randomisé), soit en hyperoxie, soit en hyperoxie hypercapnique.

Chacun d'entre eux comprendra :

- Une phase d'adaptation au matériel au repos et en normoxie (environ 1 minute),
- Une succession de phases de repos et d'exercice à intensité de 20%, 30% ou 40% de $P-\dot{V}O_{2max}$ d'une durée de 6 minutes chacune (durée totale approximative de chaque test : 15 minutes).

7.3.2. Test de tolérance au CO₂

Ce test permet de déterminer la sensibilité des chémorécepteurs centraux au CO₂, en condition hyperoxique permettant d'inhiber l'activité des corps carotidiens (72, 89). Le sujet au repos, assis, respire en circuit fermé un mélange gazeux O₂/CO₂ (93% / 7%), dans un sac dédié ('rebreathing bag'). La réponse ventilatoire au CO₂ (HCVR) forme une relation quasi-linéaire avec la PETCO₂ ; la pente de cette relation représente la sensibilité centrale au CO₂.

7.3.3. Etude 4 « ACZ » : prise d'un traitement pharmacologique

Cette étape du protocole se déroule en double aveugle (ACZ contre placebo), les réponses physiologiques des sujets sont analysées au repos et à l'exercice, en normoxie et en hypoxie après 36 heures de prise d'acétazolamide ou d'un placebo. Le protocole retenu pour les tests est le suivant :

- Veille du test : prise de 1 comprimé de placebo ou d'ACZ 250mg le matin et le midi
- Jour du test : prise d'un comprimé de placebo ou d'ACZ 250mg le matin et à midi suivie de 2 tests en normoxie/hypoxie (ordre randomisé), chacun séparé de 30 minutes, et d'un test de réponse ventilatoire au CO₂.

Cinq à quinze jours séparent ces tests des tests suivants, reprenant le même déroulement.

7.3.1. Synthèse des études rétrospectives et prospectives

Les différentes études effectuées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Etude	Stress appliqué		
	Physiologique (% P- $\dot{V}O_{2max}$)	Environnemental	Pharmacologique
1 : 'Rétrospective'	Repos / ~30%	0 / 4800 m	
2 : 'Puissance'	Repos / 20% / 30% / 40%	0 / 4800 m	
3 : 'Dosage'	Repos / 30%	0 / 2000 / 3000 / 4000 m	
4 : 'ACZ'	Repos / 30%	0 / 3000 m	Placebo / ACZ
5 : 'Hyperoxie'	Repos / 30%	0 m / 100% O ₂	
6 : 'Hypercapnie'	Repos / 30%	0 m / 93% O ₂ - 7% CO ₂	

7.4.Mesures

Seront mesurés et enregistrés en continu, de façon non-invasive :

- La fréquence cardiaque (FC) et le suivi électrocardiographique par Module ECG General Electric® et logiciel Cardiosoft®.
- Les intervalles RR permettant l'évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque (ceinture Suunto Memory Belt® et logiciels d'analyse Kubios® et script Matlab®).
- Le débit cardiaque ($\dot{Q}_c$) par bioimpédancemétrie transthoracique (système Physioflow®). Cette méthode ne nécessite que la pose de 6 électrodes sur le cou et le thorax du sujet.
- Les paramètres ventilatoires cycle-à-cycle par analyse des échanges gazeux (chaîne d'acquisition Sormedics Vmax® avec embout buccal) :
 - ventilation minute : $\dot{V}_E$
 - volume courant : V_T
 - temps inspiratoire du cycle respiratoire : T_i
 - temps total du cycle respiratoire : T_{tot}
 - fréquence respiratoire : FR
 - pression télé-expiratoire en CO_2 : $PETCO_2$
- La saturation en oxygène (SpO_2) par oxymètre de pouls Nellcor N-595® placé sur l'oreille gauche du sujet préalablement vasodilatée par une pommade chauffante vasodilatatrice.

Pour des analyses fréquentielles complémentaires, un module d'acquisition PCI-DAS1602-16 (Measurement Computing®) a également été utilisé pour enregistrer certains paramètres cardiorespiratoires ($\dot{V}_E$, SpO_2 , $\dot{Q}_c$), avec une fréquence d'échantillonnage allant de 1 Hz à 1000 Hz.

7.5.Analyse des données

Les nombreuses données récoltées ont servi de support à des analyses de 2 types :

- Analyses statistiques classiques pour comparer les niveaux de valeurs des paramètres cardiorespiratoires entre les différentes conditions : repos/exercice, normoxie/hypoxie/hyperoxie/hypercapnie, placebo/ACZ.
- Analyse spectrale des signaux de ventilation, de saturation en O_2 et de $PETCO_2$.

7.5.1.Calcul d'effectifs

Compte-tenu de l'écart de moyenne attendu dans la période au pic du spectre (estimé à 3 secondes), de l'écart-type attendu (estimé à 2,4 secondes), du seuil de signification à 0,05% et de la puissance attendue à 80%, le nombre de sujets à inclure dans chacune des étapes est au minimum de 7.

En ce qui concerne la puissance de l'analyse spectrale au pic, l'écart-type attendu est élevé et suit une distribution non normale. Après transformation logarithmique des données brutes, et en retenant un écart de moyenne et un écart-type attendus à 0,3, le nombre de sujets à inclure est au minimum de 10.

7.5.2.Analyses statistiques

Pour comparer les valeurs des paramètres cardiorespiratoires entre les différentes conditions évoquées ci-dessus, nous procédons à une analyse de variance (ANOVA) à un facteur pour chacune des études en testant le facteur étudié : intensité de l'exercice (étude 2), altitude (étude 3), ACZ (étude 4), hyperoxie (étude 5), hypercapnie (étude 6). En cas de résultat significatif, et si nécessaire, un test-t de Student post-hoc est utilisé pour comparer les conditions deux à deux.

Pour des analyses plus profondes, des analyses de régressions univariées ou multivariées sont également effectuées pour mettre à jour des corrélations entre une variable étudiée et différents paramètres cardiorespiratoires. L'ensemble de ces calculs sont exécutés sous Stata®, Microsoft Excel® ou Matlab®.

7.5.3.Analyse spectrale : Transformée de Fourier Rapide (FFT)

Pour quantifier les oscillations de la ventilation dans chacune des phases stables de repos et d'exercice, une plage de données de 128 secondes sera sélectionnée puis soumise à une Transformée de Fourier Rapide sous Matlab®, à partir d'un script dédié, écrit spécifiquement, et calculant les moyennes de tous les paramètres cardiorespiratoires sur l'intervalle choisi.

La FFT nous renseignera sur deux éléments essentiels :

- La période (en secondes), ou la fréquence (en Hertz) du phénomène ;
- Son amplitude, appelée également magnitude ou puissance au pic (peak power). Elle est représentée par l'aire sous le pic, sur un intervalle ± 0.2 Hz, et s'exprime, pour les oscillations de la ventilation, en $L^2 \cdot \text{min}^{-2}$.

8. Article I : études rétrospective (tests hypoxie standard) et prospective (à différents niveaux d'intensité d'exercice et d'hypoxie)

L'article I paru dans *Journal of Applied Physiology* rassemble les études 1, 2 et 3. Il se focalise uniquement sur l'instabilité ventilatoire sous les stress exercice et hypoxie (134).

A la suite d'une analyse rétrospective de 82 tests d'effort standard en hypoxie, nous avons successivement étudié l'influence de l'intensité de l'exercice sur l'instabilité ventilatoire en normoxie et en hypoxie (à 20, 30 et 40% de $P\text{-}\dot{V}O_{2\text{max}}$, altitude 4800m), puis celle du niveau d'hypoxie au repos et à l'exercice (à 2000, 3000 et 4000m d'altitude, intensité 30% $P\text{-}\dot{V}O_{2\text{max}}$).

Les résultats principaux sont les suivants :

- L'existence d'une instabilité ventilatoire à l'exercice en hypoxie est confirmée ;
- La période du phénomène se situe entre 11 et 12 secondes à l'exercice ;
- La période est plus courte à l'exercice (vs repos, $p<0.001$) et en hypoxie (vs normoxie, $p<0.001$) ;
- Les sujets montrant une plus grande HVRe ('bons' répondeurs à l'hypoxie) montrent des oscillations de la ventilation plus importantes (vs 'faibles répondeurs', $p<0.001$) ;
- L'amplitude des oscillations est positivement corrélée au niveau de ventilation et de débit cardiaque ($p<0.001$) alors que leur période en est négativement corrélée ($p<0.001$) ;
- L'amplitude des oscillations est également positivement corrélée à la sensibilité au CO_2 (HCVR) en hypoxie.
- Une relation très étroite lie la période des oscillations à T_{tot} ($p<0.001$) ;
- Des oscillations de même période sont observées sur les signaux de SpO_2 et de PETCO_2 .

Periodic breathing in healthy humans at exercise in hypoxia*

Eric Hermand,¹ Aurélien Pichon,¹ François J. Lhuissier,^{1,2} and Jean-Paul Richalet^{1,2}

¹Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire Hypoxie et poumon, Bobigny, France; and ²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Service de Physiologie, explorations fonctionnelles et médecine du sport, Bobigny, France

Submitted 15 September 2014; accepted in final form 10 November 2014

Hermand E, Pichon A, Lhuissier FJ, Richalet JP. Periodic breathing in healthy humans at exercise in hypoxia. *J Appl Physiol* 118: 115–123, 2015. First published November 13, 2014; doi:10.1152/jappphysiol.00832.2014.—Periodic breathing is frequent in heart failure or ventilatory disorders during sleep, and common during sleep at high altitude, but has been rarely studied in wakefulness and during exercise. A retrospective analysis of ventilation from hypoxia exercise tests was realized in 82 healthy subjects separated into two groups with either high or low ventilatory response to hypoxia at exercise (HVRe). A fast Fourier transform spectral analysis of the breath-by-breath ventilation ($\dot{V}_E$) signal, O₂ saturation, and end-tidal PCO₂ evidenced a periodic pattern with a period of 11.1 to 12.0 s. The peak power of the $\dot{V}_E$ spectrum was higher in the high HVRe group ($P < 0.001$). A prospective study (25 subjects) was performed to evaluate the influence of cardiorespiratory factors on the amplitude and period of oscillations in various conditions of exercise (20 to 40% maximal aerobic power) and hypoxia (0 to 4,000 m altitude). The period of $\dot{V}_E$ was shorter at exercise (vs. rest, $P < 0.001$) and hypoxia (vs. normoxia, $P < 0.001$), and inversely related with cardiac output and $\dot{V}_E$ ($P < 0.001$). $\dot{V}_E$ peak power was higher at exercise ($P < 0.001$) and hypoxia ($P < 0.001$), and was positively related with cardiac output and $\dot{V}_E$ ($P < 0.001$). $\dot{V}_E$ peak power in hypoxia was positively related with the ventilatory response to CO₂ (HCVR). This novel observation suggests that healthy subjects demonstrate a spontaneous periodic breathing, not clearly observable at rest and in normoxia, but triggered by hypoxic exercise. The periodic pattern is enhanced in subjects with high HVRe and high HCVR, suggesting that oxygen and CO₂ play synergistic roles in the modulation of these oscillations.

hypoxia; control of ventilation; periodic breathing; hypoxic ventilatory response; hypercapnic ventilatory response; exercise

THE CONTROL OF VENTILATION involves three main components: the respiratory centers, which are responsible for the genesis of the respiratory rhythm; the effector system (the ventilatory muscles); and the receptors (mainly the chemoreceptors), which inform the centers of the status of the entire system. Central chemoreceptors are sensitive to the level of arterial PCO₂ with gain adjustments from peripheral chemoreceptors (5, 25), and although these interactions have been debated in humans (16), the response to hypoxia is mainly due to peripheral chemoreceptors (carotid bodies) (23, 26). All these components are involved in a closed loop system of control that in most usual circumstances produces a relatively stable level of ventilation adapted to the needs of the organism. However, in some cases, the system shows a marked degree of instability with periodic breathing or interruption of ventilation. Sleep apneas or hypopneas might be of obstructive or central origin

and are accompanied by oscillations in the level of end tidal PCO₂ (PETCO₂) and arterial O₂ saturation (2, 46). Indeed, patients with cardiac failure may show a periodic breathing or Cheyne-Stokes pattern of ventilation at rest (7, 35, 37, 41) and during exercise (13, 14). Normal subjects may also show a periodic breathing pattern during sleep at high altitude (1, 3, 24, 29, 30). The factors affecting breathing instability have been extensively discussed (11, 22). However, studies carried out in awake subjects at high altitude are very scarce (8, 10, 17, 31, 42), and only one observation of periodic breathing during exercise at high altitude in field conditions has been reported (20).

The instability of the ventilation control system in patients is related to three main factors: the low reserve of O₂ and CO₂ in the lungs and tissues, the delay of signal transmission between the lungs and the central/peripheral chemoreceptors, and a high gain of the chemoreceptor response to O₂ or CO₂ or of the central response to input signals (11, 34). A physiological or environmental stress can reveal the unstable nature of the ventilatory control system. This can be initiated by a mechanical (obstruction of airways), chemical (rapid variation of O₂ or CO₂ pressures), or central (sigh) constraint (12).

When ventilation was recorded breath-by-breath, periodic breathing was observed in healthy subjects seeking an outpatient mountain medicine consultation at Avicenne hospital in Bobigny, France. The ventilation signal showed a periodic breathing pattern, which increased when the subject started to exercise in hypoxic conditions and was subsequently maintained during normoxic exercise. During this consultation, subjects performed a hypoxia exercise test, which allowed a good prediction of their risk factors for severe high-altitude illnesses (9, 39).

Therefore, our objective was to confirm this observation of periodic breathing in healthy subjects in a retrospective study of 82 subjects who performed this hypoxia exercise test. We hypothesized that subjects with a high ventilatory response to hypoxia might show a more pronounced periodic pattern of ventilation due to a higher gain of the chemoreceptor feedback loop. Then, in a prospective study conducted in 25 subjects, we determined the influence of cardiorespiratory parameters (ventilation, cardiac output) on the observed periodic pattern at different levels of exercise intensity and hypoxic stress. We also conducted a CO₂ rebreathing test on each subject to assess the potential role of central chemoreceptors (15, 38) on the genesis of ventilation oscillations.

If the hypothesis were confirmed, periodic breathing would not be considered as a rare phenomenon observed in some patients or in normal subjects in hypoxic conditions, but as a common characteristic of the breathing pattern in humans, exacerbated in some pathological or physiological conditions. The observation of this phenomenon in high-risk patients may

* Clinical trial NCT02201875.

Address for reprint requests and other correspondence: J.-P. Richalet, Laboratoire Hypoxie et poumon, EA2363, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny Cedex, France (e-mail: richalet@univ-paris13.fr).

Table 1. Characteristics of the subjects following their hypoxic ventilatory response at exercise

	<i>n</i>	Women	Age, yr	Body Weight, kg	Height, cm	HVRe, liter·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
High HVRe	41	18	47 ± 14	71 ± 9	171 ± 7	1.26 ± 0.40
Low HVRe	41	20	49 ± 16	66 ± 13	167 ± 9	0.55 ± 0.15
<i>P</i> high vs. low		ns	ns	ns	ns	<0.001

HVRe, hypoxic ventilatory response at exercise. Mean ± SD.

help the early detection of patients susceptible to developing apneic syndromes.

SUBJECTS AND METHODS

Retrospective Study

Subjects. Among the population seeking an outpatient consultation in mountain medicine at Avicenne hospital in 2012, 82 subjects (38 women, 44 men) were retrospectively randomly selected and separated in two groups of 41 high and 41 low responders to hypoxia according to the median value of the hypoxic ventilatory response to hypoxia at exercise (HVRe > or <0.84 liter·min⁻¹·kg⁻¹) derived from the hypoxic exercise test (inspired fraction of O₂ 0.115, exercise intensity of 30% of maximal aerobic power), as previously described (9, 27, 28, 39), and defined in the *Procedure* section below. Characteristics of the two groups are shown in Table 1.

Procedure. The hypoxic exercise test consists of four successive phases of 3 to 4 min each with the following sequence: rest in normoxia (RN), rest in hypoxia (RH), exercise in hypoxia (EH), and exercise in normoxia (EN) (Fig. 2). Minute ventilation ($\dot{V}_E$, liter/min) was measured through a metabograph (Vmax Encore; SensorMedics, Yorba Linda, CA). Tidal volume (VT), total respiratory cycle time (Ttot), and inspiratory time (Ti) were derived from the ventilation signal. Pulse O₂ saturation (SpO₂, %) was measured by transcutaneous oximetry (Nellcor N-595; Nellcor, Pleasanton, CA) on a pre-warmed ear lobe. End tidal PCO₂ (PETCO₂) was measured by infrared thermopile (Vmax Encore). As previously defined, ventilatory response to hypoxia at exercise was measured as the ratio of increase in $\dot{V}_E$ over the decrease in SpO₂ between normoxic and hypoxic conditions at exercise (6, 9, 27, 28, 39) as follows: HVRe = $-(\dot{V}_{E_{EH}} - \dot{V}_{E_{EN}})/(\text{SpO}_{2_{EH}} - \text{SpO}_{2_{EN}})/\text{body wt} \times 100$ in liter·min⁻¹·kg⁻¹.

During the entire test, $\dot{V}_E$, SpO₂, and PETCO₂ were recorded breath-by-breath (Fig. 2). Data were transferred to a computer for

further variability analysis. A fast Fourier transform (FFT) was then applied to the breath-by-breath ventilation signal and extracted from the raw data (Fig. 1) in sequences of 128 points (one point per second) of a steady-state interval at the end of each phase of the test. This method allowed us to detect the presence of peaks in the frequency domain of the ventilation signal (Fig. 3). Two main parameters were derived from the FFT: the frequency in hertz (or period in seconds) of the larger peak and its power estimated as the area under the peak at ± 0.02 Hz around the peak (in liter²·min⁻², %², and mmHg², respectively, for $\dot{V}_E$, SpO₂, and PETCO₂ spectra). This method allowed us to precisely quantify the presence of oscillations in the signals that are not observable in the standard protocol routinely used in the hypoxic exercise test in which the signals are averaged every 20 s (39).

Prospective Study

To determine the main factors likely to influence ventilatory oscillations, we designed two separate protocols: one was centered on the effect of intensity of power output at exercise (group *intensity*), the second on the effect of the level of hypoxia (group *altitude*).

Subjects. For both protocols, healthy and nonsmoking male subjects volunteered and were given exhaustive information about the successive tests. All were in good physical condition, with a medium level of regular physical activities (from 2 to 10 h per wk). They showed no evidence of cardiovascular or pulmonary disease. Subject characteristics are presented in Table 2.

Procedure. All subjects were first asked to perform a standard ramp test protocol on a cycloergometer to determine their maximal aerobic power (MAP, Table 2). After a 3-min warm-up at 60 W, power output was increased by 30-W steps every 2 min until exhaustion.

GROUP INTENSITY. Six tests were randomly performed with a minimum 2-day interval. After 1 min of rest for material habituation

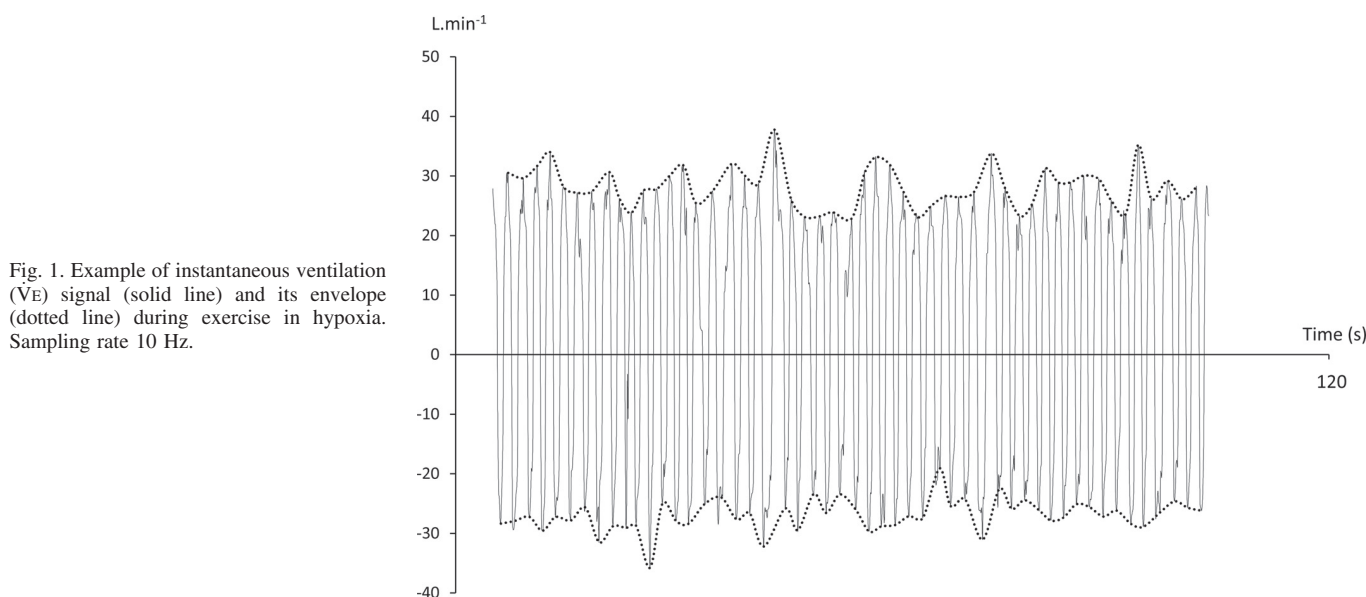


Fig. 1. Example of instantaneous ventilation ($\dot{V}_E$) signal (solid line) and its envelope (dotted line) during exercise in hypoxia. Sampling rate 10 Hz.

Table 2. Characteristics of the subjects of the intensity and altitude studies

	<i>n</i>	Age, yr	Height, cm	Weight, kg	Maximal aerobic power, watts
Intensity	12	28.6 ± 6.7	175.1 ± 7.4	75.1 ± 14.7	270.0 ± 67.0
Altitude	13	27.2 ± 6.5	173.8 ± 9.0	69.4 ± 12.4	235.8 ± 47.9

Mean ± SD.

and stabilization of cardiorespiratory parameters, subjects were first asked to keep a resting, sitting position on the ergometer for 6 min, and then to pedal for 6 min at around 65 rpm pedaling cadence at an exercise intensity of 20, 30, and 40% of MAP. The entire test was executed either in normoxia or in normobaric hypoxic condition simulating an altitude of 4,000 m.

GROUP ALTITUDE. Four tests were randomly conducted at different simulated altitudes: sea level, 2,000 m, 3,000 m, and 4,000 m, with fractions of inspired oxygen of 0.209, 0.168, 0.145, and 0.127, respectively. A 6-min rest/6-min exercise test was performed and exercise intensity was set at 30% of MAP.

The ventilatory response to CO₂ (HCVR) was determined using a modified Read's rebreathing method (38). After breathing room air through a mouthpiece device to establish a baseline, the valve was switched to a 10-liter rebreathing bag containing a mixture of 93% O₂ and 7% CO₂. After two deep breaths to speed up the gas mixing in the lungs, the subject was asked to spontaneously breathe into the bag until ventilation reached 60 liters/min. Collected data were then compiled into a $\dot{V}_E$ -PETCO₂ graph to calculate HCVR from the slope of the linear regression between $\dot{V}_E$ and PETCO₂.

The same data acquisition and analysis as in the retrospective study was performed in the prospective study. In addition, instantaneous cardiac output was measured using a transthoracic impedance technique (Physioflow; Manatec Biomedical, France) throughout the different phases.

The protocols were approved by the Ile-de-France Ethics Committee (CPP-IDF2) and written informed consent was collected from each subject.

Statistical Analysis

Results are presented as means ± SD. In the retrospective study, a two-way ANOVA was performed to evaluate the difference in period and peak power of $\dot{V}_E$, SpO₂, and PETCO₂ spectra between groups (low and high HVRe) and between conditions (rest, exercise, hypoxia, normoxia). A Bonferroni post hoc test was then used when applicable. In the prospective study, regarding the expected difference in mean period (3 s), the standard deviation (2.4 s), a level of significance at 0.05%, and a statistical power at 80%, the minimum number of subjects to be included was seven for each protocol. Because spectra peak power showed a high standard deviation and a nonnormal distribution, we performed a logarithmic transformation of raw data and calculated a minimum number of 10 subjects to include. A two-way ANOVA was then performed to evaluate the difference in period and power of the $\dot{V}_E$, SpO₂, and PETCO₂ spectra between conditions (rest and exercise, hypoxia, and normoxia). A multivariate regression was carried out to establish potential correlations between period and peak power of $\dot{V}_E$, SpO₂, and PETCO₂ spectra on one hand, and cardiorespiratory parameters on the other hand: $\dot{V}_E$, SpO₂, PETCO₂, T_{tot}, T_i, VT, heart rate, and cardiac output (Q_c).

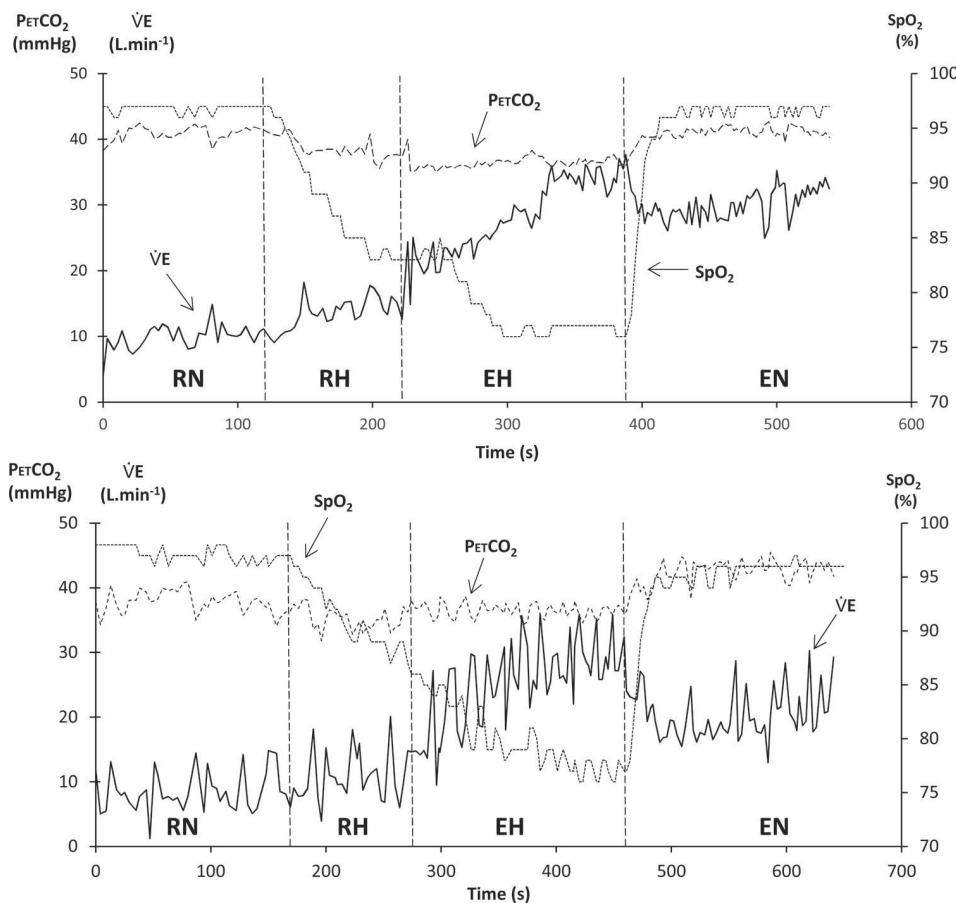


Fig. 2. Breath-by-breath output of minute ventilation ($\dot{V}_E$), pulse O₂ saturation (SpO₂), and end tidal PCO₂ (PETCO₂) during a hypoxia exercise test. *Bottom*: subject with a high ventilatory response to hypoxia at exercise (HVRe) (0.93 liter·min⁻¹·kg⁻¹). *Top*: a subject with a low HVRe (0.60 liter·min⁻¹·kg⁻¹) RN, rest in normoxia; RH, rest in hypoxia; EH, exercise in hypoxia; EN, exercise in normoxia.

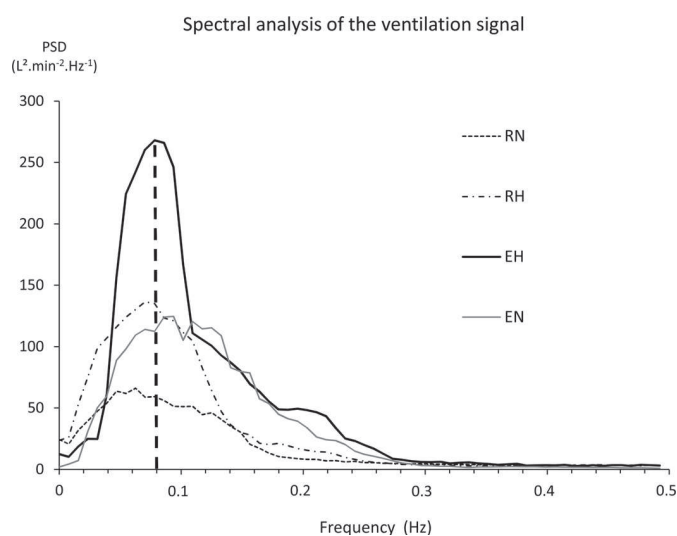


Fig. 3. Example of spectral analysis of minute ventilation by fast Fourier transform in the four phases of a hypoxia exercise test. PSD, power spectral density. Note the frequency of the main peak in hypoxic exercise conditions (EH) is around 0.08 Hz, which corresponds to a period of 12.5 s.

RESULTS

Retrospective Study

Typical recordings of a hypoxic exercise test with breath-by-breath output are shown in Fig. 2. In the subject with a high

HVRe (*bottom*), oscillations of $\dot{V}_E$, especially in the hypoxic exercise phase, are clearly shown. Note that the oscillations are also observable on the SpO_2 and $PETCO_2$ signals. Oscillations are less apparent in the subject with low HVRe (*top*).

The corresponding frequency spectrum of the ventilation signal during the four phases of the hypoxic exercise test in a given subject (high HVRe) is presented in Fig. 3 as an example. Note that a peak was observable in all phases but it was particularly sharp in exercise in hypoxia (EH). Mean values of $\dot{V}_E$ and SpO_2 signals, their period of oscillation, and power of the corresponding peak in the four phases of the test are presented in Fig. 4. $\dot{V}_E$ and SpO_2 were significantly higher in the high HVRe group during exercise in hypoxia ($P < 0.001$ and $P < 0.01$). Two-way ANOVA showed that $\dot{V}_E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ periods were lower at exercise ($P < 0.001$) and similar in both groups. $\dot{V}_E$ and SpO_2 peak powers were higher at exercise ($P < 0.001$) and higher in the high HVRe group ($P < 0.001$). Because a higher peak power in the high HVRe group could be due to a higher mean $\dot{V}_E$, we calculated the ratio $\dot{V}_E$ peak power/ $\dot{V}_E$. A two-way ANOVA still showed a significant difference of this ratio between the two groups (high and low HVRe, $P < 0.01$) and between phases ($P < 0.001$). Detailed differences are shown in Fig. 4 for $\dot{V}_E$ and SpO_2 ($PETCO_2$ not shown). For the entire population, the average period was around 12.5 s at rest and significantly decreased to 11.1 s at exercise ($P < 0.001$), without difference between the two HVRe groups. The mean period of the $\dot{V}_E$ signal (11.1 ± 1.8 s) was slightly shorter than the period for SpO_2 (12.0 ± 1.8 s,

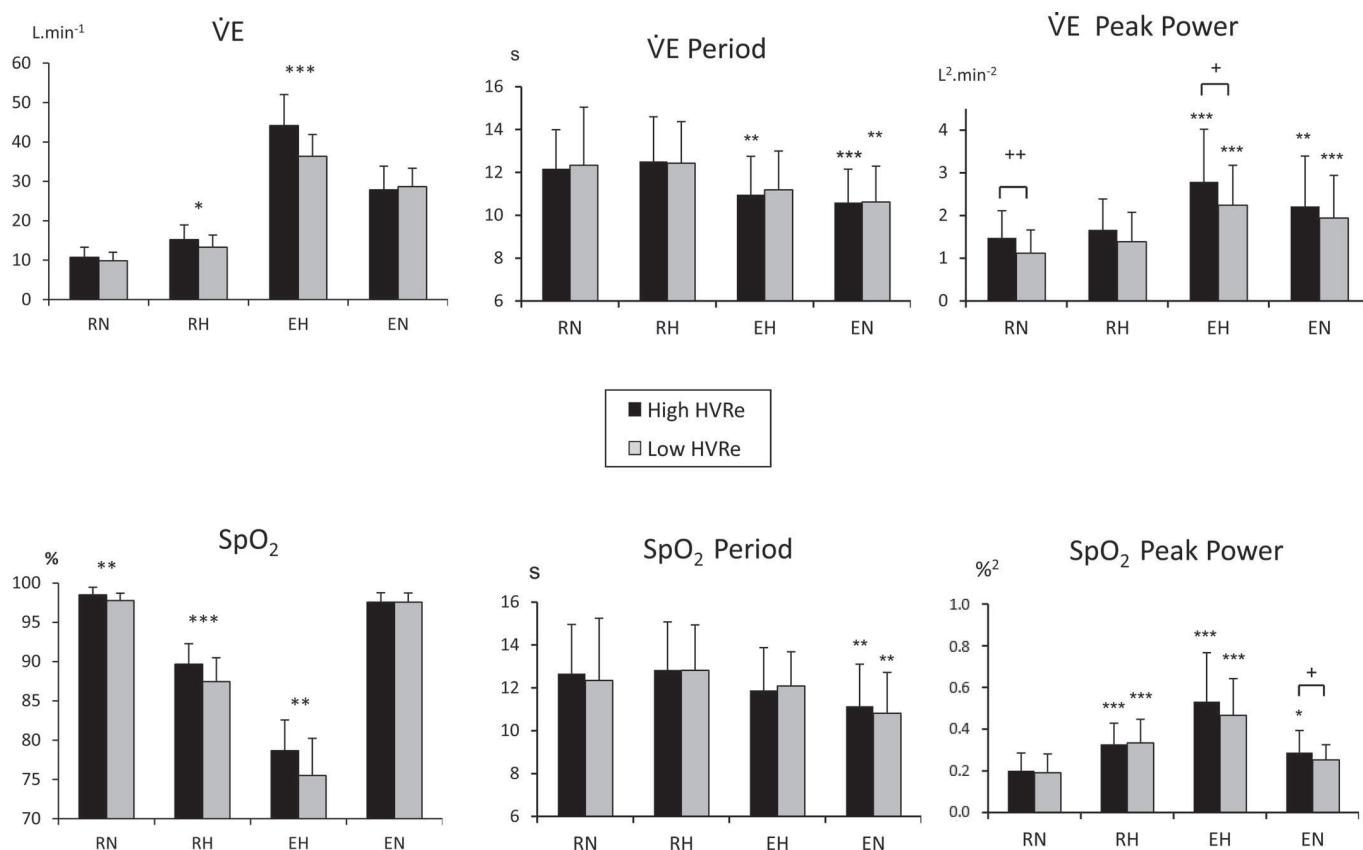


Fig. 4. $\dot{V}_E$ and SpO_2 mean values, and period and power of the main peak obtained from the spectral analysis of minute ventilation during the various phases of a hypoxia exercise test. Mean $\pm$ SD. Condition vs. RN * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. High HVRe vs. low HVRe + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$.

$P < 0.001$) and P_{ETCO_2} (11.5 ± 1.8 s, $P < 0.001$). The differences are small but highly significant (paired comparison).

Prospective Study

The same breath-by-breath recording methods were used in the prospective study. Varying altitude and exercise intensities allowed us to identify some of the factors influencing period and peak power. The following data are presented by combining the results of the *intensity* and *altitude* groups.

As expected, $\dot{V}_E$ increased with exercise and from normoxia to hypoxia, SpO_2 decreased with hypoxia and with exercise (in hypoxia), and P_{ETCO_2} decreased with hypoxia and increased with exercise (Fig. 5, left).

As in the retrospective study, a peak in $\dot{V}_E$, SpO_2 , and P_{ETCO_2} spectra was clearly noticeable, especially during exercise in the hypoxic phase. Mean values for period and peak power are presented in Fig. 5. The period of oscillations during exercise was shorter than in rest for all altitudes ($P < 0.001$), decreased with increasing exercise intensity ($P < 0.001$), and was not influenced by altitude. Peak power of $\dot{V}_E$ oscillations increased with altitude ($P < 0.001$) and from rest to exercise ($P < 0.001$), but it was not influenced by the level of exercise intensity. A similar trend was shown in the SpO_2 and P_{ETCO_2} signals, although the variations were less marked (Fig. 5).

Multivariate regressions evidenced a shorter $\dot{V}_E$ period associated with increased $\dot{V}_E$ ($P < 0.001$), increased $\dot{Q}_c$ ($P < 0.001$), and more severe hypoxia ($P < 0.01$). Moreover, a greater $\dot{V}_E$ peak power was also associated with increased $\dot{V}_E$ ($P < 0.001$), increased $\dot{Q}_c$ ($P < 0.001$), and more severe hypoxia ($P < 0.001$). Regressions for $\dot{V}_E$ period and $\dot{V}_E$ peak power for each condition (normoxia and hypoxia) are shown in Fig. 6. The $\dot{V}_E$ period was negatively related to the intensity of $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$ in hypoxic conditions. $\dot{V}_E$ peak power was positively related with $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$ both in normoxic and hypoxic conditions (Fig. 6). For a given level of $\dot{V}_E$ (or $\dot{Q}_c$), $\dot{V}_E$ peak power and period were greater in hypoxia than in normoxia ($P < 0.001$). Similar correlations were found for the P_{ETCO_2} peak power with $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$ (results not shown). No significant correlation was found for the SpO_2 signal.

Interestingly, relating $\dot{V}_E$ period with T_{tot} , we found a very significant correlation both at rest and exercise (Fig. 7). Two-factor regression analysis of $\dot{V}_E$ period as a function of T_{tot} and exercise showed a significant correlation with T_{tot} ($P < 0.001$) and with exercise ($P < 0.05$).

When pooling the individual values of oscillation periods at exercise in hypoxic conditions, the mean period of the $\dot{V}_E$ signal was 10.9 ± 1.3 s, slightly shorter than the SpO_2 period (11.6 ± 1.5 s, $P < 0.001$) and P_{ETCO_2} period (11.6 ± 1.3 s, $P < 0.001$), similarly to what was found in the retrospective study.

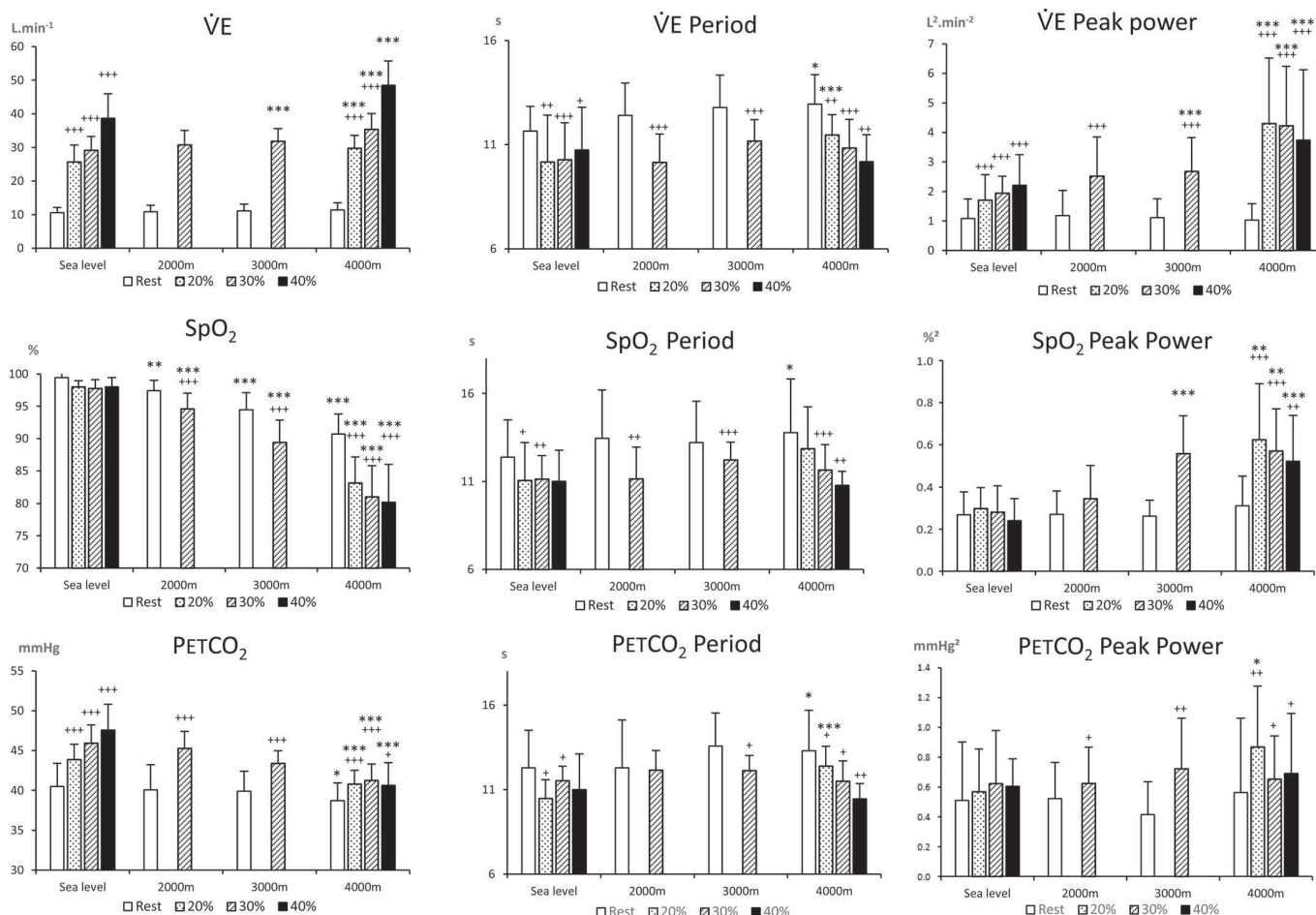


Fig. 5. Mean values of $\dot{V}_E$, SpO_2 , and P_{ETCO_2} and corresponding periods and peak powers extracted from the prospective study. Mean $\pm$ SD. Condition vs. rest $+P < 0.05$, $++P < 0.01$, $+++P < 0.001$. Condition vs. sea level $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$.

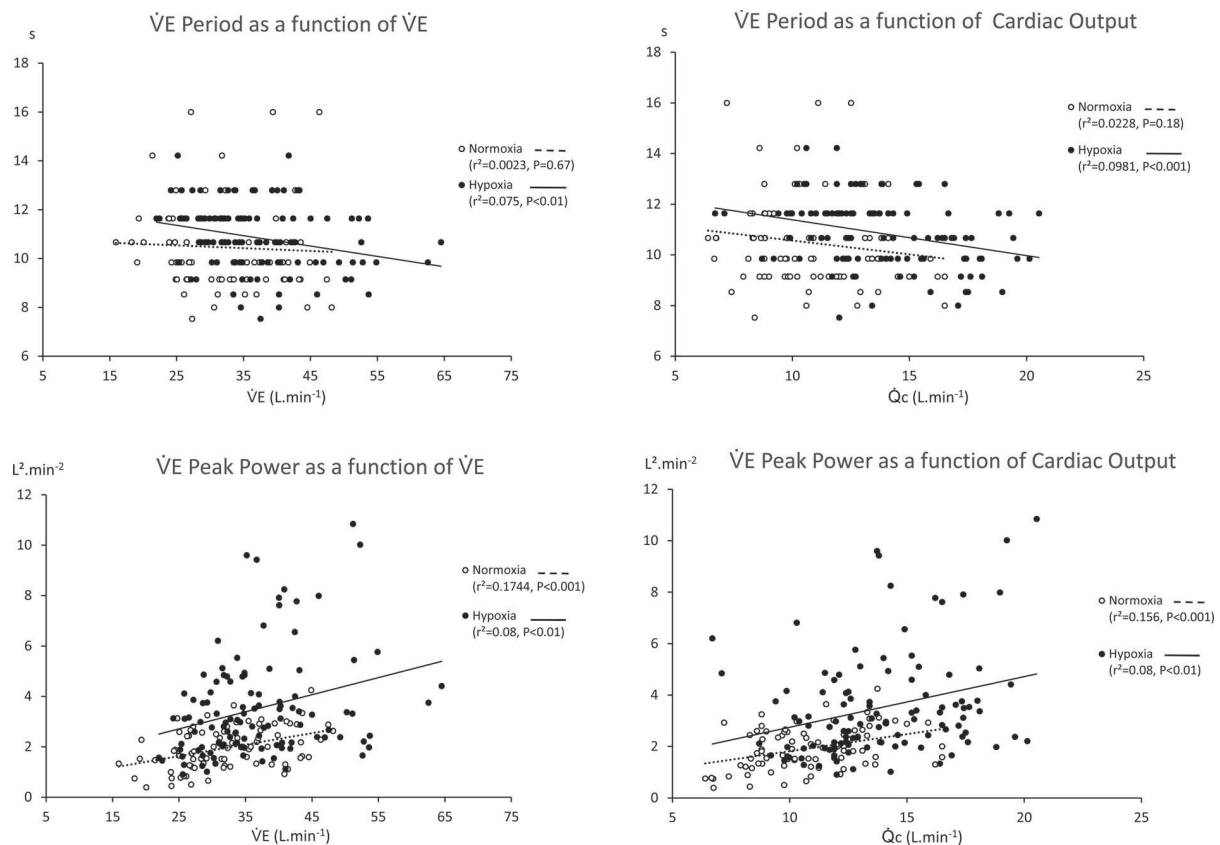


Fig. 6. Linear regressions between $\dot{V}_E$ period and peak power, and $\dot{V}_E$ (left) and cardiac output (right) during exercise in normoxic and hypoxic conditions extracted from the prospective study.

Relating $\dot{V}_E$ peak power to HCVR, we found a significant correlation in hypoxic (3,000 m) conditions but not in normoxia (Fig. 8, left). Thus the intensity of $\dot{V}_E$ oscillations is higher in subjects with a higher ventilatory response to CO_2 , but only in hypoxic conditions. A similar relationship was found for PETCO_2 peak power (Fig. 8, right) but not for SpO_2 (results not shown). No correlation was found between $\dot{V}_E$, SpO_2 , or PETCO_2 period and HCVR (results not shown).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first description of a spontaneous oscillation of ventilation in awake, normal subjects at rest and during exercise in normoxic and hypoxic conditions. We observed a period of oscillations between 8 and 16 s, meaning that spontaneous ventilation oscillates between a maximum and a minimum every three to five breaths at rest and four to seven breaths during exercise. No such observation has been made in previous studies of ventilation in hypoxic exercise conditions, probably because it requires a breath-by-breath recording of the ventilation signal and, in most cases, a spectral analysis to evidence the periodicity of the signal.

Both retrospective and prospective studies showed that the period of oscillations is shorter at exercise when cardiac output and ventilation are higher. In addition, the oscillation is more pronounced in subjects with a higher sensitivity to hypoxia of their peripheral chemoreceptors. These findings provide novel evidence that support the theory of the closed loop system of control of ventilation involving the sensitivity of the central

and peripheral chemoreceptors and the time delay of the O_2/CO_2 signals between the receptors and the respiratory control centers (19, 21, 29). The lung-to-carotid body circulation time may also affect the oscillation period (43). Exercise may shorten the delay through increased blood velocity and therefore decrease the period of oscillation. The high gain of the feedback control system in high responders to hypoxia may

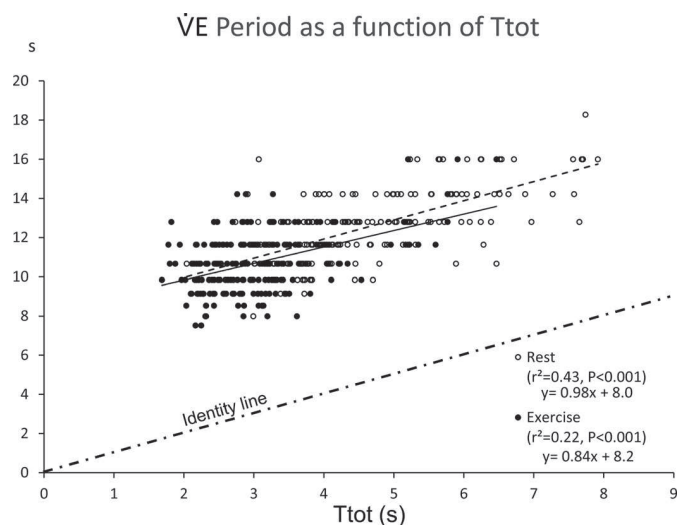


Fig. 7. Linear regressions between $\dot{V}_E$ period and total respiratory cycle time (Ttot) at rest and exercise, extracted from the prospective study.

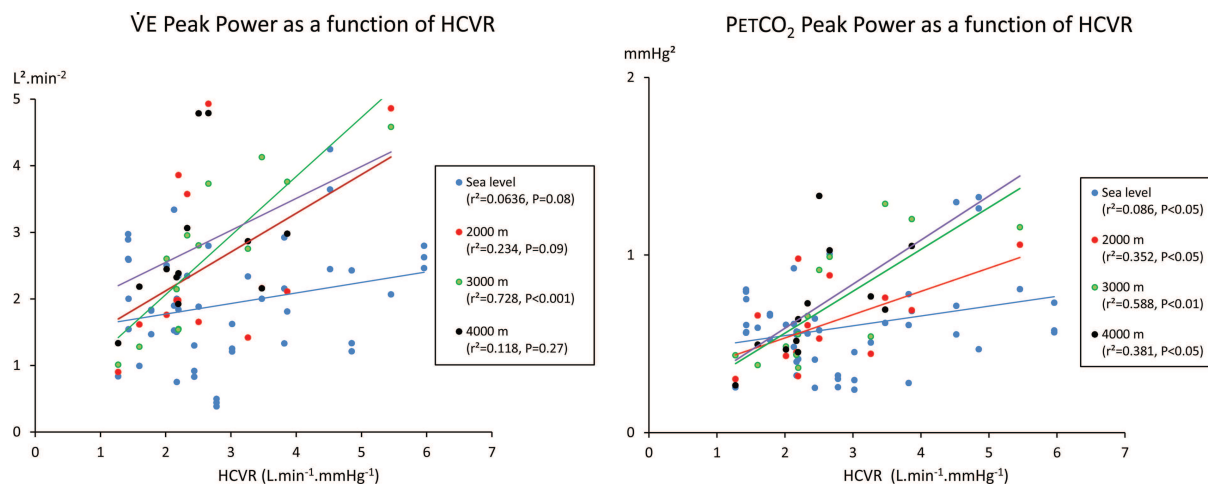


Fig. 8. Linear regressions between $\dot{V}_E$ (left) and P_{ETCO_2} (right) peak powers during exercise and hypercapnic ventilatory response measured in hyperoxic conditions as the ventilatory response to CO_2 (HCVR), extracted from the prospective study.

favor the appearance of oscillations. This spontaneous periodic breathing was probably uncovered by the brisk stimulation of the closed loop control system by imposing a hypoxic exercise to the subject, probably inducing rapid variations in the O_2 and CO_2 signals. However, neither O_2 and CO_2 stores nor circulation delays were directly measured to further assess the factors involved in the oscillatory process.

The combination of exercise and hypoxia may trigger the instability of the system because exercise by itself induces a further drop in O_2 arterial pressure and saturation in hypoxic conditions (44). This is confirmed in the present study by the fact that, at the same level of ventilation during exercise, oscillations of ventilation were much greater in hypoxia than in normoxia (Fig. 6, lower left), supporting the hypothesis that hypoxia through peripheral chemoreceptors may be a main source of the oscillatory pattern of the system. This periodic breathing is not readily observable at rest in normoxia in awake subjects when the system is more stable and presumably dominated by spontaneous, chaotic patterns of cortical control (45).

Our results indicate that $\dot{V}_E$ peak power rises with ventilatory response to CO_2 in hypoxia. This suggests that the well-established synergistic effect of hypoxia and hypercapnia on the control of ventilation (15, 32) is involved in the genesis of ventilatory oscillations.

Oscillations were found in the ventilation signal and in SpO_2 and P_{ETCO_2} , which are indirect markers of the two main physiological variables controlling ventilation (i.e., arterial PO_2 and PCO_2). The fact that these three signals were obtained through completely independent techniques reinforces the validity of the observed periodic pattern. The slight but highly significant difference in the period for $\dot{V}_E$, SpO_2 , and P_{ETCO_2} is surprising, but could be in fact explained by either a nonlinearity of the control system involving O_2 and CO_2 signals, or the existence of the lung O_2/CO_2 stores that would act as a low-pass filter reducing the frequency at which the peak power is maximum by suppressing part of the high-frequency spectrum of the SpO_2 and P_{ETCO_2} signals.

The mean period of $\dot{V}_E$ oscillation (11 s) observed at exercise in the present study is shorter than the one observed at rest at high altitude (20 s at 3,050 m) (8), during sleep at high

altitude (15 s at 8,000 m) (19), or in patients suffering from cardiac failure (around 1 min) (12, 36, 37) or obstructive sleep apneas (>38 s) (12, 40). It stands in the large range of oscillations (5 to 100 s) observed in uncontrolled conditions in subjects climbing at high altitude (20). It is clearly out of the range of the periods observed in the present hypoxia exercise test for breathing frequency (3 to 5 s), heart rate (0.4 to 1.0 s), or pedaling rate (1 s). It is interesting to note that in the present study, an increase in cardiac output (as expected during exercise) exacerbated the oscillations, whereas in patients with cardiac failure, the predominant hypothesis to explain the Cheyne-Stokes breathing pattern is an increase in time delay due to low cardiac output (11, 18). A phase shift between the various physiological signals involved in the control loop might contribute to the instability of the system as observed with heart rate and blood pressure, with arterial O_2 saturation, or tidal volume in normal subjects during sleep in hypoxia (3, 29), or in patients with cardiac failure (4, 36). The observation that exercise appears to increase ventilation oscillations suggests that whatever effect enhances oscillations is strong enough to offset the stabilizing effect of the reduced phase shift. The tight correlation between $\dot{V}_E$ period and T_{tot} (Fig. 7) suggests that the duration of the respiratory cycle also contributes to this phase shift, probably because the $\dot{V}_E$ response to a chemical stimulus does not happen before the previous cycle is complete. In obstructive sleep apneas, an initial apnea may trigger oscillations in an already unstable system, and airway obstructions (permanent or intermittent) may promote hypoxia and make the system more unstable. Our data also confirm that periodic breathing is associated with high HVR_e and high HCVR, as observed during sleep at high altitude (30, 33). Finally, note also that other sources of periodic ventilation could be involved, such as the network properties of the controller or the cardiopulmonary reflex loops involving pulmonary stretch receptors.

In conclusion, a spontaneous periodic breathing pattern with a period of around 11 s at exercise has been evidenced in normal subjects, uncovering the intrinsic oscillatory structure of the ventilation control loop. The intensity of these oscillations depends on the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia, suggesting that peripheral chemoreceptors play a

role in the genesis or modulation of this phenomenon. Further studies will be necessary to determine the respective influence of O₂ and CO₂ signals, sensitivity of the central and peripheral chemoreceptors, and intensity of cardiac output on the period and power of this observed phenomenon. This observation may influence our knowledge of central or obstructive apneas and periodic breathing in diseases and aid early detection in patients at high risk of having a periodic breathing pattern.

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author(s).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

E.H. and J.-P.R. conception and design of research; E.H., F.J.L., and J.-P.R. performed experiments; E.H., A.P.P., F.J.L., and J.-P.R. analyzed data; E.H., A.P.P., F.J.L., and J.-P.R. interpreted results of experiments; E.H. and J.-P.R. prepared figures; E.H., F.J.L., and J.-P.R. drafted manuscript; E.H., A.P.P., F.J.L., and J.-P.R. edited and revised manuscript; E.H., A.P.P., F.J.L., and J.-P.R. approved final version of manuscript.

REFERENCES

- Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 188: 233–256, 2013.
- Bälfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1587–1591, 1994.
- Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J, Wilson P. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol* 343: 507–524, 1983.
- Bingeli C, Sudano I, Corti R, Spieker L, Jenni R, Lüscher TF, Noll G. Spontaneous periodic breathing is associated with sympathetic hyper-reactivity and baroreceptor dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 28: 985–992, 2010.
- Blain GM, Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂: peripheral-central chemoreceptor interdependence. *J Physiol* 588: 2455–2471, 2010.
- Bourdillon N, Fan JL, Kayser B. Cerebral oxygenation during the Richalet hypoxia sensitivity test and cycling time-trial performance in severe hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 114: 1037–1048, 2014.
- Brack T, Randerath W, Bloch KE. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments. *Respiration* 83: 165–176, 2012.
- Brusil PJ, Waggener TB, Kronauer RE, Gulesian P Jr. Methods for identifying respiratory oscillations disclose altitude effects. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 48: 545–556, 1980.
- Canoui-Poitine F, Veerabadun K, Larmignat P, Letournel M, Bastuji-Garin S, Richalet JP. Risk prediction score for severe high altitude illness: a cohort study. *PLoS One* 9: e100642, 2014.
- Chadha TS, Birch S, Sackner MA. Periodic breathing triggered by hypoxia in normal awake adults. Modification by naloxone. *Chest* 88: 16–23, 1985.
- Cherniack NS. Mathematical models of periodic breathing and their usefulness in understanding cardiovascular and respiratory disorders. *Exp Physiol* 91: 295–305, 2005.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 90: 47–112, 2010.
- Dhakal BP, Murphy RM, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 22: 185–191, 2012.
- Ben-Dov I, Sietsema KE, Casaburi R, Wasserman K. Evidence that circulatory oscillations accompany ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure. *Am Rev Respir Dis* 145: 776–781, 1992.
- Duffin J. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 177: 71–79, 2011.
- Duffin J, Mateika JH. Cross-talk opposing view: peripheral and central chemoreflexes have additive effects on ventilation in humans. *J Physiol* 591: 4351–4353, 2013.
- Fan JL, Burgess KR, Thomas KN, Lucas SJ, Cotter JD, Kayser B, Peebles KC, Ainslie PN. Effects of acetazolamide on cerebrovascular function and breathing stability at 5,050 m. *J Physiol* 590: 1213–1225, 2012.
- Fowler AC, Kalamangalam GP. The role of the central chemoreceptor in causing periodic breathing. *IMA J Math Appl Med Biol* 17: 147–167, 2000.
- Fowler AC, Kalamangalam GP. Periodic breathing at high altitude. *IMA J Math Appl Med Biol* 19: 293–313, 2002.
- Garde A, Giraldo BF, Jane R, Latshang TD, Turk AJ, Hess T, Bosch MM, Barthelmes D, Hefti JP, Maggiorini M, Hefti U, Merz TM, Schoch OD, Bloch KE. Periodic breathing during ascent to extreme altitude quantified by spectral analysis of the respiratory volume signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012: 707–710, 2012.
- Jubran A, Tobin MJ. Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1202–1209, 2000.
- Khoo MC. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122: 167–182, 2000.
- Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Comp Physiol* 2: 141–219, 2012. First published 31 March 2014. doi:10.1002/cphy.c100069.
- Küpper T, Schöffl V, Netzer N. Cheyne stokes breathing at high altitude: a helpful response or a troublemaker? *Sleep Breath* 12: 123–127, 2008.
- Lahiri S, Forster RE 2nd. CO₂/H(+) sensing: peripheral and central chemoreception. *Int J Biochem Cell Biol* 35: 1413–1435, 2003.
- Lahiri S, Roy A, Baby SM, Hoshi T, Semenza GL, Prabhakar NR. Oxygen sensing in the body. *Prog Biophys Mol Biol* 91: 249–286, 2006.
- Lhuissier FJ, Brumm M, Ramier D, Richalet JP. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J Appl Physiol* 112: 566–570, 2012.
- Lhuissier FJ, Canoui-Poitine F, Richalet JP. Ageing and cardiorespiratory response to hypoxia. *J Physiol* 590: 5461–5474, 2012.
- Lipsitz LA, Hashimoto F, Lubowsky LP, Mietus J, Moody GB, Appenzeller O, Goldberger AL. Heart rate and respiratory rhythm dynamics on ascent to high altitude. *Br Heart J* 74: 390–396, 1995.
- Masuyama S, Kohchiyama S, Shinozaki T, Okita S, Kunitomo F, Tojima H, Kimura H, Kuriyama T, Honda Y. Periodic breathing at high altitude and ventilatory responses to O₂ and CO₂. *Jpn J Physiol* 39: 523–535, 1989.
- Mateika JH, Mendello C, Obeid D, Badr MS. Peripheral chemoreflex responsiveness is increased at elevated levels of carbon dioxide after episodic hypoxia in awake humans. *J Appl Physiol* 96: 1197–1205; discussion 1196, 2004.
- Mohan R, Duffin J. The effect of hypoxia on the ventilatory response to carbon dioxide in man. *Respir Physiol* 108: 101–115, 1997.
- Nespoulet H, Wuyam B, Tamisier R, Saunier C, Monneret D, Remy J, Chabre O, Pépin JL, Lévy P. Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep. *Eur Respir J* 40: 673–680, 2012.
- Pack AI, Gottschalk A. Mechanisms of ventilatory periodicities. *Ann Biomed Eng* 21: 537–544, 1993.
- Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H932–H941, 2000.
- Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT, Fanfulla F, Sleight P. Periodic breathing in heart failure patients: testing the hypothesis of instability of the chemoreflex loop. *J Appl Physiol* 89: 2147–2157, 2000.
- Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Piepoli M. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 100: 2418–2424, 1999.
- Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 16: 20–32, 1967.
- Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canoui-Poitine F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 192–198, 2012.
- Ryan CM, Bradley TD. Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 127: 536–542, 2005.
- Schulz R, Blau A, Börgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, Prenzel R, Schädlich S, Schmitt J, Tasci S, Andreas S, working group Kreislauf und Schlaf of the German Sleep Society (DGSM). Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 29: 1201–1205, 2007.
- Waggener TB, Brusil PJ, Kronauer RE, Gabel RA, Inbar GF. Strength and cycle time of high-altitude ventilatory patterns in unacclimatized humans. *J Appl Physiol* 56: 576–581, 1984.

43. Ward SA, Drysdale DB, Cunningham DJ, Petersen ES. Inspiratory-expiratory responses to alternate-breath oscillation of PACO₂ and PAO₂. *Respir Physiol* 36: 311–325, 1979.
44. Woorons X, Mollard P, Pichon A, Lamberto C, Duvallet A, Richalet JP. Moderate exercise in hypoxia induces a greater arterial desaturation in trained than untrained men. *Scand J Med Sci Sports* 17: 431–436, 2007.
45. Wysocki M, Fiamma MN, Straus C, Sang Poon C, Similowski T. Chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 759–762, 2005.
46. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Dempsey JA. Influence of arterial O₂ on the susceptibility to posthyperventilation apnea during sleep. *J Appl Physiol* 100: 171–177, 2006.



9. Article II : les oscillations de la ventilation en hyperoxie, hypercapnie et sous traitement pharmacologique (ACZ)

Dans la continuité des études 1, 2 et 3, il était logique, après avoir analysé l'impact de l'hypoxie sur l'instabilité respiratoire, de continuer à explorer les contributions respectives des chémorécepteurs centraux et périphériques, en modifiant ce paramètre d'entrée : en lieu et place d'une variation unique du niveau d'hypoxie, nous installerons un environnement hyperoxique, afin d'inhiber l'activité des corps carotidiens, pur (100%) dans un premier temps, dans un contexte hypercapnique dans un second temps (93% O₂, 7% CO₂). En complément de ces deux approches, une alternative pharmacologique consistait à agir sur l'activité intrinsèque des chémorécepteurs, centraux et périphériques, et à en analyser les effets sur la stabilité de la ventilation, via l'administration d'ACZ dans un protocole en double aveugle.

Les résultats principaux sont les suivants :

- Les résultats de l'article I sont confirmés dans les conditions exercice et hypoxie : une période des oscillations de $\dot{V}_E$ plus courte à l'exercice (vs repos, $p < 0.01$) et une puissance au pic plus importante (vs normoxie et repos, $p < 0.05$) ;
- La puissance au pic est également positivement corrélée à $\dot{Q}_c$ et à $\dot{V}_E$ en hyperoxie ($p < 0.01$), en hypercapnie ($p < 0.001$) et sous ACZ ($p < 0.001$) ;
- La période des oscillations est inversement corrélée à $\dot{V}_E$ et $\dot{Q}_c$ en hyperoxie ($p < 0.01$ et $p < 0.001$ respectivement), en hypercapnie ($p < 0.05$ et $p < 0.01$ respectivement) et sous ACZ ($p < 0.05$ et $p < 0.01$ respectivement) ;
- On retrouve également une relation très étroite entre la période des oscillations de la ventilation et T_{tot} ;
- L'amplitude et la période des oscillations n'est pas modifiée par l'hyperoxie pure ;
- Les conditions hypercapniques ne modifient pas la période des oscillations, mais augmentent drastiquement leur amplitude ($p < 0.001$) ;
- A l'opposé, la période reste inchangée alors que l'amplitude des oscillations est diminuée sous traitement par ACZ ($p < 0.001$) ;
- La réponse ventilatoire au CO₂ est augmentée sous ACZ ($p < 0.01$).

ORIGINAL RESEARCH

Ventilatory oscillations at exercise: effects of hyperoxia, hypercapnia, and acetazolamide

Eric Hermand¹, François J. Lhuissier^{1,2}, Julie Larribaut¹, Aurélien Pichon¹ & Jean-Paul Richalet^{1,2}¹ Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire "Hypoxie et poumon", Bobigny, France² Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Service de Physiologie, explorations fonctionnelles et médecine du sport, Bobigny, France**Keywords**

Acetazolamide, exercise, hypercapnia, hyperoxia, hypoxia, periodic breathing, ventilatory oscillations.

Correspondence

Eric Hermand, Laboratoire "Hypoxie et poumon", EA2363, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny Cedex, France.

Tel: 33148387758

Fax: 33148388924

E-mail: eric.hermand17@gmail.com

Funding Information

This study was supported by Legs POIX grants from the Chancellerie des Universités de Paris (B380).

Received: 28 May 2015; Accepted: 2 June 2015

doi: 10.14814/phy2.12446

Physiol Rep, 3 (6), 2015, e12446,
doi: 10.14814/phy2.12446

Clinical Trial reg. n°: NCT02201875.

Abstract

Periodic breathing has been found in patients with heart failure and sleep apneas, and in healthy subjects in hypoxia, during sleep and wakefulness, at rest and, recently, at exercise. To unravel the cardiorespiratory parameters liable to modulate the amplitude and period of ventilatory oscillations, 26 healthy subjects were tested under physiological (exercise) and environmental (hypoxia, hyperoxia, hyperoxic hypercapnia) stresses, and under acetazolamide (ACZ) treatment. A fast Fourier transform spectral analysis of breath-by-breath ventilation ($\dot{V}_E$) evidenced an increase in $\dot{V}_E$ peak power under hypercapnia (vs. normoxia and hyperoxia, $P < 0.001$) and a decrease under ACZ (vs. placebo, $P < 0.001$), whereas it was not modified in hyperoxia. $\dot{V}_E$ period was shortened by exercise in all conditions (vs. rest, $P < 0.01$) and by hypercapnia (vs. normoxia, $P < 0.05$) but remained unchanged under ACZ (vs. placebo). $\dot{V}_E$ peak power was positively related to cardiac output ($\dot{Q}_c$) and $\dot{V}_E$ in hyperoxia ($P < 0.01$), in hypercapnia ($P < 0.001$) and under ACZ ($P < 0.001$). $\dot{V}_E$ period was negatively related to $\dot{Q}_c$ and $\dot{V}_E$ in hyperoxia ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively), in hypercapnia ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively) and under ACZ ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively). Total respiratory cycle time was the main factor responsible for changes in $\dot{V}_E$ period. In conclusion, exercise, hypoxia, and hypercapnia increase ventilatory oscillations by increasing $\dot{Q}_c$ and $\dot{V}_E$, whereas ACZ decreases ventilatory instability in part by a contrasting action on O_2 and CO_2 sensing. An intrinsic oscillator might modulate ventilation through a complex system where peripheral chemoreflex would play a key role.

Introduction

In most usual circumstances, human ventilation adapts to the demand of the organism around a steady-state value. However, its control is known to be challenged under various specific conditions. For example, patients suffering from chronic heart failure (CHF) or apnea syndrome (central, obstructive, or mixed) show breathing pattern marked by large oscillations with a period of around 1 min at rest, awake or asleep, and during exercise. Oscillations are also present in healthy subjects at high altitude during sleep

(Berssenbrugge et al. 1983; Ainslie et al. 2013), in wakeful state (Waggener et al. 1984; Fan et al. 2012) and in patients suffering from chronic mountain sickness (Richalet et al. 2005). Several factors are involved in breathing instability. Reduced blood flow and exacerbated chemosensitivity are common in CHF at rest (Pinna et al. 2000) and during exercise (Agostoni 2008; Dhakal et al. 2012). Obstructive sleep apneas (OSA) are associated with anatomical factors inducing airway obstruction and decreased central respiratory drive to genioglossus muscle during sleep (Dempsey et al. 2010). These factors may disturb the respiratory

control loop and impair the ability of the system to effectively control ventilation.

In awake subjects, only one observation of ventilatory oscillations during exercise has been reported at high altitude (Garde et al. 2012). We recently described this phenomenon, with a period of around 11 sec, in subjects exercising in mild hypoxia (Hermand et al. 2015). The analysis of cardiorespiratory parameters has highlighted some factors that may have an impact on the period and amplitude of ventilatory oscillations: unlike CHF patients whose severity of periodic breathing is related to reduced cardiac output, the amplitude of oscillations in healthy subjects was positively correlated with cardiac output and ventilation during exercise in hypoxia, whereas their period was shorter during exercise as compared to rest (Hermand et al. 2015).

Peripheral and central chemoreceptors, respectively, inform respiratory centers about O_2 and CO_2 status. The response to hypoxia is mainly due to peripheral chemoreceptors (Lahiri et al. 2006; Kumar and Prabhakar 2012), whereas the level of arterial or interstitial partial pressure of CO_2 (PCO_2) is detected by central chemoreceptors, with gain adjustments from peripheral chemoreceptors (Lahiri and Forster 2003; Blain et al. 2010), although these interactions have been debated in humans (Duffin and Mateika 2013). We suggested that peripheral chemoreceptors play an important role in the genesis of ventilatory oscillations, more pronounced in subjects with a higher hypoxic ventilatory response, thus revealing the unstable nature of the ventilatory control system under physiological and environmental stresses. The degree of ventilatory instability is linked to the loop gain, which is the product of the controller gain, that is, the ventilatory response to hypoxia and/or hypercapnia, and the plant gain, that is, the effect of a ventilation variation on arterial PCO_2 ($Paco_2$) and/or arterial PO_2 (Pao_2). The higher the gain, the more unstable the system (Cherniack 2005; Burgess 2012). Therefore, as in CHF, a greater sensitivity of central and peripheral respiratory drive to CO_2 and O_2 , through greater hypoxic and hypercapnic ventilatory responses (Solin et al. 2000; Giannoni et al. 2009; Maestri et al. 2013) would lead to more pronounced oscillations of ventilation (Francis et al. 2000; Basner 2011).

Various interventions are available to modulate this breathing instability. Occasional CO_2 inhalation during sleep considerably diminishes apnea occurrences in Cheynes-Stokes respiration (CSR) by keeping CO_2 arterial pressure above apneic threshold (Andreas et al. 1998; Lorenzi-Filho et al. 1999). Hyperoxia has more conflicting effects: it reduces the hypoxemia involved in the mechanisms of periodic breathing, and therefore improves heart condition, physical performance, and

apnea/hypopnea index in CSR patients (Andreas et al. 1996; Franklin et al. 1997), but does not abolish ventilatory oscillations in OSA (Gold et al. 1985) and CHF patients (Ponikowski et al. 1999). Conversely, at high altitude, O_2 therapy significantly reduces sleep apneas and periodic breathing, and improves sleep quality in normal subjects (McElroy et al. 2000; Moraga et al. 2014).

Pharmacological interventions are also available for breathing disorders. Carbonic anhydrase inhibitors are proven to be effective treatment for acute (Swenson et al. 1991) and chronic (Richalet et al. 2005) mountain sickness, as well as for ventilatory disorders in healthy subjects at high altitude (Swenson et al. 1991; Fischer et al. 2004; Ainslie et al. 2013). They are also experimentally used to treat periodic breathing in CSR, CHF, and OSA patients (Edwards et al. 2012; Apostolo et al. 2014; Javaheri et al. 2014). Their complex action is still to be fully understood, and involves several contradictory mechanisms, associating central stimulation, and reduction in peripheral chemoreceptors activity (Swenson 1998; Teppema 2014). Through a greater stimulation of central chemoreceptors by CO_2 , acetazolamide (ACZ) elevates ventilation level and O_2 saturation in patients suffering from apneas and in healthy subjects at high altitude, and considerably reduces occurrence and length of apnea episodes. ACZ also increases ventilatory response to CO_2 in patients with chronic mountain sickness (Rivera-Ch et al. 2008). A similar effect on ventilatory oscillations was observed in awake CHF patients at rest and during exercise (Fontana et al. 2011; Apostolo et al. 2014). Similarly, the role of ACZ-induced changes in controller gain and plant gain are still debated (Burgess 2012; Edwards et al. 2012).

Until now, the phenomenon of ventilatory oscillations was well described mostly in patients and in sojourners at high altitude during sleep. Recently, a similar pattern was unveiled in normal subjects during exercise in hypoxia (Hermand et al. 2015). Since the period of oscillations observed in this preliminary study is much shorter than in patients, and as the intensity of oscillations is associated with high cardiac output (exercise) contrary to pathological conditions (CHF, CSR), this strongly suggests that the involved mechanisms are different. Therefore, the objective of this study is to unravel the mechanisms by which the ventilatory control system becomes unstable and generates oscillations in awake subjects at exercise.

In order to assess the respective role of central and peripheral chemoreceptors, respectively, sensitive to variations of CO_2 and O_2 , we propose to submit our model of ventilatory oscillations in healthy subjects to various external constraints such as hyperoxia, hypercapnia and pharmacological treatment by ACZ.

Subjects and Methods

Subjects

Twenty-six healthy and nonsmoking male subjects volunteered for the study and were given complete information about the successive tests. All were in good physical condition, with a medium to high level of regular physical activity (from 2 to 10 h per week). They showed no evidence of cardiovascular or pulmonary disease. Subjects' characteristics are presented in Table 1. The protocol was approved by the Ile-de-France Ethics Committee (CPP-IDF2) and an individual written informed consent has been collected from all subjects. The study was registered as Clinical Trial reg. n°: NCT02201875.

Procedure

All subjects were first asked to perform a standard ramp test protocol on a cycloergometer to determine their maximal aerobic power (MAP, Table 1): after a 3-min warm-up at 60 watts, power output was increased by 30-watt steps every 2 min until exhaustion.

For all studies, minute ventilation ($\dot{V}_E$, L·min⁻¹) was measured through a metabograph (Vmax Encore; Sensor-Medics, Yorba Linda, CA). Tidal volume (VT, L), total respiratory cycle time (Ttot, sec), and inspiratory time (Ti, sec) were derived from the ventilation signal. Pulse O₂ saturation (SpO₂, %) was measured by transcutaneous oximetry (Nellcor N-595; Nellcor, Pleasanton, CA) on a prewarmed ear lobe. End tidal Pco₂ (PETCO₂, mmHg) was measured by infrared thermopile (Vmax Encore, SensorMedics). During the whole test, $\dot{V}_E$, SpO₂ and PETCO₂ were recorded breath-by-breath (Fig. 1). Data were transferred to a computer for further variability analysis. A Fast Fourier Transform (FFT) was then applied to the breath-by-breath ventilation signal, extracted from the raw data, in sequences of 128 points (one point per second) of a steady-state interval at the end of each phase of the test. This method allowed us to detect the presence of peaks in the frequency domain of the ventilation signal (Fig. 2) (Hermand et al. 2015). Two main parameters were derived from the FFT: the frequency in hertz (or period in seconds) of the larger peak and its power estimated as the area under the peak at ± 0.02 Hz around the peak (in L²·min⁻², %² and mm·Hg², respec-

tively, for $\dot{V}_E$, SpO₂, and PETCO₂ spectra). Thus, a high peak power translates into greater ventilatory oscillations. This method allowed us to precisely quantify the presence of oscillations in the signals that are not observable in the standard protocol routinely used in the hypoxic exercise test where the signals are averaged every 20 sec (Lhuissier et al. 2012; Richalet et al. 2012; Bourdillon et al. 2014; Canoui-Poitaine et al. 2014). Cardiac output ($\dot{Q}_c$, L·min⁻¹) was measured using a noninvasive impedance cardiograph device (PhysioFlow PF-05; Manatec Biomedical, Paris, France) (Charloux et al. 2000; Richard et al. 2001).

The ventilatory response to CO₂ (HCVR) was determined using a modified Read's rebreathing method (Read 1967). After breathing room air through a mouthpiece device to establish a baseline, the valve was switched to a 10-L rebreathing bag containing a mixture of 93% O₂ and 7% CO₂. After two deep breaths in order to speed up the gas mixing in the lungs, the subject was asked to spontaneously breathe in the bag until ventilation reached 60 L·min⁻¹. Collected data were then compiled in a $\dot{V}_E$ -PETCO₂ graph to calculate HCVR from the slope of the linear regression between $\dot{V}_E$ and PETCO₂ (see inlets in Fig. 1). HCVR was measured once in each subject for the hyperoxia and hypercapnic hyperoxia studies and twice (under placebo and ACZ) in the ACZ study.

Hyperoxia and hypercapnic hyperoxia studies

Four tests were randomly conducted, in normoxia and hyperoxia (O₂ 100%), then, at least 1 week apart, in normoxia and hypercapnic hyperoxia (O₂ 93%, CO₂ 7%) in 13 subjects. After 1 min rest for material habituation and cardiorespiratory parameters stabilization, subjects were first asked to keep a resting sitting position on the ergometer for 6 min, and then to pedal for 6 min at around 65 rpm pedaling cadence at an exercise intensity of 30% of MAP.

ACZ study

In a double-blind, placebo-controlled, cross-over study, 13 subjects were asked to take either a placebo or a 250 mg ACZ pill, on morning breakfast and at midday lunch, on the day before and on tests days. Tests were performed in the afternoon following the last intake. One

Table 1. Characteristics of the subjects of the hyperoxia/hypercapnic hyperoxia and acetazolamide (ACZ) studies.

	<i>n</i>	Age (years)	Body weight (kg)	Height (cm)	Maximal Aerobic Power (W)
Hyperoxia/Hypercapnic hyperoxia	13	30.0 ± 9.3	73.7 ± 9.0	174.7 ± 7.8	272.7 ± 44.2
ACZ	13	24.3 ± 3.8	71.8 ± 5.6	174.8 ± 5.6	233.3 ± 38.5

Mean ± SD. No significant difference between groups.

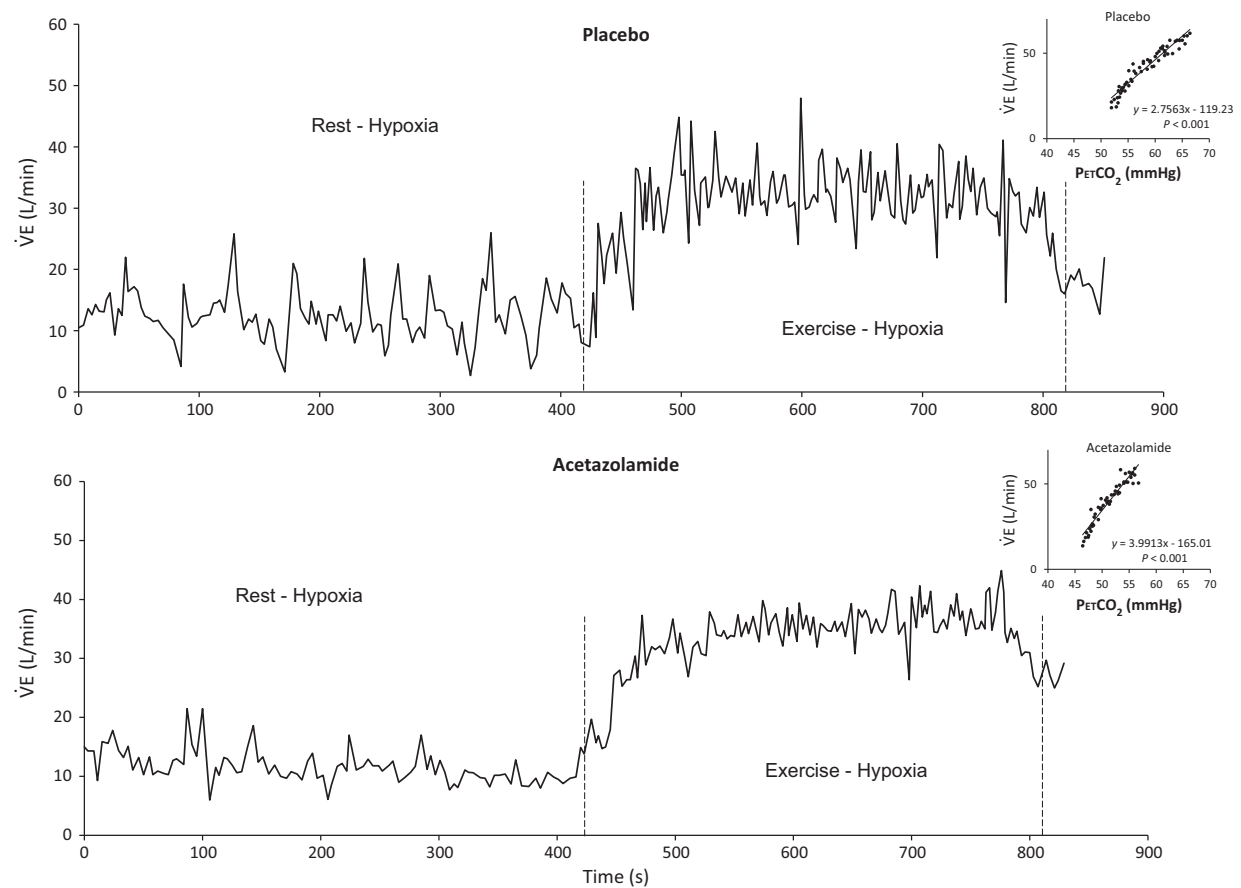


Figure 1. Breath-by-breath ventilation recordings in subject n° 4, under placebo (upper panel) and acetazolamide (lower panel) treatment. Insets: ventilatory response to CO₂ (upper right: placebo, lower right: acetazolamide).

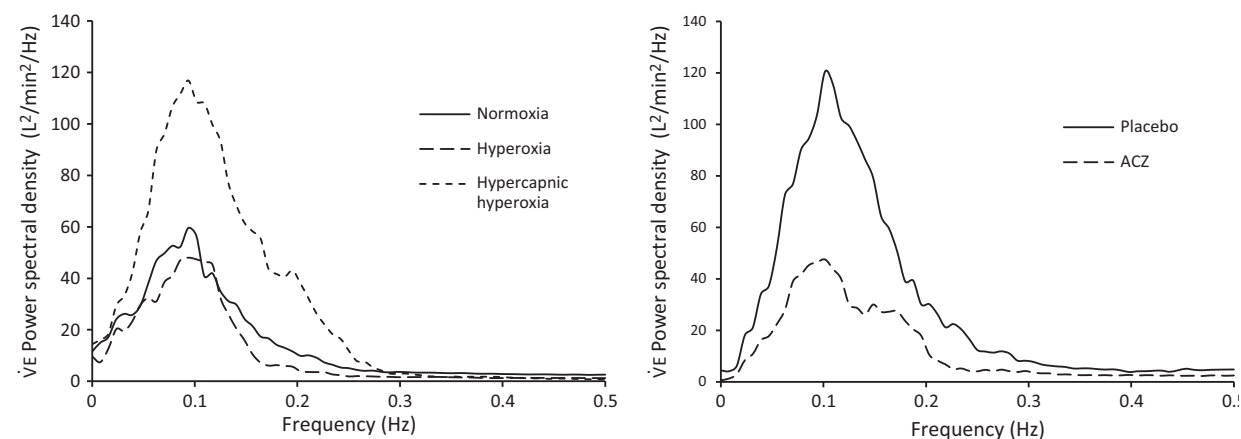


Figure 2. Power spectral density of the ventilation signal at exercise. Left panel: normoxia, hyperoxia, and hypercapnic hyperoxia (subject n°4). Right panel: placebo and ACZ (subject n°4) in hypoxia.

week at least separated the two testing days. Under each condition, subjects underwent two randomized tests: one in normoxia and one in hypoxia (normobaric simulated

altitude of 3000 m). As in the hypercapnic hyperoxia studies, a 6-min rest/6-min exercise test was performed and exercise intensity was set at 30% of MAP.

Statistical analysis

Results are presented as mean $\pm$ standard deviation. Regarding the expected difference in mean period (3 sec), the standard deviation (2.4 sec), a level of significance at 0.05% and a statistical power at 80%, the minimum number of subjects to be included was 7 for each protocol. As spectra peak power showed a high standard deviation and a non-normal distribution, we performed a logarithmic transformation of raw data, and calculated a minimum number of subjects of 10 to include. Normality of data on each condition (rest/exercise, normoxia/hypoxia/hyperoxia/hypercapnia, placebo/ACZ) were verified by a Shapiro–Wilk normality test. In the hyperoxia and hypercapnic hyperoxia studies, two-way analyses of variance (ANOVA) with repeated measures were done (rest/exercise, normoxia/hyperoxia or normoxia/hypercapnic hyperoxia). The same subjects participated in both hyperoxic and hypercapnic hyperoxic studies. Therefore, we performed a two-way analysis of variance (rest/exercise, hyperoxia/hypercapnic hyperoxia) with repeated measures to point out the specific role of hypercapnia on cardiorespiratory parameters. In the ACZ study, a three-way analysis of variance with repeated measures was performed to evaluate the difference in period and peak power of $\dot{V}E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ spectra between conditions (rest/exercise, normoxia/hypoxia, placebo/ACZ). A post hoc paired Student's test was then used when applicable. As exercise is associated with a concomitant variation in multiple variables, we performed a multivariate regression analysis in order to evaluate the independent influence of each cardiorespiratory variable on period and peak power of $\dot{V}E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ spectra. This approach, for example, will allow us to assess the specific influence of $\dot{V}E$ and/or $\dot{Q}c$ on peak power and period of $\dot{V}E$.

Results

Values of measured cardiorespiratory variables are presented in Table 2.

Effect of hyperoxia

Effect of exercise versus rest

In the two-way ANOVA, $\dot{V}E$ and $PETCO_2$ increased with exercise ($P < 0.001$), SpO_2 being unchanged (Fig. 3). $\dot{V}E$ period was shorter ($P < 0.001$) and its peak power higher ($P < 0.001$). $PETCO_2$ period decreased ($P < 0.001$) and its peak power increased ($P < 0.05$). SpO_2 period was shorter ($P < 0.001$).

Table 2. Mean values of cardiorespiratory parameters for the hyperoxia (Hox), hypercapnic hyperoxia (Hox Hcap), and acetazolamide (ACZ) studies.

	$\dot{V}E$ (L·min ⁻¹)		SpO_2 (%)		$PETCO_2$ (mmHg)		$\dot{Q}c$ (L·min ⁻¹)		Ti (sec)		$Ttot$ (sec)		VT (L)		$HcVR$ (L·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	
	Rest	Exer.	Rest	Exer.	Rest	Exer.	Rest	Exer.	Rest	Exer.	Rest	Exer.	Rest	Exer.	Rest	Exer.
Study Hox																
Nx	11.4 $\pm$ 1.9	33.9 $\pm$ 4.2 ^{***}	96.2 $\pm$ 1.2	96.0 $\pm$ 1.4	38.7 $\pm$ 1.7	45.8 $\pm$ 2.3	5.53 $\pm$ 1.07	10.33 $\pm$ 1.81 ^{***}	1.84 $\pm$ 0.62	1.40 $\pm$ 0.43	5.04 $\pm$ 1.56	3.16 $\pm$ 0.92 ^{##}	0.92 $\pm$ 0.20	1.74 $\pm$ 0.41 ^{***}	2.78 $\pm$ 0.86	
Hox	12.5 $\pm$ 2.5	32.9 $\pm$ 4.7 ^{***}	98.0 $\pm$ 0.8 ^{***}	98.0 $\pm$ 0.7 ^{***}	36.8 $\pm$ 2.1 ^{***}	45.4 $\pm$ 3.4 ^{***}	5.34 $\pm$ 0.79	9.78 $\pm$ 1.42 ^{***}	1.42 $\pm$ 0.37 ^{**}	1.34 $\pm$ 0.44	4.75 $\pm$ 1.65	3.28 $\pm$ 0.94 ^{##}	0.93 $\pm$ 0.21	1.73 $\pm$ 0.34 ^{***}		
Study Hox Hcap																
Nx	11.9 $\pm$ 2.0	34.2 $\pm$ 5.6 ^{***}	96.6 $\pm$ 1.4	96.3 $\pm$ 1.6 [*]	38.9 $\pm$ 2.2	45.7 $\pm$ 2.7 ^{***}	5.66 $\pm$ 1.14	10.22 $\pm$ 1.47 ^{***}	1.75 $\pm$ 0.51	1.39 $\pm$ 0.43 ^{##}	4.65 $\pm$ 1.38	3.08 $\pm$ 0.93 ^{***}	0.90 $\pm$ 0.24	1.70 $\pm$ 0.38 ^{***}		
Hox Hcap	35.5 $\pm$ 8.5 ^{***}	72.9 $\pm$ 13.9 ^{***}	97.9 $\pm$ 0.5 ^{**}	97.9 $\pm$ 0.5 ^{**}	55.4 $\pm$ 2.7 ^{***}	66.3 $\pm$ 3.4 ^{***}	5.25 $\pm$ 0.93	10.76 $\pm$ 1.62 ^{***}	1.37 $\pm$ 0.29 ^{**}	1.04 $\pm$ 0.23 ^{***}	3.36 $\pm$ 0.79 ^{***}	2.29 $\pm$ 0.50 ^{***}	1.91 $\pm$ 0.42 ^{***}	2.59 $\pm$ 0.37 ^{***}		
Study ACZ																
Placebo																
Nx	11.6 $\pm$ 1.2	31.5 $\pm$ 4.4 ^{***}	96.3 $\pm$ 1.6	96.1 $\pm$ 1.3	40.5 $\pm$ 3.1	46.9 $\pm$ 3.1 ^{***}	6.18 $\pm$ 1.06	11.19 $\pm$ 1.60 ^{***}	1.88 $\pm$ 0.81	1.54 $\pm$ 0.54 [†]	4.58 $\pm$ 1.54	3.34 $\pm$ 0.93 ^{***}	0.87 $\pm$ 0.28	1.71 $\pm$ 0.38 ^{***}	2.46 $\pm$ 0.53	
Hx	12.3 $\pm$ 1.5	33.9 $\pm$ 4.2 ^{***}	91.8 $\pm$ 1.9 ^{***}	86.8 $\pm$ 1.5 ^{***}	40.2 $\pm$ 2.9	44.8 $\pm$ 1.8 ^{***}	6.93 $\pm$ 1.17 [*]	12.45 $\pm$ 2.35 ^{***}	1.77 $\pm$ 0.61	1.46 $\pm$ 0.53	4.23 $\pm$ 1.07	3.12 $\pm$ 0.93 ^{***}	0.85 $\pm$ 0.21	1.72 $\pm$ 0.38 ^{***}		
ACZ																
Nx	12.3 $\pm$ 1.8	35.3 $\pm$ 4.7 ^{***}	96.3 $\pm$ 1.4	96.0 $\pm$ 1.1	34.4 $\pm$ 3.5 ^{***}	40.3 $\pm$ 4.6 ^{***}	6.93 $\pm$ 1.17	12.45 $\pm$ 2.35 ^{***}	1.88 $\pm$ 0.61	1.46 $\pm$ 0.53 [†]	4.73 $\pm$ 2.20	3.19 $\pm$ 0.91 ^{***}	0.93 $\pm$ 0.30	1.82 $\pm$ 0.41 ^{***}	3.78 $\pm$ 1.67 [†]	
Hx	12.8 $\pm$ 1.5	36.3 $\pm$ 5.5 ^{***}	92.5 $\pm$ 1.3 ^{***}	88.3 $\pm$ 2.5 ^{***}	34.1 $\pm$ 3.8 ^{***}	37.9 $\pm$ 4.5 ^{***}	6.52 $\pm$ 1.42 ^{**}	12.08 $\pm$ 2.36 ^{***}	1.89 $\pm$ 0.86	1.42 $\pm$ 0.44 ^{***}	4.64 $\pm$ 1.58	3.19 $\pm$ 0.82 ^{***}	0.96 $\pm$ 0.27	1.87 $\pm$ 0.34 ^{***}		

Nx, normoxia; Hx, hypoxia; Exer., Exercise; $\dot{V}E$, minute ventilation; SpO_2 , pulse O_2 saturation; $PETCO_2$, end-tidal CO_2 ; $\dot{Q}c$, cardiac output; Ti , inspiration time; $Ttot$, total respiration cycle time; VT , tidal volume; $HcVR$, hypercapnic ventilatory response. Mean $\pm$ SD. Exercise versus Rest: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. Hypercapnic hyperoxia or hypoxia versus normoxia: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. Hypercapnic hyperoxia versus hyperoxia: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. ACZ versus placebo: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

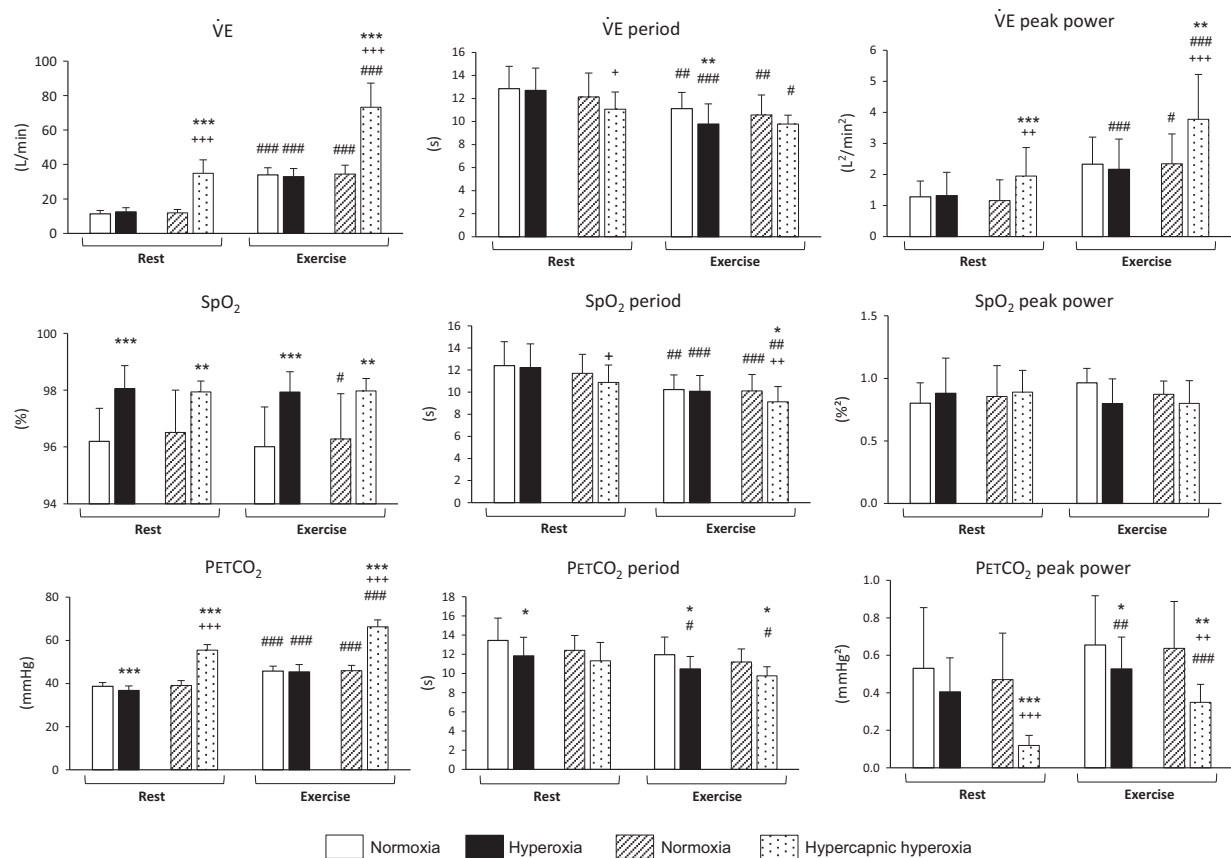


Figure 3. Mean ($\pm$ SD) values of $\dot{V}_E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ and corresponding periods and peak powers in normoxia, hyperoxia, and hypercapnic hyperoxia. Exercise versus Rest: # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$. Hypercapnic hyperoxia or hyperoxia versus normoxia: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. Hypercapnic hyperoxia versus hyperoxia: + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$, +++ $P < 0.001$.

Effect of hyperoxia versus normoxia

In the two-way ANOVA, $\dot{V}_E$ was not different in hyperoxia, whereas SpO_2 increased ($P < 0.001$) and $PETCO_2$ decreased ($P < 0.05$). $\dot{V}_E$ period tended to be slightly shorter ($P = 0.07$), as well as $PETCO_2$ period. $PETCO_2$ peak power decreased ($P < 0.01$).

The post hoc analysis showed that, at exercise, $\dot{V}_E$ and $PETCO_2$ periods were shorter in hyperoxia (vs. normoxia, $P < 0.01$). $\dot{V}_E$ peak power remained unchanged, whereas $PETCO_2$ peak power decreased significantly ($P < 0.05$).

Effect of hypercapnic hyperoxia

Effect of exercise versus rest

In the two-way ANOVA, $\dot{V}_E$ and $PETCO_2$ increased with exercise ($P < 0.001$) (Fig. 3). $\dot{V}_E$ and $PETCO_2$ periods were shorter ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively) and their peak power greater ($P < 0.001$).

Effect of hypercapnic hyperoxia versus normoxia

In the two-way ANOVA, $\dot{V}_E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ increased ($P < 0.001$) in hypercapnic hyperoxia. $\dot{V}_E$ period was shorter and its peak power was greater ($P < 0.05$ and $P < 0.001$, respectively). $PETCO_2$ period was shorter ($P < 0.01$) and its peak power was smaller ($P < 0.001$).

The post hoc analysis showed that, at exercise, SpO_2 and $PETCO_2$ periods decreased in hypercapnic hyperoxia (vs. normoxia, $P < 0.05$). $\dot{V}_E$ peak power was greater (vs. normoxia, $P < 0.01$), whereas $PETCO_2$ peak power was lower (vs. normoxia, $P < 0.01$).

Effect of hypercapnia: hypercapnic hyperoxia versus hyperoxia

A two-way ANOVA evidenced an increase in $\dot{V}_E$ and $PETCO_2$ in hypercapnic hyperoxia (vs. hyperoxia, $P < 0.001$) (Fig. 3). As expected, SpO_2 was not significantly

different between conditions. The period of ventilatory oscillations tended to be shorter in hypercapnic hyperoxia (vs. hyperoxia, $P = 0.054$). $\dot{V}E$ peak power was greater in hypercapnic hyperoxia (vs. hyperoxia, $P < 0.001$). $PETCO_2$ period was not modified by hypercapnia, whereas $PETCO_2$ peak power decreased ($P < 0.001$).

Effect of ACZ

One subject had to stop the experimentation due to side effects of ACZ administration (headaches, nausea), so that 12 subjects performed the experiment (Fig. 4).

Typical complete breath-by-breath recordings in hypoxia under placebo (upper panel) and ACZ (lower panel) are presented in Fig. 1. Oscillations of $\dot{V}E$ during exercise are clearly less noticeable under ACZ condition, which is confirmed by a lower peak power in the corresponding frequency spectrum of the ventilation signal (Fig. 2, right).

Effect of exercise versus rest

During exercise, $\dot{V}E$ and $PETCO_2$ increased ($P < 0.001$) and SpO_2 decreased ($P < 0.001$). $\dot{V}E$, SpO_2 and $PETCO_2$ periods were shorter ($P < 0.001$). $\dot{V}E$ and $PETCO_2$ peak powers were higher ($P < 0.001$ and $P < 0.01$, respectively).

Effect of hypoxia versus normoxia

In hypoxia, SpO_2 and $PETCO_2$ were lower ($P < 0.001$ and $P < 0.01$, respectively), and $\dot{V}E$ tended to be higher ($P = 0.053$). $\dot{V}E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ periods were not significantly different, whereas $\dot{V}E$ and $PETCO_2$ peak power increased ($P < 0.001$ and $P < 0.01$, respectively).

Effect of ACZ versus placebo

ACZ increased $\dot{V}E$ ($P < 0.01$) and lowered $PETCO_2$ ($P < 0.001$). As expected, SpO_2 did not change in normoxia.

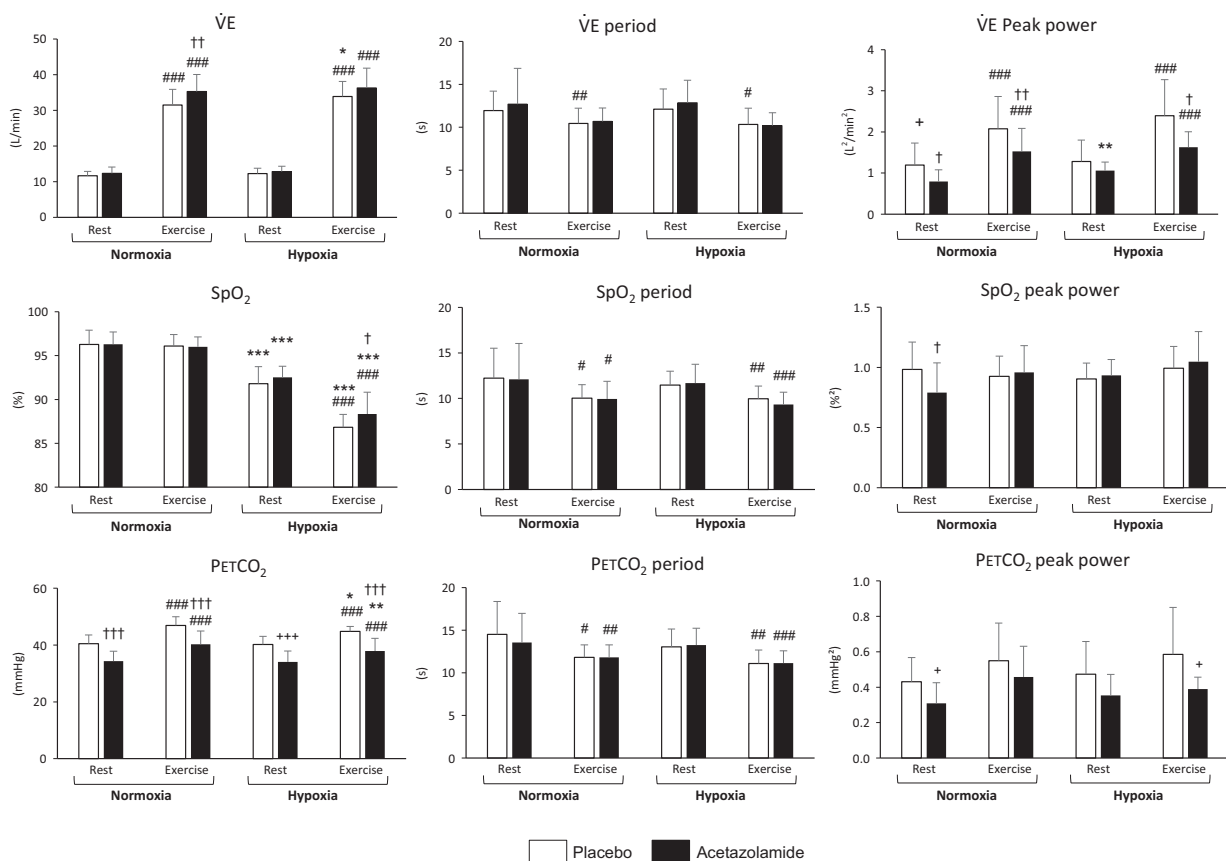


Figure 4. Mean ($\pm$ SD) values of $\dot{V}E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ and corresponding periods and peak powers in normoxia (Nx) and hypoxia (Hx), under placebo or acetazolamide treatment. Exercise versus Rest: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. Hypoxia versus normoxia: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. Acetazolamide versus placebo: † $P < 0.05$, ‡ $P < 0.01$, †† $P < 0.001$.

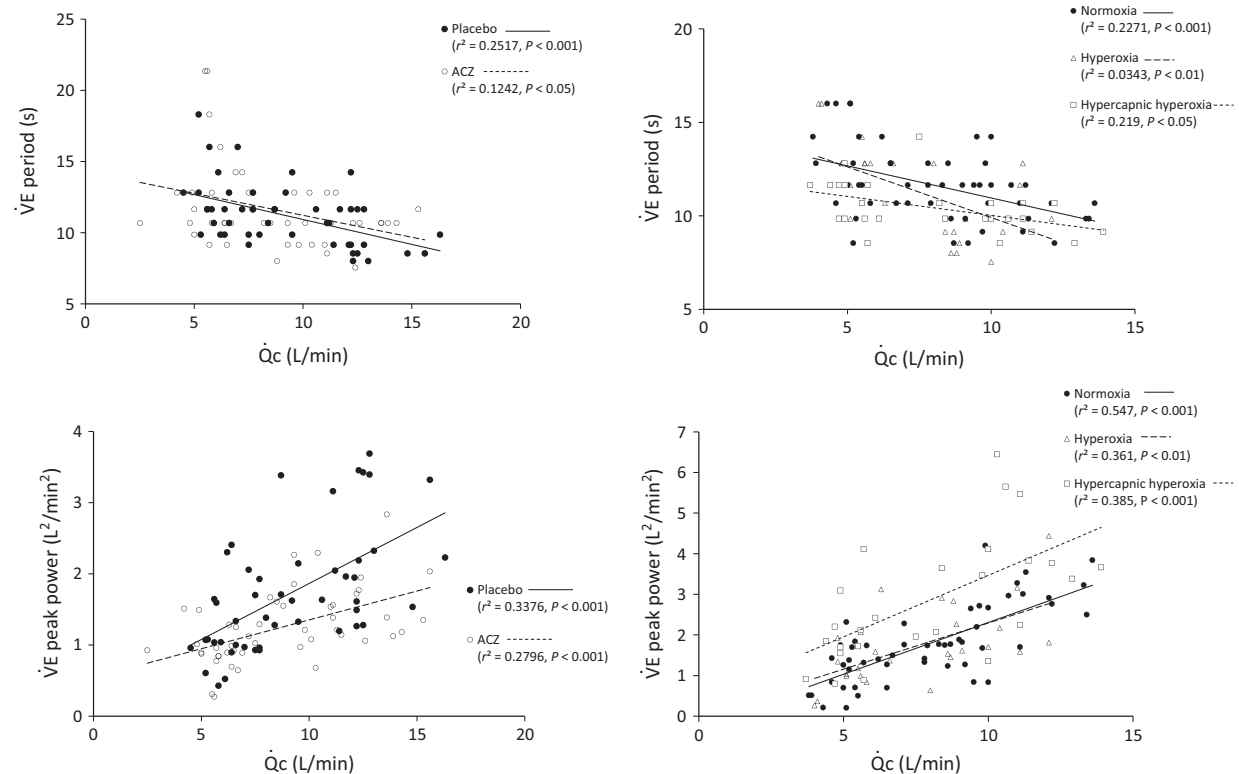


Figure 5. Ventilation period (upper panels) and peak power (lower panels) as a function of cardiac output ($\dot{Q}_c$). Left panels: ACZ and placebo. Right panels: normoxia, hyperoxia, and hypercapnic hyperoxia. Rest and exercise values have been pooled in all conditions. Normoxia and hypoxia values have been pooled in the ACZ versus placebo study. Slopes are significantly different between placebo and ACZ for the $\dot{V}E$ peak power versus $\dot{Q}_c$ correlation ($P < 0.05$).

When considering only hypoxic condition, ACZ increased SpO_2 ($P < 0.05$). $\dot{V}E$, SpO_2 , and $PETCO_2$ periods were not modified. $\dot{V}E$ and $PETCO_2$ peak powers were lower under ACZ ($P < 0.001$). For all subjects, the average period was around 12.4 sec at rest and significantly decreased to 10.4 sec at exercise ($P < 0.001$), without any difference between the placebo and the ACZ groups.

Cardiorespiratory variables affecting $\dot{V}E$ period and $\dot{V}E$ peak power

In a first univariate approach, regressions for $\dot{V}E$ period and $\dot{V}E$ peak power, for each condition (normoxia, hyperoxia, hypercapnic hyperoxia, placebo, and ACZ), with $\dot{Q}_c$ or $\dot{V}E$ were assessed (Figs. 5 and 6, respectively). In all conditions, $\dot{V}E$ period was negatively related to $\dot{V}E$ and $\dot{Q}_c$ (upper panels), whereas $\dot{V}E$ peak power was positively correlated with $\dot{V}E$ and $\dot{Q}_c$ (lower panels). It is noticeable that ACZ administration significantly decreased (vs. placebo) the slope of the regression between $\dot{V}E$ peak power and $\dot{Q}_c$ as well as $\dot{V}E$ ($P < 0.05$):

the higher $\dot{Q}_c$ or $\dot{V}E$, the greater the effect of ACZ (Figs. 5 and 6, lower left panels). In addition, for a given level of $\dot{Q}_c$, $\dot{V}E$ peak power was always higher in hypercapnia, the regression slopes being similar (Fig. 5, lower right panel). HCVR was higher under ACZ (vs. placebo, $P < 0.01$, Table 2). However, there was no significant correlation between HCVR and the corresponding $\dot{V}E$ peak power, under placebo and ACZ (Fig. 7), nor between HCVR placebo-ACZ difference and the corresponding $\dot{V}E$ peak power placebo-ACZ difference ($P = 0.18$). Although the linear relationship between $\dot{V}E$ peak power and HCVR did not reach significance, Fig. 7 clearly shows that for a given level of HCVR, ACZ decreases $\dot{V}E$ peak power.

As several variables, such as $\dot{Q}_c$, $\dot{V}E$ and T_{tot} , may vary simultaneously in response to exercise or environmental constraints, we performed a multivariate regression analysis to assess the specific role of each of these variables on ventilatory oscillations. When pooling all values obtained at rest and exercise, this analysis evidenced T_{tot} as the most significant factor explaining changes in $\dot{V}E$ period ($P < 0.001$),

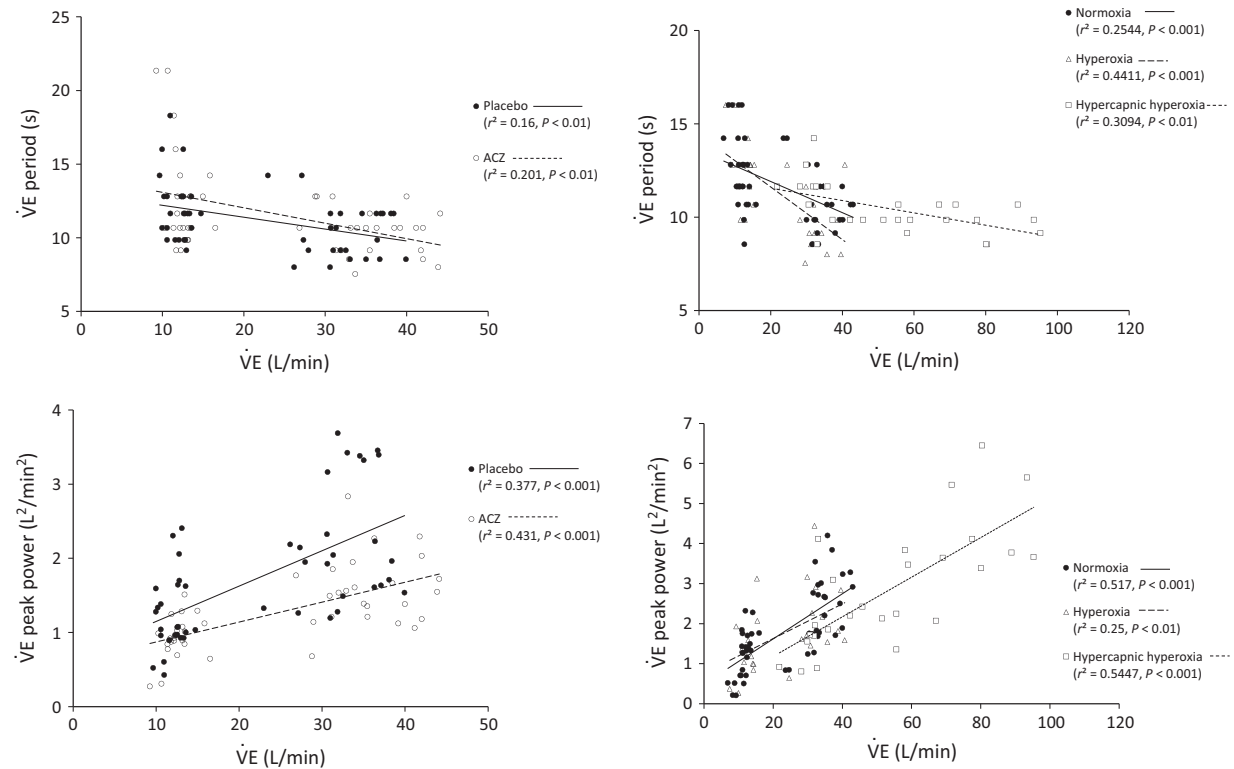


Figure 6. Ventilation period (upper panels) and peak power (lower panels) as a function of ventilation ($\dot{V}E$). Left panels: ACZ and placebo. Right panels: normoxia, hyperoxia, and hypercapnic hyperoxia. Rest and exercise values have been pooled in all conditions. Normoxia and hypoxia values have been pooled in the ACZ versus placebo study. Slopes are significantly different between placebo and ACZ for the $\dot{V}E$ peak power versus $\dot{V}E$ correlation ($P < 0.05$).

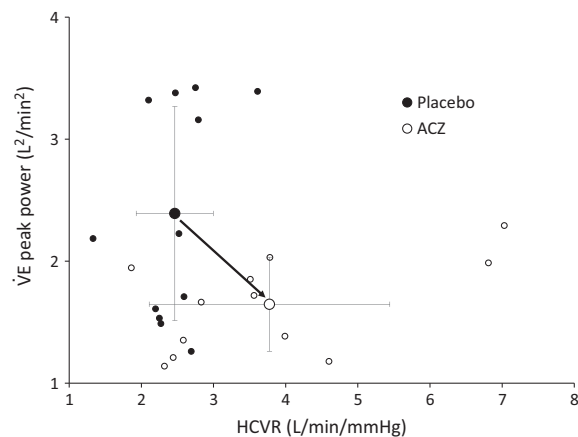


Figure 7. $\dot{V}E$ peak power as a function of HCVR for each subject under placebo and ACZ (large symbols: mean values $\pm$ SD, black dot, Placebo; white dot, ACZ). ACZ increases HCVR and reduces $\dot{V}E$ peak power, but these relationships do not reach significance (Placebo: $r^2 = 0.123$, $P = 0.26$; ACZ: $r^2 = 0.273$, $P = 0.08$). However, it is clear that ACZ blunts the effect of HCVR on ventilatory oscillations (arrow).

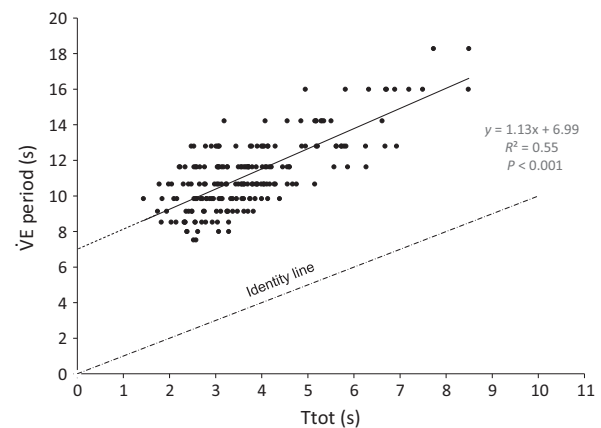


Figure 8. Linear regressions between $\dot{V}E$ period and total respiratory cycle time (T_{tot}) in the ACZ study. All values (rest/exercise, normoxia/hypoxia, placebo/ACZ) have been pooled.

as illustrated in Fig. 8. Concerning $\dot{V}E$ peak power, $\dot{V}E$ ($P < 0.001$) and T_{tot} ($P < 0.02$), but not $\dot{V}C$ ($P = 0.094$), were found as explaining variables.

To summarize the main results of these three studies:

- 1 Hyperoxia reduced the period of $\dot{V}_E$ and $PETCO_2$ oscillations and decreased $PETCO_2$ peak power at exercise.
- 2 Hypercapnia increased $\dot{V}_E$ peak power and decreased $\dot{V}_E$ period, whereas it reduced the amplitude of $PETCO_2$ oscillations.
- 3 ACZ blunted $\dot{V}_E$ and $PETCO_2$ oscillations but did not alter corresponding periods.
- 4 Exercise increased amplitudes and shortened periods of $\dot{V}_E$ and $PETCO_2$ oscillations in all conditions.

Discussion

To our knowledge, this is the first study on ventilatory oscillations performed on healthy subjects under physiological (exercise) and environmental stress (hypoxia/hyperoxia/hypercapnia) and under pharmacological challenge (ACZ). Our previous work evidenced for the first time ventilatory oscillations in hypoxia at exercise in normal subjects, and the importance of peripheral chemoreceptors in their genesis (Hermand et al. 2015). This study reveals further factors that may modulate these oscillations and proposes some mechanistic hypotheses. Hyperoxia, which silences peripheral chemoreceptors (Sinski et al. 2014), did not modify $\dot{V}_E$ peak power and therefore $\dot{V}_E$ oscillations in healthy subjects, in accordance with some but not all studies in patients with mixed sleep apnea (Brack et al. 2012). We evidenced a very significant increase in $\dot{V}_E$ peak power in hypercapnia, conversely to what was found in central and obstructive apneas, where CO_2 inhalation drastically reduced ventilatory oscillations (Hudgel et al. 1988; Brack et al. 2012). The effect of ACZ treatment in healthy subjects in hypoxia at exercise was similar to what was observed in subjects at high altitude (Ainslie et al. 2013) and CSR-OA patients (Lalande et al. 2009; Brack et al. 2012): average minute ventilation was augmented and $PETCO_2$ decreased, whereas ventilatory oscillations were considerably reduced at exercise in hypoxia. This confirms the blunting of loop gain by ACZ observed in OSA patients (Edwards et al. 2012). It has been reported that ACZ could impair respiratory muscle and therefore modify the breathing pattern during exercise (Gonzales and Scheuermann 2013). However, a much lower dose of ACZ was used in this study and exercise intensity was limited to 30% of MAP. Moreover, as VT and Ti were not modified by ACZ in rest or exercise conditions (Table 2), we therefore assume that ACZ did not impact breathing pattern.

Mechanisms

These results provide new insights on mechanisms involved in ventilatory oscillations in healthy subjects (Fig. 9). The activity of the respiratory central pattern generator could be modulated by an oscillator, the activity of which would depend on various chemical stimuli. This oscillator would promote the instability of the system. Given that this instability seems to be directly related to the intensity of $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$, it is not surprising to observe the destabilizing effect of exercise, hypoxia and hypercapnia, which are known to increase $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$. ACZ has contrasting effects: it inhibits the effect of hypoxia (Ainslie et al. 2013) and enhances the effect of hypercapnia on ventilation (Vovk et al. 2000). In this study, ACZ also blunts the relation between ventilatory oscillations and $\dot{V}_E$ or $\dot{Q}_c$ (Figs. 5 and 9). Hyperoxia deactivates peripheral chemoreceptors (Sinski et al. 2014), and, to our knowledge, has no action on central chemoreceptors in humans. Although hyperoxia did not significantly decrease $\dot{V}_E$ peak power, as we could expect regarding the inhibition of peripheral chemoreceptors, there is a tendency for a decrease in $\dot{V}_E$ and SpO_2 peak power at exercise and a significant decrease in $PETCO_2$ peak power. Therefore, the hyperoxia-induced inhibition of carotid bodies would not be strong enough, alone, to modulate ventilatory oscillations.

CO_2 stimulates central chemoreceptors, but is also, in a lesser extent, a determinant factor in peripheral chemoreflex

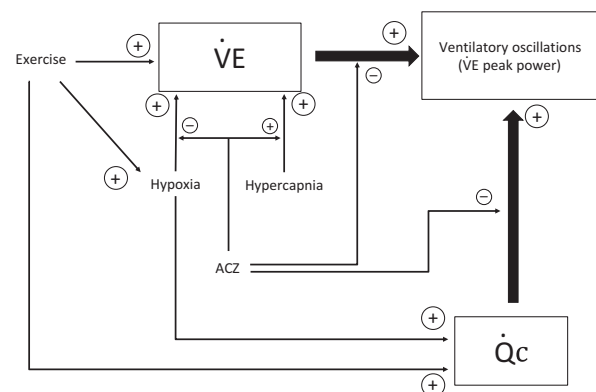


Figure 9. Schematic diagram of potential mechanisms involved in the genesis of ventilatory oscillations in normal subjects at exercise. Breathing instability is directly related to the intensity of $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$. Exercise, hypoxia and hypercapnia increase $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$, and therefore increase ventilatory oscillations. ACZ inhibits the effect of hypoxia and enhances the effect of hypercapnia on ventilation, and blunts the relation between $\dot{V}_E$ or $\dot{Q}_c$, and ventilatory oscillations. The complex effects of ACZ on this regulation system are still debated (see discussion).

activation in hypoxia (Mohan and Duffin 1997). Therefore, the noticeable increase in ventilatory oscillations in hypercapnia could be mainly attributed to the activation of central chemoreceptors, without completely ruling out a potential peripheral involvement of CO₂ in hyperoxia.

Acetazolamide stimulates central chemoreceptors but reduces peripheral chemoreceptors activity (Ainslie et al. 2013). However, its mechanisms of action have been extensively debated (Teppema 2014). Putting the decrease in ventilatory oscillations under ACZ in perspective with the increase in these oscillations in hypoxia when peripheral chemoreceptors are stimulated, confirms that peripheral chemoreceptors play a key role in the genesis of ventilatory oscillations. It validates the hypothesis we put forward in our preliminary study showing that oscillations are enhanced in subjects with high HVR (Hermand et al. 2015). However, ventilatory oscillations are also greater under a hyperoxic hypercapnic stress, when peripheral chemoreceptors are silenced, thus implying that central chemoreceptors are also a major actor of breathing instability. This suggests that ventilatory oscillations depend on a subtle and synergic action of both central and peripheral chemoreceptors, through arterial O₂ and CO₂ pressure.

Moreover, we observed that, in hypercapnic hyperoxia, PETCO₂ and $\dot{V}E$ exhibited dichotomous oscillations properties: PETCO₂ peak power was paradoxically lower in hypercapnia whereas $\dot{V}E$ peak power was higher. CO₂ stores being close to saturation in hypercapnia, despite a higher ventilation to flush it out, the measured expired CO₂ level is then not subjected to oscillations as observed for $\dot{V}E$, as a full CO₂ store will damp systemic CO₂ variations.

ACZ augments the controller gain (HCVR) but blunts the enhancing effects of controller gain on ventilatory oscillations (Fig. 7). This paradoxical effect of ACZ, reducing ventilatory oscillations (i.e., loop gain) in spite of the rise of controller gain, means a very significant reduction of plant gain, evoked in Javaheri's work (Javaheri et al. 2014). While we were not able to determine the value of the plant gain, we nevertheless observed a noticeable decrease in PETCO₂ under ACZ in all conditions (Fig. 4), therefore inducing a lower CO₂ reserve and a lower plant gain (White 2005; Javaheri et al. 2014).

Mechanisms leading to reduced ventilatory oscillations under ACZ are still debated. This may involve a third arm, the mixing gain, depending, among other factors, on cerebral blood flow which might increase the CO₂ wash-out of the cerebral spinal fluid and therefore blunt ventilatory oscillations (Younes et al. 2001; Dempsey et al. 2004; Skow et al. 2014). However, both exercise (Ogoh and Ainslie 2009) and ACZ (Okazawa et al. 2001) are

known to increase cerebral blood flow but have opposite effects on breathing instability (this study).

The multivariate analysis showing that the intensity of oscillations is related to $\dot{V}E$ and Ttot, but insignificantly to $\dot{Q}_c$, gives a clue to the apparent contradiction between our observations of greater ventilatory oscillations with increasing $\dot{Q}_c$ (Fig. 5) and the current hypothesis of low $\dot{Q}_c$ induced periodic breathing in CHF patients (Agostoni 2008).

The tight relationship between $\dot{V}E$ period and Ttot observed in our previous work is confirmed (Fig. 8): $\dot{V}E$ period is strongly linked to the duration of the respiratory cycle, independently of other cardiorespiratory factors such as $\dot{V}E$ and $\dot{Q}_c$. This suggests that Ttot is a determinant factor of the intrinsic oscillator. This correlation also pointed out a theoretical limit of $\dot{V}E$ oscillation period: when Ttot tends toward zero (breathing frequency tending to infinity), $\dot{V}E$ oscillation period tends to approximately 7 sec. This tight relationship between $\dot{V}E$ period and Ttot also suggests the involvement of an internal oscillator that would modulate the activity of the central pattern generator, responsible for the generation of respiratory rhythm in mammals (Forster et al. 2014).

In conclusion, these findings confirm the existence of a mechanism that modulates ventilation and induces breathing instability, especially during exercise in hypoxic and hypercapnic conditions. This instability, unraveled in healthy awake subjects after a brisk challenge, depends on a complex regulation system involving O₂ and CO₂ sensing where both peripheral (high HVR and effect of ACZ) and central (hypercapnia and tight relationship between period and Ttot) chemoreflex seem to play a key role. We expect this study to contribute to the knowledge of factors involved in sleep apneas of central and obstructive origins.

Conflict of Interest

None declared.

References

- Agostoni, P. 2008. Mechanisms of periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *CHEST J.* 133:197.
- Ainslie, P. N., S. J. E. Lucas, and K. R. Burgess. 2013. Breathing and sleep at high altitude. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 188:233–256.
- Andreas, S., C. Clemens, H. Sandholzer, H. R. Figulla, and H. Kreuzer. 1996. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 27:1486–1490.
- Andreas, S., K. Weidel, G. Hagenah, and S. Heindl. 1998. Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur. Respir. J.* 12:414–419.

- Apostolo, A., P. Agostoni, M. Contini, L. Antoniolli, and E. R. Swenson. 2014. Acetazolamide and inhaled carbon dioxide reduce periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *J. Card. Fail.* doi:10.1016/j.cardfail.2014.01.007.
- Basner, R. C. 2011. Loop gain: can it help close the heart failure-periodic breathing loop? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184:996–997.
- Berssenbrugge, A., J. Dempsey, C. Iber, J. Skatrud, and P. Wilson. 1983. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J. Physiol.* 343:507–524.
- Blain, G. M., C. A. Smith, K. S. Henderson, and J. A. Dempsey. 2010. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂: peripheral-central chemoreceptor interdependence. *J. Physiol.* 588:2455–2471.
- Bourdillon, N., J.-L. Fan, and B. Kayser. 2014. Cerebral oxygenation during the Richalet hypoxia sensitivity test and cycling time-trial performance in severe hypoxia. *Eur. J. Appl. Physiol.* 114:1037–1048.
- Brack, T., W. Randerath, and K. E. Bloch. 2012. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments. *Respiration* 83:165–176.
- Burgess, K. R. 2012. New insights from the measurement of loop gain in obstructive sleep apnoea. *J. Physiol.* 590:1781–1782.
- Canouï-Poitaine, F., K. Veerabudun, P. Larmignat, M. Letournel, S. Bastuji-Garin, and J.-P. Richalet. 2014. Risk prediction score for severe high altitude illness: a cohort study. *PLoS ONE* 9:e100642.
- Charloux, A., E. Lonsdorfer-Wolf, R. Richard, E. Lampert, M. Oswald-Mammossier, B. Mettauert, et al. 2000. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the “direct” Fick method. *Eur. J. Appl. Physiol.* 82:313–320.
- Cherniack, N. S. 2005. Mathematical models of periodic breathing and their usefulness in understanding cardiovascular and respiratory disorders. *Exp. Physiol.* 91:295–305.
- Dempsey, J. A., C. A. Smith, T. Przybylowski, B. Chenuel, A. Xie, H. Nakayama, et al. 2004. The ventilatory responsiveness to CO(2) below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J. Physiol.* 560:1–11.
- Dempsey, J. A., S. C. Veasey, B. J. Morgan, and C. P. O'Donnell. 2010. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol. Rev.* 90:47–112.
- Dhakal, B. P., R. M. Murphy, and G. D. Lewis. 2012. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Trends Cardiovasc. Med.* 22:185–191.
- Duffin, J., and J. H. Mateika. 2013. Cross-Talk opposing view: peripheral and central chemoreflexes have additive effects on ventilation in humans. *J. Physiol.* 591:4351–4353.
- Edwards, B. A., S. A. Sands, D. J. Eckert, D. P. White, J. P. Butler, R. L. Owens, et al. 2012. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J. Physiol.* 590:1199–1211.
- Fan, J.-L., K. R. Burgess, K. N. Thomas, S. J. E. Lucas, J. D. Cotter, B. Kayser, et al. 2012. Effects of acetazolamide on cerebrovascular function and breathing stability at 5,050 m. *J. Physiol.* 590:1213–1225.
- Fischer, R., S. M. Lang, M. Leitl, M. Thiere, U. Steiner, and R. M. Huber. 2004. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *Eur. Respir. J.* 23:47–52.
- Fontana, M., M. Emdin, A. Giannoni, G. Iudice, R. Baruah, and C. Passino. 2011. Effect of acetazolamide on chemosensitivity, Cheyne-Stokes respiration, and response to effort in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 107:1675–1680.
- Forster, H., J. Bonis, K. Krause, J. Wenninger, S. Neumueller, M. Hodges, et al. 2014. Contributions of the pre-Bötzinger complex and the Kölliker-fuse nuclei to respiratory rhythm and pattern generation in awake and sleeping goats. *Prog. Brain Res.* 209:73–89.
- Francis, D. P., K. Willson, L. C. Davies, A. J. Coats, and M. Piepoli. 2000. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation* 102:2214–2221.
- Franklin, K. A., P. Eriksson, C. Sahlin, and R. Lundgren. 1997. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 111:163–169.
- Garde, A., B. F. Giraldo, R. Jane, T. D. Latshang, A. J. Turk, T. Hess, et al. 2012. Periodic breathing during ascent to extreme altitude quantified by spectral analysis of the respiratory volume signal. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2012:707–710.
- Giannoni, A., M. Emdin, F. Bramanti, G. Iudice, D. P. Francis, A. Barsotti, et al. 2009. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53:1975–1980.
- Gold, A. R., E. R. Bleecker, and P. L. Smith. 1985. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132:220–223.
- Gonzales, J. U., and B. W. Scheuermann. 2013. Effect of acetazolamide on respiratory muscle fatigue in humans. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 185:386–392.
- Hermand, E., A. Pichon, F. J. Lhuissier, and J.-P. Richalet. 2015. Periodic breathing in healthy humans at exercise in hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 118:115–123.
- Hudgel, D. W., C. Hendricks, and A. Dudley. 1988. Alteration in obstructive apnea pattern induced by changes in oxygen- and carbon-dioxide-inspired concentrations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:16–19.
- Javaheri, S., S. A. Sands, and B. A. Edwards. 2014. Acetazolamide attenuates hunter-cheyne-stokes breathing

- but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 11:80–86.
- Kumar, P., and N. R. Prabhakar (2012). Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body in R. Terjung, ed. *Comprehensive physiology*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c100069> [Accessed March 31, 2014].
- Lahiri, S., and R. E. 2nd Forster. 2003. CO₂/H(+) sensing: peripheral and central chemoreception. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 35:1413–1435.
- Lahiri, S., A. Roy, S. M. Baby, T. Hoshi, G. L. Semenza, and N. R. Prabhakar. 2006. Oxygen sensing in the body. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 91:249–286.
- Lalande, S., E. M. Snyder, T. P. Olson, M. L. Hulsebus, M. Orban, V. K. Somers, et al. 2009. The effects of sildenafil and acetazolamide on breathing efficiency and ventilatory control during hypoxic exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 106:509–515.
- Lhuissier, F. J., M. Brumm, D. Ramier, and J.-P. Richalet. 2012. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J. Appl. Physiol.* 112:566–570.
- Lorenzi-Filho, G., F. Rankin, I. Bies, and T. Douglas Bradley. 1999. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159:1490–1498.
- Maestri, R., C. Bruschi, F. Olmetti, M. T. La Rovere, and G. D. Pinna. 2013. Assessment of the peripheral ventilatory response to CO₂ in heart failure patients: reliability of the single-breath test. *Physiol. Meas.* 34:1123–1132.
- McElroy, M. K., A. Gerard, F. L. Powell, G. K. Prisk, N. Sentse, S. Holverda, et al. 2000. Nocturnal O₂ enrichment of room air at high altitude increases daytime O₂ saturation without changing control of ventilation. *High Alt. Med. Biol.* 1:197–206.
- Mohan, R., and J. Duffin. 1997. The effect of hypoxia on the ventilatory response to carbon dioxide in man. *Respir. Physiol.* 108:101–115.
- Moraga, F. A., D. Jiménez, J. P. Richalet, M. Vargas, and J. Osorio. 2014. Periodic breathing and oxygen supplementation in Chilean miners at high altitude (4200 m). *Respir. Physiol. Neurobiol.* 203:109–115.
- Ogoh, S., and P. N. Ainslie. 2009. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J. Appl. Physiol.* 107:1370–1380.
- Okazawa, H., H. Yamauchi, K. Sugimoto, H. Toyoda, Y. Kishibe, and M. Takahashi. 2001. Effects of acetazolamide on cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism: a positron emission tomography study with healthy volunteers. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21:1472–1479.
- Pinna, G. D., R. Maestri, A. Mortara, and M. T. La Rovere. 2000. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278:H932–H941.
- Ponikowski, P., S. D. Anker, T. P. Chua, D. Francis, W. Banasiak, P. A. Poole-Wilson, et al. 1999. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 100:2418–2424.
- Read, D. J. 1967. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann. Med.* 16:20–32.
- Richalet, J.-P., M. Rivera, P. Bouchet, E. Chirinos, I. Onnen, O. Petitjean, et al. 2005. Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172:1427–1433.
- Richalet, J.-P., P. Larmignat, E. Poitrine, M. Letournel, and F. Canouï-Poitine. 2012. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185:192–198.
- Richard, R., E. Lonsdorfer-Wolf, A. Charloux, S. Doutreleau, M. Buchheit, M. Oswald-Mammossier, et al. 2001. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *Eur. J. Appl. Physiol.* 85:202–207.
- Rivera-Ch, M., L. Huicho, P. Bouchet, J. P. Richalet, and F. León-Velarde. 2008. Effect of acetazolamide on ventilatory response in subjects with chronic mountain sickness. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 162:184–189.
- Sinski, M., J. Lewandowski, J. Przybylski, P. Zalewski, B. Symonides, P. Abramczyk, et al. 2014. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 37:858–862.
- Skow, R. J., M. M. Tymko, C. M. MacKay, C. D. Steinback, and T. A. Day. 2014. The effects of head-up and head-down tilt on central respiratory chemoreflex loop gain tested by hyperoxic rebreathing. *Prog. Brain Res.* 212:149–172.
- Solin, P., T. Roebuck, D. P. Johns, E. H. Walters, and M. T. Naughton. 2000. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162:2194–2200.
- Swenson, E. R. 1998. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur. Respir. J.* 12:1242–1247.
- Swenson, E. R., K. L. Leatham, R. C. Roach, R. B. Schoene, W. J. Jr Mills, and P. H. Hackett. 1991. Renal carbonic anhydrase inhibition reduces high altitude sleep periodic breathing. *Respir. Physiol.* 86:333–343.
- Teppema, L. J. 2014. Multifaceted clinical effects of acetazolamide: will the underlying mechanisms please stand up? *J. Appl. Physiol.* 116:713–714.
- Vovk, A., J. Duffin, J. M. Kowalchuk, D. H. Paterson, and D. A. Cunningham. 2000. Changes in chemoreflex

- characteristics following acute carbonic anhydrase inhibition in humans at rest. *Exp. Physiol.* 85:847–856.
- Waggener, T. B., P. J. Brusil, R. E. Kronauer, R. A. Gabel, and G. F. Inbar. 1984. Strength and cycle time of high-altitude ventilatory patterns in unacclimatized humans. *J. Appl. Physiol.* 56:576–581.
- White, D. P. 2005. Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172:1363–1370.
- Younes, M., M. Ostrowski, W. Thompson, C. Leslie, and W. Shewchuk. 2001. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163:1181–1190.

10. Lettre à l'éditeur : Mécanismes de l'ACZ

Les mécanismes d'action de l'acétazolamide sur le contrôle de la ventilation ont récemment provoqué de vifs échanges entre d'une part Dr Teppema (293) et Dr Swenson (287). Ce dernier appuie l'idée selon laquelle l'ACZ diminue fortement la réponse ventilatoire à l'hypoxie par l'inhibition de l'activité des chémorécepteurs centraux mais qu'elle est largement compensée par les effets induits de l'acidose métabolique au niveau central et de la réponse ventilatoire associée. En réponse, le Dr Teppema soutient que l'acidose métabolique décalera la réponse ventilatoire au CO_2 vers la droite mais que la pente restera inchangée, et que l'augmentation de l'acidose entraînera une augmentation de la ventilation, et donc une baisse de la PaCO_2 ; l'acidose augmente l'activité de ses corps carotidiens, et, via les interactions périphérique-central, la baisse de la PCO_2 entraîne celle de la réponse ventilatoire à l'hypoxie. Il pointe un effet-dose de l'ACZ et l'importance du mode d'administration (cachet ou intraveineuse).

Nous avons apporté quelques éléments de réponse du point de vue de la stabilité ventilatoire : sous ACZ, les oscillations de la ventilation sont diminuées, malgré une nette hausse de la réponse ventilatoire au CO_2 ('controller gain', voir section 12.3.).

Reply to Drs. Teppema, Berendsen, and Swenson

Eric Hermand, Nicolas Voituron, François J. Lhuissier, and Jean-Paul Richalet

Université Paris, Bobigny, France

TO THE EDITOR: We followed with great interest the recent exchanges between Drs. Teppema and Berendsen (4) on one hand and Dr. Swenson on the other hand regarding the mechanisms of effects of acetazolamide (AZ) in the prevention of Acute Mountain Sickness (AMS) (3).

One of the essential questions raised by both parts is the action of AZ on central and peripheral chemosensitivity, respectively. We would like to bring a small contribution to this passionate reflection by approaching this issue from the breathing stability angle. We recently described ventilatory oscillations in normal subjects submitted to physiological (exercise) and environmental (hypoxia) stresses (1, 2) and we analyzed the effect of oral AZ (500 mg/day on day before and on the test day vs. placebo) on this instability (2). In accordance with most studies, we noted an increase in minute ventilation ($\dot{V}_E$) and arterial O_2 saturation and a decrease in end-tidal CO_2 pressure (P_{ETCO_2}) during exercise in hypoxia, confirming the well-known effect of AZ on ventilation in hypoxia. Traits of breathing instability, such as magnitude of $\dot{V}_E$ oscillations, were blunted under AZ (see Figs. 1 and 4 in Ref. 2). We also pointed out that AZ drastically enhanced ventilatory response to CO_2 (HcVR) (placebo: 2.46 ± 0.53 , AZ: 3.78 ± 1.67 l·min⁻¹·mm·Hg⁻¹, $P = 0.006$) (see Table 2 in Ref. 2), whereas the ventilatory response to hypoxia was blunted or unchanged. In a previous study, we showed that breathing oscillations were positively related to HcVR, but only in hypoxic conditions (see Fig. 8 in Ref. 1). Moreover, AZ blunted the relationship between intensity of oscillations and HcVR (see Fig. 7 in Ref. 1). In fact, AZ increases the controller gain (HcVR) but inhibits the enhancing effects of controller gain on ventilatory oscillations. This latter data confirm the stimulant action of AZ on central chemoreceptors (mainly responsible for ventilatory

response to CO_2) through metabolic acidosis but raise interrogations regarding the blunting of ventilatory oscillations. Furthermore, in our preliminary study (1), subjects with a higher ventilatory response to hypoxia showed a greater breathing instability, suggesting that carotid bodies were playing a predominant role in the genesis of ventilatory oscillations, and blunting of oscillations by AZ strongly suggests that AZ inhibits carotid bodies activity. These observations made during exercise in hypoxia may also confirm the blunting effect of AZ on periodic breathing during sleep. However, as mentioned by E. R. Swenson (3), no clear relationship has been evidenced between periodic breathing and AMS. From our observations of the effects of AZ on chemosensitivity to CO_2 and breathing instability, we hypothesize that the increase in ventilation by AZ is mostly due to an increase in the (central) response to CO_2 that overwhelms a decrease in the (peripheral) response to hypoxia. However, the blunting of ventilatory instability by AZ might be mediated through its action on carotid bodies.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

E.H. drafted manuscript; E.H., F.J.L., and J.-P.R. edited and revised manuscript; E.H., N.V., F.J.L., and J.-P.R. approved final version of manuscript.

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author(s).

REFERENCES

1. Hermand E, Pichon A, Lhuissier FJ, Richalet JP. Periodic breathing in healthy humans at exercise in hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 118: 115–123, 2015.
2. Hermand E, Lhuissier FJ, Larribaut J, Pichon A, Richalet JP. Ventilatory oscillations at exercise: effects of hyperoxia, hypercapnia, and acetazolamide. *Physiol Rep* 3: e12446, 2015.
3. Swenson ER. Pharmacology of acute mountain sickness: old drugs and newer thinking. *J Appl Physiol* (1985) 120: 204–215, 2016.
4. Teppema LJ, Berendsen RR. Letter to the Editor. *J Appl Physiol* (1985) 120: 564, 2016.

Address for reprint requests and other correspondence: E. Hermand, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Hypoxie et poumon, EA2363 Bobigny, France (e-mail: eric.hermand17@gmail.com).

11. Article III : modélisation mathématique de l'instabilité ventilatoire à l'exercice en hypoxie.

Suite à l'ensemble des études portant sur la caractérisation des oscillations de la ventilation à l'exercice et en hypoxie, il semble essentiel, avec les outils informatiques et logiciels dont nous disposons désormais, de modéliser ces phénomènes.

11.1.Intérêts

Suite aux nombreuses observations des différentes situations d'instabilité respiratoire observées chez l'homme, Deux intérêts principaux se dégagent de cette approche. Premièrement, il s'agit de simuler, à partir d'un modèle prenant en compte les connaissances actuelles sur le contrôle de la ventilation, le comportement des variables physiologiques d'intérêt (ventilation, saturation en O₂, PETCO₂) et de trouver le modèle qui se rapproche le plus des données physiologiques observées en condition réelles « sur le terrain ». Deuxièmement, une prospection de l'ensemble des variables d'entrée du modèle peut mettre à jour certaines d'entre elles comme des paramètres essentiels dans la régulation ventilatoire, les anticiper comme facteurs importants dans la survenue d'une instabilité respiratoire et, enfin, permettre la mise en place d'un protocole de recherche chez l'homme afin de vérifier la validité des hypothèses ainsi posées.

Les premières véritables simulations du système de contrôle de la ventilation furent mises au point dans les années 60 par Grodins (126), complétées notamment par Longobardo (184, 185) et Khoo (159), sur des modèles d'apnée du sommeil et d'insuffisance cardiaque (fig. 45). Leur complexification continue, via les progrès des performances des systèmes informatiques (98), a permis une meilleure compréhension des mécanismes, pathologiques ou non, de survenue de ventilation périodique et des traitements potentiels (60).

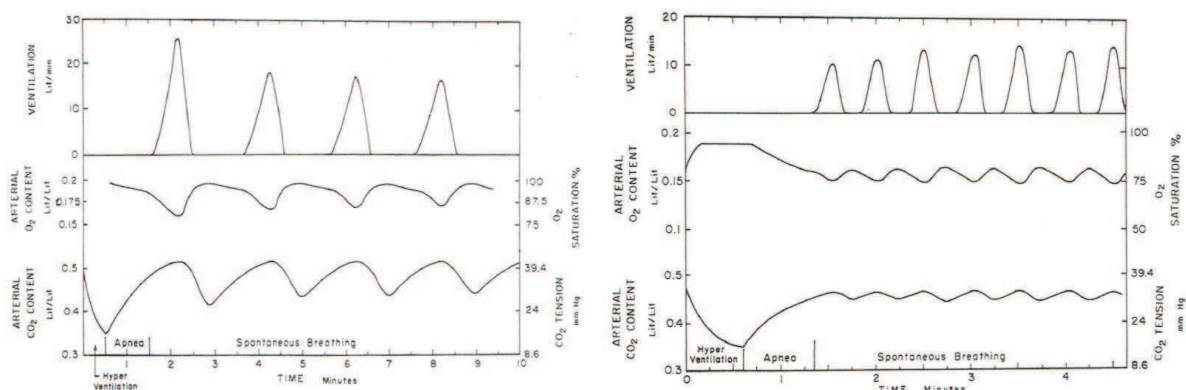


Fig. 45 : modèle mathématique d'apnées simulée dans des conditions d'IC (à gauche) et d'hypoxie. D'après (184)

11.2. Principes et spécificités

À la différence des modèles établis, cantonnés à la modélisation de l'instabilité ventilatoire au repos, en altitude ou chez des patients SAS et IC, notre modèle se place dans des conditions similaires à celles qui ont fait l'objet de l'article I, à savoir à l'exercice et en hypoxie.

A l'instar des modèles princeps, il se fonde sur un modèle en boucle fermée ('closed loop system') comportant un système de rétrocontrôle ('feedback') et un système effecteur dont la réponse est principalement modulée par des gains à l'O₂ (périphérique) et au CO₂ (central et périphérique). Les données de la littérature actuelle, chez l'homme ou chez l'animal, nous ont conduit à construire 3 modèles, chacun possédant des paramètres de structure propres, différents par les interactions potentielles O₂ / CO₂ existantes entre les chémorécepteurs périphériques et centraux (voir fig. 3 de l'article III) : additif, interactif périphérique et périphérique central. En sortie de système, la ventilation est la somme d'une ventilation basale, métabolique, et des composantes centrale et périphérique.

11.3. Analyse de sensibilité, paramètres étudiés

L'analyse de sensibilité permet d'évaluer l'effet de la variation d'un paramètre sur la période (article III, fig. 4) et l'amplitude (article III, fig. 5 et 6) des oscillations de la ventilation, en maintenant les autres paramètres à une valeur nominale. Les paramètres étudiés sont scindés en 2 catégories (article III, tableau 1) :

- Les paramètres cardiorespiratoires : GO_2 (gain périphérique à l'O₂), GO_{2C} (gain central au CO₂), FIO_2 (fraction d'O₂ inspiré), ΔT_p (délai de convection 'poumons – CC'), $P50$ (PaO₂ à SaO₂ = 50%), TLC (volume pulmonaire totale), $rVAVE$ (ratio $\dot{V}_A/\dot{V}_E$) ;
- Les paramètres de structure, caractérisant chacun des 3 modèles (article III, fig. 3) : $pcratio$ (ratio réponse périphérique / réponse centrale au CO₂, au niveau des CC, modèles 1 et 2), $contribCO_{2P}$ (effet de PaCO₂ sur GO_2), $interac$ (contribution des afférences périphériques des CC sur GCO_{2C}).

11.4. Résultats : période et amplitude des oscillations selon les valeurs des paramètres cardiorespiratoires et des gains O₂ / CO₂

Le protocole de la simulation consistait, comme nos protocoles prospectifs, en une phase de repos suivie d'une phase d'exercice modéré.

Les analyses de sensibilité de chaque paramètre cardiorespiratoire et interactionnel nous ont conduits aux résultats suivants :

- Le modèle reproduit les observations de signaux de ventilation chez des sujets sains : les oscillations, peu présentes au repos, apparaissent lors de la combinaison 'exercice + hypoxie' ;

- La période des oscillations de la ventilation augmente principalement avec la FIO_2 et le délai de convection sanguine 'poumons-chémorécepteurs périphériques' (ΔT_p , c'est-à-dire le débit cardiaque) ;

- L'amplitude des oscillations augmente quant à elle avec les gains périphériques et centraux, le délai 'poumons-chémorécepteurs périphériques' et le volume de l'espace mort, mais est réduite avec la FIO_2 , le volume pulmonaire et la $P50$.

- À une valeur ΔT_p donné, une augmentation du temps de réponse des chémorécepteurs centraux (convection sanguine depuis les chémorécepteurs périphériques, diffusion tissulaire, transduction et réponse neuronale vers les centres respiratoires) entraîne une réponse ventilatoire multiphasique (article III, fig.8). Ce déphasage entre les signaux périphériques et centraux modifie le type de leur contribution : hypoadditive, additive ou hyperadditive.

- La mise en relation des équations de régressions linéaire liant d'une part la période des oscillations et ΔT_p , et d'autre part la période et T_{tot} , issue de l'article I, permet une estimation du délai de réactivité intrinsèque des corps carotidiens à une variation de PaO_2 , estimé à 1.8 seconde.

Ventilatory oscillations at exercise in hypoxia: a mathematical model.

Eric Hermand, François J Lhuissier, Nicolas Voituron, Jean-Paul Richalet

Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire “Hypoxie et poumons”, EA2363,
74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny Cedex, France

Abstract

We evaluated the mechanisms responsible for the instability of ventilation control system under simultaneous metabolic (exercise) and environmental (hypoxia) stresses, promoting the genesis of periodic breathing. A model following the main concepts of ventilatory control has been tested, including cardiovascular and respiratory parameters, characteristics of peripheral and central chemoreceptors, at mild exercise in hypoxia ($FIO_2=0.145$). Interaction between O_2 and CO_2 sensing was introduced following three different modalities. A sensitivity and multivariate regression analyses closely matched with physiological data for magnitude and period of oscillations. Low FIO_2 and long circulatory delay from lungs to peripheral chemoreceptors (Δt_p) lengthen the period of oscillations, while high peripheral and central chemoresponses to O_2 and CO_2 , low FIO_2 and high Δt_p increased their magnitude. Peripheral and central O_2 / CO_2 interactions highlight the role of CO_2 on peripheral gain to O_2 and the contribution of peripheral afferences on central gain to CO_2 . Our model supports the key role of peripheral chemoreceptors in the genesis of ventilatory oscillations. Differences in the dynamics of central and peripheral components might be determinant for the system stability.

Keywords: ventilatory oscillations, periodic breathing, hypoxia, exercise, gain, delays, O_2 , CO_2 , chemoreflex, modeling.

Corresponding authors

richalet@univ-paris13.fr (J.P. Richalet)

eric.hermand17@gmail.com (E. Hermand)

1. Introduction

Recent observations showed the existence of ventilatory oscillations in hypoxia during exercise (Hermand et al., 2015a, 2015b; Latshang et al., 2013). This instability of the ventilatory control system was related, at exercise, to cardiac output, minute ventilation, ventilatory response to hypoxia and to hypercapnia (Hermand et al., 2015a, 2015b). A subtle interplay between CO_2 and O_2 sensing seemed to play a major role in the underlying mechanisms. However, considering the complexity of the system, we thought that developing a model of ventilatory control in these specific conditions of hypoxia and exercise would allow us to unravel the factors involved in this instability.

The first attempt of modeling the ventilatory control system was developed by Grodins, and was based on mass balance equation for O_2 and CO_2 (Grodins et al., 1967). Many of the next developed models followed this approach. Whereas most of them were focused on steady state breathing under hypoxia and/or hypercapnia, only a few covered the complex topic of stability of ventilation control. Longobardo (Longobardo et al., 1982) and Khoo (Khoo et al., 1982) developed models describing the mechanisms of ventilatory oscillations in sleep apnea syndrome (SAS) and chronic heart failure (CHF). Models

became more complex with the addition of numerous cardiorespiratory and neural inputs, and the technological and computing progress (Fan and Khoo, 2002). These simulations have brought valuable clinical insights in our understanding of breathing disorders in SAS and CHF patients, both in their intrinsic mechanisms and in the potential treatments by O_2 or CO_2 inhalation (Cherniack, 2005).

However, to our knowledge, no dynamic model involving both hypoxia and exercise has been built yet. This double concomitant stress destabilizes the ventilatory control system, enhances the overall loop gain of the system, leading to the genesis of ventilatory oscillations. This phenomenon, not characterized until very recently, is not included in nor explained by any of the existing models. Therefore, in order to deepen our understanding of mechanisms and parameters influencing the ventilatory system stability under these specific physiological and environmental stimuli, our objective was to develop a new mathematical model including most of the processes involved in ventilatory control, and to identify the physiological factors that could account for our recent observations (Hermand et al., 2015a, 2015b). However, as a rule in modeling physiological processes, we aimed to find the *simplest* model that could account for the physiological observations (Richalet, 1991).

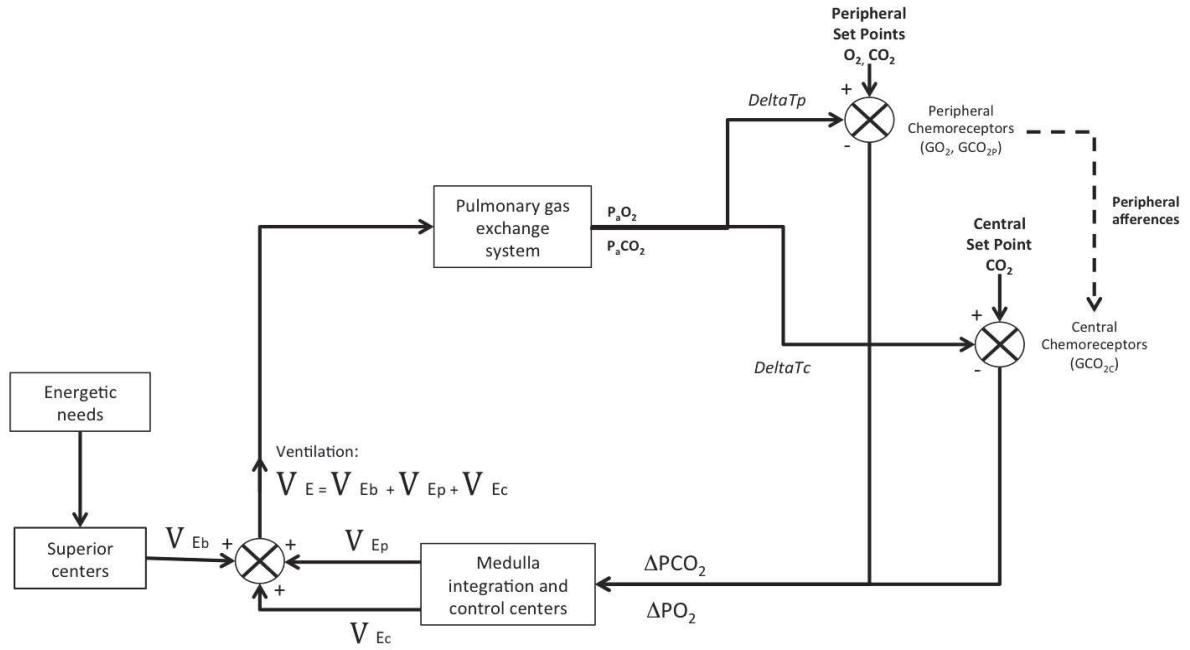


Figure 1. Respiratory control model. Minute ventilation (V_E) is the sum of a basal value represented by the central command adapted to the metabolic needs (rest/exercise), modulated by peripheral and central components. The P_aO_2 and P_aCO_2 gas information is transported to peripheral and central chemoreceptors respectively after a pure time delay of blood convection. The respiratory control center is then stimulated to adjust V_E according to P_aO_2 and P_aCO_2 set points.

2. Methods

2.1. Model description

Our model of ventilation control can be described as a pulmonary gas exchange system and chemoreflex / regulation centers, connected by the cardiovascular system, which transports blood gas information (Fig. 1) (Duffin, 2005; Grodins et al., 1967; Wolf and Garner, 2007). The cardiovascular and ventilatory systems are functioning tightly together and are dependent from each other in a complex and time-related way. In existing models, the emergence of oscillations in SAS and CHF is conditioned by two main factors: a

longer circulation time from lung to peripheral and central chemoreceptors, and a higher chemosensitivity to O_2 and CO_2 . Those parameters will be included into our model, and their assigned values will vary accordingly to: 1. a metabolic stress, exercise, which will impact O_2 consumption ($\dot{V}O_2$), CO_2 production ($\dot{V}CO_2$) and cardiac output ($\dot{Q}c$) in a different way than in sleep apneas or heart failure; 2. an environmental stress, hypoxia, with an inhaled fraction of O_2 (FIO_2) varying from a simulated sea level ($FIO_2 = 0.21$) to a 4800 m altitude ($FIO_2 = 0.115$).

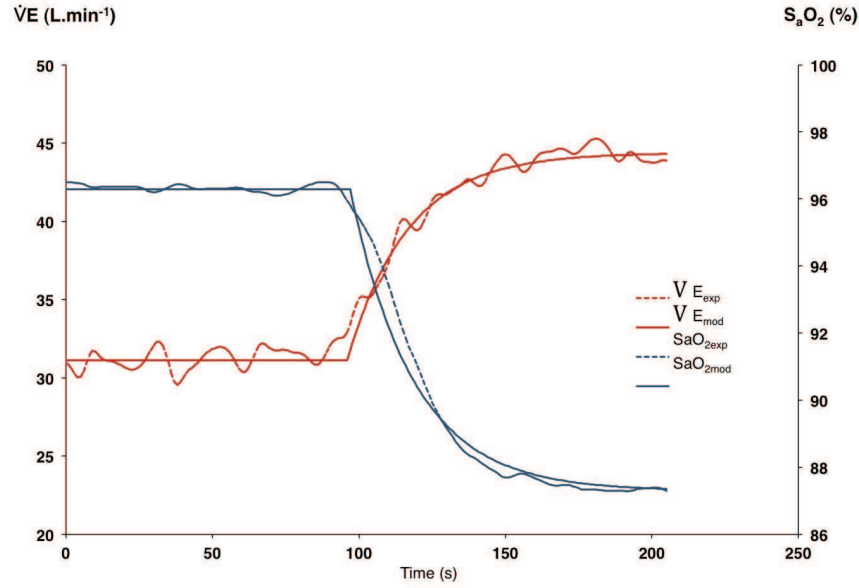


Figure 2. Example of identification of transition from normoxia to hypoxia at exercise for the determination of time constants, between physiological data ($S_{aO_2\text{exp}}$ and VE_{exp} , dashed lines) and model ($S_{aO_2\text{mod}}$ and VE_{mod} , solid lines).

2.1.1. Protocol design

In accordance with our previous work (Hermand et al., 2015b), our model consists in two successive phases built to simulate similar protocol conditions: rest and mild exercise, either in normoxia or hypoxia, the latter obtained by breathing a hypoxic gas mixture, arterial blood CO_2 pressure (P_{aCO_2}) being free to vary (poikilocapnia).

To remain close to physiological behavior, time constants are applied to the basal cardiorespiratory parameters ($\dot{Q}_c$, $\dot{V}O_2$, and ventilation $\dot{V}E$) in the transitions from normoxia to hypoxia and from rest to exercise. We obtained realistic values of these time constants by identifying our experimental data with a simple first order system (Fig. 2).

2.1.2. Mass balance equations

Mass balance equations are defined for each state variable, per unit of time.

Model inputs are O_2 fraction in the inspired air (FIO_2), O_2 consumption rate ($\dot{V}O_2$), cardiac output ($\dot{Q}_c$), ventilatory equivalent for O_2 (EVO_2), respiratory quotient (QR), alveolar/total ventilation ratio ($rVAVE$), circulation time from lungs to central and peripheral chemoreceptors (see section 2.1.4), gains of ventilatory responses to O_2 and CO_2 (see section 2.1.5). Model outputs are minute ventilation ($\dot{V}E$), arterial O_2 pressure and saturation (P_{aO_2} and S_{aO_2}) and arterial CO_2 pressure (P_{aCO_2}). Intrapulmonary and cardiac

shunts are negligible at rest and during mild exercise.

2.1.3. Ventilatory control system

Two distinct components are included in total ventilation, in addition to a basal ventilation ($\dot{V}E_b$) determined by the central command: the ventilatory response from peripheral chemoreceptors ($\dot{V}E_p$) and the ventilatory response from central chemoreceptors ($\dot{V}E_c$), when activated by hypoxia and/or hypercapnia.

$$\dot{V}E = \dot{V}E_b + \dot{V}E_p + \dot{V}E_c$$

In case of disturbances in the ventilatory system, the central and peripheral components will act as negative feedback mechanisms to bring back the system to equilibrium, represented by P_aCO_2 and P_aO_2 set points.

Ventilatory response to hypoxia at rest shows a biphasic response: first, a rise of ventilation due to the activation of peripheral chemoreceptors by the decrease of arterial O_2 pressure; then a progressive decline, called hypoxic ventilatory depression (HVD), after several minutes (Khamnei and Robbins, 1990), mainly due to prolonged neural hypoxia and central CO_2 washout caused by an increase of cerebral blood flow (Ursino et al., 2001). Most models integrate HVD. However, during mild exercise, HVD is largely blunted (Ward and Nguyen, 1991) and our experimental data confirm that ventilation remains steady during

the entire exercise phase. Therefore, HVD mechanism was not included in our model.

2.1.4. Cardiovascular control: cardiac output, cerebral blood flow and circulation delay

Data from the literature and from our own experimental observations indicate that cardiac output is increased twofold during mild exercise (30% of maximal aerobic power), compared to rest.

In order to facilitate the simulation process and the understanding of the influence of cardiac and cerebral blood flow, depending on several parameters such as blood velocities and vessel diameters in the successive arteries, we computed two circulation delays from lungs to peripheral chemoreceptors (Δt_p) and from lungs to central chemoreceptors (Δt_c) respectively. We assume that circulation delays are reduced when passing from rest to exercise and from normoxia to hypoxia.

At the central level, the delay between an instantaneous change of O_2 and CO_2 pressure in the lungs and the corresponding ventilatory response can be split into a circulatory delay and a tissue delay including the diffusion into the tissue (kinetic of H^+ ions crossing the blood-brain barrier) and a neural delay from the chemoreceptors to integration centers and down to ventilatory muscles. Tissue delay is considered negligible at peripheral chemoreceptors, whereas a significant tissue delay (Δt_{ct}) will be added to the central

circulation delay (Ogoh and Ainslie, 2009). Therefore, the delay between changes in O_2 and CO_2 pressures in the lungs and the

ventilatory response via central chemoreceptors is the sum

$$\Delta T_{cc} = \Delta T_c + \Delta T_{ct}$$

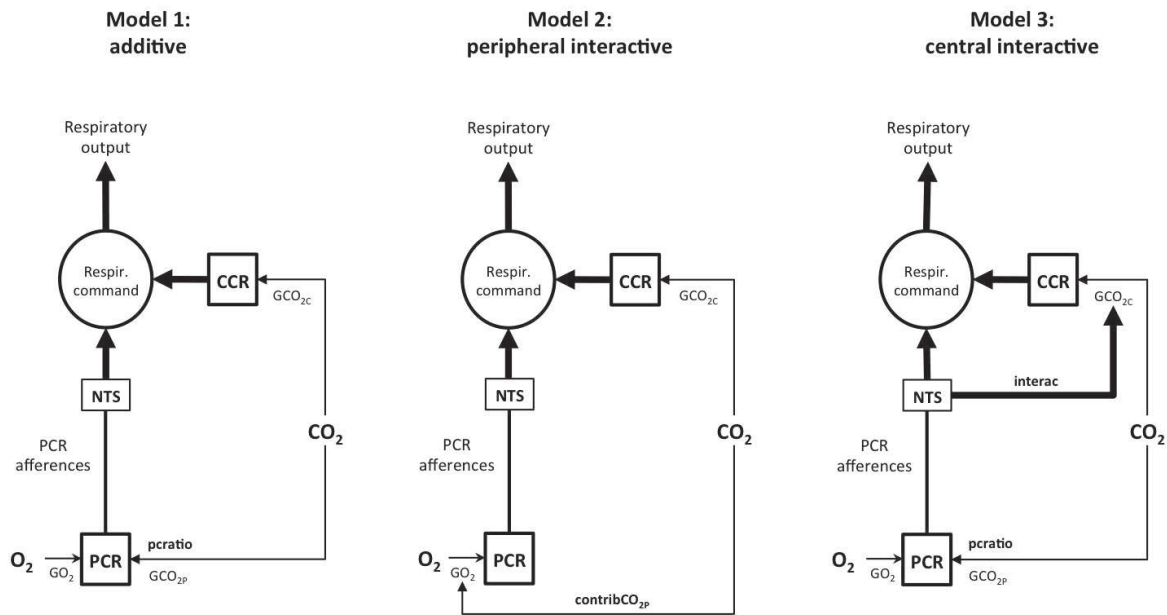


Figure 3. Diagrams of the three different models: additive, peripheral interactive and central interactive. The central respiratory command receives direct or indirect afferences from peripheral (through nucleus tractus solitaries, NTS) and central chemoreceptors (PCR and CCR, respectively), modulated by P_aO_2 and P_aCO_2 . Details of each model are explained in text.

2.1.5. Peripheral and central chemoreflex: O_2 and CO_2 gains

The mechanisms of central and peripheral chemoreceptor activation (Grodins et al., 1967; Richalet, 1991) are represented by relations between gas pressure changes and ventilation, with a pure delay, involving O_2 and CO_2 set points and gains.

pH is generally well regulated by the organism at rest and at low intensity exercise, and therefore no acidosis is observed in the present

condition (Sun et al., 2001), and therefore there is no change of peripheral chemoreceptor activity due to a change in blood pH.

The interaction between O_2 and CO_2 stimuli at the level of the peripheral or central chemoreceptors has been introduced in the model to evaluate its possible implication in the generation of instability (Blain et al., 2010; Duffin, 2010; Smith et al., 2015). Recent works from the Dempsey group (Blain et al., 2010; Smith et al., 2015) confirmed and

quantified, in a mammal model, the interaction between peripheral and central chemoreceptors, and between CO₂ and O₂: the nucleus tractus solitarius (NTS) receives afferences from the peripheral chemoreceptors and sends projections into the central respiratory command and, potentially, the central chemoreceptors (Smith et al., 2013). This led us to design and test three models of combined effects of O₂ and CO₂ (fig. 3): 1) *Additive model*: additive effects of central response to CO₂ and peripheral responses to O₂ and CO₂. The latter (GCO_{2P}) is defined as a ratio (pcratio) of the peripheral/central gain to CO₂ (GCO_{2C}) (Wolf and Garner, 2007); 2) *Peripheral interactive model*: effect of P_aCO₂ at the peripheral level. The peripheral gain to O₂ is positively modulated by a coefficient (contribCO_{2p}) multiplied by the difference between P_aCO₂ and P_aCO_{2C}. 3) *Central interactive model*: interaction between central CO₂ sensing and peripheral input (O₂ + CO₂) at the central level. In addition to peripheral action on central respiratory command, central gain to CO₂ is augmented by peripheral afferences (gain to O₂ and CO₂) modulated by the coefficient ‘interac’ (Blain et al., 2010; Smith et al., 2015). Central CO₂ gain is obtained from a modified Read’s rebreathing test (Read, 1967). This test also gives a value of alveolar CO₂ pressure threshold (P_aCO_{2Cth}) under which CO₂ gain is null. Similarly, peripheral ventilatory response to CO₂, linear

above a peripheral P_aCO₂ threshold (P_aCO_{2Pth}), is defined as the product of peripheral CO₂ gain by the difference between P_aCO₂ and P_aCO₂ set point (P_aCO_{2C}) (Casey et al., 1987). Exercise does not modify the ventilatory response to CO₂ (Hulsbosch et al., 1981): therefore, we used the same value for exercise and rest conditions. Peripheral O₂ gain is obtained at rest and exercise from standard tests previously described (Lhuissier et al., 2012). The O₂ stimulus for peripheral chemoreceptors is tissue PO₂, derived from arterial PO₂, with a hyperbolic response (Weil et al., 1970). However, combining this hyperbolic response and the sigmoid shape of oxyhemoglobin dissociation curve (approximated by the Hill constant NH and P50), an empirical linear relationship appears between ventilatory response to hypoxia and arterial O₂ saturation (Steinacker et al., 1996). $\dot{V}_{Ec}$ is the product of CO₂ gain by the difference between P_aCO₂ and the P_aCO₂ set point (P_aCO_{2C}). Depending on the model used, $\dot{V}_{Ep}$ is the result of the respective contribution of peripheral O₂ and CO₂ gains. See appendix for equations.

2.1.6. Lungs: dead space, mechanoreceptors, respiratory quotient, alveolar-capillary difference in O₂/CO₂, O₂ alveolar-arterial diffusion

As values of alveolar blood gases are determined by alveolar ventilation while the

chemosensory loops act on total ventilation, it seems important to take into account the dead space by introducing the alveolar/total ventilation ratio ($rVAVE$). This ratio is slightly augmented by moderate exercise (Wasserman et al., 1967). During moderate exercise in hypoxia, respiratory quotient (QR) is slightly higher than at rest (de Lattre et al., 1969). The activity of pulmonary mechanoreceptors is not modified by mild exercise (Fenik, 1992) and therefore will not be included in the present model. The alveolar-capillary difference in O_2 ($DAaO_2$) increases with cardiac output from rest to exercise, and with hypoxia (Woorons et al., 2007). This variation in $DAaO_2$ is modulated by a coefficient ($DlimO_2$) of O_2 diffusion limitation of O_2 . On the other hand, the alveolar-capillary difference in CO_2 ($DAaCO_2$) is considered constant in all conditions (see appendix).

2.1.7. Alveolar space

Pulmonary alveolar space can be considered as a “mixing box” where O_2 and CO_2 are not instantly homogenous when ventilation changes. Alveolar CO_2 pressure (P_ACO_2) is determined by the equation relating $\dot{V}E$, QR, $\dot{V}O_2$ and $rVAVE$ (see appendix). When submitted to various environmental or metabolic stresses, the value of P_ACO_2 is not immediately modified by variations of the parameters cited above. A new equilibrium is

reached through a first-order equation involving the level of $\dot{V}E$ and the volume of the mixing box (TLC, total lung capacity), from which a time constant $TaupCO_2$ is computed (see appendix).

2.2. Parameter assignment

All values were obtained from previous research protocols (Hermand et al., 2015a, 2015b) or from the literature (Duffin, 2010; Pianosi and Khoo, 1995; Saunders et al., 1980; Wolf and Garner, 2007; Zapata et al., 2012). The time constants for the main cardiorespiratory parameters ($\dot{V}O_2$, $\dot{Q}c$) were obtained by an identification algorithm from our own data, and in accordance with those found in literature. (MacFarlane and Cunningham, 1992; Pedersen et al., 1999; Thamrin and Murray-Smith, 2009).

2.3. Modeling and sensitivity analysis

The equations describing the various models were translated in a MatLab® script and the ventilatory output was calculated as a function of time. The pattern of ventilatory output was analyzed in various conditions, by incrementing from a basal value the different cardiorespiratory and structure parameters (O_2 and CO_2 gains, FIO_2 , delays, P50, TLC, $rVAVE$, pcratio, contrib CO_{2P} , interac), one by one, in a maximal range of $\pm 50\%$ around a nominal value or within realistic physiological range. If an oscillatory pattern of ventilation

was observed, the period and amplitude of oscillations were computed. Then a sensitivity analysis was performed in order to evaluate the respective influence of each parameter of the model on the period and amplitude of the oscillatory pattern.

2.4. Multivariate regression analysis

A multivariate regression was performed to establish potential correlations between period and magnitude of ventilatory oscillations on one hand, and model parameters on the other hand: FIO_2 , peripheral chemoresponse to O_2 (GO_2), central chemoresponse to CO_2 (GCO_2), delays from lungs to peripheral and central chemoreceptors (ΔT_p and ΔT_c , respectively), $P50$, TLC , $rVAVE$ and

interaction parameters ($pcratio$, $contribCO_{2P}$, $interac$).

2.5. Addition of white noise

Finally, in order to verify whether spontaneous variations in the ventilatory command would induce deeper instability in $\dot{V}E$, we added a white noise (Milton and Ohira, 2014) to $\dot{V}E_b$ in order to remain as close as possible to physiological data. We then performed a paired Student t-test to check if there was a significant difference between the two simulations (“noise-enriched” and “no-noise enriched”). Values of period and amplitude of oscillations were also compared in the two conditions. Values of $p < 0.05$ are considered significant.

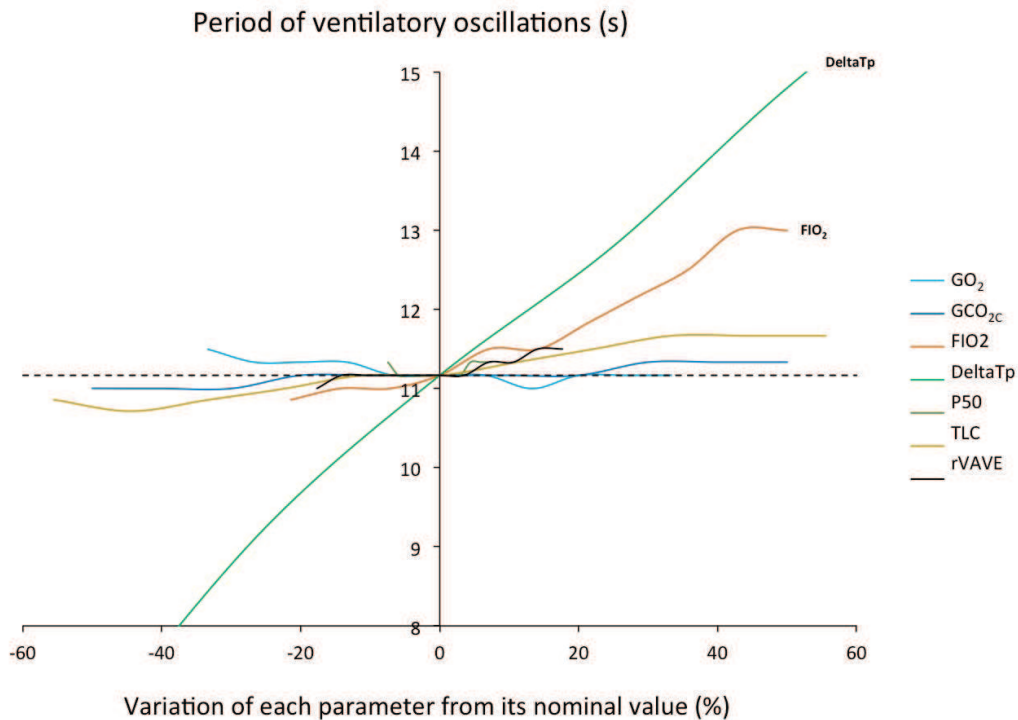


Figure 4. Period of ventilatory oscillations according to several cardiorespiratory variables from their nominal values: peripheral O₂ gain (GO₂), central CO₂ gain (GCO_{2c}), inhaled fraction of O₂ (FIO₂), delay of blood convection from lung to carotid bodies (DeltaTp), arterial O₂ partial pressure at S_aO₂ = 50% (P50), total lung capacity (TLC) and alveolar / total ventilation ratio (rVAVE). Period is linearly related to DeltaTp and also depends on FIO₂.

3. Results

No significant ventilatory oscillations were found in resting conditions. The following results will concern only data obtained during exercise in hypoxia.

3.1. Sensitivity analysis

The variation of $\dot{V}_E$ magnitude and period during exercise in hypoxia, due to physiological, environmental and interaction parameters, are presented in figures 4, 5 and 6.

3.1.1. Period of ventilatory oscillations (Fig. 4)

Sensitivity analysis showed that the main factors influencing $\dot{V}_E$ period was the time delay between lungs and peripheral chemoreceptors (DeltaTp): in a range from 2 to 12 seconds, around a 4 s nominal value, period increased from -40% to +123% around its corresponding nominal value. In a lesser extent, the level of hypoxia (FIO₂) played a significant role: period steadily increased from -3% at FIO₂=0.115 to +16% at FIO₂ = 0.21 (Fig. 7, top). The other parameters induced only minor changes in period, remaining in a [-5%; +5%] range.

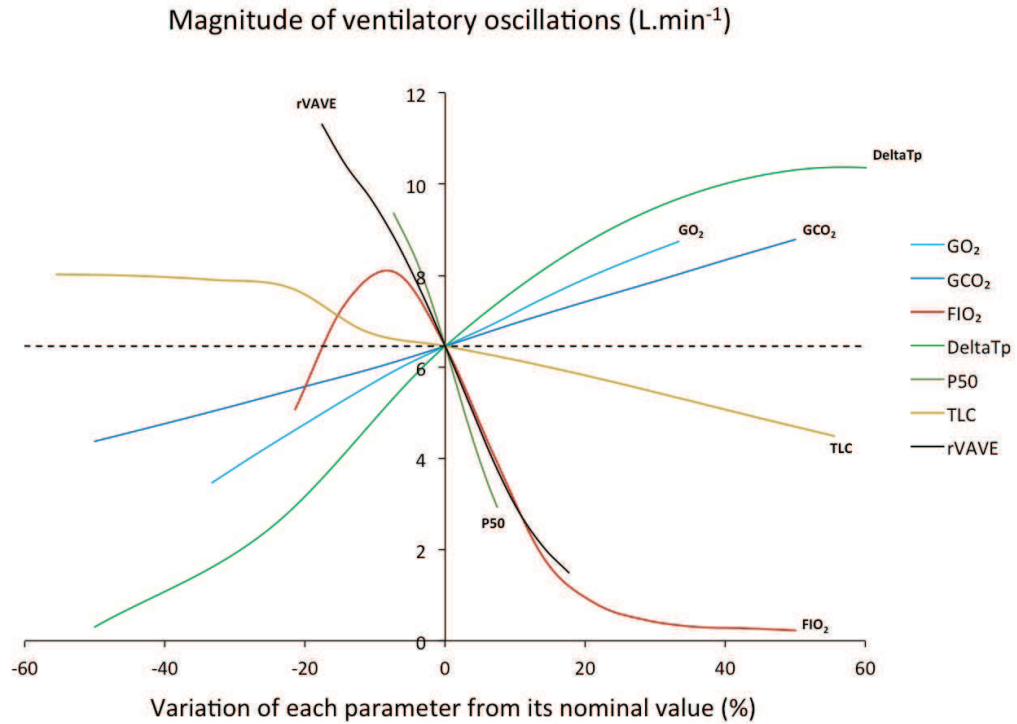


Figure 5. Magnitude of ventilatory oscillations according to several cardiorespiratory variables from their nominal values: peripheral O₂ gain (GO₂), central CO₂ gain (GCO_{2C}), inhaled fraction of O₂ (FIO₂), delay of blood convection from lung to carotid bodies (DeltaTp), arterial O₂ partial pressure at S_aO₂ = 50% (P50), total lung capacity (TLC) and alveolar / total ventilation ratio (rVAVE). Magnitude mainly increases with GCO_{2C}, GO₂ (in a nearly linear manner) and DeltaTp, and decreases with P50, rVAVE, TLC and FIO₂.

3.1.2. Magnitude of ventilatory oscillations (Fig. 5)

Magnitude of ventilatory oscillations was nearly completely blunted, from 0% to -96.5%, when level of hypoxia increased from FIO₂=0.14 to normoxia (Fig. 7). Peripheral and central gains to O₂ (GO₂) and CO₂ (GCO_{2C}) and increased oscillations from -46% to +35%, and from -32% to +36%, respectively. DeltaTp enhanced oscillations from -95% to +59%. P50 and TLC had a dampening effect on oscillations, by

decreasing them from +45% to -54% and from +24% to -31%, respectively. Finally, a decrease in rVAVE (i.e. an increase in dead space) from 1 to 0.7 increased oscillations from -77% to +75%. The influence of DeltaTcc is mainly due to the tissue component DeltaTct (fig. 8): magnitude of oscillations shows a phasic pattern that can lead to either enhanced or blunted oscillations, depending on the tissue component.

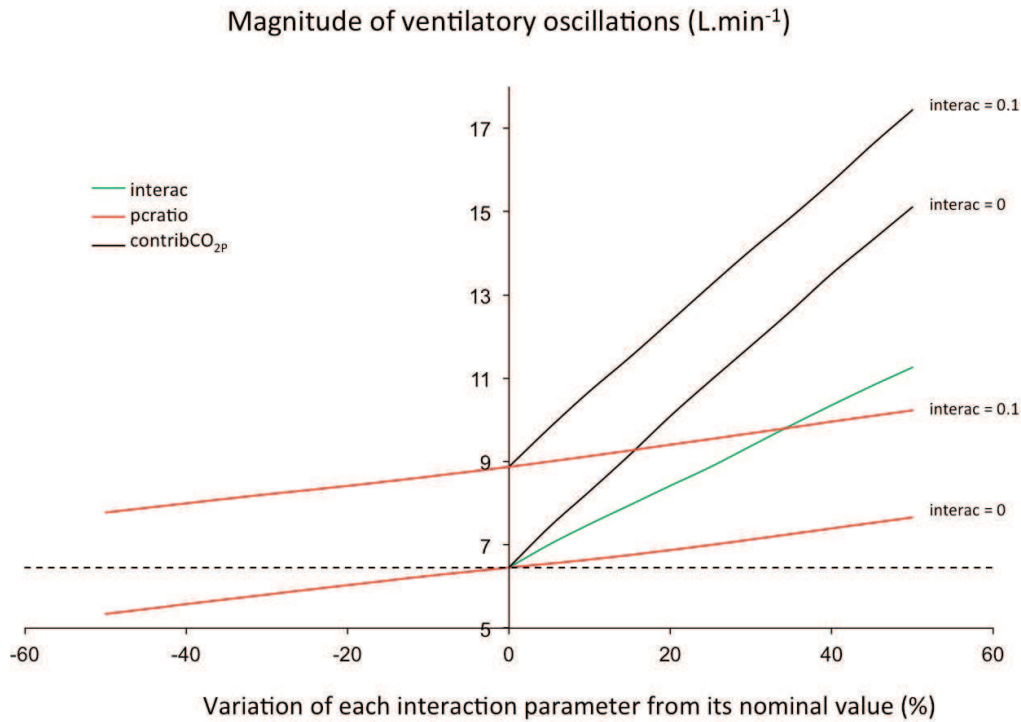


Figure 6. Magnitude of ventilatory oscillations according to interaction parameters: *interac* (effect of peripheral O_2/CO_2 gain on central gain to CO_{2i} : *model 3*), *pcrio* (effect of CO_2 on peripheral gain: *model 1*) and *contribCO_{2p}* (effect of CO_2 on peripheral gain to O_2 : *model 2*). Contributions of *pcrio* and *contribCO_{2p}* are computed at 2 values of *interac* (0 and 0.1) and show an additive effect of the rise from peripheral activity level.

3.1.3. Effect of interaction between O_2 and CO_2 at the central and peripheral level (fig. 6)

The effect of *contribCO_{2p}* (effect of CO_2 on O_2 gain in peripheral chemoreceptors) and *interac* (effect of peripheral afferences on central gain to CO_2) is very low on period values, in a tight range of 0 to 4.5% (results not shown). In contrast, a significant positive correlation links magnitude of $\dot{V}E$ oscillations to *contribCO_{2p}* and *interac*, from 0 to 134%, and from 0 to 75%, respectively (fig. 6). The parameter *pcrio* (ratio of peripheral/central response to CO_2) does not impact period and magnitude of

ventilatory oscillations. The effect of *interac* and *contribCO_{2p}* are additive.

3.2. Multivariate regression analysis

3.2.1. Period of ventilatory oscillations

The multivariate regression analysis significantly linked $\dot{V}E$ period to FIO_2 , GO_{2C} , ΔTp , ΔTc and TLC . A trend was observed for GO_2 ($p = 0.053$). $\dot{V}E$ period increased when FIO_2 , GCO_{2C} , ΔTp and TLC increased ($p < 0.001$, $p < 0.05$ for GCO_{2C}) whereas it was shortened when ΔTc increased ($p < 0.001$, respectively).

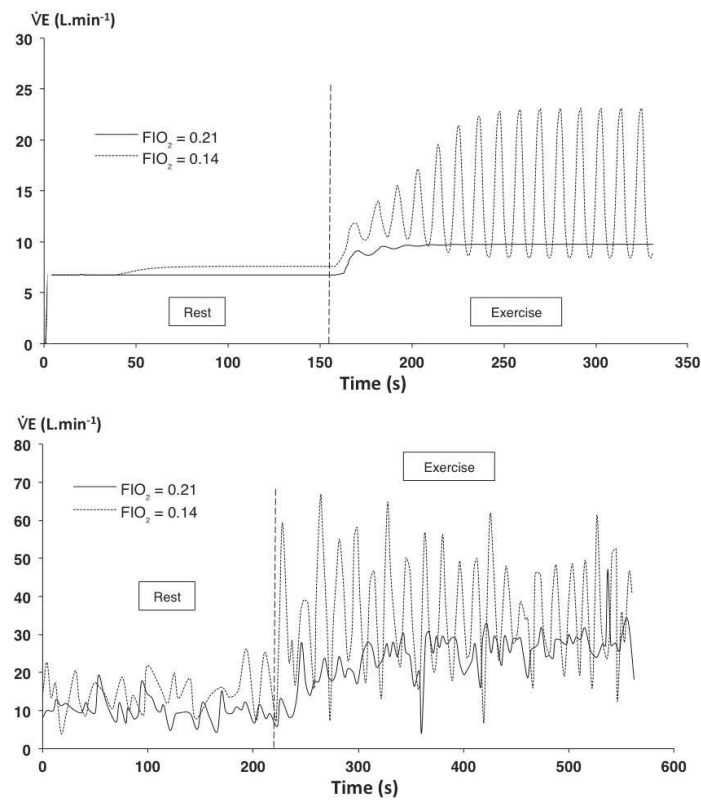


Figure 7. Variation of VE for two levels of FIO_2 : ventilatory oscillations in the additive model (upper panel) and physiological data from a subject exercising successively in normoxia and hypoxia (lower panel) (physiological data from (Hermand et al., 2015b)).

3.2.2. Magnitude of ventilatory oscillations

Magnitude of oscillations was enhanced when GO_2 , GCO_{2C} and ΔT_p increased ($p < 0.001$) but decreased when FIO_2 , ΔT_c , $rVAVE$, $P50$ and TLC increased ($p < 0.001$).

3.3. Effect of white-noise addition

The addition of a white noise did not alter magnitude or period of oscillations: there was no significant change between non-noise and noise-enriched models (Fig. 9).

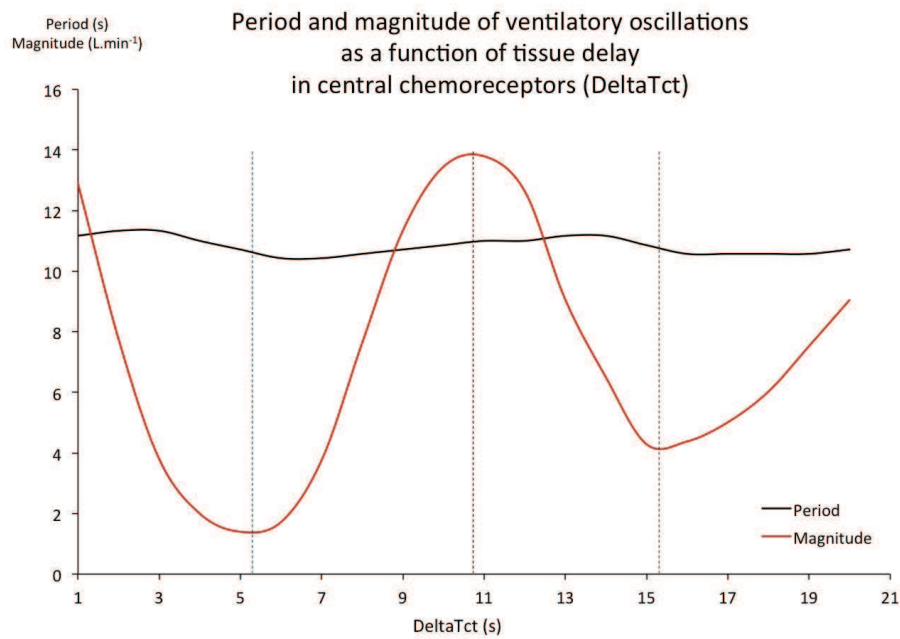


Figure 8. Variation of period and magnitude of ventilatory oscillations as a function of tissue delay at the central level. The period is not affected by changes in DeltaTct. Magnitude can be almost completely blunted (DeltaTct = 5.5 and 15) or enhanced (DeltaTct = 10.5): dotted lines.

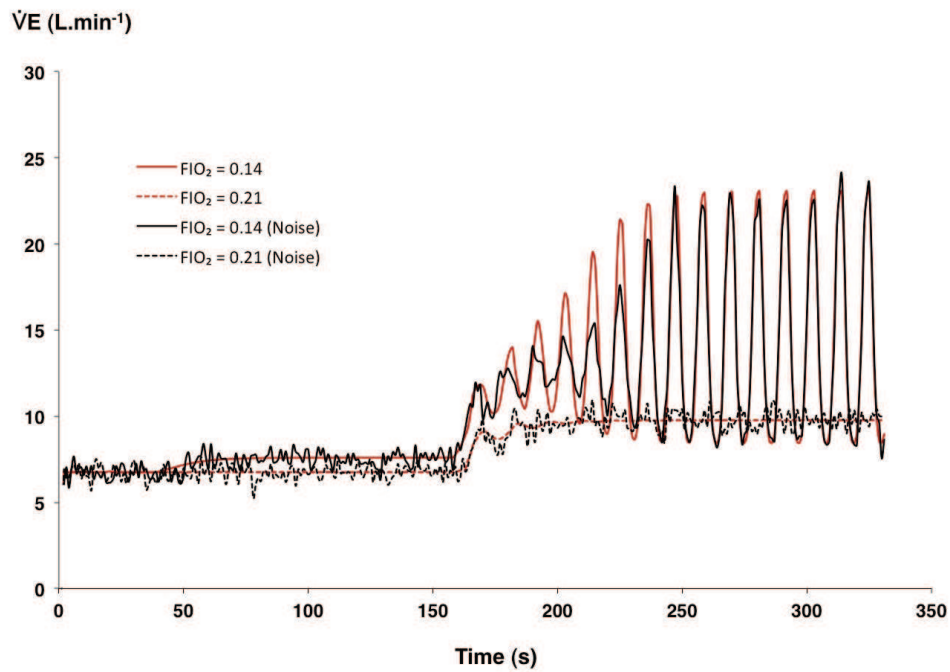


Figure 9. Effects of added white noise to the central ventilation command, at two levels of FIO_2 . There is no significant difference between “noise-enriched” (dashed lines) and “non-noise enriched” (solid lines) models.

4. Discussion

To our knowledge, this model is the first attempt to describe the phenomenon of ventilatory oscillations observed in healthy subjects. Our observations underline the key role of $\dot{Q}_c$, FIO_2 , GO_2 and GCO_{2C} in the genesis of such oscillations, their period and amplitude. First, resting conditions, even in hypoxia, did not provoke ventilatory oscillations, whereas a double stimulus hypoxia / exercise promoted the emergence of periodic breathing. Subjects with a higher ventilatory response to hypoxia (GO_2) or with a higher ventilatory response to CO_2 (GCO_{2C}) showed greater ventilatory oscillations during exercise performed in hypoxia. Moreover, a greater cardiac output $\dot{Q}_c$ (lower ΔT_p) was significantly correlated to a higher magnitude and a shorter period.

The main difference with existing models lies in the inclusion of exercise-oriented components through a higher cardiac output and a consequent decreased circulation time from lungs to central and peripheral chemoreceptors. The existing studies and models were mostly focused on central and obstructive sleep apneas and heart failure during sleep, and described a phenomenon with a much longer period, associated with an enhanced sensitivity to CO_2 (Hall et al., 1996; Javaheri, 1999; Khoo, 2000). The present work confirms previous studies in healthy

subjects in which greater ventilatory oscillations were related to a higher cardiac output (mild exercise) and to hypoxia (Garde et al., 2012; Hermand et al., 2015b; Latshang et al., 2013) (Fig. 7). It is remarkable to notice the proximity of the period between theoretical and physiological data, around 11 seconds (Hermand et al., 2015a). FIO_2 level is also correlated to both period and magnitude of ventilatory oscillations, as observed in our previous studies (from $FIO_2 = 0.165$).

The O_2 gain has an important impact on the amplitude of oscillations, as subjects with a higher ventilatory response to hypoxia at exercise show a higher magnitude of oscillations, in coherence with our experimental observations (Hermand et al., 2015b). In addition to this intrinsic sensibility to O_2 , the O_2 - CO_2 interaction at the peripheral level enhances the instability in a degree depending on model used (fig. 6). The sensitivity analysis showed that a simple additive CO_2 contribution, via the p_{cratio} coefficient (model 1), brings the least disturbance to ventilatory control system. Then, peripheral afferences to central chemoreceptors (interac contribution, model 3) further augments oscillations. The most unstable situation is created by the peripheral interactive model, in which increased peripheral O_2 gain by a hypercapnic stimulus ($contribCO_{2P}$, model 2) severely destabilizes the respiratory command. Regardless of the

studied model, these simulations highlight the major role played by the peripheral chemoreceptors in the genesis of ventilatory oscillations, with and without CO₂ interaction, and is in accordance with the observations of CHF and SAS patients (Beecroft et al., 2006; Ponikowski et al., 2001; Trombetta et al., 2013). This data provide a new perspective in the current debate about the respective contribution of central and peripheral chemoreceptors in the control of ventilation (Paula-Ribeiro and Rocha, 2016).

The central CO₂ gain is also involved, in a lesser extent, into the genesis of periodic breathing and matches the clinical studies on CHF and SAS patients (Beecroft et al., 2006; Trombetta et al., 2013). This supports our own findings in which ventilatory response to CO₂ is correlated to the magnitude of ventilatory oscillations in healthy subjects (Hermand et al., 2015b).

If both central and peripheral gains play a role in their appearance, they do not seem to play a major role in the period of the phenomenon. The latter is strongly dependent on DeltaTp, illustrating the role of cardiac output and circulation delay. As evidenced in figure 8, a phase shift between peripheral and central responses to chemical stimuli can lead to either a reinforcement or a blunting of ventilatory oscillations. Depending on the value of this phase shift, our model predicts that the effects of hypoxia and

hyperventilation-induced hypocapnia can be either hyperadditive or hypoadditive, which could account for the variability of experimental observations (Paula-Ribeiro and Rocha, 2016). This original observation highlights the role of dynamics of central control processes in modulating the determinant effect of peripheral chemoreceptors on ventilatory instability. For any given value of DeltaTct, the period of oscillations remains around 11 seconds, reinforcing the essential role of peripheral chemoreceptors in both magnitude and period (fig.8).

Apart those cited above, one additional parameter comes into play: a greater alveolar / total ventilation ratio decreases the amplitude of oscillatory ventilation, implying that a greater dead space will promote periodic breathing. In heart failure patients, augmented dead space will prevent ventilatory oscillations by an increased PETCO₂, which acts on CO₂ apnea threshold and drastically decreased periodic breathing (Patz et al., 2013; Xie et al., 1997). Conversely, in normal subjects, the same increase in PETCO₂ will rise $\dot{V}_E$, hence increasing ventilatory oscillations (Hermand et al., 2015a). This adverse effect is well noticeable here.

Finally, spontaneous variations in central ventilatory command did not influence the stability of the ventilation control system (fig. 8). Thus, this added chaotic component, very

close to what is observed in real life, is not a determinant factor in the genesis of ventilatory oscillations.

A relation between period of ventilatory oscillations and DeltaTp: a limit value

The significant correlation between period of oscillatory ventilations and DeltaTp (Fig. 4) is illustrated by the equation of linear regression relating those two parameters:

$$\dot{V}E \text{ period} = 1.798 \times \Delta T_{pO_2} + 3.72 \quad (1) \quad (r^2 = 0.9979, p < 0.001)$$

In our previous work (Hermand et al., 2015a), we established a similar equation relating $\dot{V}E$ period to the total respiratory cycle (T_{tot}):

$$\dot{V}E \text{ period} = 1.13 \times T_{tot} + 6.99 \quad (2) \quad (r^2 = 0.55, p < 0.001)$$

The tight relationship between $\dot{V}E$ period and T_{tot} points out a theoretical limit of $\dot{V}E$ oscillations period: when T_{tot} tends toward zero (breathing frequency tending to infinity), $\dot{V}E$ oscillations period tends to approximately 7 seconds (2). Using the latter value in equation (1), we can deduce a similar theoretical lower limit $\Delta T_{p_{min}}$, when intensity of exercise increases along with $\dot{V}O_2$ and $\dot{Q}_c$, below which the ventilatory oscillations disappear: $\Delta T_{p_{min}} \approx 1.8$ seconds. As $\Delta T_{p_{min}}$ is the sum of circulation delay from lungs to carotid bodies and of the time required for the neural system to produce a ventilatory response, we can deduce that this

incompressible time $\Delta T_{p_{min}}$ of nearly 2 seconds is the intrinsic response time of peripheral chemoreceptors, which is in accordance with the existing literature (Black et al., 1971; McClean et al., 1988; Teppema et al., 1982).

5. Conclusions and perspectives.

Our model reproducing the control of ventilation in specific metabolic and environmental conditions closely matches with the observed experimental data in various protocols and studies. Furthermore, it demonstrates the crucial role of circulatory delays and gains of chemoreceptors in the homeodynamic behavior of the respiratory control system when exposed to brisk changes in physiological or environmental constraints. As pointed out in previous papers, the magnitude of transport delay and control loop gain plays a major role in many physiological conditions, especially in periodic breathing (Batzel and Kappel, 2011). The intrinsic neural reactivity of peripheral chemoreceptors to a change in gas pressures is also confirmed and quantified by a new and original approach through the analysis of ventilatory oscillations. We also extrapolate from our model the existence of an intrinsic oscillatory pattern in the control system of ventilation in healthy humans. The interaction between O_2 and CO_2 sensing either at central or peripheral level

plays an important but not exclusive role in the genesis of the ventilatory instability. Slight differences in the dynamics of the central vs. peripheral components might be determinant for the stability of the whole system. Further improvements may be carried out both in modeling and experimenting. On one hand, the effect of an additional input, the inhaled fraction of carbon dioxide on ventilatory oscillations ($FICO_2$) may be added to the model. Indeed, contrary to what is observed in

patients suffering from sleep apnea, a higher $FICO_2$ exacerbates ventilatory oscillations (Hermant et al., 2015a). On another hand, this model could be tested on other subjects at exercise, such as heart failure patients, in which cardiac function is impaired whereas chemosensitivity to CO_2 is increased.

Acknowledgement. We are very grateful to Jacques Richalet for his accurate advice on modeling physiological processes.

Variables	Units	Rest	Exercise		
			Min	Nominal	Max
Alveolar CO ₂ partial pressure (P _A CO ₂)	mmHg				
Arterial O ₂ partial pressure (P _a CO ₂)	mmHg				
Arterial O ₂ saturation (S _a O ₂)	%				
Minute ventilation (V̇E)	L.min ⁻¹				
Atmospheric pressure (PB)	mmHg	760		760	
Vapor pressure of water (PH ₂ O)	mmHg	47		47	
Arterial O ₂ saturation Set point (S _a O _{2C})	%	98		98	
Arterial CO ₂ partial pressure Set point (P _a CO _{2C})	mmHg	40		40	
Alveolo-arterial O ₂ difference (DAaO ₂)	mL/mL	5		5	
Alveolo-arterial CO ₂ difference (DAaCO ₂)	mL/mL	1		1	
Cardiac output (Q̇c)	L.s ⁻¹	6		10	
O ₂ metabolic consumption (V̇O ₂)	mL.min ⁻¹	0.25		0.8	
Hill constant	nu	2.7		2.7	
Respiratory quotient (QR)	nu	0.7		0.8	
Ventilatory equivalent for oxygen (EVO ₂)	nu	30		26	
Arterial CO ₂ partial pressure threshold	mmHg	40	35	45	55
Arterial O ₂ partial pressure at S _a O ₂ = 50% (P50)	mmHg	27	25	28	31
Inhaled fraction of oxygen (FIO ₂)	nu	0.14	0.11	0.14	0.21
Central chemoreflex CO ₂ gain (GCO _{2C})	L.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹	0.05	0.025	0.05	0.075
Peripheral chemoreflex O ₂ gain (GO ₂)	L.min ⁻¹ .% ⁻¹	10	10	15	20
Total lung capacity (TLC)	L	9	4	9	14
Circulatory delay from lung to carotid bodies (DeltaTp)	s	8	2	4	12
Circulatory delay from lung to brain (DeltaTc)	s	10	3	6	13
Alveolar / total ventilation ratio (rVAVE)	nu	0.7	0.7	0.85	1
Coefficient of diffusion limitation of O ₂ (DlimO ₂)	mmHg.L ⁻¹ . min	0	0	5	10
Ratio of peripheral/central gain to CO ₂ (pcratio)	nu	0.5	0.25	0.5	0.75
Coefficient of CO ₂ contribution to peripheral gain (contribCO _{2P})	nu	0	0	0	0.2
Coefficient of peripheral afferences contributing to central gain to CO ₂ (interac)	nu	0	0	0	0.2
Central tissue delay (DeltaTct)	s	1	0	1	21

Table 1. Nominal values for the variables used in model simulations. In the sensitivity analysis, parameters were assigned values ranging from a minimal (Min) to a maximal (Max).

Appendix

Basal cardiorespiratory parameters: $\dot{V}E_b$, $\dot{V}O_2$, $E\dot{V}O_2$, $\dot{Q}_c$, $rVAVE$, QR .

O_2 consumption $\dot{V}O_2$, cardiac output $\dot{Q}_c$, alveolar/total ventilation ratio $rVAVE$, respiratory quotient QR and ventilatory equivalent for oxygen $E\dot{V}O_2$ are set at known physiological values for rest/exercise and normoxia/hypoxia, as indicated in table 1.

The basal value of $\dot{V}E$ for all phases is calculated as follows:

$$\dot{V}Eb(t) = E\dot{V}O_2(t) \cdot \dot{V}O_2(t)$$

The arterial O_2 pressure P_aO_2 and arterial O_2 saturation follow the equation:

$$S_aO_2 = \frac{\left(\frac{P_aO_2}{P50}\right)^{NH}}{1 + \left(\frac{P_aO_2}{P50}\right)^{NH}}$$

where $P50$ is the arterial O_2 partial pressure at $S_aO_2 = 50\%$, and NH is the Hill constant.

The alveolar-arterial difference in O_2 ($DAaO_2$) is determined as:

$$DAaO_2(t) = DAaO_{20} + DlimO_2 \cdot (\dot{Q}_c(t) - \dot{Q}_{c_{rep}})$$

where $DAaO_2$ is the alveolar-arterial difference in O_2 at rest, $DlimO_2$ a known coefficient of diffusion, and $\dot{Q}_{c_{rep}}$ the cardiac output at rest.

Peripheral chemoreceptors

This linear expression involves the peripheral gain to O_2 (GO_2) and to CO_2 (GCO_{2P}) and a pure delay Δt_p from lung to peripheral chemoreceptors (blood convection).

The peripheral gain to CO_2 , above a peripheral threshold P_aCO_{2Pth} is defined as:

if $P_aCO_2(t) > P_aCO_{2Pth}$, then the peripheral contribution from a CO_2 stimulus is the linear term

$$GCO_{2P} \cdot [P_aCO_2(t - \Delta t_p) - P_aCO_{2C}] \text{ with } P_aCO_{2C} \text{ as a } P_aCO_2 \text{ set point,}$$

else it is null.

In the additive and central interactive models, the peripheral contribution is:

$$\dot{V}Ep(t) = GO_{2P}(t) \cdot [S_aO_{2C} - S_aO_2(t - \Delta t_p)] + GCO_{2P}(t) \cdot [P_aCO_2(t - \Delta t_p) - P_aCO_{2C}] \text{ with } S_aCO_{2C} \text{ as a } S_aCO_2 \text{ set point.}$$

In the interactive model, the peripheral contribution is:

$$\begin{aligned} \dot{V}Ep(t) = GO_{2P}(t) \cdot [1 + contribCO_{2P} \cdot (P_aCO_2(t - \Delta t_p) \\ - P_aCO_{2C})] \cdot [S_aO_{2C} - S_aO_2(t - \Delta t_p)] \end{aligned}$$

Central chemoreceptors

The central component of ventilation, resulting from a variation of arterial CO₂ content, includes a static central gain to CO₂ (GCO_{2C}) and a delay DeltaTc (see section 2.1.4), above a central threshold (P_aCO_{2Cth}):

if P_aCO₂(t) > P_aCO_{2Cth}, then $\dot{V}Ec(t) = GCO_{2C} \cdot [P_aCO_2(t - DeltaTc) - P_aCO_{2C}]$
 else $\dot{V}Ec(t) = 0$.

In the central interactive model, the central gain to CO₂ (GCO_{2C}) depends on peripheral gains to O₂ and CO₂ (GO₂ and GCO_{2P}, respectively), modulated by a constant interac:

$$GCO_{2C}(t) = GCO_{2C} \cdot \{1 + interac \cdot [GO_2(t) \cdot [S_aO_{2C} - S_aO_2(t - DeltaTp)] + GCO_{2P}(t) \cdot [P_aCO_2(t - DeltaTp) - P_aCO_{2C}]]\}$$

and $\dot{V}Ec(t) = GCO_{2C}(t) \cdot [P_aCO_2(t - DeltaTc) - P_aCO_{2C}]$

Equations of alveolar and arterial gas pressures: steady state and first order

At equilibrium, the alveolar partial pressures in O₂ and CO₂ as a function of time are defined as:

$$P_AO_2(t) = -DAaO_2(t) + (P_B - P_{H_2O}) \cdot FIO_2(t) - P_ACO_2(t)$$

$$P_ACO_2(t) = \frac{QR(t) \cdot \dot{V}O_2(t)}{K \cdot \dot{V}E(t) \cdot rVAVE(t)}$$

where P_B and P_{H₂O} are atmospheric and water vapor pressures, respectively, FIO₂ is the inhaled fraction of O₂. P_B, P_{H₂O}, FIO₂, QR, $\dot{V}O_2$ and rVAVE are predetermined as shown in table 1.

P_ACO₂ is then described through a first-order relation:

$$\frac{dP_ACO_2}{dt} + P_ACO_2(t) = P_ACO_2(t) \cdot apCO_2 + bpCO_2 \cdot P_APCO_2(t)$$

where apCO₂ and bpCO₂ are defined as follows: $TaupCO_2 = \frac{TLC}{\dot{V}E(t)}$, $apCO_2 = e^{-\frac{1}{TaupCO_2}}$ and $bpCO_2 = 1 - apCO_2$.

References

- Batzel, J.J., Kappel, F., 2011. Time delay in physiological systems: analyzing and modeling its impact. *Math Biosci* 234, 61–74. doi:10.1016/j.mbs.2011.08.006
- Beecroft, J., Duffin, J., Pierratos, A., Chan, C.T., McFarlane, P., Hanly, P.J., 2006. Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Eur. Respir. J.* 28, 151–158. doi:10.1183/09031936.06.00075405
- Black, A.M.S., McCloskey, D.I., Torrance, R.W., 1971. The responses of carotid body chemoreceptors in the cat to sudden changes of hypercapnic and hypoxic stimuli. *Respiration Physiology* 13, 36–49. doi:10.1016/0034-5687(71)90063-6
- Blain, G.M., Smith, C.A., Henderson, K.S., Dempsey, J.A., 2010. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂: Peripheral-central chemoreceptor interdependence. *The Journal of Physiology* 588, 2455–2471. doi:10.1113/jphysiol.2010.187211
- Casey, K., Duffin, J., McAvoy, G.V., 1987. The effect of exercise on the central-chemoreceptor threshold in man. *J. Physiol. (Lond.)* 383, 9–18.
- Cherniack, N.S., 2005. Mathematical models of periodic breathing and their usefulness in understanding cardiovascular and respiratory disorders. *Experimental Physiology* 91, 295–305. doi:10.1113/expphysiol.2005.032268
- de Lattre, J., Pradel-Guena, M., Chambille, B., Mazza, M., 1969. [Respiratory quotient during moderate muscular exercise in hypoxia and normoxia]. *J. Physiol. (Paris)* 61 Suppl 2, 332–333.
- Duffin, J., 2010. The role of the central chemoreceptors: a modeling perspective. *Respir Physiol Neurobiol* 173, 230–243. doi:10.1016/j.resp.2010.03.010
- Duffin, J., 2005. Role of acid-base balance in the chemoreflex control of breathing. *J. Appl. Physiol.* 99, 2255–2265. doi:10.1152/japplphysiol.00640.2005
- Fan, H.-H., Khoo, M.C.K., 2002. PNEUMA - a comprehensive cardiorespiratory model, in: *Engineering in Medicine and Biology*, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint. Presented at the Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint, pp. 1533–1534 vol.2. doi:10.1109/IEMBS.2002.1106522
- Fenik, V.B., 1992. Mechanoreceptor system of the respiratory center and its contribution to respiratory control. *Neurophysiology* 24, 223–236. doi:10.1007/BF01057171
- Garde, A., Giraldo, B.F., Jane, R., Latshang, T.D., Turk, A.J., Hess, T., Bosch, M.M., Barthelmes, D., Hefti, J.P., Maggiorini, M., Hefti, U., Merz, T.M., Schoch, O.D., Bloch, K.E., 2012. Periodic breathing during ascent to extreme altitude quantified by spectral analysis of the respiratory volume signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012, 707–710. doi:10.1109/EMBC.2012.6346029
- Grodins, F.S., Buell, J., Bart, A.J., 1967. Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system. *J Appl Physiol* 22, 260–276.
- Hall, M.J., Xie, A., Rutherford, R., Ando, S., Floras, J.S., Bradley, T.D., 1996. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, 376–381. doi:10.1164/ajrccm.154.2.8756809
- Hermard, E., Lhuissier, F.J., Larribaut, J., Pichon, A., Richalet, J.-P., 2015a. Ventilatory oscillations at exercise: effects of hyperoxia, hypercapnia, and acetazolamide. *Physiol Rep* 3. doi:10.14814/phy2.12446
- Hermard, E., Pichon, A., Lhuissier, F.J., Richalet, J.-P., 2015b. Periodic breathing in healthy humans at exercise in hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 118, 115–123. doi:10.1152/japplphysiol.00832.2014
- Hulsbosch, M.A., Binkhorst, R.A., Folgering, H.T., 1981. Effects of positive and negative exercise on ventilatory CO₂ sensitivity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 47, 73–81.
- Javaheri, S., 1999. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N. Engl. J.*

- Med. 341, 949–954. doi:10.1056/NEJM199909233411304
- Khamnei, S., Robbins, P.A., 1990. Hypoxic depression of ventilation in humans: alternative models for the chemoreflexes. *Respir Physiol* 81, 117–134.
- Khoo, M.C., 2000. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122, 167–182.
- Khoo, M.C., Kronauer, R.E., Strohl, K.P., Slutsky, A.S., 1982. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 53, 644–659.
- Latshang, T.D., Turk, A.J., Hess, T., Schoch, O.D., Bosch, M.M., Barthelmes, D., Merz, T.M., Hefti, U., Hefti, J.P., Maggiorini, M., Bloch, K.E., 2013. Acclimatization improves submaximal exercise economy at 5533 m. *Scand J Med Sci Sports* 23, 458–467. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01403.x
- Lhuissier, F.J., Brumm, M., Ramier, D., Richalet, J.-P., 2012. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J. Appl. Physiol.* 112, 566–570. doi:10.1152/japplphysiol.00906.2011
- Longobardo, G.S., Gothe, B., Goldman, M.D., Cherniack, N.S., 1982. Sleep apnea considered as a control system instability. *Respir Physiol* 50, 311–333.
- MacFarlane, D.J., Cunningham, D.J., 1992. Dynamics of the ventilatory response in man to step changes of end-tidal carbon dioxide and of hypoxia during exercise. *J. Physiol. (Lond.)* 457, 539–557.
- McClean, P.A., Phillipson, E.A., Martinez, D., Zamel, N., 1988. Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex. *J. Appl. Physiol.* 64, 84–89.
- Milton, J., Ohira, T., 2014. *Mathematics as a Laboratory Tool - Dynamics, Delays and Noise*. Springer New York, New York, NY.
- Ogoh, S., Ainslie, P.N., 2009. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *Journal of Applied Physiology* 107, 1370–1380. doi:10.1152/japplphysiol.00573.2009
- Patz, D.S., Patz, M.D., Hackett, P.H., 2013. Dead space mask eliminates central apnea at altitude. *High Alt. Med. Biol.* 14, 168–174. doi:10.1089/ham.2012.1111
- Paula-Ribeiro, M., Rocha, A., 2016. The peripheral-central chemoreflex interaction: where do we stand and what is the next step? *J. Physiol. (Lond.)* 594, 1527–1528. doi:10.1113/JP271901
- Pedersen, M.E.F., Fatemian, M., Robbins, P.A., 1999. Identification of fast and slow ventilatory responses to carbon dioxide under hypoxic and hyperoxic conditions in humans. *J Physiol* 521, 273–287. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.00273.x
- Pianosi, P., Khoo, M.C., 1995. Change in the peripheral CO₂ chemoreflex from rest to exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 70, 360–366.
- Ponikowski, P., Chua, T.P., Anker, S.D., Francis, D.P., Doehner, W., Banasiak, W., Poole-Wilson, P.A., Piepoli, M.F., Coats, A.J., 2001. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 104, 544–549.
- Read, D.J., 1967. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 16, 20–32.
- Richalet, J., 1991. *Pratique de l'identification*. Hermès, Paris.
- Saunders, K.B., Bali, H.N., Carson, E.R., 1980. A breathing model of the respiratory system; the controlled system. *J. Theor. Biol.* 84, 135–161.
- Smith, C.A., Blain, G.M., Henderson, K.S., Dempsey, J.A., 2015. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂: role of carotid body CO₂. *J. Physiol. (Lond.)* 593, 4225–4243. doi:10.1113/JP270114
- Smith, J.C., Abdala, A.P.L., Borgmann, A., Rybak, I.A., Paton, J.F.R., 2013. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci.* 36, 152–162. doi:10.1016/j.tins.2012.11.004
- Steinacker, J.M., Halder, A., Liu, Y., Thomas, A., Stauch, M., 1996. Hypoxic ventilatory response during rest and exercise after a Himalayan expedition. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73, 202–209.
- Sun, X.G., Hansen, J.E., Stringer, W.W., Ting, H., Wasserman, K., 2001. Carbon dioxide pressure-concentration relationship in

- arterial and mixed venous blood during exercise. *J. Appl. Physiol.* 90, 1798–1810.
- Teppema, L.J., Vis, A., Evers, J.A., Folgering, H.T., 1982. Dynamics of brain extracellular fluid pH and phrenic nerve activity in cats after end-tidal CO₂ forcing. *Respir Physiol* 50, 359–380.
- Thamrin, H., Murray-Smith, D.J., 2009. A mathematical model of the human respiratory system during exercise [WWW Document]. URL (accessed 6.30.15).
- Trombetta, I.C., Maki-Nunes, C., Toschi-Dias, E., Alves, M.-J.N.N., Rondon, M.U.P.B., Cepeda, F.X., Drager, L.F., Braga, A.M.F.W., Lorenzi-Filho, G., Negrao, C.E., 2013. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep* 36, 41–49. doi:10.5665/sleep.2298
- Ursino, M., Magosso, E., Avanzolini, G., 2001. An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypoxia. *Clin Physiol* 21, 465–477.
- Ward, D.S., Nguyen, T.T., 1991. Ventilatory response to sustained hypoxia during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 23, 719–726.
- Wasserman, K., Van Kessel, A.L., Burton, G.G., 1967. Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol* 22, 71–85.
- Weil, J.V., Byrne-Quinn, E., Sodal, I.E., Friesen, W.O., Underhill, B., Filley, G.F., Grover, R.F., 1970. Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J. Clin. Invest.* 49, 1061–1072. doi:10.1172/JCI106322
- Wolf, M.B., Garner, R.P., 2007. A mathematical model of human respiration at altitude. *Ann Biomed Eng* 35, 2003–2022. doi:10.1007/s10439-007-9361-3
- Woorons, X., Mollard, P., Pichon, A., Lamberto, C., Duvallet, A., Richalet, J.-P., 2007. Moderate exercise in hypoxia induces a greater arterial desaturation in trained than untrained men. *Scand J Med Sci Sports* 17, 431–436. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00577.x
- Xie, A., Rankin, F., Rutherford, R., Bradley, T.D., 1997. Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 82, 918–926.
- Zapata, P., Larraín, C., Reyes, E.-P., Fernández, R., 2012. Shifting from hypoxia to hyperoxia to assess the peripheral chemosensory drive of ventilation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 758, 137–142. doi:10.1007/978-94-007-4584-1_19

12. Discussion

Les 6 protocoles de recherche effectués, complétés par une modélisation mathématique, nous permettent de tirer des conclusions quant aux facteurs susceptibles d'agir sur la stabilité du contrôle de la ventilation, dans ces conditions spécifiques environnementales et physiologiques. Il s'agit également de mettre en perspective les données de la littérature concernant d'un côté le contrôle ventilatoire à l'exercice et de l'autre celui en hypoxie, et des facteurs favorisant l'instabilité du système rencontrée chez des sujets sains ou chez des patients SAS et IC.

12.1. Implication des chémorécepteurs périphériques

L'analyse spectrale de nos données a montré et quantifié pour la première fois à notre connaissance les oscillations de la ventilation à l'exercice et en hypoxie (article I, fig. 3).

L'exercice physique modéré en lui-même n'est pas fondamentalement un facteur favorisant l'instabilité ventilatoire. Nous pouvons d'abord en déduire un simple effet de l'hypoxie ou de l'altitude, similairement à ce qui est observé chez des sujets normaux en altitude, au repos ou pendant le sommeil (9, 32, 48, 52, 192), ce qui n'avait été que peu considéré jusqu'à aujourd'hui (119, 120, 171). Nos observations relèvent du même phénomène, dans un contexte physiologique différent, l'exercice modéré. Une implication des chémorécepteurs périphériques dans la régulation et la stabilité ventilatoire est donc probable (159, 167), confirmée par ailleurs par l'absence de réponse ventilatoire à l'hypoxie chez des patients ayant subi une ablation des corps carotidiens (28, 187, 303). A l'opposé, les sujets ayant une plus grande réponse ventilatoire à l'hypoxie (253) exhibent de plus amples oscillations de la ventilation (article I, fig. 4) : une plus grande sensibilité des chémorécepteurs périphériques favoriserait la déstabilisation du système, confirmant le lien existant entre réponse ventilatoire à l'hypoxie et index d'apnée en altitude chez les des sujets sains (192).

Quant à l'exercice modéré, il entraîne une légère hypersensibilité des corps carotidiens entraînant sa plus grande implication (un gain à l'O₂ plus élevé) dans le contrôle de la ventilation (324, 332, 337, 339) : l'action de l'exercice, à des niveaux d'intensité peu élevés (20 à 40% de la P- $\dot{V}O_{2max}$) peut alors être perçue comme une stimulation supplémentaire (additive, hyperadditive ou hypoadditive) des chémorécepteurs périphériques sur l'instabilité respiratoire.

S'il est établi que l'hypoxie augmente la sensibilité des corps carotidiens, il en est de même, à un degré moindre, pour les variations de PaCO₂. (37, 190, 195, 268, 273). Cependant, le contexte

hyperoxique de l'étude 6 ('hypercapnie') inhibe l'activité des corps carotidiens, ainsi que la contribution du CO₂ périphérique dans la survenue des oscillations. Leur désactivation par une hyperoxie pure n'a en revanche pas d'effet significatif sur l'amplitude des oscillations, et restera comparable à celle mesurée en normoxie, condition dans laquelle leur activité est peu importante (article II, fig. 2, droite). Cela rejoint les observations effectuées sur les patients SAOS chez qui un traitement par inhalation d'O₂ améliore l'index d'apnées-hypopnées (IAH) (12, 92, 115, 198).

Un traitement par ACZ, dont l'action inhibe l'activité des chémorécepteurs carotidiens, va entraîner une baisse significative de l'amplitude des oscillations de la ventilation à l'exercice en hypoxie (article II, fig. 2, droite), confirmant les effets observés chez les patients IC et SAS (16, 172, 299, 302, 342) et renforçant l'hypothèse du rôle des chémorécepteurs périphériques (9).

Enfin, aucun lien à notre connaissance n'a été établi entre la période des oscillations et le gain des chémorécepteurs périphériques.

Ces données sont confirmées par notre modèle mathématique dans lequel l'amplitude des oscillations est positivement corrélée au gain périphérique, mais pas leur période (article III, fig. 5).

12.2.Implication des chémorécepteurs centraux

A des niveaux d'exercice peu intenses, le pH sanguin varie peu, est bien régulé et l'acidose métabolique est peu notable (283) Comme nous l'avons vu au chapitre 4, le contenu sanguin en CO₂ sera le principal stimulus des adaptations respiratoires au niveau central à l'exercice, responsable principal de l'augmentation de la ventilation, et par-là même, un responsable potentiel de l'instabilité du système. Cependant, si la PETCO₂ dans nos différents protocoles varient peu au repos (pas de différence significative en Nx vs Hx, sauf à 4000m d'altitude, étude 3), elle baisse à l'exercice avec l'altitude ($p < 0.001$ entre chaque altitude). Si l'on admet que l'information CO₂ traverse la barrière hématoencéphalique quasiment instantanément, une baisse de la PaCO₂ devrait entraîner une baisse de l'activité des chémorécepteurs centraux, ce qui impliquerait une baisse de la puissance au pic des oscillations de la ventilation, ce que nos observations contredisent. celles-ci renforcent ainsi l'hypothèse du rôle déstabilisant des corps carotidiens, dont l'activité augmente avec le niveau d'hypoxie (89). De plus, on ne peut négliger ici l'action de ces derniers sur le gain central, par une projection des afférences sur le NTS puis sur le RTN (37, 268, 274, 347), et sur la sensibilité potentielle des CRC aux fines variations de PaCO₂ au niveau cérébral (hypocapnie et hypercapnie) plutôt qu'à son niveau moyen (99). A titre d'illustration, nous avons trouvé une corrélation positive entre la sensibilité au CO₂ ('controller gain') et la puissance au pic (amplitude

des oscillations) en altitude (article I, fig. 8, gauche) : la sensibilité au CO₂ augmente avec l'altitude et favorise ainsi la déstabilisation du système, ce qui confirme les données existantes sur les conditions de survenue des apnées du sommeil en altitude (192, 341).

En revanche, dans l'étude 4 ('ACZ'), le gain au CO₂ est drastiquement augmenté sous traitement ACZ, ce qui devrait normalement prédisposer à la survenue d'oscillations ventilatoires, mais c'est paradoxalement l'inverse qui se produit. Cela rejoint néanmoins les effets observés chez des sujets sains en altitude (9, 51, 104, 285) et chez les patients IC et SAS (16, 172, 299, 302, 342), indépendamment de l'effet de l'ACZ sur le gain central, encore sujet à débat (47, 91, 145, 292).

L'étude 6 ('hypercapnie') nous a montré que les oscillations de la ventilation à l'exercice sont plus importantes en hypercapnie qu'en normoxie. Le contexte hyperoxique inhibant l'activité des chémorécepteurs périphériques, l'instabilité ventilatoire constatée est principalement due à l'action des chémorécepteurs centraux : dans cette étude, la puissance au pic des oscillations est directement corrélée à la valeur de PETCO₂ (fig. 46), alors que l'effet opposé est constaté chez les patients : l'inhalation de CO₂ abolit presque complètement les apnées chez les patients IC et SAS, par le maintien de PaCO₂ au-delà du seuil apnéique (11, 186, 280, 290, 307, 353, 355). Il a d'ailleurs été également établi, chez des sujets sains au repos, qu'une hypercapnie hyperoxique similaire à nos conditions d'expérimentation (93% O₂, 7% CO₂) réduisait la variabilité de la ventilation (101).

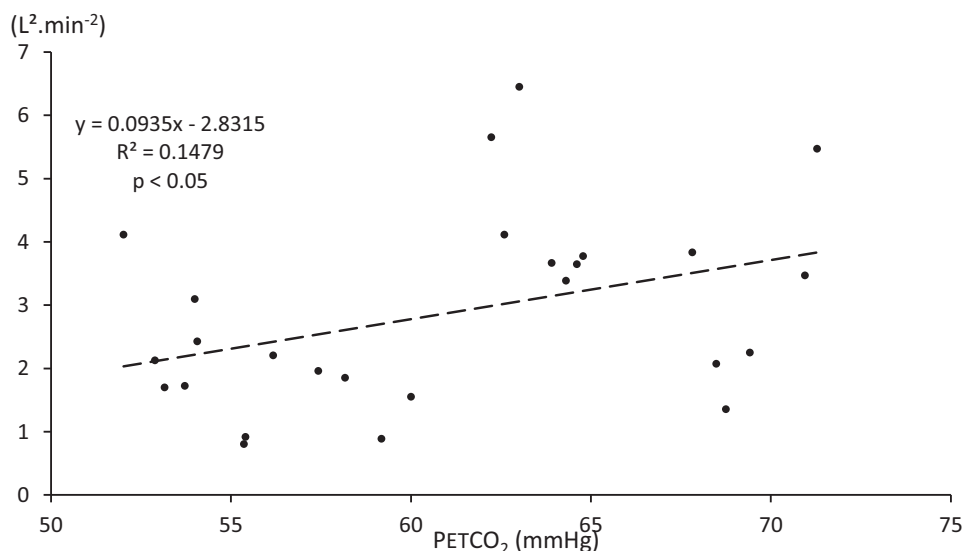


Fig. 46 : amplitude des oscillations de la ventilation en fonction de la PETCO₂. D'après l'étude 6 'Hypercapnie' (n = 13).

Il semble ainsi que l'action des chémorécepteurs centraux sur l'instabilité de la ventilation soit plus difficile à cerner que celle des chémorécepteurs périphériques, se trouvant dans une zone

anatomique difficile d'accès, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et soumis à de multiples influences centrales et périphériques. Leur contribution propre sur la stabilité / instabilité respiratoire est ainsi difficile à évaluer, même si un contexte fortement hypercapnique y joue un rôle prégnant. A l'instar des corps carotidiens, aucun lien n'a été mis à jour entre le gain central et le période des oscillations. Notre modèle mathématique corrobore également ces données (article III, fig.4).

12.3. 'Loop gain' et ACZ : le paradoxe

Le 'loop gain', comme indiqué au chapitre 5.2, est l'indice permettant d'évaluer la stabilité d'un système, ici respiratoire. Si la majorité des situations rencontrées lors de nos protocoles successifs confirme le concept d'instabilité respiratoire qui augmente avec le 'loop gain', l'ACZ a posé un problème « conceptuel » quant aux mécanismes induits dans le contrôle de la ventilation. Nous avons ainsi mesuré, de façon très significative, une augmentation de la réponse ventilatoire au CO₂, c'est-à-dire du 'controller gain', sous ACZ (fig.47). L'instabilité ventilatoire étant diminuée sous ce traitement, le 'loop gain' est donc diminuée, signifiant que le 'plant gain' est nécessairement de son côté très diminué. Bien que nous n'ayons pas été en mesure de quantifier précisément celui-ci, nous avons observé une baisse substantielle de la PETCO₂ pour une augmentation plus faible de $\dot{V}_E$ à l'exercice en hypoxie ($\dot{V}_E$: +7%, PETCO₂ : -15%), traduisant globalement une baisse du 'plant gain' (145, 340), mais encore trop faible pour compenser la forte hausse du 'controller gain'. Les données sur les mécanismes d'action de l'ACZ sont contradictoires (chapitres 5.3.4.4 et 10). Cependant, nombre d'entre elles confirment nos observations sur l'augmentation de la sensibilité au CO₂ (108, 255, 288), et la diminution de l'activité des CC et de la réponse périphérique ventilatoire à l'hypoxie (173, 294, 295), au repos, chez le sujet sain, le patient IC / mal des montagnes (aigu et chronique) et l'animal.

Cela devra faire l'objet de futures recherches pour expliquer l'origine de ce paradoxe.

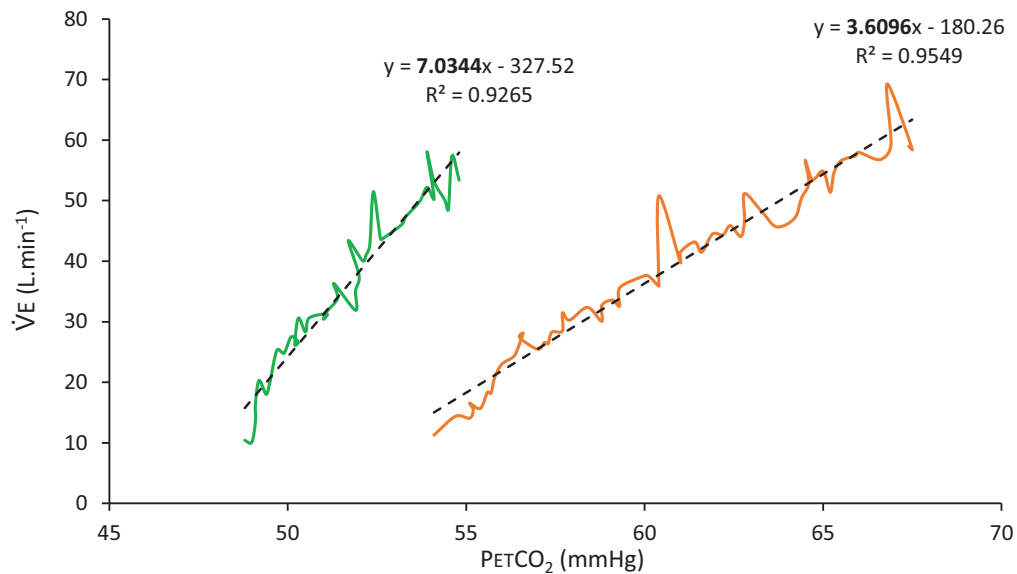


Fig. 47 : réponse ventilatoire au CO₂ d'un même sujet, sous ACZ (à gauche) et sous placebo (à droite). La sensibilité au CO₂ est représentée par la pente de la régression (en gras). Extrait de l'étude 4 : 'ACZ'.

Une ébauche de solution potentielle proviendrait de l'existence d'un 3^{ème} terme, le 'mixing gain', représentant les effets des paramètres circulatoires sur la stimulation des chémorécepteurs centraux et qui seraient essentiellement fonction du délai de convection poumon-chémorécepteurs centraux (c'est-à-dire du débit cardiaque), du débit sanguin cérébral, du métabolisme cérébral du CO₂, du gradient de PaCO₂ artère-tissu-veine et de la liaison hémoglobine-O₂/CO₂ (49, 191, 267).

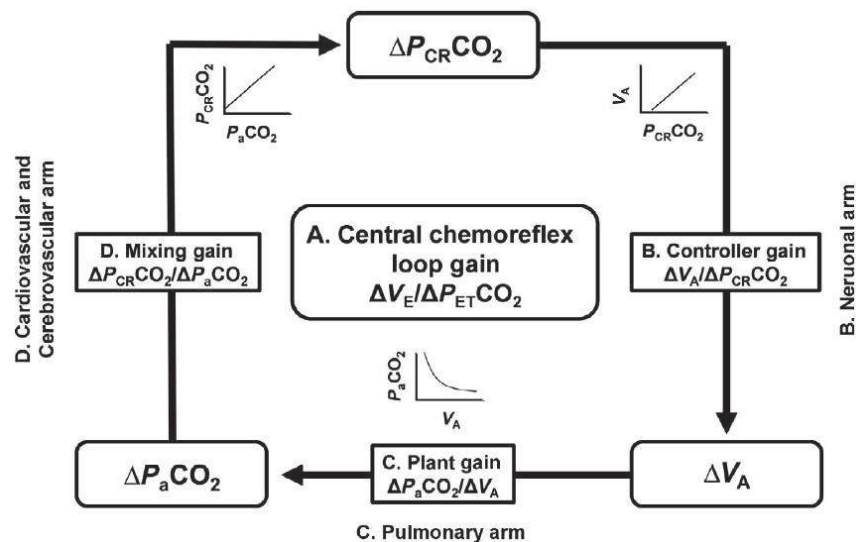


Fig. 48 : schéma des 3 composantes du 'loop gain', avec le 'controller gain'(B), le 'plant gain' (C) et le 'plant gain' (D). D'après (267)

12.4. Instabilité ventilatoire et débit cardiaque

La puissance au pic des oscillations de ventilation est très significativement corrélée au débit cardiaque (fig. 49). Plus le débit cardiaque augmente, plus les oscillations de la ventilation sont importantes. Cela va à l’opposé des observations chez les patients IC, chez qui l’amplitude des oscillations est liée à la sévérité de l’insuffisance cardiaque (114). Les origines en sont encore mal définies, mais il semble que la faiblesse du débit cardiaque ait un effet direct sur le gain des chémorécepteurs périphériques, car moins irrigués et moins oxygénés chez ces patients en désaturation chronique, et donc sur l’amplitude des oscillations (240).

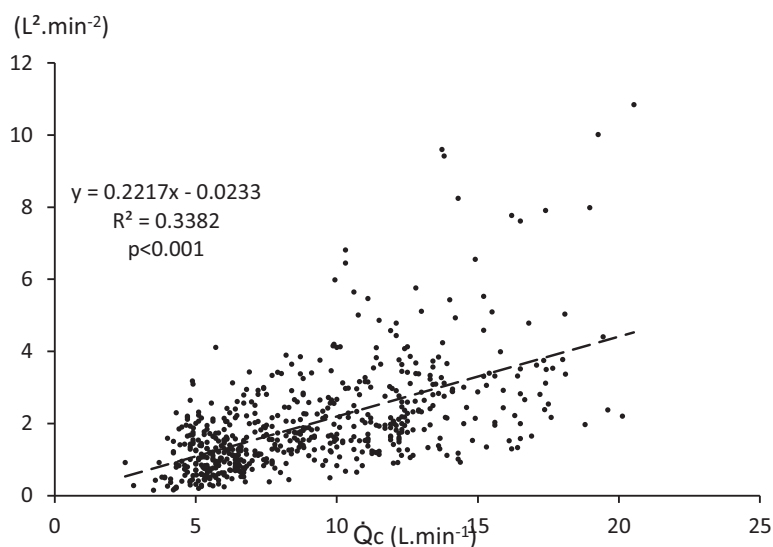


Fig. 49 : puissance au pic des oscillations en fonction du débit cardiaque (repos et exercice). Les données des études 2,3, 4, 5 et 6 y sont rassemblées (n = 63).

Dans nos différents protocoles, en hypoxie/hyperoxie/hypercapnie/ACZ, une corrélation est établie entre l’amplitude oscillatoire et $\dot{Q}_c$ (fig. 49). Les mécanismes à l’origine restent à déterminer, cependant notre modèle mathématique montre une hausse des oscillations de la ventilation si le délai de convection sanguine ‘poumon-chémorécepteurs périphériques’ est diminué (article III, fig. 5). L’ACZ altère la relation entre le débit cardiaque et la puissance au pic (article II, fig.5). Nous n’avons pas relevé de différence de débit cardiaque entre les conditions placebo et ACZ, bien que la littérature la mentionne (304), notamment au niveau cérébral (non mesuré) (93, 127, 308) ; cette altération est imputable à l’écrasement général des oscillations sous ACZ dû à son action sur le gain à l’ O_2 : pour un même débit cardiaque, la puissance au pic est moins élevée.

Quant à la période des oscillations, elle est corrélée négativement à $\dot{Q}_c$: elle se raccourcit quand le débit cardiaque augmente (fig. 50). En revanche, contrairement à leur amplitude, nos données sont

conformes avec ce qui est observé chez les patients IC (129) et les simulations d'une part de notre modèle mathématique (article III, fig. 4) et d'autre part des modèles existants (60, 158).

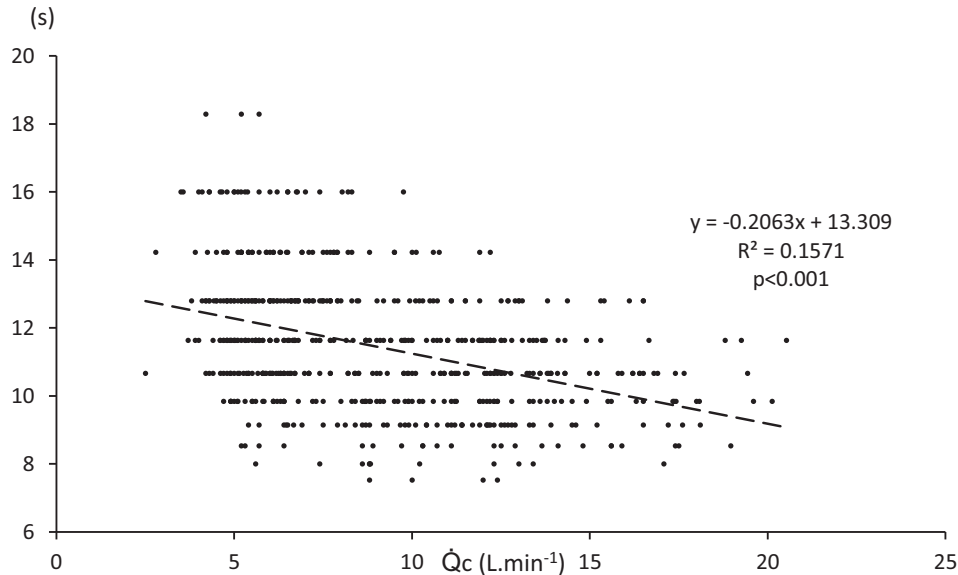


Fig. 50 : période des oscillations en fonction du débit cardiaque (repos et exercice). Les données des études 2,3, 4, 5 et 6 y sont rassemblées (n = 63).

Si les mécanismes qui lient le débit cardiaque et l'amplitude des oscillations restent à confirmer, leur impact sur la période des oscillations est bien établi, et est conforme à la littérature existante et aux différentes simulations.

12.5.Instabilité ventilatoire et niveau de ventilation

Le niveau de ventilation à l'exercice produit un effet similaire au débit cardiaque sur l'instabilité ventilatoire : une ventilation plus élevée l'accentuera et raccourcira la période des oscillations (fig. 51 et 52). Ces données sont également en contradiction avec les observations chez les patients SAS et IC, chez qui les phénomènes d'hypoventilation ont une prévalence élevée, mais sont associées à une obésité concomitante altérant la fonction respiratoire (149, 236). Comme attendu, il existe chez les patients obèses souffrant d'un syndrome d'hypoventilation un niveau de PaCO₂ plus élevé (en sus d'une désaturation en O₂ plus prononcée) que chez les patients obèses contrôle (220), ce qui les préserve en partie des apnées obstructives par le maintien de la PaCO₂ au-dessus du seuil de déclenchement des apnées. De même, pour une intensité d'exercice équivalente, l'hyperpnée d'exercice est plus élevée chez les patients IC que chez les sujets normaux (146, 322), induisant une PaCO₂ plus réduite (322), accompagnée ou non d'oscillations ventilatoires selon la sévérité de l'IC (7, 174). Le rôle de la PaCO₂, intimement lié à celui de l'hyperpnée d'exercice,

produit des effets opposés et contradictoires chez les patients et chez les sujets normaux. Chez ces derniers, la ventilation à l'exercice, ou plus précisément son contrôle ventilatoire, est majoritairement dépendant du métabolisme du CO_2 , comme abordé au chapitre 4, et sa déstabilisation est corrélée au niveau de PaCO_2 (fig.46), augmentée à l'exercice, à l'opposé d'un rôle « protecteur » constatée chez les patients SAS et IC par l'intermédiaire de l'existence d'un seuil apnéique et d'une réserve de CO_2 (220).

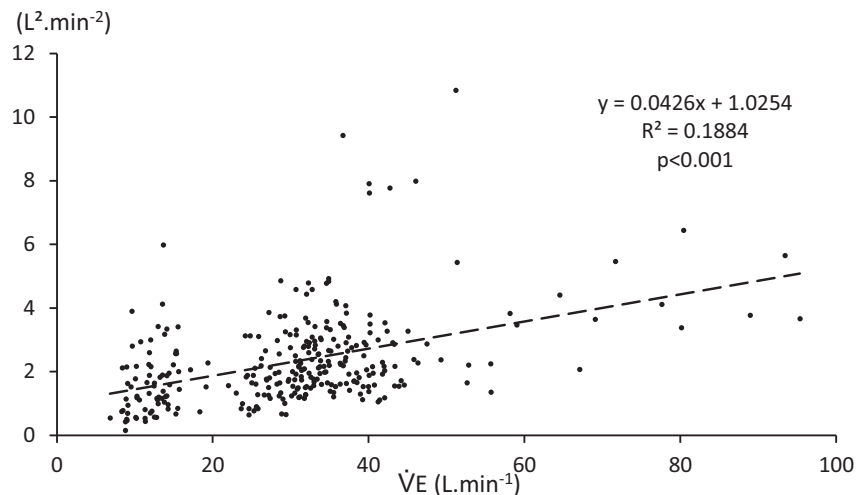


Fig. 51 : puissance au pic des oscillations en fonction de $\dot{V}\text{E}$ (exercice). Les données des études 2,3, 4, 5 et 6 y sont rassemblées ($n = 63$).

La période des oscillations est également corrélée à la valeur de la ventilation. Cependant, les mécanismes physiologiques sous-jacents restent à déterminer. Néanmoins, nous pouvons évoquer ici la concomitance à l'exercice de l'augmentation simultanée, de manière linéaire, de $\dot{V}\text{E}$ et de $\dot{Q}_c$. Nous avons établi au chapitre précédent l'étroite relation qui existe entre la période des oscillations et le délai de convection sanguine (c'est-à-dire $\dot{Q}_c$), confirmée par le modèle mathématique. La cinétique et le comportement analogues de $\dot{Q}_c$ avec celui de $\dot{V}\text{E}$ peut conférer à ce dernier une corrélation statistique significative, bien que son effet physiologique ne soit pas avéré. Les liens entre la sévérité du SAS et le niveau de ventilation sont très peu, voire pas du tout abordés dans la littérature, les recherches se focalisant prioritairement sur le seuil de déclenchement apnéique et le 'loop gain' du système chez les patients IC et SAS (26, 216, 263, 340).

Il semble ainsi plus cohérent de limiter l'effet de la ventilation à l'amplitude, non pas à la période, des oscillations.

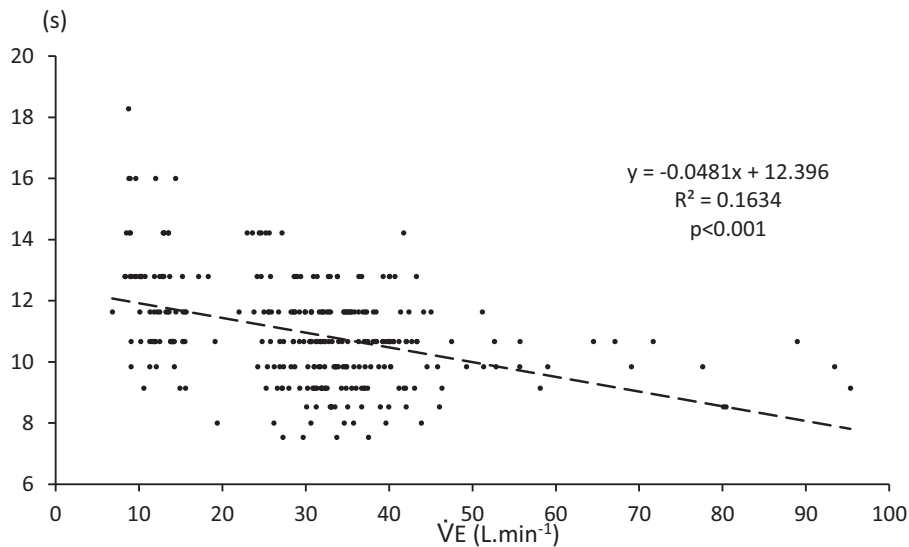


Fig. 52 : période des oscillations de la ventilation en fonction de $\dot{V}E$ (exercice). Les données des études 2,3, 4, 5 et 6 y sont rassemblées (n = 63).

12.6. Période des oscillations de la ventilation et T_{tot} : la mise à jour d'un oscillateur interne chez l'homme ?

La mise en relation de la période des oscillations avec les différents paramètres cardiorespiratoires a permis la mise à jour d'une corrélation très significative entre la période et la durée totale du cycle respiratoire T_{tot} (fig. 53) (article I, fig.7 et article II, fig. 8).

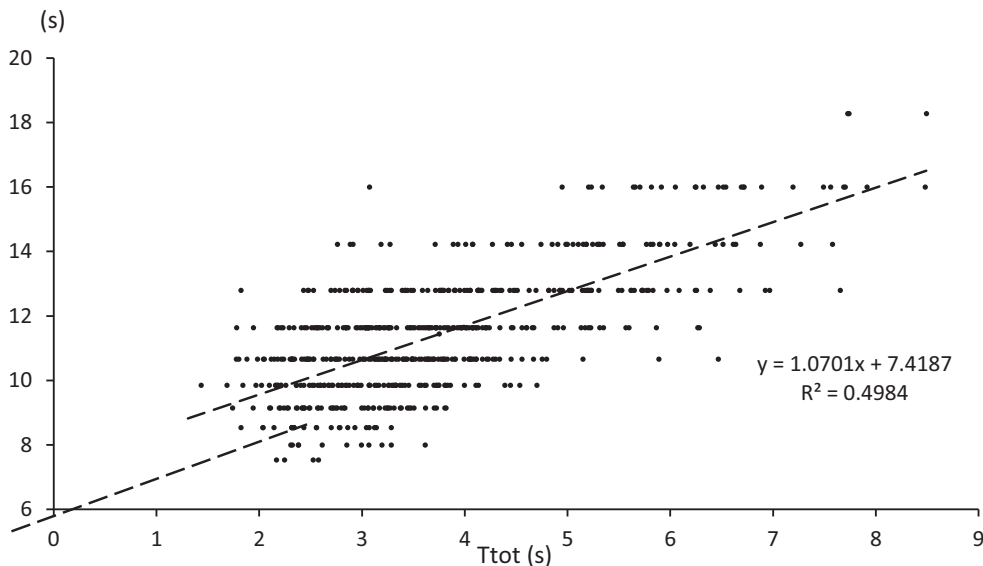


Fig. 53 : période des oscillations de la ventilation en fonction de T_{tot} (toutes conditions). Les données des études 2,3, 4, 5 et 6 y sont rassemblées (n = 63).

Cette relation, jusqu'à aujourd'hui non relevée chez les sujets sains ou chez les patients, apporte un éclairage nouveau sur le fonctionnement interne du contrôle de la ventilation. En effet, nous

avons établi que la période des oscillations était corrélées au débit cardiaque et au niveau de ventilation. Dans le cas d'une augmentation de l'intensité d'exercice jusqu'à une valeur hypothétiquement infinie, le débit cardiaque tendrait, mathématiquement parlant, vers l'infini alors que T_{tot} serait proche de 0. Le prolongement de la régression linéaire (fig. 53) jusqu'à l'ordonnée ($T_{tot} = 0$) nous fournit ainsi une valeur théorique de la période oscillatoire, autour de 7.5 secondes. Cette période représenterait une période intrinsèque, inamovible, à partir de laquelle seraient ajoutés des délais de modulation relevant du contexte physiologique, environnemental, pharmacologique, etc. Cette hypothèse a récemment pris forme par la découverte d'une activité électrique autonome du complexe pré-Bötzinger (impliqué dans la rythmogenèse respiratoire) dans des préparations de bulbe rachidien de souris, débarrassés de toutes les afférences intra- et extra-bulbaires (fig. 54) (22, 148). Cette activité, prolongée dans le motoneurone hypoglosse, se manifeste par des décharges à intervalles très réguliers, de 6 à 12~15 secondes selon les propriétés électriques ou acidobasique du milieu de préparation, voisines de celles rencontrées dans le liquide céphalo-rachidien.

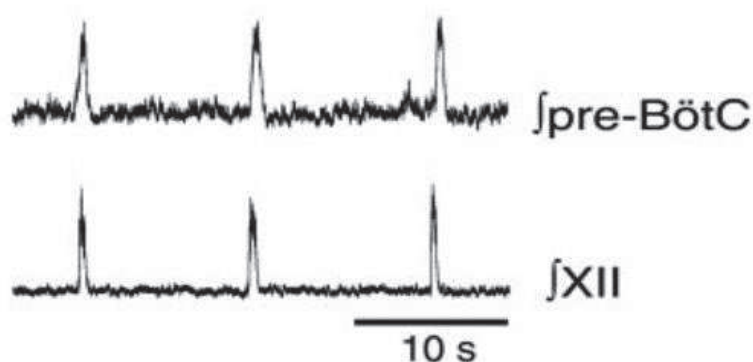


Fig. 54 : décharge du complexe pré-Bötzinger (haut) et du motoneurone hypoglosse (XII, bas) d'une préparation en tranche (« pre-BötC island »), séparée de toutes ses afférences *in vivo*. La préparation exhibe, en fonctionnement autonome, une décharge à intervalles réguliers, dont la période varie en fonction du contexte acidobasique ou électrique. D'après (148)

Enfin, par le jeu d'équations et de régressions linéaires issus des articles I et II d'une part, et du modèle mathématique d'autre part, nous avons extrapolé un temps théorique de réactivité intrinsèque des chémorécepteurs périphériques soumis à une variation de PaO_2 ou de $PaCO_2$, situé, aux alentours de 2 secondes (article III, section 4. Discussion).

Ces deux exemples illustrent une approche tout à fait originale et nouvelle de la détermination des propriétés temporelles d'un système, de ses constantes de temps, basée sur l'analyse de l'instabilité d'un système respiratoire placé sous divers stress physiologiques et environnementaux.

12.7.Oscillations d'autres variables du système : SpO₂, PETCO₂.

Le présent travail se porte essentiellement sur l'étude de l'instabilité ventilatoire par une analyse des signaux de ventilation, en partie produit de la sensibilité des chémorécepteurs centraux et périphériques. Ces derniers étant essentiellement sensibles aux variations respectives de PaCO₂ et de PaO₂, une analyse similaire des signaux de PETCO₂ et de SpO₂, à l'exercice et en hypoxie, en a révélé des oscillations du même ordre de fréquence, avec des périodes respectives de 12.06 ± 1.68 et 11.87 ± 2.18 secondes, alors que la période ventilatoire est de 11.18 ± 1.67 secondes (fig. 55), montrant que les autres paramètres cardiorespiratoires sont également sujets à instabilité. Celles-ci, notamment la SaO₂ ont été sommairement relevées chez les sujets sains en altitude et chez les patients IC et SAS (9, 186, 235), mais sans analyse plus exhaustive.

Il est intéressant de noter la différence significative entre la période de $\dot{V}E$ et celles de SpO₂ et de PETCO₂, ces deux dernières ne montrant pas de différences significatives entre elles. Compte-tenu de la nature même du système de contrôle de la ventilation, en boucle fermée, les oscillations peuvent s'auto-entretenir (selon les gains du système), et il est difficile de connaître le(s) paramètre(s) oscillant agissant sur l' (les) autre(s) (« la poule et l'œuf »), dépendant eux-mêmes des propriétés de réponse du système ('controller gain' et 'plant gain').

Il existe donc une dichotomie systémique entre d'une part, des paramètres / senseurs internes du système (PaO₂, PaCO₂), et d'autre part, la variable de sortie ($\dot{V}E$), agissant en retour sur les 2 premiers ('plant gain'). D'un point de vue physiologique, la PO₂ et la PCO₂ artérielles, toutes deux sur le même support, oscillent de concert, à la même fréquence (sans nécessairement être en phase) tandis que la ventilation oscille à une autre fréquence, toutefois proche. Nous pourrions imaginer une zone tampon entre les 2 parties qui modifieraient les oscillations des uns et/ou des autres, sans toutefois altérer l'amplitude des oscillations, peut-être à l'interface des 2 systèmes, au niveau alvéolo-artériel, cette hypothèse restant à vérifier. Comme cette zone-tampon n'y a pas été incluse dans l'architecture de notre modèle mathématique, il montre des oscillations de ces 3 paramètres de fréquence identique, ce qui pourrait appuyer l'hypothèse de son existence.

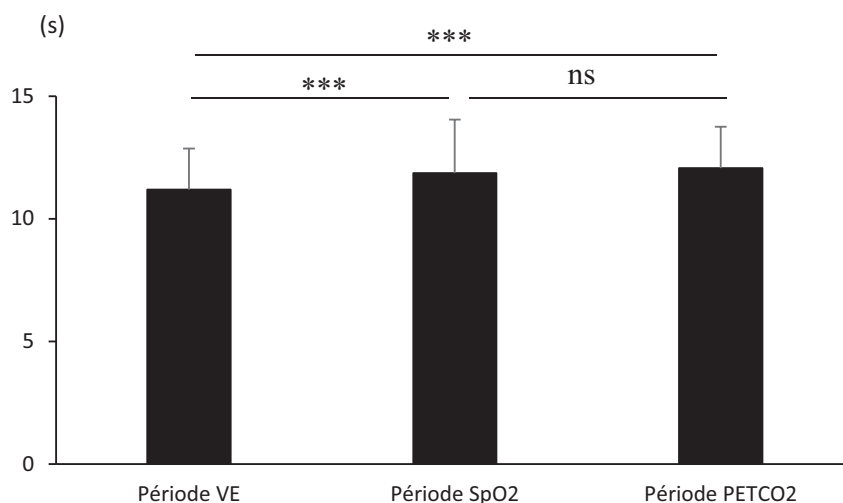


Fig. 55 : période des oscillations de $\dot{V}E$ (gauche), de SpO_2 (centre) et de $PETCO_2$ (droite). à l'exercice et en hypoxie (études 2, 3 et 4)

Quant à l'amplitude des oscillations de SpO_2 et de $PETCO_2$, elles suivent généralement celles de $\dot{V}E$, lors des transitions repos / exercice, normoxie / hypoxie, placebo / ACZ. L'étude 6 ('Hypercapnie') amène cependant une autre lumière sur ce versant. Dans la condition exercice + hypercapnie, alors que la ventilation montre une augmentation très significative de son instabilité (article II, fig.2, gauche, et fig. 3), les oscillations de $PETCO_2$ sont au contraire très diminuées (fig. 56). La notion précédemment abordée de zone-tampon pourrait être reprise ici, non pas pour la période des oscillations, mais pour leur puissance au pic. Compte-tenu du niveau élevé de $PaCO_2$, il est permis de se représenter le système sanguin et alvéolaire comme une large réserve de CO_2 qui recevrait des modulations oscillatoires $PaCO_2$, significatives en contexte normoxique ou hypoxique, mais presque négligeable dans ce contexte spécifique d'hypercapnie, à la manière d'un torrent se jetant dans un lac immense et dont l'onde serait peu troublée, très amortie...

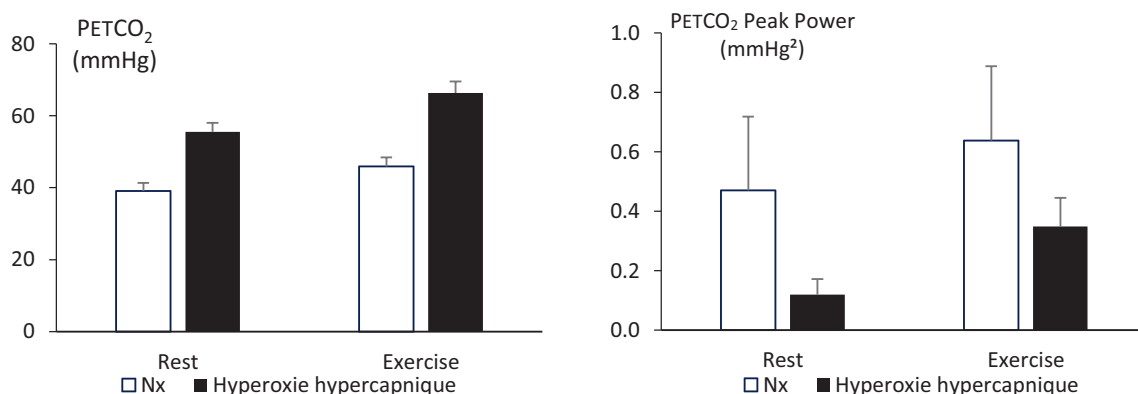


Fig. 56 : valeurs moyennes de $PETCO_2$ (gauche) et son amplitude oscillatoire (droite) de l'étude 6 : 'Hypercapnie', dans les différentes conditions (repos / exercice, normoxie / hypercapnie).

L'analyse des différents signaux cardiorespiratoires, abordée sous un angle de conception d'ingénierie des systèmes en boucle fermée, met donc en évidence, outre l'oscillation concomitante de la PaCO_2 et de la PaO_2 avec celle de $\dot{V}_E$, d'une dichotomie des systèmes $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 / \dot{V}_E$ qui aura des effets différents sur l'amplitude et la période des signaux respiratoires, selon les stimuli externes (physiologiques, environnementaux, pharmacologiques).

12.8.Limites

Nous avons fait le choix, sur toutes les études de ce travail, d'analyser les différents signaux cardiorespiratoires en utilisant la Transformée de Fourier Rapide ('FFT', Fast Fourier Transform), méthode éprouvée par l'analyse de divers signaux électroniques, physiques, ondulatoires et également physiologiques (223), et qui permet l'obtention de l'amplitude et de la période des oscillations. Il existe cependant des méthodes alternatives, notamment par l'analyse de la dynamique du chaos du signal (38, 101, 259, 266, 351, 352) qui enrichirait notre travail par des critères de variabilité supplémentaires : exposant de Lyapunov (permettant la quantification de la stabilité d'un système), dimension de corrélation (caractère fractal du phénomène), entropie métrique de Kolmogorov–Sinai (définition qualitative du chaos). Il existe également l'analyse par ondelette, issue d'une décomposition de la Transformée de Fourier (5, 232, 246), mais qui conviendrait mieux sur des fréquences d'échantillonnage élevées (de l'ordre du kHz) ou des plages d'analyse plus longues. La nature même des paramètres mesurés, notamment la puissance au pic des oscillations de la ventilation, entraînait une variabilité interindividuelle importante. Malgré un calcul standard du nombre de sujets nécessaires à la significativité de différence entre différentes conditions, un plus grand nombre aurait été souhaitable.

Quant à l'exhaustivité et à la pertinence du choix des paramètres mesurés, il aurait été souhaitable de mesurer le pH sanguin, par méthode invasive, notamment dans l'étude 'ACZ', pour quantifier les effets de l'acidose induite par ce traitement sur l'amplitude des oscillations. De même, une mesure globale des différents gains à l' O_2 et au CO_2 ('plant gain', 'controller gain' et 'loop gain') auraient être l'objet d'une analyse de l'effet des stress environnementaux de l'hypoxie, de l'hypercapnie et de l'hyperoxie sur la survenue des oscillations de la ventilation.

Enfin, en raison de la proximité des CRC avec les centres de commande respiratoire au niveau du bulbe rachidien, la mesure du débit sanguin cérébral aurait également permis d'en étudier son impact sur la période et l'amplitude des oscillations de la ventilation, mais également sa réactivité aux variations des gaz sanguins, notamment la PaCO_2 .

13. Conclusions, ouvertures

Ou... « Comment mettre à jour des mécanismes en physiologie respiratoire fondamentale depuis une simple observation fortuite de signal oscillant de ventilation ... »

Cette *sérendipité*, découlant d'une observation d'un signal cycle-à-cycle et non lissé, de ventilation a mené à la parution de 2 articles (+ une lettre à l'éditeur) et a permis la mise à jour et l'analyse d'un phénomène ventilatoire, chez l'homme sain, dans un domaine que la communauté scientifique pensait exploré et arpenté depuis des années. L'utilisation d'outils mathématiques et informatiques traditionnellement cantonnés aux sciences physiques a conduit à plusieurs découvertes.

Premièrement, le système ventilatoire chez l'homme normal, soumis à un double stress physiologique (exercice) et environnemental (hypoxie), est hautement sujet à déstabilisation, prenant la forme d'oscillations de la ventilation dont la période est située entre 11 et 12 secondes. Par ailleurs, les autres paramètres cardiorespiratoires, comme la SpO_2 et la $PETCO_2$, montrent aussi une instabilité, similaire en fréquence. Cette instabilité est réduite en hyperoxie comme en normoxie, mais amplifiée dans un contexte hypercapnique. La période du phénomène est directement liée au délai de convection sanguine 'poumon – chémorécepteurs', c'est-à-dire au débit cardiaque, augmenté à l'exercice. L'amplitude des oscillations est liée d'une part, au gain des chémorécepteurs périphériques (la réponse ventilatoire à l'hypoxie, à l'exercice), et d'autre part au gain des chémorécepteurs centraux (la réponse ventilatoire au CO_2).

Les observations sous ACZ suggèrent des interactions O_2 - CO_2 au niveau central et périphérique, par une désensibilisation des chémorécepteurs périphériques et une hypersensibilisation au niveau central, améliorant la stabilité du système respiratoire.

L'exercice et l'hypoxie amènent leurs contributions respectives qui, considérées indépendamment, n'entraînent pas, ou peu, de déstabilisation du contrôle de la ventilation, mais leur action concomitante favorise la survenue d'une ventilation périodique : l'exercice sensibilise les chémorécepteurs périphériques et les adaptations ventilatoire au CO_2 ; l'hypoxie augmente également la réponse périphérique, par stimulation directe des chémorécepteurs périphériques, et centrale, par interaction périphérique – centrale.

L'ensemble de ces nouvelles données relatives au contrôle de la ventilation chez l'homme comble ainsi des lacunes existantes, les recherches s'étant focalisées jusqu'à aujourd'hui sur des patients

ou dans un contexte singulier d'altitude au repos. Cela ouvre cependant des perspectives quant à de futures études autour de la stabilité du système de contrôle ventilatoire.

Premièrement, nous avons entamé un protocole similaire 'exercice + hypoxie' avec des patients IC et SAS mixte, exhibant déjà en sommeil ou au repos des oscillations de ventilation de période plus longue (~ 1 minute). Nous évaluerons l'impact, s'il existe, d'un débit cardiaque plus faible et/ou une hypersensibilité des chémorécepteurs périphériques et centraux.

Deuxièmement, compte-tenu de l'implication importante des chémorécepteurs périphériques sur l'instabilité ventilatoire, deux études potentielles 'exercice + hypoxie / hypercapnie » porteraient sur 1) des sujets normaux dont l'activité des corps carotidiens seule serait abolie par traitement pharmacologique (ACZ ayant également une action centrale), 2) des patients ayant subi une ablation uni- et bilatérale des corps carotidiens. Ces deux contextes permettraient d'étudier et de quantifier l'instabilité ventilatoire sous l'effet de la seule composante centrale, privée également des interactions périphérique – centrale.

Il existe une interrelation entre le contrôle de la ventilation et le contrôle de la fréquence cardiaque, en particulier au niveau bulbaire. Il est donc légitime de se poser la question d'une relation entre la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et les oscillations observées de la ventilation. En relation avec les paramètres ventilatoires, l'analyse spectrale de la VFC présente un pic à la fréquence respiratoire, connu sous le d'arythmie sinusale respiratoire (ASR), corrélée aux modifications de pression veineuse à l'inspiration et à l'expiration, et ainsi liée aux modifications du tonus sympathique et parasympathique au cours du cycle respiratoire (277, 357). Cette activité augmente avec l'altitude, en condition hypoxique, et sa période semble identique à celle des apnées centrales d'altitude (142). Il reste à déterminer si l'analyse de nos données confirmera cette très récente étude, notamment à l'exercice, en termes d'activité dans la bande LF (*low frequency*, 0.04~0.15 Hz) dans laquelle se trouve nos propres observations d'oscillations.

Le modèle mathématique prédit une aggravation de l'instabilité respiratoire en cas d'augmentation des espaces morts, contrairement à ce qui est observé chez les patients IC (157) et les sujets sains en altitude (157). Un protocole chez des sujets sains est actuellement en cours pour infirmer ou confirmer la survenue d'oscillations de la ventilation par l'utilisation de différents espaces morts artificiels supplémentaires.

Enfin, l'utilisation d'un modèle animal (souris, rat) pourrait permettre de mesurer directement, à l'éveil, voire au repos et à l'exercice, l'activité des chémorécepteurs périphériques et centraux selon le niveau d'hypoxie et d'hypercapnie, et révéler la présence d'oscillations de la ventilation.

14. Bibliographie

1. **Acker H, Lübbers DW, Purves MJ.** Local oxygen tension field in the glomus caroticum of the cat and its change at changing arterial PO₂. *Pflugers Arch* 329: 136–155, 1971.
2. **Adamczyk W, Tafil-Klawe M, Chesy G, Klawe JJ, Szeliga-Wczysła M, Złomańczuk P.** Effects of training on the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol Pharmacol* 57 Suppl 4: 7–14, 2006.
3. **Adams L, Frankel H, Garlick J, Guz A, Murphy K, Semple SJ.** The role of spinal cord transmission in the ventilatory response to exercise in man. *J Physiol (Lond)* 355: 85–97, 1984.
4. **Adams WE.** *The comparative morphology of the carotid body and carotid sinus.* Thomas, 1958.
5. **Addison PS.** A Review of Wavelet Transform Time-Frequency Methods for NIRS-Based Analysis of Cerebral Autoregulation. *IEEE Rev Biomed Eng* 8: 78–85, 2015.
6. **Agosti E, Camerota G.** Some effects of hypnotic suggestion on respiratory function. *Int J Clin Exp Hypn* 13: 149–156, 1965.
7. **Agostoni P, Apostolo A, Albert RK.** Mechanisms of periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 133: 197–203, 2008.
8. **Ainslie PN, Duffin J.** Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 296: R1473–R1495, 2009.
9. **Ainslie PN, Lucas SJE, Burgess KR.** Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 188: 233–256, 2013.
10. **Akilesh MR, Kamper M, Li A, Nattie EE.** Effects of unilateral lesions of retrotrapezoid nucleus on breathing in awake rats. *J Appl Physiol* 82: 469–479, 1997.
11. **Al-Aif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H.** Inhalation of low (0.5%–1.5%) CO₂ as a potential treatment for apnea of prematurity. *Semin Perinatol* 25: 100–106, 2001.
12. **Aljadeff G, Gozal D, Bailey-Wahl SL, Burrell B, Keens TG, Ward SL.** Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 51–55, 1996.
13. **Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA.** Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. *J Appl Physiol* 109: 966–976, 2010.

14. **Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S.** Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J* 12: 414–419, 1998.
15. **Andrews RJ, Bringas JR, Alonzo G.** Cerebrospinal fluid pH and PCO₂ rapidly follow arterial blood pH and PCO₂ with changes in ventilation. *Neurosurgery* 34: 466–470; discussion 470, 1994.
16. **Apostolo A, Agostoni P, Contini M, Antonioli L, Swenson ER.** Acetazolamide and Inhaled Carbon Dioxide Reduce Periodic Breathing During Exercise in Patients with Chronic Heart Failure. *J. Card. Fail.* (January 10, 2014). doi: 10.1016/j.cardfail.2014.01.007.
17. **Arita H, Ichikawa K, Kuwana S, Kogo N.** Possible locations of pH-dependent central chemoreceptors: intramedullary regions with acidic shift of extracellular fluid pH during hypercapnia. *Brain Res* 485: 285–293, 1989.
18. **Asmussen E, Johansen SH, Jorgensen M, Nielsen M.** On the nervous factors controlling respiration and circulation during exercise. Experiments with curarization. *Acta Physiol Scand* 63: 343–350, 1965.
19. **Asmussen E, Nielsen M, Wieth-Pedersen G.** Cortical or Reflex Control of Respiration during Muscular Work? *Acta Physiologica Scandinavica* 6: 168–175, 1943.
20. **Astrand P-O, Rodahl K, Dahl HA, Stromme SB.** *Textbook of Work Physiology: Physiological Bases of Exercise*. 4th Revised edition. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 2003.
21. **Ayas NT, Brown R, Shea SA.** Hypercapnia can induce arousal from sleep in the absence of altered respiratory mechanoreception. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1004–1008, 2000.
22. **Bacak BJ, Kim T, Smith JC, Rubin JE, Rybak IA.** Mixed-mode oscillations and population bursting in the pre-Bötzinger complex. *Elife* 5, 2016.
23. **Bakker HK, Struikenkamp RS, De Vries GA.** Dynamics of ventilation, heart rate, and gas exchange: sinusoidal and impulse work loads in man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 48: 289–301, 1980.
24. **Banner N, Guz A, Heaton R, Innes JA, Murphy K, Yacoub M.** Ventilatory and circulatory responses at the onset of exercise in man following heart or heart-lung transplantation. *J Physiol (Lond)* 399: 437–449, 1988.
25. **Bartels H, Witzleb E.** [Effect of arterial carbon dioxide pressure on chemoreceptor action potentials in the carotid sinus nerves]. *Pflugers Arch* 262: 466–472, 1956.
26. **Basner RC.** Loop gain: can it help close the heart failure-periodic breathing loop? *Am J Respir Crit Care Med* 184: 996–997, 2011.

27. **Bechbache RR, Chow HH, Duffin J, Orsini EC.** The effects of hypercapnia, hypoxia, exercise and anxiety on the pattern of breathing in man. *J Physiol (Lond)* 293: 285–300, 1979.
28. **Bellville JW, Whipp BJ, Kaufman RD, Swanson GD, Agleh KA, Wiberg DM.** Central and peripheral chemoreflex loop gain in normal and carotid body-resected subjects. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 46: 843–853, 1979.
29. **Bennett FM, Reischl P, Grodins FS, Yamashiro SM, Fordyce WE.** Dynamics of ventilatory response to exercise in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 51: 194–203, 1981.
30. **Berger AJ, Cooney KA.** Ventilatory effects of kainic acid injection of the ventrolateral solitary nucleus. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 52: 131–140, 1982.
31. **Bernard DG, Li A, Nattie EE.** Evidence for central chemoreception in the midline raphe. *J Appl Physiol* 80: 108–115, 1996.
32. **Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J, Wilson P.** Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol (Lond)* 343: 507–524, 1983.
33. **Binggeli C, Sudano I, Corti R, Spieker L, Jenni R, Lüscher TF, Noll G.** Spontaneous periodic breathing is associated with sympathetic hyperreactivity and baroreceptor dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 28: 985–992, 2010.
34. **Biscoe TJ, Purves MJ, Sampson SR.** The frequency of nerve impulses in single carotid body chemoreceptor afferent fibres recorded in vivo with intact circulation. *J Physiol (Lond)* 208: 121–131, 1970.
35. **Bisgard GE, Forster HV, Byrnes B, Stanek K, Klein J, Manohar M.** Cerebrospinal fluid acid-base balance during muscular exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 45: 94–101, 1978.
36. **Black AMS, McCloskey DI, Torrance RW.** The responses of carotid body chemoreceptors in the cat to sudden changes of hypercapnic and hypoxic stimuli. *Respiration Physiology* 13: 36–49, 1971.
37. **Blain GM, Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA.** Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂: Peripheral-central chemoreceptor interdependence. *The Journal of Physiology* 588: 2455–2471, 2010.
38. **Bokov P, Fiamma M-N, Chevalier-Bidaud B, Chenivresse C, Straus C, Similowski T, Delclaux C.** Increased ventilatory variability and complexity in patients with hyperventilation disorder. *Journal of Applied Physiology* 120: 1165–1172, 2016.
39. **Boron WF, Boulpaep EL.** *Medical Physiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2012.

40. **Brice AG, Forster HV, Pan LG, Funahashi A, Hoffman MD, Murphy CL, Lowry TF.** Is the hyperpnea of muscular contractions critically dependent on spinal afferents? *J Appl Physiol* 64: 226–233, 1988.
41. **Brice AG, Forster HV, Pan LG, Funahashi A, Lowry TF, Murphy CL, Hoffman MD.** Ventilatory and PaCO₂ responses to voluntary and electrically induced leg exercise. *J Appl Physiol* 64: 218–225, 1988.
42. **Brown DR, Forster HV, Pan LG, Brice AG, Murphy CL, Lowry TF, Gutting SM, Funahashi A, Hoffman M, Powers S.** Ventilatory response of spinal cord-lesioned subjects to electrically induced exercise. *J Appl Physiol* 68: 2312–2321, 1990.
43. **Bruce EN, Cherniack NS.** Central chemoreceptors. *J Appl Physiol* 62: 389–402, 1987.
44. **Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Jeanvoine H, Zimmermann H, Nicolet G, Duvallet A, Fouillot J-P, Richalet J-P.** Living high-training low: tolerance and acclimatization in elite endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 96: 66–77, 2006.
45. **Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Nicolet G, Fouillot J-P, Moutereau S, Lasne F, Pialoux V, Saas P, Chorvot M-C, Cornolo J, Olsen NV, Richalet J-P.** Eighteen days of “living high, training low” stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *J Appl Physiol* 100: 203–211, 2006.
46. **Buchanan GF, Richerson GB.** Central serotonin neurons are required for arousal to CO₂. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 16354–16359, 2010.
47. **Burgess KR.** New insights from the measurement of loop gain in obstructive sleep apnoea. *J Physiol (Lond)* 590: 1781–1782, 2012.
48. **Burgess KR, Lucas SJE, Shepherd K, Dawson A, Swart M, Thomas KN, Lucas RAI, Donnelly J, Peebles KC, Basnyat R, Ainslie PN.** Worsening of central sleep apnea at high altitude--a role for cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 114: 1021–1028, 2013.
49. **Campana L, Eckert DJ, Patel SR, Malhotra A.** Pathophysiology & genetics of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 131: 176–187, 2010.
50. **Canouï-Poitrine F, Veerabudun K, Larmignat P, Letournel M, Bastuji-Garin S, Richalet J-P.** Risk prediction score for severe high altitude illness: a cohort study. *PLoS ONE* 9: e100642, 2014.
51. **Caravita S, Faini A, Lombardi C, Valentini M, Gregorini F, Rossi J, Meriggi P, Di Rienzo M, Bilo G, Agostoni P, Parati G.** Gender and Acetazolamide Effects on Chemoreflex and Periodic Breathing During Sleep at Altitude. *Chest* (September 4, 2014). doi: 10.1378/chest.14-0317.
52. **Carley DW, Maayan C, Grimes J, Shannon DC.** Breath-by-breath respiratory timing and volume control during periodic breathing. *Am J Physiol* 257: R653–660, 1989.

53. **Carley DW, Shannon DC.** Relative stability of human respiration during progressive hypoxia. *J Appl Physiol* 65: 1389–1399, 1988.
54. **Casaburi R, Cooper C, Effros RM, Wasserman K.** Time course of mixed venous O₂ saturation following various modes of exercise transition. In: *Fed. Proc.* 1989, p. A849.
55. **Casaburi R, Whipp BJ, Wasserman K, Beaver WL, Koyal SN.** Ventilatory and gas exchange dynamics in response to sinusoidal work. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 42: 300–301, 1977.
56. **Casaburi R, Whipp BJ, Wasserman K, Stremel RW.** Ventilatory control characteristics of the exercise hyperpnea as discerned from dynamic forcing techniques. *Chest* 73: 280–283, 1978.
57. **Cerretelli P, Monod H.** *Traité de physiologie de l'exercice et du sport.* Paris: Editions Masson, 2002.
58. **Chadha TS, Birch S, Sackner MA.** Periodic breathing triggered by hypoxia in normal awake adults. Modification by naloxone. *Chest* 88: 16–23, 1985.
59. **Chapman RW, Santiago TV, Edelman NH.** Effects of graded reduction of brain blood flow on chemical control of breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 47: 1289–1294, 1979.
60. **Cherniack NS.** Mathematical models of periodic breathing and their usefulness in understanding cardiovascular and respiratory disorders. *Experimental Physiology* 91: 295–305, 2005.
61. **Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ.** Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27: 650–657, 1996.
62. **Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, Coats AJ.** Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 18: 480–486, 1997.
63. **Ciarka A, Cuylits N, Vachiery J-L, Lamotte M, Degaute J-P, Naeije R, van de Borne P.** Increased peripheral chemoreceptors sensitivity and exercise ventilation in heart transplant recipients. *Circulation* 113: 252–257, 2006.
64. **Cistulli PA, Sullivan CE.** Pathophysiology of sleep apnea. *Lung biology in health and disease* 71: 405–448, 1994.
65. **Clement ID, Robbins PA.** Dynamics of the ventilatory response to hypoxia in humans. *Respir Physiol* 92: 253–275, 1993.
66. **Coates EL, Li AH, Nattie EE.** Acetazolamide on the ventral medulla of the cat increases phrenic output and delays the ventilatory response to CO₂. *J Physiol (Lond)* 441: 433–451, 1991.

67. **Comroe JH.** *Physiology of respiration:an introductory text.* 1974.
68. **Comroe JH, Schmidt CF.** Reflexes from the limbs as a factor in the hyperpnea of muscular exercise. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 138: 536–547, 1943.
69. **Corcoran AE, Hodges MR, Wu Y, Wang W, Wylie CJ, Deneris ES, Richerson GB.** Medullary serotonin neurons and central CO₂ chemoreception. *Respir Physiol Neurobiol* 168: 49–58, 2009.
70. **Craig AD.** Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey. *J Comp Neurol* 361: 225–248, 1995.
71. **Cummin AR, Iyawe VI, Mehta N, Saunders KB.** Ventilation and cardiac output during the onset of exercise, and during voluntary hyperventilation, in humans. *J Physiol (Lond)* 370: 567–583, 1986.
72. **Cunningham DJ.** Studies on arterial chemoreceptors in man. *J Physiol (Lond)* 384: 1–26, 1987.
73. **Cunningham DJC.** Integrative aspects of the regulation of breathing: a personal view. In: *Respiratory Physiology.* Butterworths London, 1974, p. 303–369.
74. **Cunningham DJC, Robbins PA, Wolff CB.** Integration of Respiratory Responses to Changes in Alveolar Partial Pressures of CO₂ and O₂ and in Arterial pH. In: *Handbook of Physiology Section 3 Volume 2.* American Physiological Society, 1986, p. 475–528.
75. **Dahan A, Nieuwenhuijs D, Teppema L.** Plasticity of Central Chemoreceptors: Effect of Bilateral Carotid Body Resection on Central CO₂ Sensitivity. *PLoS Med* 4: e239, 2007.
76. **Daly M, Ungar A.** Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog. *J Physiol (Lond)* 182: 379–403, 1966.
77. **Daly WJ, Overley T.** Modification of ventilatory regulation by hypnosis. *J Lab Clin Med* 68: 279–285, 1966.
78. **De Castro F.** *Sur la structure et l'innervation du sinus carotidaire de l'homme et des mammifères: Nouveaux faits sur l'innervation et la fonction du glomus caroticum.* Am Heart Assoc, 1928.
79. **De Cort SC, Innes JA, Barstow TJ, Guz A.** Cardiac output, oxygen consumption and arteriovenous oxygen difference following a sudden rise in exercise level in humans. *J Physiol (Lond)* 441: 501–512, 1991.
80. **Dean JB, Lawing WL, Millhorn DE.** CO₂ decreases membrane conductance and depolarizes neurons in the nucleus tractus solitarii. *Exp Brain Res* 76: 656–661, 1989.
81. **Dean JB, Nattie EE.** Central CO₂ chemoreception in cardiorespiratory control. *J Appl Physiol (1985)* 108: 976–978, 2010.

82. **Dejours P.** Chemoreflexes in breathing. *Physiol Rev* 42: 335–358, 1962.
83. **Dejours P.** Control of respiration in muscular exercise. *Handbook of physiology Respiration* 1: 631–648, 1964.
84. **Dempsey JA.** Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp Physiol* 90: 13–24, 2005.
85. **Dempsey JA, Blain GM, Amann M.** Are type III-IV muscle afferents required for a normal steady-state exercise hyperpnoea in humans? *J Physiol (Lond)* 592: 463–474, 2014.
86. **Dempsey JA, Smith CA.** Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J* 44: 495–512, 2014.
87. **Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP.** Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 90: 47–112, 2010.
88. **Ding Y, Li Y-L, Schultz HD.** Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol (Lond)* 589: 245–258, 2011.
89. **Duffin J.** Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol (Lond)* 584: 285–293, 2007.
90. **Duvelleroy M, Duruble M.** *Simulations de systèmes physiologiques*. Paris: Arnette, 1990.
91. **Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL, Malhotra A, Wellman A.** Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol (Lond)* 590: 1199–1211, 2012.
92. **Edwards BA, Sands SA, Owens RL, White DP, Genta PR, Butler JP, Malhotra A, Wellman A.** Effects of hyperoxia and hypoxia on the physiological traits responsible for obstructive sleep apnoea. *J Physiol (Lond)* 592: 4523–4535, 2014.
93. **Ehrenreich DL, Burns RA, Alman RW, Fazekas JF.** Influence of acetazolamide on cerebral blood flow. *Arch Neurol* 5: 227–232, 1961.
94. **Eldridge FL, Waldrop TG.** Neural control of breathing during exercise. *Lung biology in health and disease* 52: 309–370, 1991.
95. **Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G.** Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 80: 7L–14L, 1997.
96. **Eyzaguirre C, Koyano H.** Effects of hypoxia, hypercapnia, and pH on the chemoreceptor activity of the carotid body in vitro. *J Physiol (Lond)* 178: 385–409, 1965.
97. **Eyzaguirre C, Lewin J.** Effect of different oxygen tensions on the carotid body in vitro. *J Physiol (Lond)* 159: 238–250, 1961.
98. **Fan H-H, Khoo MCK.** PNEUMA - a comprehensive cardiorespiratory model. In: *Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall*

Meeting of the Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint. Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint. 2002, p. 1533–1534 vol.2.

99. **Fan J-L, Burgess KR, Basnyat R, Thomas KN, Peebles KC, Lucas SJE, Lucas RAI, Donnelly J, Cotter JD, Ainslie PN.** Influence of high altitude on cerebrovascular and ventilatory responsiveness to CO₂. *J Physiol (Lond)* 588: 539–549, 2010.
100. **Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE.** Breathing: Rhythmicity, Plasticity, Chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 26: 239–266, 2003.
101. **Fiamma M-N, Straus C, Thibault S, Wysocki M, Baconnier P, Similowski T.** Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 292: R1985–R1993, 2007.
102. **Fink BR.** The stimulant effect of wakefulness on respiration: clinical aspects. *Br J Anaesth* 33: 97–101, 1961.
103. **Fink GR, Adams L, Watson JD, Innes JA, Wuyam B, Kobayashi I, Corfield DR, Murphy K, Jones T, Frackowiak RS.** Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement. *J Physiol (Lond)* 489 (Pt 3): 663–675, 1995.
104. **Fischer R, Lang SM, Leitl M, Thiere M, Steiner U, Huber RM.** Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *European Respiratory Journal* 23: 47–52, 2004.
105. **Fitzgerald RS, Dehghani GA.** Neural responses of the cat carotid and aortic bodies to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol* 52: 596–601, 1982.
106. **Folinsbee LJ, Wallace ES, Bedi JF, Horvath SM.** Exercise respiratory pattern in elite cyclists and sedentary subjects. *Med Sci Sports Exerc* 15: 503–509, 1983.
107. **Folinsbee LJ, Wallace ES, Bedi JF, Horvath SM.** Respiratory patterns and control during unrestrained human running. *Modelling and Control of Breathing.* .
108. **Fontana M, Emdin M, Giannoni A, Iudice G, Baruah R, Passino C.** Effect of acetazolamide on chemosensitivity, Cheyne-Stokes respiration, and response to effort in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 107: 1675–1680, 2011.
109. **Forster HV, Haouzi P, Dempsey JA.** Control of Breathing During Exercise [Online]. In: *Comprehensive Physiology*, edited by Terjung R. John Wiley & Sons, Inc. <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c100045> [17 Feb. 2016].
110. **Forster HV, Smith CA.** Contributions of central and peripheral chemoreceptors to the ventilatory response to CO₂/H⁺. *J Appl Physiol* 108: 989–994, 2010.

111. **Fowler AC, Kalamangalam GP.** The role of the central chemoreceptor in causing periodic breathing. *IMA J Math Appl Med Biol* 17: 147–167, 2000.
112. **Fowler AC, Kalamangalam GP.** Periodic breathing at high altitude. *IMA J Math Appl Med Biol* 19: 293–313, 2002.
113. **Fraigne JJ, Dunin-Barkowski WL, Orem JM.** Effect of Hypercapnia on Sleep and Breathing in Unanesthetized Cats. *Sleep* 31: 1025–1033, 2008.
114. **Francis DP, Willson K, Davies LC, Coats AJ, Piepoli M.** Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation* 102: 2214–2221, 2000.
115. **Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R.** Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 111: 163–169, 1997.
116. **Gaesser GA, Poole DC.** The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 24: 35–71, 1996.
117. **Galbo H, Kjaer M, Secher NH.** Cardiovascular, ventilatory and catecholamine responses to maximal dynamic exercise in partially curarized man. *J Physiol (Lond)* 389: 557–568, 1987.
118. **Gallagher CG, Younes M.** Effect of pressure assist on ventilation and respiratory mechanics in heavy exercise. *J Appl Physiol* 66: 1824–1837, 1989.
119. **Garde A, Giraldo BF, Jane R, Latshang TD, Turk AJ, Hess T, Bosch MM, Barthelmes D, Hefti JP, Maggiorini M, Hefti U, Merz TM, Schoch OD, Bloch KE.** Periodic breathing during ascent to extreme altitude quantified by spectral analysis of the respiratory volume signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012: 707–710, 2012.
120. **Garde A, Giraldo BF, Jané R, Latshang TD, Turk AJ, Hess T, Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, Hefti JP, Schoch OD, Bloch KE.** Time-varying signal analysis to detect high-altitude periodic breathing in climbers ascending to extreme altitude. *Med Biol Eng Comput* 53: 699–712, 2015.
121. **Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C, Positive Airway Pressure Task Force, Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine.** Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 29: 381–401, 2006.
122. **Głogowska M, Gromysz H.** Respiratory activity of the pons and its influence on breathing in the guinea pig. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 48: 125–135, 1988.
123. **Gonzalez C, Almaraz L, Obeso A, Rigual R.** Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev* 74: 829–898, 1994.

124. **Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH.** Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol (Lond)* 226: 173–190, 1972.
125. **Grimes PA, Mokashi A, Stone RA, Lahiri S.** Nitric oxide synthase in autonomic innervation of the cat carotid body. *J Auton Nerv Syst* 54: 80–86, 1995.
126. **Grodins FS, Buell J, Bart AJ.** Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system. *J Appl Physiol* 22: 260–276, 1967.
127. **Grossmann WM, Koeberle B.** The dose-response relationship of acetazolamide on the cerebral blood flow in normal subjects. *Cerebrovasc Dis* 10: 65–69, 2000.
128. **Haldane JS, Priestley JG.** The regulation of the lung-ventilation. *J Physiol (Lond)* 32: 225–266, 1905.
129. **Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD.** Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 376–381, 1996.
130. **Hartzler LK, Dean JB, Putnam RW.** The chemosensitive response of neurons from the locus coeruleus (LC) to hypercapnic acidosis with clamped intracellular pH. *Adv Exp Med Biol* 605: 333–337, 2008.
131. **Haxhiu MA, Jansen AS, Cherniack NS, Loewy AD.** CNS innervation of airway-related parasympathetic preganglionic neurons: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. *Brain Res* 618: 115–134, 1993.
132. **Haxhiu MA, Mitra J, van Lunteren E, Prabhakar N, Bruce EN, Cherniack NS.** Responses of hypoglossal and phrenic nerves to decreased respiratory drive in cats. *Respiration* 50: 130–138, 1986.
133. **Heeringa J, Berkenbosch A, de Goede J, Olievier CN.** Relative contribution of central and peripheral chemoreceptors to the ventilatory response to CO₂ during hyperoxia. *Respir Physiol* 37: 365–379, 1979.
134. **Hermand E, Pichon A, Lhuissier FJ, Richalet J-P.** Periodic breathing in healthy humans at exercise in hypoxia. *J Appl Physiol* 118: 115–123, 2015.
135. **Heymans C.** Pharmacology in old and modern medicine. *Annu Rev Pharmacol* 7: 1–14, 1967.
136. **Hilaire G, Viemari J-C, Coulon P, Simonneau M, Bévengut M.** Modulation of the respiratory rhythm generator by the pontine noradrenergic A5 and A6 groups in rodents. *Respir Physiol Neurobiol* 143: 187–197, 2004.
137. **Hodges MR, Klum L, Leekley T, Brozoski DT, Bastasic J, Davis S, Wenninger JM, Feroah TR, Pan LG, Forster HV.** Effects on breathing in awake and sleeping goats of focal acidosis in the medullary raphe. *J Appl Physiol* 96: 1815–1824, 2004.

138. **Hodges MR, Martino P, Davis S, Opansky C, Pan LG, Forster HV.** Effects on breathing of focal acidosis at multiple medullary raphe sites in awake goats. *J Appl Physiol* 97: 2303–2309, 2004.
139. **Hodges MR, Opansky C, Qian B, Davis S, Bonis J, Bastasic J, Leekley T, Pan LG, Forster HV.** Transient attenuation of CO₂ sensitivity after neurotoxic lesions in the medullary raphe area of awake goats. *J Appl Physiol* 97: 2236–2247, 2004.
140. **Hughson RL, Morrissey M.** Delayed kinetics of respiratory gas exchange in the transition from prior exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 52: 921–929, 1982.
141. **Huszczuk A, Whipp BJ, Adams TD, Fisher AG, Crapo RO, Elliott CG, Wasserman K, Olsen DB.** Ventilatory control during exercise in calves with artificial hearts. *J Appl Physiol* 68: 2604–2611, 1990.
142. **Insalaco G, Salvaggio A, Pomidori L, Cogo A, Romano S.** Heart rate variability during sleep at high altitude: effect of periodic breathing. *Sleep Breath* (June 4, 2015). doi: 10.1007/s11325-015-1205-z.
143. **Iwamoto GA, Wappel SM, Fox GM, Buetow KA, Waldrop TG.** Identification of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas activated during exercise. *Brain Res* 726: 109–122, 1996.
144. **Javaheri S.** Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 234–237, 2006.
145. **Javaheri S, Sands SA, Edwards BA.** Acetazolamide attenuates hunter-cheyne-stokes breathing but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure. *Ann Am Thorac Soc* 11: 80–86, 2014.
146. **Johnson RL.** Gas exchange efficiency in congestive heart failure II. *Circulation* 103: 916–918, 2001.
147. **Johnson RL, Heigenhauser GJF, Hsia CCW, Jones NL, Wagner PD.** Determinants of Gas Exchange and Acid-Base Balance During Exercise [Online]. In: *Comprehensive Physiology*, edited by Terjung R. John Wiley & Sons, Inc. <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp120112> [17 Feb. 2016].
148. **Johnson SM, Koshiya N, Smith JC.** Isolation of the kernel for respiratory rhythm generation in a novel preparation: the pre-Bötzinger complex “island.” *J Neurophysiol* 85: 1772–1776, 2001.
149. **Jokic R.** Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 55: 940–945, 2000.
150. **Jones NL, Jurkowski JE.** Body carbon dioxide storage capacity in exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 46: 811–815, 1979.

151. **Jones PW, French W, Weissman ML, Wasserman K.** Ventilatory responses to cardiac output changes in patients with pacemakers. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 51: 1103–1107, 1981.
152. **Jubran A, Tobin MJ.** Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1202–1209, 2000.
153. **Kanamaru M, Homma I.** Compensatory airway dilation and additive ventilatory augmentation mediated by dorsomedial medullary 5-hydroxytryptamine 2 receptor activity and hypercapnia. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 293: R854–R860, 2007.
154. **Kara T, Narkiewicz K, Somers VK.** Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand* 177: 377–384, 2003.
155. **Karlsson H, Lindborg B, Linnarsson D.** Time courses of pulmonary gas exchange and heart rate changes in supine exercise. *Acta Physiol Scand* 95: 329–340, 1975.
156. **Kaufman MP, Forster HV.** Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. In: *Comprehensive Physiology*, edited by Terjung R. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011.
157. **Khayat RN, Xie A, Patel AK, Kaminski A, Skatrud JB.** Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest* 123: 1551–1560, 2003.
158. **Khoo MC.** Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122: 167–182, 2000.
159. **Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS.** Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 53: 644–659, 1982.
160. **Krause KL, Forster HV, Davis SE, Kiner T, Bonis JM, Pan LG, Qian B.** Focal acidosis in the pre-Botzinger complex area of awake goats induces a mild tachypnea. *J Appl Physiol* 106: 241–250, 2009.
161. **Krogh A, Lindhard J.** The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol (Lond)* 47: 112–136, 1913.
162. **Krogh A, Lindhard J.** A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man. *J Physiol (Lond)* 51: 182–201, 1917.
163. **Kumar P, Prabhakar NR.** Peripheral chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body. In: *Comprehensive Physiology*, edited by Terjung R. John Wiley & Sons, Inc., 2012.
164. **Küpper T, Schöffl V, Netzer N.** Cheyne stokes breathing at high altitude: a helpful response or a troublemaker? *Sleep Breath* 12: 123–127, 2008.

165. **Lahiri S.** Physiological responses: peripheral chemoreceptors and chemoreflexes. *The Lung: Scientific Foundations*, eds Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (Lippincott-Raven, Philadelphia, PA),. .
166. **Lahiri S, DeLaney RG.** Stimulus interaction in the responses of carotid body chemoreceptor single afferent fibers. *Respir Physiol* 24: 249–266, 1975.
167. **Lahiri S, Maret K, Sherpa MG.** Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* 52: 281–301, 1983.
168. **Lahiri S, Mokashi A, Mulligan E, Nishino T.** Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 51: 55–61, 1981.
169. **Lahiri S, Mulligan E, Andronikou S, Shirahata M, Mokashi A.** Carotid body chemosensory function in prolonged normobaric hyperoxia in the cat. *J Appl Physiol* 62: 1924–1931, 1987.
170. **Lai YL, Tsuya Y, Hildebrandt J.** Ventilatory responses to acute CO₂ exposure in the rat. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 45: 611–618, 1978.
171. **Latshang TD, Turk AJ, Hess T, Schoch OD, Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, Hefti U, Hefti JP, Maggiorini M, Bloch KE.** Acclimatization improves submaximal exercise economy at 5533 m. *Scand J Med Sci Sports* 23: 458–467, 2013.
172. **Latshang TD, Nussbaumer-Ochsner Y, Henn RM, et al.** Effect of acetazolamide and autocap therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: A randomized controlled trial. *JAMA* 308: 2390–2398, 2012.
173. **Leaf DE, Goldfarb DS.** Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 102: 1313–1322, 2007.
174. **Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, Neder JA, Lorenzi-Filho G.** Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 41: 2175–2181, 2003.
175. **Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T.** Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 15: 1593–1603, 1997.
176. **Leusen I.** Aspects of the acid-base balance between blood and cerebrospinal fluid. *Cerebrospinal fluid and the regulation of ventilation*. .
177. **Leusen IR.** Chemosensitivity of the respiratory center influence of changes in the H⁺ and total buffer concentrations in the cerebral ventricles on respiration. *Am J Physiol* 176: 45–51, 1954.

178. **Li A, Nattie E.** CO₂ dialysis in one chemoreceptor site, the RTN: stimulus intensity and sensitivity in the awake rat. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 133: 11–22, 2002.
179. **Li A, Nattie E.** Antagonism of rat orexin receptors by almorexant attenuates central chemoreception in wakefulness in the active period of the diurnal cycle. *J Physiol* 588: 2935–2944, 2010.
180. **Li A, Randall M, Nattie EE.** CO₂ microdialysis in retrotrapezoid nucleus of the rat increases breathing in wakefulness but not in sleep. *J Appl Physiol* 87: 910–919, 1999.
181. **Li A, Zhou S, Nattie E.** Simultaneous inhibition of caudal medullary raphe and retrotrapezoid nucleus decreases breathing and the CO₂ response in conscious rats. *J Physiol (Lond)* 577: 307–318, 2006.
182. **Li Y-L, Xia X-H, Zheng H, Gao L, Li Y-F, Liu D, Patel KP, Wang W, Schultz HD.** Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res* 71: 129–138, 2006.
183. **Lipsitz LA, Hashimoto F, Lubowsky LP, Mietus J, Moody GB, Appenzeller O, Goldberger AL.** Heart rate and respiratory rhythm dynamics on ascent to high altitude. *Br Heart J* 74: 390–396, 1995.
184. **Longobardo GS, Cherniack NS, Fishman AP.** Cheyne-Stokes breathing produced by a model of the human respiratory system. *J Appl Physiol* 21: 1839–1846, 1966.
185. **Longobardo GS, Gothe B, Goldman MD, Cherniack NS.** Sleep apnea considered as a control system instability. *Respir Physiol* 50: 311–333, 1982.
186. **Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T.** Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1490–1498, 1999.
187. **Lugliani R, Whipp BJ, Seard C, Wasserman K.** Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med* 285: 1105–1111, 1971.
188. **Lumsden T.** Observations on the respiratory centres in the cat. *J Physiol* 57: 153–160, 1923.
189. **Lumsden T.** Observations on the respiratory centres. *J Physiol* 57: 354–367, 1923.
190. **Maestri R, Bruschi C, Olmetti F, La Rovere MT, Pinna GD.** Assessment of the peripheral ventilatory response to CO₂ in heart failure patients: reliability of the single-breath test. *Physiol Meas* 34: 1123–1132, 2013.
191. **Malhotra A, Owens RL.** What Is Central Sleep Apnea? *Respir Care* 55: 1168–1178, 2010.

192. **Masuyama S, Kohchiyama S, Shinozaki T, Okita S, Kunitomo F, Tojima H, Kimura H, Kuriyama T, Honda Y.** Periodic breathing at high altitude and ventilatory responses to O₂ and CO₂. *Jpn J Physiol* 39: 523–535, 1989.
193. **Mateika JH, Duffin J.** A review of the control of breathing during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 71: 1–27, 1995.
194. **Mateika JH, Mendello C, Obeid D, Badr MS.** Peripheral chemoreflex responsiveness is increased at elevated levels of carbon dioxide after episodic hypoxia in awake humans. *Journal of Applied Physiology* 96: 1197–1205, 2004.
195. **McClean PA, Phillipson EA, Martinez D, Zamel N.** Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex. *J Appl Physiol* 64: 84–89, 1988.
196. **McElroy MK, Gerard A, Powell FL, Prisk GK, Sentse N, Holverda S, West JB.** Nocturnal O₂ enrichment of room air at high altitude increases daytime O₂ saturation without changing control of ventilation. *High Alt Med Biol* 1: 197–206, 2000.
197. **Meadows GE, Dunroy HMA, Morrell MJ, Corfield DR.** Hypercapnic cerebral vascular reactivity is decreased, in humans, during sleep compared with wakefulness. *J Appl Physiol* 94: 2197–2202, 2003.
198. **Mehta V, Vasu TS, Phillips B, Chung F.** Obstructive Sleep Apnea and Oxygen Therapy: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med* 9: 271–279, 2013.
199. **Mense S.** Group III and IV receptors in skeletal muscle: are they specific or polymodal? *Prog Brain Res* 113: 83–100, 1996.
200. **Mense S, Craig AD.** Spinal and supraspinal terminations of primary afferent fibers from the gastrocnemius-soleus muscle in the cat. *Neuroscience* 26: 1023–1035, 1988.
201. **Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP.** Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med* 40: 1–25, 2010.
202. **Miyamoto Y, Hiura T, Tamura T, Nakamura T, Higuchi J, Mikami T.** Dynamics of cardiac, respiratory, and metabolic function in men in response to step work load. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 52: 1198–1208, 1982.
203. **Moraga FA, Jiménez D, Richalet JP, Vargas M, Osorio J.** Periodic breathing and oxygen supplementation in Chilean miners at high altitude (4200m). *Respir Physiol Neurobiol* 203: 109–115, 2014.
204. **Mortara A, Bernardi L, Pinna GD, Spadacini G, Maestri R, Dambacher M, Muller C, Sleight P, Tavazzi L, Roskamm H, Frey AW.** Alterations of breathing in chronic heart failure: clinical relevance of arterial oxygen saturation instability. *Clin Sci* 91 Suppl: 72–74, 1996.

205. **Mounier R, Pialoux V, Schmitt L, Richalet J-P, Robach P, Coudert J, Clottes E, Fellmann N.** Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 106: 713–720, 2009.
206. **Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després J-P, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.** Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 133: e38–e360, 2016.
207. **Nakamura A, Zhang W, Yanagisawa M, Fukuda Y, Kuwaki T.** Vigilance state-dependent attenuation of hypercapnic chemoreflex and exaggerated sleep apnea in orexin knockout mice. *Journal of Applied Physiology* 102: 241–248, 2007.
208. **Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK.** Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 99: 1183–1189, 1999.
209. **Nattie E.** Control and disturbances of cerebrospinal fluid pH. *pH and Brain Function*. Wiley-Liss, New York. .
210. **Nattie E.** CO₂, brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog Neurobiol* 59: 299–331, 1999.
211. **Nattie E, Li A.** Central chemoreception in wakefulness and sleep: evidence for a distributed network and a role for orexin. *Journal of Applied Physiology* 108: 1417–1424, 2010.
212. **Nattie E, Li A.** Central chemoreceptors: locations and functions. *Compr Physiol* 2: 221–254, 2012.
213. **Nattie EE.** Central chemoreceptors, pH, and respiratory control. *pH and Brain Function*. .
214. **Nattie EE, Li A.** CO₂ dialysis in the medullary raphe of the rat increases ventilation in sleep. *Journal of Applied Physiology* 90: 1247–1257, 2001.
215. **Nattie EE, Li A.** CO₂ dialysis in nucleus tractus solitarius region of rat increases ventilation in sleep and wakefulness. *Journal of Applied Physiology* 92: 2119–2130, 2002.
216. **Naughton MT.** Loop Gain in Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 103–105, 2010.
217. **Nemati S, Edwards BA, Sands SA, Berger PJ, Wellman A, Verghese GC, Malhotra A, Butler JP.** Model-based characterization of ventilatory stability using spontaneous breathing. *J Appl Physiol* 111: 55–67, 2011.

218. **Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG.** Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 283: 1829–1836, 2000.
219. **Nonidez JF.** Distribution of the aortic nerve fibers and the epithelioid bodies (supracardial “paraganglia”) in the dog. *The Anatomical Record* 69: 299–317, 1937.
220. **Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MRG, Zwillich CW.** Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 116: 1–7, 2004.
221. **Oliven A, Odeh M, Gavriely N.** Effect of hypercapnia on upper airway resistance and collapsibility in anesthetized dogs. *Respir Physiol* 75: 29–38, 1989.
222. **Olson LJ, Arruda-Olson AM, Somers VK, Scott CG, Johnson BD.** Exercise oscillatory ventilation: instability of breathing control associated with advanced heart failure. *Chest* 133: 474–481, 2008.
223. **Olson TP, Johnson BD.** Quantifying oscillatory ventilation during exercise in patients with heart failure. *Respir Physiol Neurobiol* 190: 25–32, 2014.
224. **Orem J.** The nature of the wakefulness stimulus for breathing. *Prog Clin Biol Res* 345: 23–30; discussion 31, 1990.
225. **Oyamada Y, Ballantyne D, Mückenhoff K, Scheid P.** Respiration-modulated membrane potential and chemosensitivity of locus coeruleus neurones in the in vitro brainstem-spinal cord of the neonatal rat. *J Physiol (Lond)* 513 (Pt 2): 381–398, 1998.
226. **Paintal AS.** Functional analysis of group III afferent fibres of mammalian muscles. *J Physiol (Lond)* 152: 250–270, 1960.
227. **Pappenheimer JR, Fencel V, Heisey SR, Held D.** Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats. *Am J Physiol* 208: 436–450, 1965.
228. **Paterson DJ.** Defining the neurocircuitry of exercise hyperpnoea. *The Journal of Physiology* 592: 433–444, 2014.
229. **Peers C, Wyatt CN, Evans AM.** Mechanisms for acute oxygen sensing in the carotid body. *Respir Physiol Neurobiol* 174: 292–298, 2010.
230. **Peng Y-J, Overholt JL, Kline D, Kumar GK, Prabhakar NR.** Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10073–10078, 2003.
231. **Pepper DR, Landauer RC, Kumar P.** Postnatal development of CO₂-O₂ interaction in the rat carotid body in vitro. *J Physiol (Lond)* 485 (Pt 2): 531–541, 1995.

232. **Percival DB, Walden AT.** *Wavelet Methods for Time Series Analysis*. 1 edition. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2006.
233. **Pialoux V, Mounier R, Ponsot E, Rock E, Mazur A, Dufour S, Richard R, Richalet J-P, Coudert J, Fellmann N.** Effects of exercise and training in hypoxia on antioxidant/pro-oxidant balance. *Eur J Clin Nutr* 60: 1345–1354, 2006.
234. **Pialoux V, Mounier R, Rock E, Mazur A, Schmitt L, Richalet J-P, Robach P, Brugniaux J, Coudert J, Fellmann N.** Effects of the “live high-train low” method on prooxidant/antioxidant balance on elite athletes. *Eur J Clin Nutr* 63: 756–762, 2009.
235. **Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT, Fanfulla F, Sleight P.** Periodic breathing in heart failure patients: testing the hypothesis of instability of the chemoreflex loop. *J Appl Physiol* 89: 2147–2157, 2000.
236. **Piper AJ, Grunstein RR.** Obesity Hypoventilation Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 292–298, 2011.
237. **Poets CF, Samuels MP, Southall DP.** Epidemiology and pathophysiology of apnoea of prematurity. *Biol Neonate* 65: 211–219, 1994.
238. **Pokorski M, Lahiri S.** Relative peripheral and central chemosensory responses to metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 245: R873–880, 1983.
239. **Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Piepoli M.** Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 100: 2418–2424, 1999.
240. **Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, Coats AJ.** Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 104: 544–549, 2001.
241. **Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD.** Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 103: 967–972, 2001.
242. **Ponte J, Purves MJ.** Frequency response of carotid body chemoreceptors in the cat to changes of PaCO₂, PaO₂, and pH_a. *J Appl Physiol* 37: 635–647, 1974.
243. **Poon CS, Ward SA, Whipp BJ.** Influence of inspiratory assistance on ventilatory control during moderate exercise. *J Appl Physiol* 62: 551–560, 1987.
244. **Powell FL, Milsom WK, Mitchell GS.** Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol* 112: 123–134, 1998.

245. **Prabhakar NR, Semenza GL.** Gaseous messengers in oxygen sensing. *J Mol Med* 90: 265–272, 2012.
246. **Qin X, Shen L.** [Wavelet transform and its application in spectral analysis]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 20: 892–897, 2000.
247. **Rebuck AS, Slutsky AS.** Measurement of ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia. *Regulation of breathing* 17: 745–772, 1981.
248. **Ribas-Salgueiro JL, Gaytán SP, Crego R, Pásaro R, Ribas J.** Highly H⁺-sensitive neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rat. *J Physiol (Lond)* 549: 181–194, 2003.
249. **Ribas-Salgueiro JL, Gaytán SP, Ribas J, Pásaro R.** Characterization of efferent projections of chemosensitive neurons in the caudal parapyramidal area of the rat brain. *Brain Res Bull* 66: 235–248, 2005.
250. **Richalet J.** *Pratique de l'identification*. Paris: Hermès, 1991.
251. **Richalet J-P, Gore CJ.** Live and/or sleep high:train low, using normobaric hypoxia. *Scand J Med Sci Sports* 18 Suppl 1: 29–37, 2008.
252. **Richalet J-P, Herry J-P.** *Médecine de l'alpinisme et des sports de montagne*. Paris: Masson, 2006.
253. **Richalet J-P, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitaine F.** Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 192–198, 2012.
254. **Richalet J-P, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, Bienvenu A, Lasne F, Moutereau S, León-Velarde F.** Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1427–1433, 2005.
255. **Rivera-Ch M, Huicho L, Bouchet P, Richalet JP, León-Velarde F.** Effect of acetazolamide on ventilatory response in subjects with chronic mountain sickness. *Respir Physiol Neurobiol* 162: 184–189, 2008.
256. **Roig E, Perez-Villa F, Morales M, Jiménez W, Orús J, Heras M, Sanz G.** Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 21: 53–57, 2000.
257. **Ryan CM, Bradley TD.** Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 127: 536–542, 2005.
258. **Saltzman HA, Salzano JV.** Effects of carbohydrate metabolism upon respiratory gas exchange in normal men. *J Appl Physiol* 30: 228–231, 1971.

259. **Samara Z, Raux M, Fiamma M-N, Gharbi A, Gottfried SB, Poon C-S, Similowski T, Straus C.** Effects of inspiratory loading on the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 165: 82–89, 2009.
260. **Schlaefke ME, Kille JF, Loeschcke HH.** Elimination of central chemosensitivity by coagulation of a bilateral area on the ventral medullary surface in awake cats. *Pflugers Arch* 378: 231–241, 1979.
261. **Schmitt L, Millet G, Robach P, Nicolet G, Brugniaux JV, Fouillot J-P, Richalet J-P.** Influence of “living high-training low” on aerobic performance and economy of work in elite athletes. *Eur J Appl Physiol* 97: 627–636, 2006.
262. **Schultz HD, Li YL.** Carotid body function in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol* 157: 171–185, 2007.
263. **Scott A. Sands, Bradley A. Edwards, Robert L. Owens, David G. McSharry, Alison M. Foster, Pamela DeYoung, James P. Butler, Andrew Wellman, Michael M. Givertz, Akshay S. Desai, Atul Malhotra.** Increased Chemoreflex Sensitivity Raises Loop Gain Overnight In Patients With Heart Failure And Obstructive Sleep Apnea. In: *Ventilatory control: from bench to bedside*. American Thoracic Society, 2013, p. A5771–A5771.
264. **Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM.** Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 19–25, 2001.
265. **da Silva GSF, Li A, Nattie E.** High CO₂/H⁺ dialysis in the caudal ventrolateral medulla (Loeschcke's area) increases ventilation in wakefulness. *Respir Physiol Neurobiol* 171: 46–53, 2010.
266. **Similowski T, Straus C, Fiamma M-N.** Life is chaos...fortunately. *J Appl Physiol* 104: 1849–1850; author reply 1851, 2008.
267. **Skow RJ, Tymko MM, MacKay CM, Steinback CD, Day TA.** The effects of head-up and head-down tilt on central respiratory chemoreflex loop gain tested by hyperoxic rebreathing. *Prog Brain Res* 212: 149–172, 2014.
268. **Smith CA, Blain GM, Henderson KS, Dempsey JA.** Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂ : role of carotid body CO₂. *J Physiol (Lond)* 593: 4225–4243, 2015.
269. **Smith CA, Chenuel BJ, Henderson KS, Dempsey JA.** The apneic threshold during non-REM sleep in dogs: sensitivity of carotid body vs. central chemoreceptors. *Journal of Applied Physiology* 103: 578–586, 2007.
270. **Smith CA, Chenuel BJ, Nakayama H, Dempsey JA.** Ventilatory responsiveness to CO₂ above & below eupnea: relative importance of peripheral chemoreception. *Adv Exp Med Biol* 551: 65–70, 2004.

271. **Smith CA, Forster HV, Blain GM, Dempsey JA.** An interdependent model of central/peripheral chemoreception: Evidence and implications for ventilatory control. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 173: 288–297, 2010.
272. **Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA.** Interactive ventilatory effects of carotid body hypoxia and hypocapnia in the unanesthetized dog. *Adv Exp Med Biol* 393: 313–316, 1995.
273. **Smith CA, Rodman JR, Chenuel BJA, Henderson KS, Dempsey JA.** Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO₂ in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors. *Journal of Applied Physiology* 100: 13–19, 2006.
274. **Smith JC, Abdala APL, Borgmann A, Rybak IA, Paton JFR.** Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci* 36: 152–162, 2013.
275. **Solomon IC.** Focal CO₂/H⁺ alters phrenic motor output response to chemical stimulation of cat pre-Botzinger complex in vivo. *J Appl Physiol* 94: 2151–2157, 2003.
276. **Somers VK, Abboud FM.** Chemoreflexes--responses, interactions and implications for sleep apnea. *Sleep* 16: S30-33-34, 1993.
277. **Souza Neto E., Neidecker J, Lehot J.** Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 22: 425–452, 2003.
278. **Springer C, Barstow TJ, Cooper DM.** Effect of hypoxia on ventilatory control during exercise in children and adults. *Pediatr Res* 25: 285–290, 1989.
279. **Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ.** Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 19: 922–928, 1998.
280. **Steens RD, Millar TW, Su X, Biberdorf D, Buckle P, Ahmed M, Kryger MH.** Effect of inhaled 3% CO₂ on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 17: 61–68, 1994.
281. **Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD.** Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 86: 1264–1272, 1999.
282. **Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD.** Enhanced activity of carotid body chemoreceptors in rabbits with heart failure: role of nitric oxide. *J Appl Physiol* 86: 1273–1282, 1999.
283. **Sun XG, Hansen JE, Stringer WW, Ting H, Wasserman K.** Carbon dioxide pressure-concentration relationship in arterial and mixed venous blood during exercise. *J Appl Physiol* 90: 1798–1810, 2001.
284. **Sunderram J, Parisi RA, Strobel RJ.** Serotonergic Stimulation of the Genioglossus and the Response to Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 925–929, 2000.

285. **Sutton JR, Houston CS, Mansell AL, McFadden MD, Hackett PM, Rigg JR, Powles AC.** Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med* 301: 1329–1331, 1979.
286. **Swenson ER.** Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur Respir J* 12: 1242–1247, 1998.
287. **Swenson ER.** Reply to Drs. Teppema and Berendsen. *Journal of Applied Physiology* 120: 565–565, 2016.
288. **Swenson ER, Hughes JM.** Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men. *J Appl Physiol* 74: 230–237, 1993.
289. **Swenson ER, Leatham KL, Roach RC, Schoene RB, Mills WJ Jr, Hackett PH.** Renal carbonic anhydrase inhibition reduces high altitude sleep periodic breathing. *Respir Physiol* 86: 333–343, 1991.
290. **Szollosi I, Jones M, Morrell MJ, Helfet K, Coats AJS, Simonds AK.** Effect of CO₂ inhalation on central sleep apnea and arousals from sleep. *Respiration* 71: 493–498, 2004.
291. **Takakura ACT, Moreira TS, Colombari E, West GH, Stornetta RL, Guyenet PG.** Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO₂-sensitive neurons in rats. *J Physiol (Lond)* 572: 503–523, 2006.
292. **Teppema LJ.** Multifaceted clinical effects of acetazolamide: will the underlying mechanisms please stand up? *J Appl Physiol* 116: 713–714, 2014.
293. **Teppema LJ, Berendsen RR.** Letter to the Editor. *Journal of Applied Physiology* 120: 564–564, 2016.
294. **Teppema LJ, Rochette F, Demedts M.** Ventilatory response to carbonic anhydrase inhibition in cats: effects of acetazolamide in intact vs peripherally chemodenervated animals. *Respir Physiol* 74: 373–382, 1988.
295. **Teppema LJ, Rochette F, Demedts M.** Ventilatory effects of acetazolamide in cats during hypoxemia. *J Appl Physiol* 72: 1717–1723, 1992.
296. **Theodore J, Morris AJ, Burke CM, Glanville AR, VanKessel A, Baldwin JC, Stinson EB, Shumway NE, Robin ED.** Cardiopulmonary function at maximum tolerable constant work rate exercise following human heart-lung transplantation. *Chest* 92: 433–439, 1987.
297. **Thomas RJ, Daly RW, Weiss JW.** Low-concentration carbon dioxide is an effective adjunct to positive airway pressure in the treatment of refractory mixed central and obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep* 28: 69–77, 2005.
298. **Thornton JM, Guz A, Murphy K, Griffith AR, Pedersen DL, Kardos A, Leff A, Adams L, Casadei B, Paterson DJ.** Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans. *J Physiol (Lond)* 533: 823–836, 2001.

299. **Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y.** Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 43: 113–119, 1988.
300. **Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T.** Angiotensin II and oxidative stress in Dahl Salt-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 40: 834–839, 2002.
301. **Torbati D, Sherpa AK, Lahiri S, Mokashi A, Albertine KH, DiGiulio C.** Hyperbaric oxygenation alters carotid body ultrastructure and function. *Respir Physiol* 92: 183–196, 1993.
302. **Ulrich S, Nussbaumer-Ochsner Y, Vasic I, Hasler E, Latshang TD, Kohler M, Muehleemann T, Wolf M, Bloch KE.** Cerebral oxygenation in patients with OSA: effects of hypoxia at altitude and impact of acetazolamide. *Chest* 146: 299–308, 2014.
303. **Vanmaele RG, De Backer WA, Willemen MJ, Van Schil PE, De Maeseneer MG, Van Look RF, Bosmans EJ.** Hypoxic ventilatory response and carotid endarterectomy. *European Journal of Vascular Surgery* 6: 241–244, 1992.
304. **Vanninen E, Kuikka JT, Tenhunen-Eskelinen M, Mussalo H, Vanninen R.** Acetazolamide increases cardiac output. In: *Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research*, edited by Bergmann PDH, Sinzinger PDH. Birkhäuser Basel, 1995, p. 201–205.
305. **Verin E, Tardif C, Marie JP, Buffet X, Lacoume Y, Delapille P, Pasquis P.** Upper airway resistance during progressive hypercapnia and progressive hypoxia in normal awake subjects. *Respir Physiol* 124: 35–42, 2001.
306. **Vidruk EH, Olson EB, Ling L, Mitchell GS.** Responses of single-unit carotid body chemoreceptors in adult rats. *J Physiol (Lond)* 531: 165–170, 2001.
307. **Villiger PM, Reinhart WH, Hess CW.** Beneficial effect of inhaled CO₂ in a patient with non-obstructive sleep apnoea. *J Neurol* 241: 45–48, 1993.
308. **Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB.** Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J Clin Invest* 74: 1634–1639, 1984.
309. **Waldrop TG, Eldridge FL, Iwamoto GA, Mitchell JH.** Central Neural Control of Respiration and Circulation During Exercise [Online]. In: *Comprehensive Physiology*, edited by Terjung R. John Wiley & Sons, Inc. <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp120109> [23 Feb. 2016].
310. **Waldrop TG, Iwamoto GA.** Point: supraspinal locomotor centers do contribute significantly to the hyperpnea of dynamic exercise. *J Appl Physiol* 100: 1077–1079, 2006.
311. **Waldrop TG, Stremel RW.** Muscular contraction stimulates posterior hypothalamic neurons. *Am J Physiol* 256: R348–356, 1989.
312. **Wang ZZ, Stensaas LJ, Bredt DS, Dinger B, Fidone SJ.** Localization and actions of nitric oxide in the cat carotid body. *Neuroscience* 60: 275–286, 1994.

313. **Wanger J.** *Exploration fonctionnelle pulmonaire : Une approche pratique*. Paris (3-5 rue Laromiguière, 75005): Pradel Editions, 1999.
314. **Ward SA.** Assessment of peripheral chemoreflex contributions to exercise hyperpnea in humans. *Med Sci Sports Exerc* 26: 303–310, 1994.
315. **Ward SA, Blesovsky L, Russak S, Ashjian A, Whipp BJ.** Chemoreflex modulation of ventilatory dynamics during exercise in humans. *J Appl Physiol* 63: 2001–2007, 1987.
316. **Warner G, Skatrud JB, Dempsey JA.** Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* 62: 2201–2211, 1987.
317. **Wasserman K, Casaburi R.** Acid-base regulation during exercise in humans. *Lung biology in health and disease* 52: 405–448, 1991.
318. **Wasserman K, Van Kessel AL, Burton GG.** Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol* 22: 71–85, 1967.
319. **Wasserman K, Whipp BJ, Casaburi R.** Respiratory Control During Exercise [Online]. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.cp030217/abstract> [15 Feb. 2016].
320. **Wasserman K, Whipp BJ, Casaburi R, Beaver WL, Brown HV.** CO₂ flow to the lungs and ventilatory control. *Muscular exercise and the lung*. .
321. **Wasserman K, Whipp BJ, Castagna J.** Cardiodynamic hyperpnea: hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J Appl Physiol* 36: 457–464, 1974.
322. **Wasserman K, Zhang YY, Riley MS.** Ventilation during exercise in chronic heart failure. *Basic Res Cardiol* 91 Suppl 1: 1–11, 1996.
323. **Weaver TE, Grunstein RR.** Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 5: 173–178, 2008.
324. **Weil JV, Swanson GD.** Peripheral chemoreceptors and the control of breathing. *Lung biology in health and disease* 52: 371–403, 1991.
325. **Weil JV, Zwillich CW.** Assessment of ventilatory response to hypoxia: methods and interpretation. *Chest* 70: 124–128, 1976.
326. **Weiler-Ravell D, Cooper DM, Whipp BJ, Wasserman K.** Control of breathing at the start of exercise as influenced by posture. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 55: 1460–1466, 1983.
327. **Weitzenblum E, Racineux J-L.** *Syndrome d'apnées obstructives du sommeil*. Paris: Masson, 2004.
328. **Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP.** Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1225–1232, 2004.

329. **Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP.** Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 162: 144–151, 2008.
330. **West JB.** Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respir Physiol* 99: 225–232, 1995.
331. **Whalen WJ, Savoca J, Nair P.** Oxygen tension measurements in carotid body of the cat. *Am J Physiol* 225: 986–991, 1973.
332. **Whipp BJ.** Peripheral chemoreceptor control of exercise hyperpnea in humans. *Med Sci Sports Exerc* 26: 337–347, 1994.
333. **Whipp BJ.** Control of the exercise hyperpnea: the unanswered question. *Adv Exp Med Biol* 605: 16–21, 2008.
334. **Whipp BJ, Ward SA.** Control of ventilatory dynamics during exercise. *International Journal of Sports Med* 1: 146–159, 1981.
335. **Whipp BJ, Ward SA.** Physiological determinants of pulmonary gas exchange kinetics during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 22: 62–71, 1990.
336. **Whipp BJ, Ward SA.** Coupling of ventilation to pulmonary gas exchange during exercise. *Lung biology in health and disease* 52: 271–307, 1991.
337. **Whipp BJ, Ward SA.** Determinants and control of breathing during muscular exercise. *Br J Sports Med* 32: 199–211, 1998.
338. **Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, Davis JA, Wasserman K.** Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 52: 1506–1513, 1982.
339. **Whipp BJ, Wasserman K.** Carotid bodies and ventilatory control dynamics in man. *Fed Proc* 39: 2668–2673, 1980.
340. **White DP.** Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172: 1363–1370, 2005.
341. **White DP, Gleeson K, Pickett CK, Rannels AM, Cymerman A, Weil JV.** Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol* 63: 401–412, 1987.
342. **White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, Findley LJ, Weil JV.** Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 142: 1816–1819, 1982.
343. **Williams RH, Burdakov D.** Hypothalamic orexins/hypocretins as regulators of breathing. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 10: e28, 2008.
344. **Wilmore JH, Costill DL.** *Physiology of Sport and Exercise-3rd Edition*. 3rd edition. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 2004.

345. **Wilson RJA, Teppema LJ.** Integration of Central and Peripheral Respiratory Chemoreflexes. *Compr Physiol* 6: 1005–1041, 2016.
346. **Winterstein H.** Die Regulierung der Atmung durch das Blut. *Pflüger's Arch* 138: 167–184, 1911.
347. **Wong-Riley MTT, Liu Q, Gao X.** Peripheral-central chemoreceptor interaction and the significance of a critical period in the development of respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol* 185: 156–169, 2013.
348. **Woods PR, Olson TP, Frantz RP, Johnson BD.** Causes of breathing inefficiency during exercise in heart failure. *J Card Fail* 16: 835–842, 2010.
349. **Woorons X, Mollard P, Pichon A, Lamberto C, Duvallet A, Richalet J-P.** Moderate exercise in hypoxia induces a greater arterial desaturation in trained than untrained men. *Scand J Med Sci Sports* 17: 431–436, 2007.
350. **Wuyam B, Moosavi SH, Decety J, Adams L, Lansing RW, Guz A.** Imagination of dynamic exercise produced ventilatory responses which were more apparent in competitive sportsmen. *J Physiol* 482: 713–724, 1995.
351. **Wysocki M, Fiamma M-N, Straus C, Poon C-S, Similowski T.** Chaotic dynamics of resting ventilatory flow in humans assessed through noise titration. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 153: 54–65, 2006.
352. **Wysocki M, Fiamma M-N, Straus C, Sang Poon C, Similowski T.** Chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 759–762, 2005.
353. **Xie A, Rankin F, Rutherford R, Bradley TD.** Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 82: 918–926, 1997.
354. **Xie A, Skatrud JB, Barczy SR, Reichmuth K, Morgan BJ, Mont S, Dempsey JA.** Influence of cerebral blood flow on breathing stability. *Journal of Applied Physiology* 106: 850–856, 2009.
355. **Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA.** Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1245–1250, 2002.
356. **Xie A, Teodorescu M, Pegelow DF, Teodorescu MC, Gong Y, Fedie JE, Dempsey JA.** Effects of stabilizing or increasing respiratory motor outputs on obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 115: 22–33, 2013.
357. **Yasuma F, Hayano J-I.** Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* 125: 683–690, 2004.
358. **Yumino D, Bradley TD.** Central Sleep Apnea and Cheyne-Stokes Respiration. *Proc Am Thorac Soc* 5: 226–236, 2008.

Résumé.

Contrôle ventilatoire à l'exercice et en hypoxie : mise en évidence d'une périodicité constitutionnelle

L'instabilité de la ventilation est un phénomène connu chez l'homme. Elle était jusqu'à présent observée chez l'homme sain en altitude et chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) et de syndrome d'apnées du sommeil (SAS), d'origine centrale, obstructive ou mixte, le plus souvent pendant le sommeil.

Une analyse spectrale rétrospective de tests d'effort en hypoxie a mis à jour une instabilité ventilatoire lorsque le système de contrôle de la ventilation est soumis à une double contrainte, physiologique (exercice modéré) et environnemental (hypoxie simulant une altitude de 2000 à 4800 m d'altitude). Des protocoles prospectifs ont corrélé positivement l'amplitude de ces oscillations de la ventilation au débit cardiaque ($\dot{Q}_c$) et au niveau de ventilation ($\dot{V}_E$), tandis que la période est raccourcie lorsque $\dot{V}_E$ et $\dot{Q}_c$ augmentent. À l'opposé d'une période des apnées d'environ 1 minute chez les patients IC et SAS, nos observations ont permis de mesurer la période des oscillations ventilatoires à l'exercice et en hypoxie entre 11 et 12 secondes. Les sujets montrant une plus forte réponse ventilatoire à l'hypoxie et une sensibilité plus élevée au CO_2 exhibent une plus grande instabilité ventilatoire. L'hyperoxie et l'hypercapnie ont des effets opposés : alors que l'inhalation d' O_2 ne modifie pas la stabilité du système (vs normoxie), l'hypercapnie hyperoxique exacerbe le phénomène oscillatoire. Un traitement pharmacologique par acétazolamide (ACZ) améliore la stabilité ventilatoire, appuyant ainsi, en regard des données précédentes, le rôle central des chémorécepteurs périphériques dans la survenue des oscillations de la ventilation.

Un modèle mathématique du contrôle de la ventilation intégrant, parmi de nombreux paramètres cardiorespiratoires, les sensibilités à l' O_2 et au CO_2 , et les interactions périphérique-central, confirme l'implication du niveau d'hypoxie et du délai de convection sanguine entre les poumons et les chémorécepteurs périphériques dans la période des oscillations. Il souligne également le rôle potentiel de l'espace mort dans la survenue de l'instabilité respiratoire.

Abstract.

Control of ventilation at exercise in hypoxia: highlighting a constitutional periodicity.

Breathing instability is a well-known phenomenon in human. Until now, it was observed in healthy subjects at altitude et in patients suffering from chronic heart failure (CHF) or sleep apnea syndrome (SAS), central, obstructive or mixed, mostly during sleep.

A retrospective spectral analysis of standard hypoxic exercise test evidenced a ventilatory instability when the control system is submitted to a double stress, physiological (moderate exercise) and environmental (hypoxia, from 2000 to 4800m simulated altitudes). Prospective analyses positively correlated magnitude of the ventilatory oscillations to cardiac output ($\dot{Q}_c$) and ventilation ($\dot{V}_E$), whereas their period is shortened with increasing $\dot{V}_E$ and $\dot{Q}_c$. Unlike the one-minute period apneas in CHF and SAS patients, we observed a much shorter period at exercise in hypoxia, between 11 and 12 seconds. Subjects with a higher ventilatory response to hypoxia and a greater sensitivity to CO_2 showed a deeper breathing instability. Hyperoxia and hypercapnia have opposite effects: O_2 inhalation does not alter the system stability, hypercapnia enhances the oscillatory phenomenon. A pharmacological treatment by acetazolamide (ACZ) improves breathing stability, supporting a major role of peripheral chemoreceptors in the genesis of ventilatory oscillations.

A mathematical model of ventilation control including, among numerous cardiorespiratory parameters, sensibilities to O_2 and CO_2 , peripheral-central interactions, confirms the contribution of hypoxia level and the delay of blood convection between lungs and peripheral chemoreceptors in the oscillations period. It also highlights a potential role of dead space in the onset of breathing instability.

DISCIPLINE : Biologie

MOTS-CLES : hypoxie, exercice, contrôle de la ventilation, ventilation périodique, hypercapnie, hyperoxie, acétazolamide, réponse ventilatoire à l'hypoxie, réponse ventilatoire à l'hypercapnie, gain O_2 , gain CO_2 , modélisation mathématique.

“Hypoxie & Poumon”, EA 2363, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny Cedex, France.