

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE DE NANTES

Année 2017

N° 200

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Simon CARIOU

Né le 17 août 1987 à Quimper

Présentée et soutenue publiquement le mardi 26 septembre 2017

TITRE:

Effects of voluntary neck extension on cerebral blood flow, in breath-hold divers ending an apnoea of two minutes or more.

Président : Monsieur le Professeur Bernard PLANCHON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine ANDRE

Remerciements:

Merci aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Bernard PLANCHON, Professeur des universités de Médecine Interne du CHU de Nantes

Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse, veuillez trouver aujourd'hui l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU, Professeur des universités de Physiologie Cardiaque du CHU de Nantes.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver aujourd'hui l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect. Merci de votre contribution par la mise à disposition de vos locaux et matériels, sans lesquels la réalisation de ce projet eurent été impossible.

Monsieur le Docteur Emmanuel MONTASSIER, Maître de conférences des universités et praticien hospitalier de Médecine d'urgence du CHU de Nantes.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver aujourd'hui l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Pierre PLISSONNEAU DUQUENE, Docteur en Médecine Vasculaire et praticien hospitalier du CHR de Saint-Nazaire.

Merci de ta confiance, de l'intérêt et l'investissement personnel que tu as apporté à ce travail, et sans lesquels il n'aurait jamais vu le jour. Ces lundis de mesures, parfois éprouvant en stress et en durée resteront un très bon souvenir. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes conseils et ton soutien sans faille.

Monsieur le Docteur Antoine ANDRÉ, Docteur en médecine d'urgence et praticien hospitalier au SAMU du CHU de Nantes.

Merci d'avoir cru en mon projet, et d'avoir accepté de le diriger avec enthousiasme. Merci de m'avoir toujours soutenu dans sa réalisation, malgré sa durée et ses difficultés. Il t'aura fallu faire preuve d'une grande patience, mais avec tes bons conseils, ta réassurance et tes encouragements parfois nécessaires, ce travail touche finalement son terme.

J'espère que Pierre et toi avez su trouver dans ces lignes l'expression de toute ma reconnaissance.

A Olivier et Philippe et à leurs clubs : le CSN et l'ENAPS, pour leur soutien et leur passion de l'apnée et de la chasse sous marine. Merci de votre enthousiasme et de toute l'aide que vous m'avez apporté. Merci également à tous les apnéistes ayant participé à la réalisation de ce protocole.

Merci à Sandrine GARDE et Monique MARGUERITE, deux attachées de recherche clinique qui auront su garder leur enthousiasme et montrer de la patience et de la compréhension tout au long de mon travail.

Merci à Christelle VOLTEAU, la méthodologiste de ce travail.

A Thomas, formidable correcteur de mes lacunes anglo-saxonnes, et membre fondateur de la « Kiff Theory ». Je te souhaite tout le bonheur auprès de ta fiancée, et pourvu que nos voyages nous réunissent.

Aux Docteurs Vercruysse, Sauvage, LeKieffre, Neveu, Eon, Cansot, Frin, toute l'équipe de la maison médicale d'Ancenis, lieu de formation et de début d'activité dans lequel j'ai rencontré des médecins, des personnes formidables. Merci à vous pour m'avoir fait confiance et m'avoir transmis votre passion pour la médecine générale. Sans oublier Gaëlle, collègue d'enfer de début de carrière !

Aux raisins : Charles, Arthur, Aymeric, Frédéric, Christophe, Maxime, Pol, Remy : sans vous je n'en serais pas là les gars. Un groupe de copains à travers des années depuis la P1, en passant par l'ECN, les extrêmes en tout genre, les joies et les peines. Et pour des années encore, sachez que je kiffe chacun de vous. Nous voilà dégrappés un peu partout géographiquement, mais chaque retrouvaille est pour moi un énorme kiff. Sachez que ma porte vous est et restera toujours ouverte.

Aux Nazairiens d'adoption, co-internes et amis Loulou, Éloïse, Zeynep, Océane, Antoine, Mathilde, Quentin, Julie, Gwenole, Élise, Anne-Sophie : Merci pour ces moments, ces soirées, ce kiff et que Arthur, Lucien, et Léon puissent vivre les moments qu'on a vécu.

A ma Dédé, parce que t'es ma copine et que je te souhaite le meilleur dans tes nouvelles aventures.

A mon Nic, Solenne, pour votre soutien, vos encouragements, votre amitié. Que les voyages, la plongée, et la compagnie créole continuent de guider nos aventures.

A Tanguy, Greg, Antoine L, Marine et Clem, Camille et Clem, Maelle, Jeremy F, Pierre, Sylvain et tous les autres avec qui j'ai partagé de bons moments et avec qui j'en partagerai encore.

Aux challandais : Myriam, Anne-Fleur, Marjan, Vincent : Merci à vous de m'avoir soutenu lors de mon tout premier stage, avec mes craintes et mes casseroles. Merci pour le ski, les soirées, le golden job... mais surtout pour votre amitié.

A Claude, le Dindin de Tréhubert, car ça sera toujours un plaisir de passer voir mon ami de Riel pour boire un Ric', aller pêcher, faire un pouic à Éloïse, Hugo et Charlotte.

A Choupette, pour ton DAB

A Maxime, mon jumeau, pour m'avoir supporté 30 ans et 9 mois, et avec qui les premiers mois d'étude valent un livre. Que les vagues nous portent pour longtemps.

A Théo, petit bro, tu auras réussi à terminer tes études avant moi, toi le malin de la famille ! Que nos festivals et nos voyages communs nous fassent grandir et rire comme jusqu'à présent.

A Lily, petite sœur, de qui ces longues études m'ont tant éloigné, sache que cet éloignement sera toujours un regret. Et quelle fierté de voir comme tu grandies.

A Morgane, sœur depuis l'Afrique !! Que ta nouvelle vie de maman te remplisse de joie et de bonheur. Puisse Milan connaître ce qu'on a vécu.

A mes grands parents, que j'ai tant pu stresser des années durant à travers ses études à rallonge, mais qui m'ont toujours transmis leur bienveillance et leur affection. A Berthe, à Marthe, avec qui j'aurai tellement voulu partager ce moment.

A mes parents : Maman, Patrick, Papa, Nicole, merci pour la vie que vous m'avez offert, merci pour votre soutien, vos encouragements et votre amour sans faille malgré l'éloignement et les périodes difficiles. Après tant d'années, en arriver là est une telle concrétisation pour moi, mais il n'en serait rien sans vous. Je suis fier de vous, je vous aime.

A Maëva, ma chérie, je te dois tellement... toi qui es aujourd'hui ma plus grande et ma plus belle récompense. Que ta compréhension et ta patience te permettent aujourd'hui d'ouvrir tes ailes.

SOMMAIRE:

I. <u>Aim:</u>	7
A. Epidemiology:	7
B. Bibliographical considerations:	8
C. Physiological adaptations in apnoea:	9
1. The apnoea reflex:	9
2. Cardiovascular physiological changes during immersion of the body, head out of water:	9
3. Face immersion:	10
4. Diving reflex:	10
5. During the descent:	11
6. At the bottom:	11
7. During the rise up:	11
D. Physiological aspects of cervical extension:	12
II. <u>Methods:</u>	14
A. Subjects:	15
B. Measurements:	16
C. Protocol:	19
D. Statistical analysis:	20
III. <u>Results:</u>	21
IV. <u>Discussion:</u>	24
V. <u>Conclusion:</u>	26
VI. <u>Bibliography:</u>	27
VII. <u>Annexes:</u>	31

I. Aim:

A. Epidemiology:

Many drowning occur every year on the French coast. Last French survey "Noyade 2015"(1) shows stable figures of drowning since 2003. Many of them could affect free divers and underwater hunters. This study was done during summer period (from June 1st, to September 30th), as the period of greatest affluence on French coasts. It shows that most of lethal drowning happens in seawater.

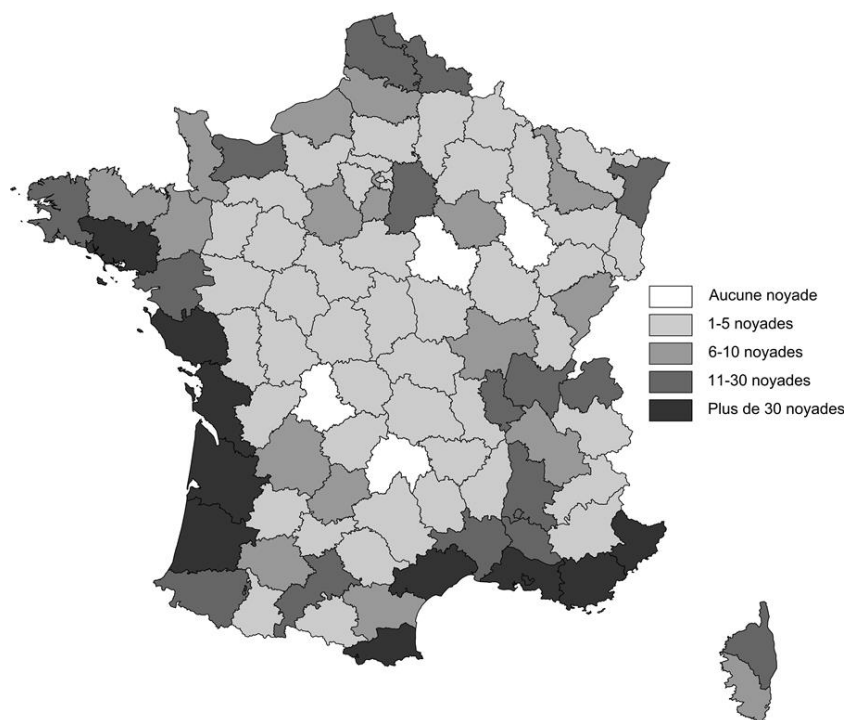


Figure 1: Drowning accidentally in metropolitan France, June 1 - September 30, 2015.

In 2015, on French territory(1):

- 1219 accidental drowning
- 49% in seawater, reflecting an increased distribution of coastal territory
- 436 deaths (36%)

These figures are closed to those from other major studies in the world. Two Australian retrospective studies(2,3), made between 1987 and 2006, show that of an annual number of fatal diving accidents, most of them concern free divers and spearfishing divers.

Unlike scuba divers (with compressed air-tanks), free divers do not often depend on a dive-club: they use less material, and are free to dive without any controlled practice, with low cost and low logistics.

Apart from a specific supervision, free divers do not have a medical fitness test; they do not necessarily receive education about the risks of diving accidents.

Diving in apnoea produces lots of cardiovascular modifications and reflexes(4). These adaptations seem to redistribute blood flow preferentially to organs without oxygen and glucoses stock capacities: hearth and brain.

Diving blackout is known to be a hypoxemic fainting(4–8). During an apnoeic dive, blood partial oxygen pressure increases with the surrounding pressure, during the descent. That means trained apnoeic diver can feel relatively comfortable at the bottom.

However, this phenomenon is reversed during the ascent: besides having used large part of his oxygen reserve, the blood partial oxygen pressure of the diver decreases quickly, especially in the last meters, so does the surrounding pressure, according to the Dalton's Law.

This corresponds to the most risky moment for a blackout to happen: the variation of pressure is the most important in the last meters of ascent.

B. Bibliographical considerations:

R.Sciarli, one of the diving-medicine pioneer, COMEX searcher, and Jacques Mayol's personal practitioner, suspected this hypothesis. He presents in 1963 the "syncopal meeting of the seven meters"(9).

J.H.Corriol, medicine professor in Marseilles, secondly denied this theory in 1993. In his book *"La plongée en apnée, Physiologie et Médecine"*(8), Corriol explains that blackout can occur at any depth even on the surface, not specifically in the last seven meters, they are unpredictable. Nevertheless, he takes up an interesting element in Sciarli 'speech: *"The rise "face up", which would stretch the carotid sinus and excite it by exo-cavity way"*. This idea seems false, according to Corriol, blackouts by cervical extension are unusual out of water and resulting of vasovagal mechanism. However this suggests a potential role of cervical extension in the initiation of syncope.

It looks legitimate to think that, at this crucial moment of ascent after a time staying underwater in apnoea, any event disturbing the cerebral perfusion could contribute to the triggering of a blackout.

Following these bibliographical references, it seems important to consider a physiological point of view of cardiovascular adaptations during a cervical extension underwater.

C. Physiological adaptations in apnoea:

There is a specific cardiovascular response, immersing a human body in water, called Diving Reflex. This is a multifactorial adaptation, more easily explained by separation of its various components:

1. The apnoea reflex:

Breath holding produce several modifications:

- Bradycardia:
 - It is due to Chest over pressure, secondary to closed glottis apnoea, which decreases venous return(10).
 - It is thus due to a vagal mechanism, by stimulation of parietal stretch receptor. The parasympathetic system has a negative rhythmotropic action(11,12).
 - Bradycardia causes a decrease in cardiac output, according to the law of starling.
 - It is influenced by the position of the subject, lung volume, and chest pressure.
- Peripheral Vasoconstriction(13,14), designed to compensate bradycardia:
 - According to some authors, it is linked to hypertonia of the sympathetic nervous system.
 - It increases blood pressure.
 - It allows a reduction in the consumption of O₂ by the muscular and splanchnic system.
 - It reorients the majority of blood flow to the coronary and cerebral circulation, thus compensating for the decrease in cardiac output by bradycardia.
- Splenic contraction(15,16): it increases haematocrit.

These adaptations seem to improve anaerobic tolerance, prioritizing the vascularization of organs with only aerobic metabolism (heart and brain)(17–19).

2. Cardiovascular physiological changes during immersion of the body, head out of water:

Immersion of the body, the head excluded, induces a specific cardiovascular response(20,21). The blood density being close to water's, the hydrostatic pressure of the venous blood column equilibrates at ambient pressure, creating a situation of apparent weightlessness.

This has a lower impact on the arterial level. There was no observed change in arterial blood pressure.

The thoracic area, which is less compressible due to the rigidity of the rib cage, becomes a zone of relative depression(22). This promotes venous return to the thoracic area, increasing the cardiac preload by about 10mmHg, and thus increasing the cardiac output, according to the Starling law, but not enough to compensate the decrease due to bradycardia.

3. Face immersion:

Immerging face into cold water stimulates facial cutaneous thermo receptor, which generates afferent impulse via Trigeminal nerve. That produces a vasovagal response and causes bradycardia(23,24).



Figure 2: Number of thermo receptors on the face, in cm².

Peripheral vasoconstriction also occurs, potentially related to apnoea reflex and sympathetic hypertonia. This vasoconstriction physiology appears to be closely linked to the bradycardia(25).

4. Diving reflex:

Therefore, Diving reflex (face + body) is composed of:

- Bradycardia (cf. Figure 3)(26)
- Peripheral vasoconstriction(27,28)
- Decrease of cardiac output
- Splenic contraction (29)

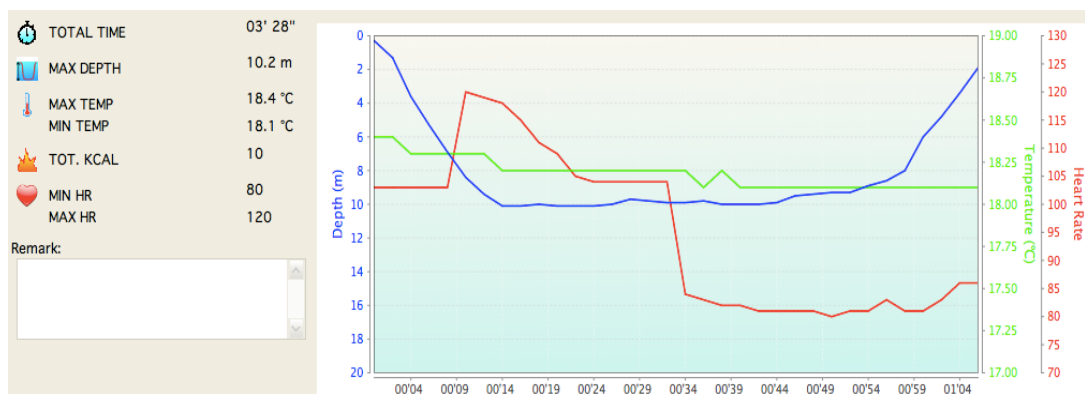


Figure 3: Recording the heart rate by an apnoea computer during a snorkel at 10m

5. During the descent:

Diving in apnoea, these physiological changes are increased, due to the gradual increase of ambient pressure. Then, all cardiovascular systems are under parasympathetic dominant(30,31).

The redistribution of blood mass increases ENT and pulmonary gas volumes are reduced according to the Boyle-Mariotte law. Limbs are increasingly undergoing this increase in hydrostatic pressure.

Thorax remains a zone of relative low pressure with respect to the rest of the body.

Consequently, the blood mass is moved even further into the thoracic area, storing in the only available space: small circulation or pulmonary circulation. This phenomenon is known as blood shift(32,33). This is an increase in the sequestration of the thoracic blood, particularly in the pulmonary circulation, which is related to the physical stress of the ambient pressure increase during snorkelling.

The advantage of blood shift is that it avoids chest crushing, increasing the rigidity of the lungs.

At a biochemical level, during the descent:

As the ambient pressure increase, so does partial blood gas pressure. This creates an apparent hyperoxemia(4-6), which increases peripheral vasoconstriction and bradycardia.

As CO₂ is highly soluble, it quickly diffuses into tissues, in order to partially balance, so that ambient pressure effects are lower on capnia value.

6. At the bottom:

Whereas cardiovascular level seems to reach a hemodynamic equilibrium, at the biochemical level, PaO₂ slowly decreases, consumed by aerobic organs.

7. During the rise up:

There are several hemodynamic changes(27,31,34):

- Blood shift is draining gradually
- Peripheral vasoconstriction remains important, linked to the apnoea and diving reflexes.
- Cardiac preload and afterload are high, then right ventricle plays a "timer" role, as preload slowly decreases.
- Bradycardia persists.

There are important biochemical changes(4,6,35):

- Hypoxemia worsens rapidly, as the surrounding pressure decreases (due to Dalton's law), especially since the available oxygen stock has been gradually consumed. Then, the risk of blackout gradually grows, especially in the last meters of ascent, where the pressure variation is the most important (the PaO₂ is divided by 2 during the last 10 meters).
- Respiratory acidosis (hypercapnia).
- Metabolic acidosis: lactic acidosis, linked to the release of lactates produced at the muscular level during their anaerobic function. This lactic acidosis is major during the relaxation of peripheral vasoconstriction, when returning to the surface(27,34)

D. Physiological aspects of cervical extension:

It seems natural, when an immersed free diver begins to suffer from hypoxia and hypercapnia, that he evaluates the level of danger by estimating the distance that separates him from the surface.

But this remote evaluation involves projecting the gaze upwards.

The position of the body at the ascent is vertical, and visual field upwards is about 45°(36), so it seems necessary for the free diver to realize a cervical extension to see the surface.

In fact divers often perform cervical extension, in order to evaluate their position with respect to the surface, the distance they still have to travel, the presence of a boat or danger on the surface.

Carotid's sinus is a dilatation of common carotids, containing lot of baroreceptors. Their walls are poor in collagen and muscle fibers, but rich in elastic fibers. Their stretching stimulation is conventionally induced by an increase of blood pressure that produces a vasovagal response, translated into a decrease of blood pressure and bradycardia(36–38). If their usual stimulation is variation of arterial pressure, it can be assumed that the cervical extension can induce such stimulation.

If cervical extension induces sinocarotidis stimulation, during an apnoea that already places the cardiovascular system under dominant parasympathetic, it would reinforce this dominant then reinforcing the decline in cardiac output, and consequently the cerebral blood flow.

Arterial Pressure	Hypotension	Normal tension	Hypertension
Afferent Influx	++	+++	+++++++
Parasympathetic efferent Influx	+	++	+++++++
Cardiac Sympathetic efferent influx	+++++	+++	+
Cardiac output			
Vascular sympathetic efferent influx	+++++	++	+
Total peripheral resistances			

Table 1: Cardiovascular effects of carotid 'sinus, stimulated by blood pressure(36).

Present study, making apnoea in the open air, at atmospheric pressure will not allow tested subjects to develop the "blood-shift", neither variations of partial gases blood pressures.

But, as explained above, these physical elements aggravate the risk of syncope, in diving conditions.

The corollary is that observations made during this study would have more important consequences in the reality of diving.

However, during this study, most of apnoea and diving reflexes mechanisms will be implemented: in order to increase these cardiovascular adaptations, wet and cold wipes will be placed on tested subjects' faces(28,39).

In the various studies, it is accepted that for experimental reasons, an apnoea with partial face's immersion reproduces a diving reflex close to what can be seen in full immersion.

The objective of this study is to compare the intraindividual variation of the right internal carotid artery pulsatility index (RICPI) in rupture of apnoea with cervical extension versus without cervical extension.

This pulsatility index is a representative value of downstream vascular resistances: when cerebral blood flow decreases(37,40), it means that cerebral vascular resistance increases, as the RICPI, or it means that the main upstream flow (from carotids) decreases, which also causes an increase in RICPI.

Carotid measurement appears to be more representative of the cardiac output.

Hypothesis: cervical extension at the end of a apnoea produces a decrease of right internal carotid blood flow, and thus a decrease of cerebral blood flow, and may lead to a black-out in healthy breath-hold divers.

II. Methods:

A. Subjects:

15 healthy adults gave their written informed consent to participate in this study, which was approved by a French ethic committee.

Subjects' characteristics are summarized in table 2.

subjects	Age (years)	Duration of practice	Smoking habits (pack-years)
1	36	7	0
2	41	4	0
3	46	20	0
4	32	5	0
5	34	5	10
6	33	5	0
7	36	8	0
8	43	18	0
9	41	6	0
10	42	13	0
11	24	3	5
12	37	30	0
13	38	6	9
14	29	15	0
15	39	30	4
Averages	36,73333333	11,66666666	1,86666666
	3	7	7

Table 2: Subjects 'characteristics

These subjects have been included in this biomedical study, in accordance with the following criteria:

- Person of full age (≥ 18 years), under the age of 51
- Male
- Who can hold an apnoea of 2 minutes or more (27)
- Practicing for at least 2 years apnoea at the rate of at least 10 sessions of apnoea in the year
- Having no symptoms and/or known medical history (see contraindications of the FFESSM in infra)(41):
 - o Any form of known cardiovascular history, like heart rhythm disorder, ischemic heart disease, angina, arteriopathy, any valvular pathology, high blood pressure...
 - o Having no known respiratory history: asthma, COPD, bronchiectasis, pulmonary emphysema, pneumothorax, pleurisy, pulmonary infection, and lobectomy...
 - o Having no known neurological history: epilepsy, deficit syndrome, iterative loss of knowledge, recent head trauma with loss of consciousness to evaluate, symptomatic cervical or lumbar disc herniation

Any person included in the study whose first ultrasound scan showed carotid vascular lesions, was excluded immediately from the study.

It should also be noted here that the study also includes criteria for premature termination of the protocol as a safety measure:

- The included subject may at any time withdraw his / her consent for participating in the study.
- A subject realising an apnoea of less than 2 minutes, not allowing the realization of Doppler measurements.
- The apnoea of the tested subject will be terminated if the latter has one of the following limitation criteria:
 - Heart rate less than 30 beats per minute
 - Trans capillary oxygen saturation less than 55% (this measure being an estimation, due to peripheral vasoconstriction linked to prolonged apnoea)
 - Loss of control of the muscle tone by the apnoea subject (symptom synonymous with syncope or SAMBA), the measurements are then stopped in order to monitor the good and complete recovery of the patient.

These premature termination criteria are easily objectifiable, and show either a poor tolerance of the subject's apnoea or a greater risk of syncope.

B. Measurements:

Heart rates and oxygen blood saturation were continuously measured, with a pulse oximeter (Welch Allyn Vital Sign Monitor), fixed on the left median finger. Cerebral blood peripheral resistance was estimated by measuring Right Internal Carotid Pulsatility Index.

Electrocardiogram (General Electric MAC 1600) was also printed during test.

The pulsatility index and flow rate measurements of the right internal carotid artery are done by Doppler ultrasonography. It allows the following calculation:

- PI: Pulsatility Index
- S: Maximum systolic Doppler frequency (Hertz)
- D: Minimum diastolic Doppler frequency (Hertz)
- M: Average Doppler Frequency (Hertz)

$$PI = \frac{S - D}{M}$$

RICPI was automatically measured through the right internal carotid artery with cardiovascular ultrasonography (General Electric Vivid S6) equipped with a 7,5MHz transducer (General Electric 12L-RS). Resolution of picture was about 0,1 mm.

The right side is chosen for convenience to the manipulator.

Measurements were performed in sitting position on a chair in apnoea, firstly without cervical extension, and then with.

Main decisional criterion: an increase in the average post neck-extension RICPI by a factor greater than or equal to 2 times the average of the pre neck-extension RICPI, measured in apnoea divers reaching breaking their apnoea, will be considered to be physiologically significant.

That means a two fold or greater increase of RICPI, in post neck-extension, and after two minutes of apnoea or more, indicates an increase in downstream vascular resistances (cerebral arteriolar resistances) that can have a functional impact on the brain.

Justification:

The study of pulsatility index is more interesting and especially less subject to biases than a comparison of flow, evaluation of a PI is independent of the insonation angle given by the manipulator to the ultrasound probe(42-44).

There is no study showing variations of carotid's pulsatility index during initiation of blackout in apnoea. However, a French study shows that the pulsatility index value of the right medium cerebral artery is multiplied by 2 in case of tilt-induced reflex syncope(40).

The blood flow of the cerebral middle artery represents 70% of the flow of the corresponding internal carotid artery(36). In addition, the velocity profile of cerebral arteries is generally the same(42,43); with a low downstream resist system, with high diastolic velocities, allowing arteriolar passage of red blood cells even at low Levels of blood pressure. However, during cardiovascular and biochemical changes secondary to

snorkelling, the cerebral middle artery blood flow may vary by local adaptive phenomena; Phenomena for which this study attempts to free itself from by internal carotid level measures.

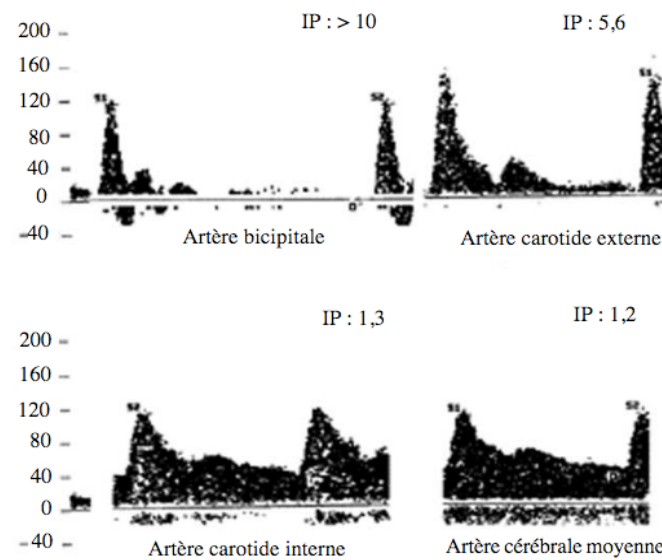


Figure 4: Representation of velocity profiles of cerebral arteries versus arteries with muscular aim (42).

An increase in downstream vascular resistance is translated into a decrease of the measured diastolic velocity but also into an increase of the pulsatility index of the arterial trunk studied.

It is known that RICPI is close to the pulsatility index of Middle Cerebral Artery, because they are arteries with the same velocity profile.

Syncope and other functional cerebral disturbances linked to free diving (SAMBA) are known until now to have a hypoxemic origin, secondary to the consumption of the oxygen stock and to the negative variations of the partial pressures during the ascent(4,8,45).

Under conditions of apnoea immersion, with variations in partial pressures also interfering with cerebral oxygen perfusion, it seems clear that a variation of RICPI less than a factor 2 would be sufficient to trigger a cerebral functional disorder.

Yet it seems impossible to prove it physiologically. This is why we will leave as a primary objective criterion a variation of the RICPI by a factor greater than or equal to 2.

More main decision criterion justifications are explained in annex 1.

C. Protocol:

Includes 15 subjects meeting the inclusion criteria.

They initially pass a so-called "pre-conditioning" phase, enabling them to limit the effects of stress related to the realization of an apnoea because this is an important bias under study(27).

This "pre-conditioning" phase corresponds to a 5-minute warm-up, where the subjects included perform a first phase of relaxation and deep breathing for 2 minutes.

Then they realize a first apnoea of about 15 seconds, before resuming deep ventilation for 1 minute and 45 seconds.

They then carry out an apnoea of about 30 seconds, then a deep respiration resumption of 30 seconds.

At the end of this "pre-conditioning", they begin a phase of preparation for the apnoea-test, with the most calm and deepest possible ventilation for 5 minutes.

Immediately after this preparation, the subject begins an apnoea of 2 minutes or more, depending on his abilities.

The subject is placed into a comfortable sitting position for him, the head in anatomical position.

In order to reproduce the physiological effects of immersion, wet strips cooled in a refrigerator at about 5 ° C are placed on the most heat sensitive zones of their faces, from the preparation phase.

The heart rate of the subject and its saturation of trans capillary oxygen throughout the duration of apnoea are measured continuously from the pre-conditioning phase.

The calculation of the pulsatility index of the right internal carotid artery is performed at each measurement.

The RICPI is therefore measured initially just before or at the very beginning of apnoea (measurement 1 = reference measurement). The probe is placed in the last 30 seconds of ventilation, so that this event does not disturb the free diver too much. The position of the head is then neutral (anatomical position).

It is secondarily measured at 2 minutes of apnoea, in the same position (measurement 2 = diving reflex measurement). This measure is used to check the physiological fitness of the subject and the intensity of the cardiovascular system adaptation. An increase in the right internal carotid flow should then be observed, corresponding to a decrease in the RICPI.

Then, the subject can continue apnoea until near break. The free diver is then asked to carry out a signal (lift the hand) to the investigator in order to specify that he reaches at a time of apnoea close to the rupture. Another measurement of the RICPI is then performed and serves as a reference measure at the end of apnoea (measurement 3 = measurement reference apnoea).

This measurement can be the same as the previous one if the free diver cannot hold much more than 2 minutes in apnoea. It will then be specified measurement 2 = measurement 3.

A cervical extension standardized by looking at a point placed on the ceiling is then realized, simulating the look of the surface during a dive up. It is sought to obtain an extension of 45 °. The RICPI is then measured a fourth time (measurement 4 = measurement apnoea test).

The subject can then resume breathing normally.

In order to limit the risks, it is forbidden for the subject to continue his apnoea as soon as measure 4 has been carried out.

Some syncope in apnoea is observed in the few seconds after the ventilatory recovery, so a complementary measure is performed in post-apnoea, between the 10th and the 15th seconds post-apnoea. (Measurement 5 = respiratory resumption test).

Patients are explored in the Department of Clinical Cardiology and Vascular Diseases of the Nantes University Hospital, close to an intensive care unit, with a permanent cardiologist on duty.

D. Statistical analysis:

The main criterion of the study is the difference between RICPI in apnoea breaking without cervical extension (measurement 3) and measurement of RICPI in apnoea rupture with extension of the neck (measurement 4).

The average difference will be estimated and presented with its 95% confidence interval.

Since the threshold value 2 is considered clinically significant, the mean difference will be compared to this value with a reduced deviation test (comparison test from an observed average to a theoretical value) provided that the normality condition is verified.

Without normal condition, a nonparametric test will be used, which has no condition of use: it is the matched Wilcoxon test, or Wilcoxon's signed row tests.

The individual data at the measurement times will be displayed for each patient.

The statistical significance of the test will be 5%.

III. Results:

Included fifteen subjects 'characteristics and their performance in apnoea are shown in table 3. Four of them were smokers. All of them managed to reach 2 minutes of apnoea, at least. One of them got bradycardia just below limitation criteria, but just for few seconds and felt perfectly ok, so he still was included.

Subjects	Age (years)	Duration of practice	Smoking habits (pack-years)	Maximum duration of test apnoea (seconds)	Minimal oxygen saturation during apnoea (%)	Minimal heart rate during apnoea (bpm)
1	36	7	0	163	89	37
2	41	4	0	156	89	59
3	46	20	0	214	87	46
4	32	5	0	190	88	57
5	34	5	10	164	92	50
6	33	5	0	163	91	37
7	36	8	0	143	92	60
8	43	18	0	139	91	65
9	41	6	0	156	89	52
10	42	13	0	164	80	60
11	24	3	5	255	76	88
12	37	30	0	140	87	44
13	38	6	9	159	92	27
14	29	15	0	199	86	54
15	39	30	4	149	89	56
Averages	36,73333333 3	11,66666666 7	1,866666666 7	170,2666666 7	87,86666666 7	52,8

Table 2: Included free divers 'performances during tests.

All RICPI of the free divers, at the different times of tests are summarized in Table 4. Without a normal distribution, and with a small number of included subjects, a nonparametric test is used, which has no condition of use: it is the matched Wilcoxon test, or Wilcoxon's signed row tests.

As expected with diving reflex, it shows a decreasing RICPI value during the beginning of the apnoea. That means that cerebral blood flow is increased after 2 minutes of apnoea. The smallest average of RICPI is observed in Measurement 3. Then, with minimal heart rate during apnea neck extension, at Measurement 4, RICPI has largely increased (+ 161%), meaning a decrease of cerebral perfusion. This difference between measurements 3 and 4 is statistically significant with $p < 0.0001$.

During ventilatory recovery (measurement 5), RICPI still increase (+223%), meaning that after breathing recovery, cerebral perfusion continues to be severely perturbed. It is also observed during the tests that oxygen capillary saturation continues to decrease in the first minute of respiratory resumption. These variations are shown in Figure 5.

Measurements		1	2	3	4	5
		N=15	N=15	N=15	N=15	N=15
RICPI	N	15	15	15	15	15
	Min-Max	[0,87; 2,66]	[0,77; 1,29]	[0,63; 1,29]	[1,12; 2,51]	[0,83; 4,82]
	Average	1,72	1	0,96	1,55**	2,14
	Standard deviation	0,49	0,17	0,19	0,4	1,06
	Median	1,79	1,05	1,02	1,45	1,81
	Q1-Q3	[1,37; 1,99]	[0,81; 1,10]	[0,78; 1,10]	[1,30; 1,69]	[1,58; 2,38]

Table 3: RICPI variations of 15 free divers during 2 minutes or more apnoea, out of water, with cold face stimulation, without and with neck extension in breaking apnoea. ** Indicates that difference between RICPI at measurement 3 and RICPI at measurement 4 is statistically significant with $p < 0,0001$.

There is a small difference between Measurement 2 and Measurement 3, which is explained by the principle that the value of the measure 3 is equal to the value of the measurement 2 for the apneists who did not hold their apnea much more than 2 minutes.

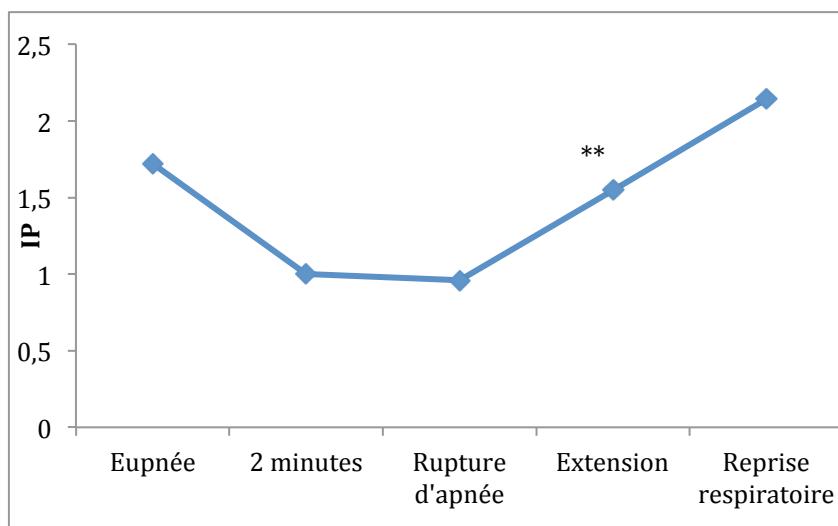


Figure 4 : Variations of RICPI averages of 15 free divers during 2 minutes or more apnoea, out of water, with cold face stimulation, without and with neck extension in breaking apnoea. ** Indicates that difference between RICPI at measurement 3 (called here "rupture d'apnée") and RICPI at measurement 4 (called here "extension") is statistically significant with $p < 0,0001$. Time scale is not respected because these two measurements are separated by only few seconds.

As measurements with and without neck-extension were made in the same breath holding by the same free divers, it looks interesting to show what is the difference between the parts of free divers who managed to hold their breath during near 2 minutes, comparing to those who hold their apnoea much longer.

This comparison is made by observing Figures 6 and 7. They show that if cervical extension does not happen right after 2 minutes of breath holding, RICPI continues to decrease, by diving reflex. It means that the longer the apnoea, the greater the cerebral perfusion, in order to preserve the required oxygen supply by the brain.

There were ten of the free divers who hold their breath just above 2 minutes, meaning their measurement 2 were equal to their measurement 3. Their average RICPI variations are shown in Figure 6. This means that RICPI at 2 minutes of breath holding is about 0,99 [0,81; 1,10], but just after this time, with cervical extension, an increase of this RICPI is observed : 1,56 [1,35; 1,49].

Five of the free divers hold their breath much longer, meaning their measurements 3 are different than measurements 2. So they have one more measurement than the ten others. Their RICPI variations are shown in Figure 7.

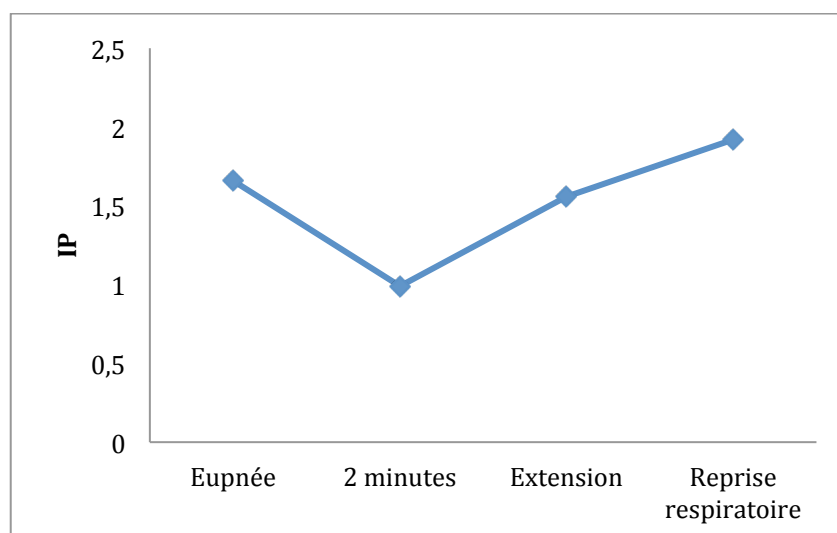


Figure 5: Variations of RICPI averages of 10 free divers during just more than 2 minutes apnoea, out of water, with cold face stimulation, without (measurement 2= measurement 3, called "2minutes" on this graphic) and with neck extension (measurement 4, called "extension" on this graphic) in breaking apnoea. Time scale is not respected because these two measurements are separated by only few seconds.

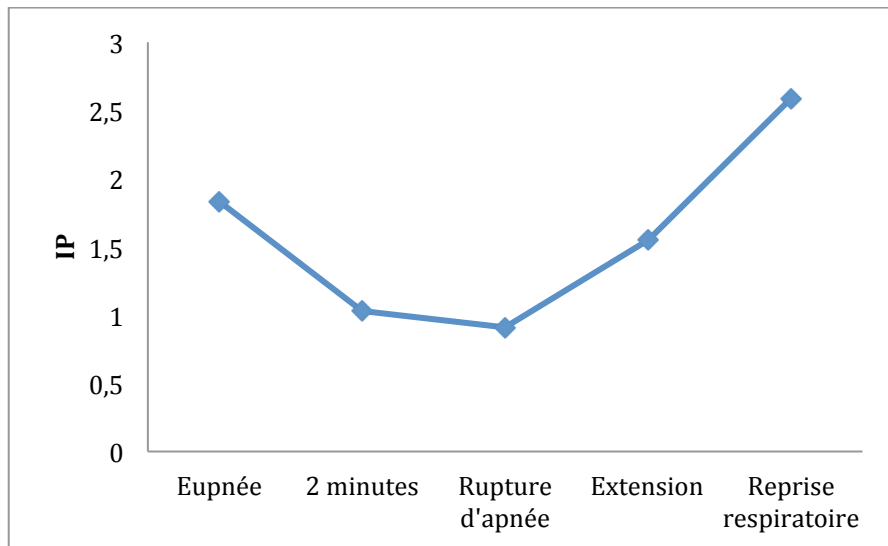


Figure 6: Variations of RICPI averages of 5 free divers during large more than 2 minutes apnoea, out of water, with cold face stimulation, without and with neck extension in breaking apnoea. Measurement 2 is called “2 minutes”, measurement 3 is called “Rupture d’apnée”, and measurement 4 is called “extension” on this graphic. Time scale is not respected because these two measurements (3 and 4) are separated by only few seconds.

IV. Discussion:

The main objective of this study was to show if blackout in apnoea could be resume to a pure hypoxemic syncope or if something else could influence it.

With no other study on this topic, the main decisional criterion, considered as physiologically significant a RICPI multiplied by 2, was chosen in default. The use of non-apnoea studies on pathological subjects to constitute an apnoea research protocol on healthy subjects may appear to be a mistake. However, in the absence of a study carried out under such conditions, the use of these data makes it possible to obtain an idea of the expected values

Results show a variation of RICPI around 1,60.

This variation smaller than 2 can be explained in the different biases and limits of the study as a number of the subjects included too low, or the realization of the tests on a sample too limited in terms of age or sex.

It must be added that ultrasound measurements are manipulative-dependent. However, the choice of measurement of the pulsatility index of the internal carotid artery was made in order to limit this dependence, as explained in the method's paragraph. It should also be specified that a variation of 0 to 30° of the insonation angle, from the Doppler probe, leads to an error in estimating the velocities of the red blood cells by up to 15%. In practice, the angle of error rarely exceeds 10 °, generating an error of 2 %(42,43).

It is also necessary to mention that bradycardia can lead to an underestimation of the velocities studied at the Doppler.

The application of the ultrasound probe to the internal carotid artery may have disrupted, stimulated the carotid sinus. This would increase parasympathetic activity, which could have increased the results. But It seems also that pre-extension result could be increased, and not only post neck-extension values.

These results should be compared with those of a future study with a trans cranial Doppler.

Moreover, it is interesting to raise the question of performing measurements in different apnoea: one apnoea with cervical extension, and the other without it. This idea was anticipated and the choice to measure the pulsatility index without cervical extension and then, in the same apnoea, was retained because it seems impossible to reproduce two apnoeas strictly identical on the cardiovascular plane, including on the same individual, in order to be able to compare them. These diving cardiovascular reflexes are very complex, and could induce too much bias in such study.

Performing these measurements during a single apnoea, and for the same individual, it is possible to avoid inter-individual and inter apnoeic variations and thus to obtain matched data, which limits the confounding factors.

But, as explained in the justification paragraph of this criterion, it seems legitimate to wonder if a RICPI multiplied by 1,60 is enough to disturb cerebral perfusion in arterial blood.

This main decisional criterion was decided because an middle cerebral arterial pulsatility index multiplied by a factor 2 is observed on subjects suffering from reflex syncope who present prodromal symptoms or syncope during tilt test.

But included subjects in APNECK protocol were in perfect health, without reflex syncope disease. So it is worth discussing whether in healthy free divers such a variation of RICPI is enough to have a physiological impact.

Diving in apnoea can sometimes produce blackout, without any neck extension. This is the result of a hypoxemia (due to apnoea, muscle activity, stress, cold...), negative variations of surrounding pressure and its impact on oxygen partial pressure, and others risk factor as hyperventilation before the dive.

However, in this study, results show that in rupture phase of apnoea, a cervical extension can disturb, on its own, the cerebral perfusion. It seems logical that any element disturbing the cerebral perfusion of blood already depleted in oxygen can contribute to an increase of the cerebral anoxia and thus trigger syncope, if not prodromes like SAMBA.

Moreover, it is already known that hypoxemia continues to increase during the first seconds of respiratory recovery(35). It is interesting to note in these results that during this same respiratory recovery, in cervical extension, the RICPI continues to increase, resulting in a degradation of the cerebral perfusion which continues. This can be explained by the cervical extension, but also by the purging of a bloodshift, or the disappearance of diving reflex at the end of a dive or an apnea. However, we must not exclude the joint role of these different events, and this constitutes a greater threat of syncope.

V. Conclusion:

For years, cervical extension and suspected to be a potential risk factor for syncope in apnea. This syncope, however, was known to be of purely hypoxemic origin. The APNECK study, despite its limitations and methodological defects, can be a first response, showing that such a syncope can be plurifactorial, and that a gesture as simple as a cervical extension can constitute a serious danger in the practice of snorkeling, which causes on a short time, some important hemodynamic and biochemical modifications of the human body.

Other studies could follow, particularly with a larger sample and with a different methodology, such as the transcranial doppler, in order to give more weight to the first indices presented here.

For if a simple cervical extension suffices, even in an inconstant way, to put an apneist in danger of death, this deserves the setting up of a great prevention in the submarine environment.

VI. Bibliography:

1. InVS. Noyades_2015_Premiers_resultats_definitifs / 2015 / noyades / Traumatisme / Dossiers thématiques / Files / Media [Internet]. 2015 [cité 19 janv 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/fr/Media/Files/Dossiers-thematiques/Traumatisme/noyades/2015/Noyades_2015_Premiers_resultats_definitifs
2. Edmonds CW, Walker DG. Snorkelling deaths in Australia, 1987-1996. *Med J Aust.* 6 déc 1999;171(11-12):591-4.
3. Lippmann JM, Pearn JH. Snorkelling-related deaths in Australia, 1994-2006. *Med J Aust* [Internet]. 2012 [cité 10 oct 2016];197(4). Disponible sur: <https://www.mja.com.au/journal/2012/197/4/snorkelling-related-deaths-australia-1994-2006>
4. Lemaître Frédérique. L'apnée: de la théorie à la pratique. Mont-Saint-Aignan: Publications des universités de Rouen et du Havre; 2007. 426 p.
5. Lindholm P, Lundgren CEG. The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. janv 2009;106(1):284-92.
6. Linér MH, Ferrigno M, Lundgren CE. Alveolar gas exchange during simulated breath-hold diving to 20 m. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc.* mars 1993;20(1):27-38.
7. Bonnin J-P, Grimaud C. Les Accidents du milieu subaquatique et de la plongée libre. Paris; Milan; Barcelone: Masson; 1993.
8. Corriol JH. La plongée en apnée: physiologie, médecine, prévention. Paris: Masson; 2006.
9. Sciarli R. [The free dive and its dangers]. *Arch Médecine Générale Trop.* déc 1965;42(6):297-316.
10. Hiebert SM, Burch E. Simulated human diving and heart rate: making the most of the diving response as a laboratory exercise. *Adv Physiol Educ.* déc 2003;27(1-4):130-45.
11. Lin YC, Shida KK, Hong SK. Effects of hypercapnia, hypoxia, and rebreathing on heart rate response during apnea. *J Appl Physiol.* janv 1983;54(1):166-71.
12. Arnold RW. Extremes in human breath hold, facial immersion bradycardia. *Undersea Biomed Res.* juin 1985;12(2):183-90.
13. Andersson J, Schagatay E. Effects of lung volume and involuntary breathing movements on the human diving response. *Eur J Appl Physiol.* 1998;77(1-2):19-24.
14. Andersson JPA, Linér MH, Rünow E, Schagatay EKA. Diving response and arterial oxygen saturation during apnea and exercise in breath-hold divers. *J Appl Physiol.* 1 sept 2002;93(3):882-6.

15. Baković D, Valic Z, Eterović D, Vukovic I, Obad A, Marinović-Terzić I, et al. Spleen volume and blood flow response to repeated breath-hold apneas. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2003;95(4):1460-6.
16. Espersen K, Frandsen H, Lorentzen T, Kanstrup I-L, Christensen NJ. The human spleen as an erythrocyte reservoir in diving-related interventions. *J Appl Physiol.* 1 mai 2002;92(5):2071-9.
17. Pan AW, He J, Kinouchi Y, Yamaguchi H, Miyamoto H. Blood flow in the carotid artery during breath-holding in relation to diving bradycardia. *Eur J Appl Physiol.* 1997;75(5):388-95.
18. Willie CK, Ainslie PN, Drvis I, MacLeod DB, Bain AR, Madden D, et al. Regulation of brain blood flow and oxygen delivery in elite breath-hold divers. *J Cereb Blood Flow Metab.* janv 2015;35(1):66-73.
19. Andersson JPA, Linér MH, Fredsted A, Schagatay EKA. Cardiovascular and respiratory responses to apneas with and without face immersion in exercising humans. *J Appl Physiol.* 1 mars 2004;96(3):1005-10.
20. Weston CF, O'Hare JP, Evans JM, Corrall RJ. Haemodynamic changes in man during immersion in water at different temperatures. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 1987;73(6):613-6.
21. Arborelius M, Ballidin UI, Lilja B, Lundgren CE. Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerosp Med.* juin 1972;43(6):592-8.
22. Risch WD, Koubenec HJ, Beckmann U, Lange S, Gauer OH. The effect of graded immersion on heart volume, central venous pressure, pulmonary blood distribution, and heart rate in man. *Pflugers Arch.* 18 mai 1978;374(2):115-8.
23. Journeay WS, Reardon FD, Kenny GP. Cardiovascular responses to apneic facial immersion during altered cardiac filling. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2003;94(6):2249-54.
24. Smith JC, Stephens DP, Winchester PK, Williamson JW. Facial cooling-induced bradycardia: attenuating effect of central command at exercise onset. *Med Sci Sports Exerc.* mars 1997;29(3):320-5.
25. Arnold RW, Nadel ER. The effect of peripheral vasodilators on the human diving response. *Alaska Med.* sept 1993;35(3):204-8.
26. Ferretti G, Costa M. Diversity in and adaptation to breath-hold diving in humans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* sept 2003;136(1):205-13.
27. Joulia F, Lemaitre F, Fontanari P, Mille ML, Barthelemy P. Circulatory effects of apnoea in elite breath-hold divers. *Acta Physiol Oxf Engl.* sept 2009;197(1):75-82.
28. Andersson J, Schagatay E, Gislén A, Holm B. Cardiovascular responses to cold-water immersions of the forearm and face, and their relationship to apnoea. *Eur J Appl Physiol.* déc 2000;83(6):566-72.

29. Inoue Y, Nakajima A, Mizukami S, Hata H. Effect of Breath Holding on Spleen Volume Measured by Magnetic Resonance Imaging. PLOS ONE. juin 2013;8(6):e68670.
30. Ferrigno M, Grassi B, Ferretti G, Costa M, Marconi C, Cerretelli P, et al. Electrocardiogram during deep breath-hold dives by elite divers. Undersea Biomed Res. mars 1991;18(2):81-91.
31. Ferrigno M, Hickey DD, Linér MH, Lundgren CE. Simulated breath-hold diving to 20 meters: cardiac performance in humans. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. juin 1987;62(6):2160-7.
32. Zbrożyna AW, Westwood DM. Cardiovascular responses elicited by simulated diving and their habituation in man. Clin Auton Res. août 1992;2(4):225-33.
33. Speck DF, Bruce DS. Effects of varying thermal and apneic conditions on the human diving reflex. Undersea Biomed Res. mars 1978;5(1):9-14.
34. Heistad DD, Abboud FM, Eckstein JW. Vasoconstrictor response to simulated diving in man. J Appl Physiol. 1 nov 1968;25(5):542-9.
35. Ferretti G, Costa M, Ferrigno M, Grassi B, Marconi C, Lundgren CE, et al. Alveolar gas composition and exchange during deep breath-hold diving and dry breath holds in elite divers. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. févr 1991;70(2):794-802.
36. Marieb EN. Anatomie et physiologie humaines. Paris: Pearson Education; 2005.
37. Florence G. La physiologie de la circulation cérébrale. Bull Académie Vét. mai 2004;(157):19-30.
38. Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Montford P, Elliott L, et al. Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and unexpected response. Circulation. 9 janv 1991;84(3):1157-64.
39. Schagatay E, Holm B. Effects of water and ambient air temperatures on human diving bradycardia. Eur J Appl Physiol. 1996;73(1-2):1-6.
40. LEFTHÉRIOTIS G, Rosak P, Victor J. syncope et monitoring par le doppler transcrânien. JEMU [Internet]. 1996 [cité 21 mai 2016]; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/showarticlefile/96298/index.pdf>
41. Contre-indications à la plongée en apnée - Commission Médicale et de Prévention Nationale [Internet]. [cité 20 janv 2017]. Disponible sur: http://medical.ffessm.fr/?page_id=1276
42. Le Moigno S, Tazarourte K, Vigué B. Intérêt du Doppler transcrânien [Internet]. [cité 20 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.mapar.org/article/pdf/356/Int%C3%A9r%C3%AAt%20du%20Doppler%20transcr%C3%A2nien.pdf>
43. Pérez-Martin A, Schuster I, Dauzat M. Explorations fonctionnelles vasculaires [Internet]. 2008 [cité 10 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.med.univ->

montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-
base/MB6_physio/Ressources_locales/tp/TP_07_Vasculaire_2008.pdf

44. Leftheriotis G, Rosak P, Victor J, Dupuis JM, Tadei A, Saumet JL. Syncope et monitoring par le Doppler transcrânien. JEMU J Déchographie Médecine Par Ultrasons. 1996;17(4-5):280-6.
45. Broussolle B, Méliet J-L. Physiologie et médecine de la plongée. Paris: Ellipses; 2006.

VII. Annexes:

Annexe 1 : Protocole APNECK

Annexe 2 : Bibliographie du protocole APNECK

Annexe 3 : Note d'information du patient pour la participation à la recherche

Annexe 4 : Formulaire de consentement

Annexe 5 : Budget nécessaire à la mise en place du protocole APNECK

Annexe 6 : Fiche d'opportunité du protocole APNECK

Annexe 7 : Avis favorable du CPP de Nice

Annexe 8 : Avis favorable de l'ANSM

Annexe 9 : Autorisation de la Maison de la Recherche à débiter les inclusions

Annexe I

Protocole APNECK

N° d'enregistrement : n° 2017-A01286-47

Réf. : RC17_0163

Réf. CPP : 17.027

« Incidence de l'extension cervicale volontaire dans la survenue d'une majoration de l'indice de pulsatilité de l'artère carotide interne droite chez l'apnéiste amateur, réalisant une apnée de deux minutes ou plus : étude interventionnelle prospective, monocentrique, ouverte »

Investigateur Principal :

Dr Antoine ANDRÉ

Samu 44, Smur de Nantes

PHU Médecines - Urgences - Soins critiques

CHU Nantes

Méthodologiste :

Christelle VOLTEAU

Ingénieur statisticien

Département Promotion – Direction de la Recherche CHU de Nantes

Promoteur :



CHU de Nantes

Direction des Affaires Médicales
et de la Recherche

5, allée de l'île Gloriette

44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

SIGNATURE DU PROMOTEUR

Le promoteur s'engage à réaliser cette étude selon toutes les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche et selon le protocole.		
Nom et fonction du représentant signataire : Pour le promoteur et par délégation du Directeur Général, la Directrice des Affaires Médicales et de la Recherche	Date :	Signature :

SIGNATURE DES INVESTIGATEURS

J'ai lu l'ensemble des pages du protocole de l'essai clinique dont le CHU de Nantes est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant : ❖ les principes de la "Déclaration d'Helsinki", ❖ les règles et recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (ICH) et françaises (règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - décisions du 24 novembre 2006) ❖ la législation nationale et la réglementation relative aux essais cliniques, ❖ la conformité avec la Directive Européenne encadrant les essais cliniques en vigueur Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.			
Investigateur Principal	Nom : Docteur Antoine ANDRÉ	Date : 	Signature :
Investigateur	Docteur PLISSONNEAU		

	DUQUENE		
Investigateur	Simon CARIOU		

(ii) LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Apnéiste Amateur
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CSM	Chasseur Sous-Marin
DCID	Débit Carotidien Interne Droit
DSC	Débit Sanguin Cérébral
EC	Extension Cervicale
eCRF	Electronic Case Report Form (cahier d'observation électronique)
EvIG	Evènement Indésirable Grave
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
FdR	Facteur de Risque
ICH	International Conference on Harmonization (Conférence internationale pour l'harmonisation)
IP	Indice de pulsatilité
IPCID	Indice de pulsatilité de l'artère carotide interne droite
MR	Méthodologie de Référence
PaO2	Pression partielle artérielle en oxygène
PCM	Perte de contrôle moteur
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TEC	Technicien d'Etude Clinique

1. Justification de l'étude.....	40
1.1. Positionnement de la recherche	40
1.1.1.....Épidémiologie :	40
1.1.2..... Modifications cardiovasculaires lors de l'apnée :	41
1.1.3..... Connaissances actuelles sur l'EC en apnée:	48
1.1.4..... Comportements actuels :	50
1.1.5..... Conclusion sur le positionnement de la recherche :	51
1.2. Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche	52
1.2.1..... Bénéfices	52
1.2.2.....Risques	52
1.2.3..... Balance bénéfices / risques	54
1.3. Description et justification de la méthode étudiée.....	55
1.3.1.....Méthode générale de la recherche :	55
1.3.2.....Description détaillée des paramètres d'évaluation :	55
2. Objectifs et critères de jugement.....	61
2.1. Objectif et critère d'évaluation principal.....	61
2.1.1.....Objectif principal	61
2.1.2..... Critère d'évaluation principal	61
3. Design de la recherche	62
3.1. Méthodologie générale de la recherche	62
3.2. Schéma de l'étude.....	63
4. Population étudiée	64
4.1. Description de la population	64
4.2. Critères d'inclusion.....	64
4.3. Critères de non-inclusion ^{3,4,105,122,123}	65
4.4. Critères d'exclusion	65
5. Traitements utilisés pendant l'étude	66
5.1. Traitements autorisés	66
5.2. Traitement d'urgence	66
6. Déroulement de l'étude	67
6.1. Techniques d'études et d'analyses	67
6.1.1.....Description détaillée des paramètres d'évaluation	67
6.1.2.....Description des techniques et analyses	67
6.2. Calendrier de l'étude.....	67
6.3. Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical	68
6.4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne	68
6.4.1....Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche	68
6.4.2.Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche	69
6.4.3.Critères d'arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche (hors considérations bio statistiques)	69
7. Data Management et statistiques	71
7.1. Recueil et traitement des données de l'étude.....	71
7.1.1.....Recueil des données	71
7.1.2.....Codage des données	71
7.1.3..... Traitement des données	71
7.2. Statistiques	72
7.2.1.Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues	72
7.2.2.....Justification statistique du nombre d'inclusions	72
7.2.3.....Degré de signification statistique prévu	73

7.2.4.....	Critères statistiques d'arrêt de la recherche	73
7.2.5.....	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides	73
7.2.6... ..	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale	73
7.2.7.....	Choix des personnes à inclure dans les analyses	73
7.2.8.....	Randomisation	73
8.	vigilance et gestion des événements indésirables.....	74
8.1.	Définitions	74
8.2.	Paramètres d'évaluation de la sécurité	75
8.2.1.....	Critères d'évaluation particuliers liés à la sécurité	75
8.2.2.....	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité	76
8.3.	Liste des EI attendus.....	76
8.4.	Gestion des événements indésirables.....	77
8.4.1.....	Notification des EI/ EvIG	77
8.4.2.....	Comité de surveillance indépendant	77
8.5.	Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.....	77
9.	Aspects administratifs et réglementaires.....	78
9.1.	Droit d'accès aux données et documents source	78
9.2.	Les données recueillies lors de l'essai feront l'objet d'un traitement informatique, en conformité avec les exigences de la CNIL (conformité à la méthodologie de référence MR001).Inspection / Audit	78
9.3.	Considérations éthiques	78
9.3.1.....	Consentement éclairé écrit	78
9.3.2.....	Comité de Protection des Personnes	78
9.4.	Amendements au protocole.....	79
9.5.	Déclaration aux autorités compétentes	79
9.6.	Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales	79
9.7.	Financement et assurance.....	79
9.8.	Règles relatives à la publication.....	79
9.9.	Archivage des données sources.....	79

INTRODUCTION

Protocole d'étude prospective et interventionnelle visant à déterminer le possible rôle de l'extension cervicale (EC) dans l'apparition de syncope en apnée, via la mesure des variations de débits carotidiens internes droits (DCID), chez l'apnéiste amateur (AA).

Afin de bien caractériser le sujet abordé, il convient de poser les définitions suivantes :

La syncope :

La syncope est définie par une **perte de connaissance brutale ou rapide**, avec hypotonie, et perte du tonus postural. Elle est, en général, d'une durée brève et spontanément régressive.

Après un tel événement, le retour à un état neurologique normal est la règle.

Une amnésie des faits est classique¹.

La syncope est l'expression clinique d'une **ischémie cérébrale aiguë**, survenant soit à la faveur d'un **arrêt circulatoire transitoire**, soit d'une **chute de pression artérielle brusque** et également transitoire, soit d'une **hypoxémie artérielle temporaire**. Le plus souvent, ces trois mécanismes sont plus ou moins intriqués.

En effet le cerveau ne peut fonctionner qu'en aérobie ² : il lui faut un apport permanent d'oxygène (ainsi que de glucose) pour qu'il fonctionne (et survive).

Or, il n'a pas de stock d'oxygène disponible en cas de défaut d'apport par le système vasculaire.

La syncope en apnée :

Elle est actuellement connue pour avoir une **origine hypoxémique**. Cette hypoxémie est définie par la **baisse** de la pression partielle en oxygène (**PaO2**). Cette PaO2 varie négativement lors de la phase finale d'une apnée. Cette diminution de la PaO2 est majorée par l'effondrement de la pression ambiante lors de la remontée d'une plongée en apnée (selon la loi de Dalton). Il est donc assez classique d'observer le déclenchement d'une syncope d'un apnéiste en toute fin de plongée, dans les derniers mètres de la remontée³⁻⁵.

Les mécanismes physiologiques sont détaillés plus bas.

La samba :

A moindre échelle, l'hypoxie cérébrale peut engendrer en fin d'apnée une perte de contrôle moteur (PCM), familièrement nommée « samba » par les apnéistes, en raison des mouvements mal contrôlés survenant durant cet événement^{4,5}.

Elle peut être spontanément régressive lors d'une reprise rapide du cycle respiratoire une fois à l'air libre, ou évoluer en syncope.

Les facteurs de risque de la syncope en apnée :

Les principaux facteurs de risque de syncope connus actuellement sont ⁴⁻⁶ :

- le temps d'apnée
- l'hyperventilation (par baisse du seuil d'alarme de capnie, par la baisse de la PCO2), c'est l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire avant l'apnée.

- les séances répétées et longues d'apnée : permet une meilleure tolérance de l'organisme à l'hypercapnie (mais pas à l'hypoxie)
- l'effort durant l'apnée (majorant la consommation d'oxygène)
- le désir de performance en apnée
- le stress, l'asthénie, le froid...

Cependant, en portant attention aux définitions de la syncope, il est licite de suspecter dans leur déclenchement un rôle du débit sanguin cérébral (DSC). En effet : en plus de la baisse du taux d'oxygène dans le sang, il paraît logique que **tout événement perturbant la perfusion cérébrale** (en sang déjà appauvri en oxygène), peut **contribuer au déclenchement de la syncope**, en aggravant l'hypoxie cérébrale.

Or il semble qu'une composante **vagale et/ou sino-carotidienne** puisse intervenir pour diminuer le flux sanguin artériel lors d'une extension cervicale ^{4,7,8}.

L'EC en fin d'apnée pourrait jouer un rôle dans cette baisse du DSC; et donc avoir un rôle direct dans le déclenchement de la syncope en apnée.

Hypothèse : l'extension cervicale (EC) en fin d'apnée contribue à diminuer le débit carotidien interne droit (DCID) par composante vagale, et donc une baisse du DSC, et peut conduire au déclenchement de la syncope chez l'AA ou le Chasseur Sous-Marin (CSM) en bonne santé.

1. Justification de l'étude

1.1. Positionnement de la recherche

La syncope est un accident potentiellement mortel relativement fréquent chez l'apnéiste. Elle est bien connue chez les apnéistes compétiteurs, entraînés, qui connaissent ses facteurs de risque (manque d'entraînement, hyperventilation) et tendent donc à les limiter ⁸⁻¹⁰.

Chez l'AA ou les CSM exerçant leurs activités subaquatiques sans encadrement particulier, ces notions sont moins bien maîtrisées, par manque d'information notamment. C'est donc majoritairement dans cette population que la syncope a tendance à survenir.

1.1.1. Épidémiologie :

Il existe de nombreuses noyades accidentelles chaque année sur les littoraux français, et qui ont malheureusement des conséquences dramatiques, y compris dans la population des CSM et AA.

S'il est difficile d'identifier clairement les causes de noyades ; à savoir si elles ont une origine syncopale ou non, la dernière enquête *NOYADE 2015* de l'InVS révèle des chiffres stables depuis 2003. ¹¹

Cette enquête est réalisée sur une période estivale de 4 mois (du 1^{er} juin au 30 septembre), correspondant à la période de plus grande affluence sur les côtes françaises.

C'est également la période où les plongeurs (y compris apnéistes) sont les plus nombreux à pratiquer leur activité ; et c'est durant cette période que plongent les moins entraînés, par les conditions plus clémentes de visibilité et de température.

Il est à noter que la majorité des noyades mortelles se sont produites en mer.

Contrairement à la plongée autonome (avec appareil respiratoire), le plongeur apnéiste est souvent sans formation, et peut plus facilement pratiquer seul, avec un faible coût et une faible logistique.

En dehors d'un encadrement spécifique, il n'a pas de contrôle d'aptitude médicale, il ne reçoit pas nécessairement d'éducation aux risques d'accident en plongée.

En 2015, sur le territoire français :

- 1219 noyades accidentelles

- 436 décès (36%)
- 49% en mer, témoignant d'une répartition majorée sur les départements littoraux

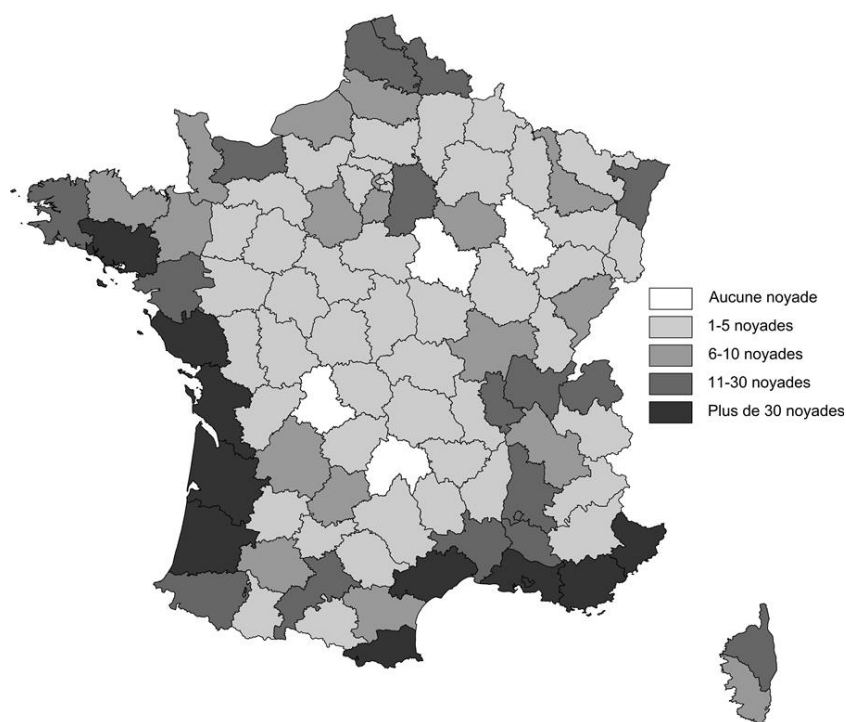


Figure 7 : Noyades accidentelles en France métropolitaine, 1er juin - 30 septembre 2015¹¹

Parmi ce nombre de noyades estivales en mer, il est légitime de penser qu'une partie d'entre elles est liée à des malaises ou syncopes.

Ces chiffres sont comparables à ceux obtenus par d'autres études dans le monde. Des études rétrospectives australiennes réalisées entre 1987 et 2006 montrent que sur un nombre annuel d'**accidents mortels en plongée**, la **majorité concerne des apnéistes**^{12,13}. Les conclusions mènent les chercheurs à encourager l'arrêt définitif de l'hyperventilation avant l'apnée, mais aussi la pratique systématique du « Buddy system » (plongée systématiquement pratiquée accompagné d'un équipier).

Enfin, il convient de remémorer les événements parvenant régulièrement aux titres de journaux au sujet de la disparition d'un apnéiste connu, ou anonyme¹⁴⁻¹⁸.

1.1.2. Modifications cardiovasculaires lors de l'apnée :

Il convient, afin de cerner les mécanismes physiologiques mis en jeu lors de cette étude, de bien comprendre les adaptations cardio-vasculaires survenant durant une apnée.

1.1.2.1. Adaptations cardio-vasculaires durant l'apnée :

Il est décrit la « **réponse cardio-vasculaire à l'apnée** » ou « **reflexe d'apnée** » ou « **breath-hold reflex** » comme une adaptation cardio-vasculaire physiologique survenant lors de la réalisation d'une apnée^{5,19-22}.

Cette réponse cardio vasculaire à l'apnée survient également **en dehors** de l'immersion, lors de l'apnée à l'air libre.

Cette réponse comprend : ⁵

- Une **bradycardie** : ralentissement de la fréquence cardiaque,
- une **vasoconstriction périphérique**,
- une **augmentation de la pression artérielle**
- une **contraction splénique**, permettant une augmentation secondaire de l'hématocrite

Ces modifications semblent viser l'économie de l'oxygène présent dans l'organisme, afin de préserver au maximum l'apport en sang oxygéné aux systèmes neurologiques et cardiaques, au détriment des systèmes musculaires et splanchniques (plus tolérant à l'anaérobie).

Cette entité de reflexe d'apnée semble à différencier du **diving reflex**, mais aussi du **blood-shift**. Ces notions sont abordées ci-dessous.

Le réflexe d'apnée survient dès la réalisation d'une simple apnée ; le réflexe de plongée survient dès l'immersion du corps dans l'eau, et le blood-shift survient uniquement sous l'effet de la pression lors de la descente en plongée, et tend à majorer les effets du diving reflex.

1.1.2.2. Détails physiologiques de cette adaptation cardiovasculaire :

Il convient de bien maîtriser cette physiologie afin de bien comprendre que la réalisation d'apnée « à sec », durant ce protocole, **mettra bien en jeu les principales adaptations cardiovasculaires** observées lors d'une plongée en apnée.

Ces phénomènes adaptatifs sont déjà bien décrits sur le plan physiologique :

(2) Apnée réalisée « à sec » :

La réalisation d'une apnée, parfaitement au sec, engendre des modifications physiologiques, que l'on peut résumer comme suit :

(3) Modifications cardiovasculaires :

- **Bradycardie**,^{4,23-37} causée par :
 - Une composante hémodynamique : bradycardie secondaire à la diminution du retour veineux, elle-même liée à l'hyperpression thoracique générée par l'apnée à glotte fermée⁵.
 - Une composante vagale, par la stimulation des mécanorécepteurs thoraciques. Le nerf vague, appartenant au système végétatif parasympathique, a une action rythmotrope négatif^{2,38,39}.
 - La bradycardie engendre une baisse du débit cardiaque, selon la loi de Starling^{40,41}.

- Elle est influencée par la position du sujet, le volume pulmonaire, la pression thoracique^{25,32,33,42,43}.
 - **Vasoconstriction périphérique**^{4,44}, qui vise à compenser la bradycardie
 - Elle serait liée, selon certains auteurs, à une hypertonie du système nerveux sympathique^{45,46}.
 - Elle majore la tension artérielle⁴⁷.
 - Elle permet une baisse de la consommation de l'O₂ par le système musculaire et splanchnique.
 - Elle réoriente la majorité du flux sanguin vers la circulation coronarienne et cérébrale, compensant ainsi la baisse du débit cardiaque par la bradycardie.
 - **Contraction splénique**,⁴⁸⁻⁵⁰
 - Augmente l'hématocrite⁵⁰
- Ces adaptations semblent améliorer la tolérance à l'anaérobie, à prioriser la vascularisation des organes ayant un métabolisme inadapté à l'anaérobie (cœur et cerveau).

(4) Modifications biochimiques^{4,5,40,51,52}:

- **hypoxémie**, d'apparition progressive
- **acidose hypercapnique**
- acidose lactique, survenant très tardivement.

Ces modifications vont survenir plus tardivement lors de la réalisation de l'apnée, justement grâce aux adaptations cardiovasculaires.

(5) Modifications physiologiques cardiovasculaires lors d'une immersion :

(6) Du corps uniquement, tête hors de l'eau :

L'immersion du corps, en dehors de la tête, induit une réponse cardiovasculaire spécifique⁵³. La masse volumique du sang étant proche de celle de l'eau, la pression hydrostatique de la colonne sanguine veineuse s'équilibre à la pression ambiante, créant une situation d'apesanteur apparente.

Cela a un impact moindre au niveau artériel. Il n'est pas observé de modification de pression artérielle.

L'étage thoracique, moins compressible, du fait de la rigidité de la cage thoracique, devient une zone de dépression relative⁵⁴. Cela **favorise le retour veineux à l'étage thoracique**, augmentant la précharge cardiaque d'environ 10mmHg⁵, et **augmentant donc le débit cardiaque** en conséquence, selon la loi de Starling^{40,41,55-57}.

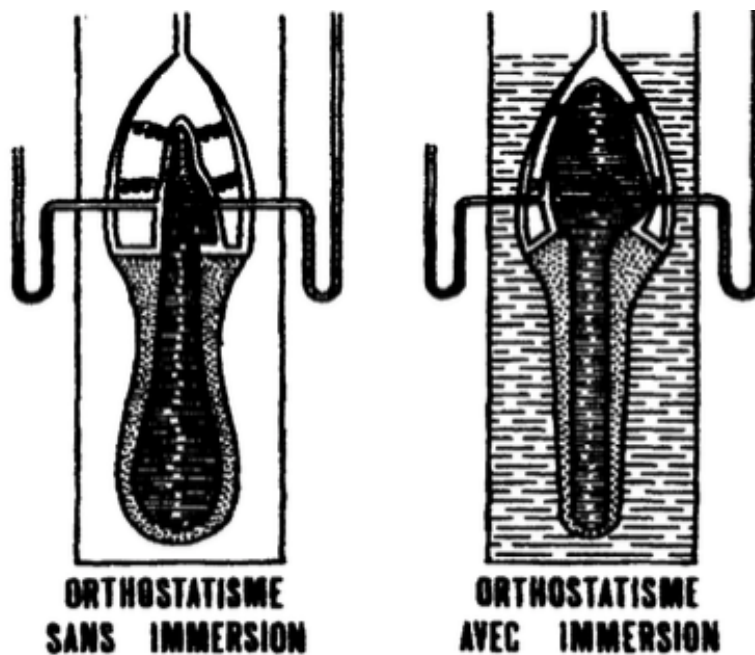


Figure 8 : effet de l'immersion jusqu'au cou sur la répartition du volume sanguin circulant vers le système à basse pression⁵⁸

(7) Immersion isolée de la face :

L'immersion de la face, isolément du reste du corps, entraîne une stimulation des **thermorécepteurs cutanés**.

Cela engendre une afférence via le nerf Trijumeau (V), qui stimule alors une réponse vagale (X), qui engendre alors une **bradycardie**^{4,26,59-63}. Il est observé une diminution d'environ 40% de la fréquence cardiaque pour une température d'eau de 10°⁶⁴⁻⁶⁹.

Survient également une **vasoconstriction périphérique**^{59,69-71}, potentiellement liée au réflexe d'apnée et à l'hypertonie sympathique. La physiologie de cette vasoconstriction semble très liée à celle de la bradycardie⁷².



Figure 9 : nombre de thermorécepteurs sur la face, au cm² ⁵

Donc lors d'une immersion du corps entier (avec la face), tous ces phénomènes se conjuguent, et se majorent^{43,64,65,69,73-78}. Ils forment le « **reflexe de plongée** », ou « **reflexe d'immersion** » ou « **diving reflex** »

(8) Diving Reflex :

- **Bradycardie** (via le système parasympathique)^{21,22,24,30,66,69,75,79-87}

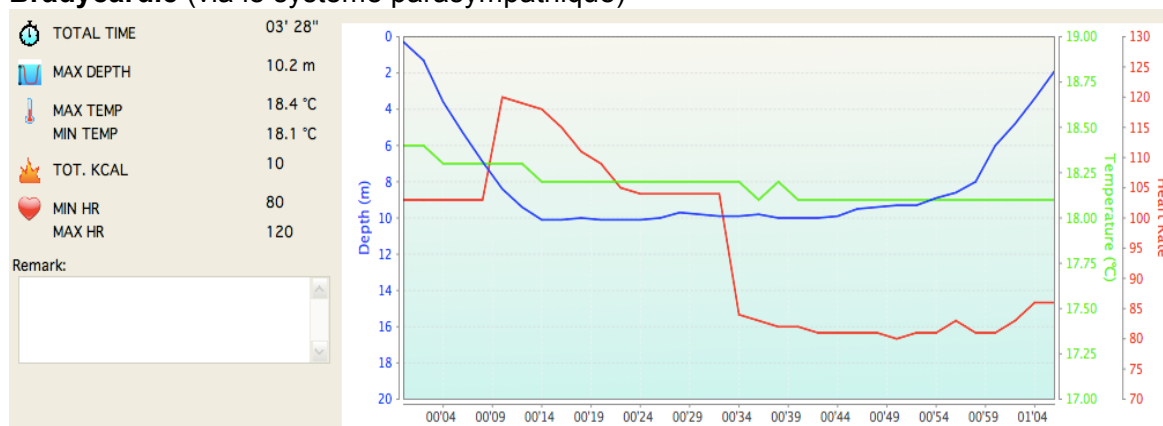


Figure 10 : enregistrement de la fréquence cardiaque par un ordinateur d'apnée lors d'une plongée en apnée à 10m

- Diminution du **débit cardiaque**^{22,66,88}, malgré la majoration du retour veineux.
- **Vasoconstriction périphérique** et vasodilatation cérébrale^{47,89}: redistribution des masses sanguines vers le cerveau, le cœur et les poumons.^{22,44,66,69,84,90-94}
- **Contraction splénique**^{48,50,95-98}

Il faut noter la contrainte importante à laquelle est soumis le myocarde. Si initialement la précharge augmente, majorant le volume d'éjection systolique ; il survient une augmentation secondaire de la post charge, via la vasoconstriction périphérique.

Le diving reflex est influencé par différents facteurs : température environnementale, profondeur, âge du sujet, niveau d'entraînement, exercice physique pendant l'apnée, et la répétition d'apnées successives⁹⁹.

(9) Modifications physiologiques pendant la plongée :

(10) Lors de la descente :

(11) Au niveau cardiovasculaire :

Le corps est soumis à l'augmentation progressive de la pression ambiante.

- la redistribution de la masse sanguine se majore
- les volumes gazeux ORL et pulmonaires se réduisent, selon la loi de Boyle-Mariotte¹⁰⁰
- les membres subissent de plus en plus cette majoration de pression hydrostatique
- le thorax reste une zone d'hypopression relative, par rapport au reste du corps

Ces éléments ont pour conséquence de déplacer encore plus la masse sanguine vers l'étage thoracique, la stockant dans le seul espace alors disponible : la *petite circulation*, soit la *circulation pulmonaire*. C'est le phénomène dit de **Blood shift**^{101,102}. Il s'agit simplement d'une majoration de la séquestration sanguine thoracique, et notamment dans la circulation pulmonaire, et qui est liée à la contrainte physique de la pression environnante croissante lors d'une plongée en apnée.

Le Blood shift a l'avantage de lutter contre l'écrasement thoracique, en augmentant la rigidité pulmonaire.

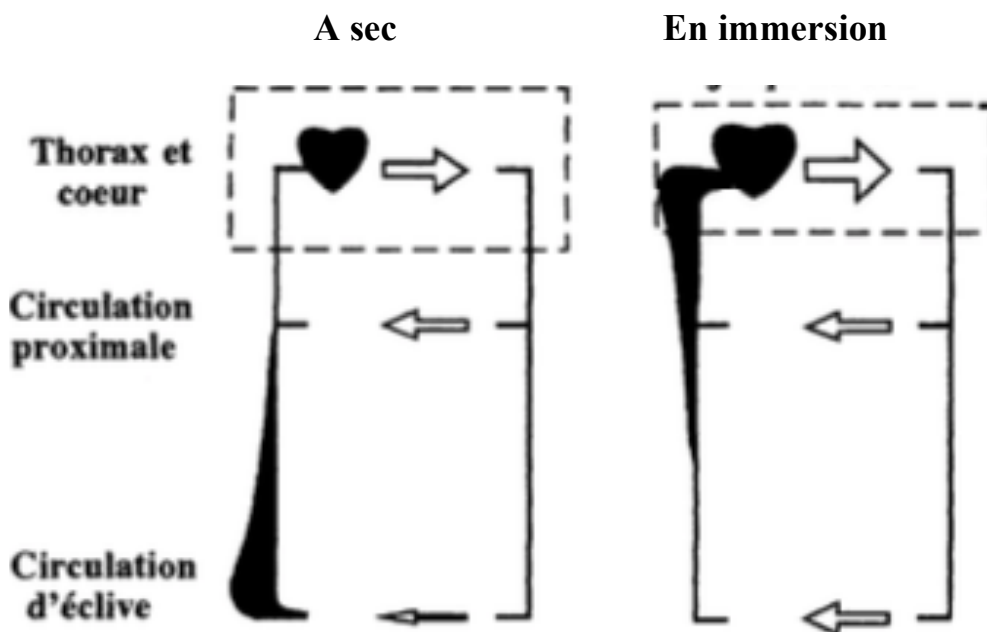


Figure 4 : schématisation des modifications cardiovasculaires en apnée entre un sujet debout "à sec" et un sujet en immersion à 20m⁴⁰

La majoration très importante de la précharge cardiaque lors du Blood shift n'entraîne pas de tachycardie, car la stimulation vagale est alors très intense¹⁰¹.

(12) Au niveau biochimique :

Parallèlement à l'augmentation de la pression ambiante, les pressions partielles augmentent.

Cela crée une situation d'**hyperoxémie apparente**^{51,52,82,103}, qui a pour effet de majorer la vasoconstriction périphérique et la bradycardie.

Les effets de la pression sur les valeurs de capnie sont moindres car le CO₂ étant très soluble, il diffuse rapidement dans les tissus afin de s'équilibrer partiellement⁵.

(13) Séjour au fond :

(14) Au niveau cardiovasculaire :

Il semble s'installer un équilibre hémodynamique.

(15) Au niveau biochimique :

La PaO₂ diminue très progressivement, principalement en fonction de la consommation par les organes aérobie¹⁰³.

(16) La remontée :

(17) Modifications hémodynamiques^{4,5} :

- vidange du Blood shift
- la vasoconstriction périphérique reste importante, liée au réflexe d'apnée et d'immersion
- la précharge et la postcharge sont élevées, le ventricule droit joue alors un rôle de « temporisateur », le temps que la précharge diminue doucement.
- La bradycardie persiste.

(18) Modifications biochimiques^{5,52,103} :

- **hypoxémie** s'aggravant rapidement, à mesure de la baisse de la pression environnante, par la baisse de la PaO₂. Surtout que le stock d'oxygène disponible a été progressivement consommé. Le risque de syncope devient important, surtout dans les derniers mètres de remontée, où la variation de pression est la plus importante. La PaO₂ est divisée par 2 lors des 10 derniers mètres de remontées.
- **Acidose respiratoire (hypercapnique)**
- **Acidose métabolique**⁹¹ (**lactique**, liée à la libération des lactates produits au niveau musculaire lors de leur fonctionnement anaérobie). Cette acidose lactique est majeure lors du relâchement de la vasoconstriction périphérique, lors du retour en surface.

1.1.2.3. Conséquences sur l'étude :

Le fait de réaliser ces apnées à l'air libre, à la pression atmosphérique, ne permettra pas aux sujets testés de développer le blood-shift, ni les variations de pressions partielles des différents gaz dissous dans le sang.

Mais ces éléments, comme expliqués précédemment, sont des **phénomènes aggravant le risque de syncope**.

Il est donc légitime de penser que les **observations réalisées durant cette étude** auraient des **conséquences plus importantes** dans la réalité d'une plongée.

Lors de cette étude physiologique menée « à sec », tous les mécanismes du **réflexe d'apnée** seront mis en place.

Cependant, afin de majorer cette adaptation cardiovasculaire, des **lingettes humides et froides** seront placées sur les visages des sujets testés, afin de **reproduire partiellement le réflexe de plongée**.

Il est admis, pour des raisons expérimentales, dans les différentes études, qu'une apnée avec immersion partielle du visage reproduit un diving reflex proche de celui retrouvé en immersion complète.³⁰

L'absence de variation de pression ambiante tend à **limiter les risques de syncope** au cours de l'étude.

1.1.3. Connaissances actuelles sur l'EC en apnée:

L'extension cervicale est depuis longtemps suspectée d'être un facteur de risque de syncope, par les scientifiques et les apnéistes aguerris.^{4,9,104,105}

1.1.3.1. Questionnements bibliographiques :

La thèse de médecine de Anouk Dematteo, rédigée en 2006⁹ suggère l'implication potentielle de l'EC dans le déclenchement de la syncope. Il s'agissait d'une étude qualitative, sous forme d'entretiens semi-dirigés, soumettant 13 apnéistes entraînés ayant fait l'expérience de syncope en apnée. 3 sur les 13 expliquaient avoir réalisé une EC en fin de remontée vers la surface, juste avant l'accident syncopal⁹.

En 1993, dans son ouvrage référence « *La plongée en apnée, Physiologie et Médecine* », J.H. Corriol (professeur de Médecine à Marseille) discute du « Rendez-vous syncopal des 7 mètres », décrit par R. Sciarli (médecin fédéral FFESSM et chercheur à la COMEX, ami et médecin de Jacques Mayol) en 1963⁶.

Il est alors **supputé que la syncope en apnée aurait lieu vers 7 mètres de fond**, à la remontée. Cette hypothèse fut ensuite invalidée par de multiples observations, notamment par le fait que les syncopes en apnée sont imprévisibles, et peuvent même survenir en surface.

Plusieurs éléments décrits par Sciarli sont cependant soulignés et critiqués dans l'ouvrage de Corriol :

- « **La survenue (de la syncope) lors de la remontée, tête en haut** ». Par opposition à la descente tête en bas, comme la position de Trendelenburg qui favorise l'irrigation cérébrale. Cette remontée « tête en haut » perturberait la vascularisation cérébrale selon Sciarli. Corriol pense alors que quel que soit la position du corps dans l'eau « *aucune partie du corps ne reçoit d'irrigation préférentielle* ». Cela ne semble pas tenir compte du *diving reflex* ni du *Blood Shift* (cf. supra). Alors qu'il détaille déjà dans son ouvrage une vasoconstriction périphérique en apnée, déjà décrite depuis 1962. Il semble plutôt vouloir signifier que la répartition des fluides d'un corps immergé est soumise à la pression hydrostatique du milieu et non à la position

du corps qui est immergé dans ce milieu. Ce corps est dans un état proche de l'apesanteur.

- **« La remontée « le visage en haut », ce qui étirerait le sinus carotidien et l'exciterait par voie exo cavitaire ».**

Selon Corriol, cette idée est farfelue, d'autant plus que les syncopes par extension cervicale sont rarissimes et seraient résultantes d'une **action vaso vagale**. Cependant elles existent, y compris en dehors de situation d'immersion, même si elles demeurent effectivement rares¹⁰⁶. La question est : en immersion et en apnée, ce genre de syncope serait-elle plus fréquente ?

Mais malgré ces discussions, il semble que **l'extension cervicale** en fin d'apnée pose toujours problème et n'a à ce jour, pas trouvé de solution. **Cela fait plus de 50 ans que le doute existe, et pourtant il ne semble pas y avoir d'étude récente sur le sujet.**

1.1.3.2. Abords physiologiques de l'EC :

(19) Rôle du système nerveux végétatif :

Durant un phénomène **vagal** : le système parasympathique induit une **bradycardie** et il se produit une **chute de pression artérielle** (cette dernière est surtout liée à une inhibition synchrone du système sympathique), ce qui induit nécessairement une baisse du débit cardiaque^{1,2,38,39,107}.

Cette baisse de débit cardiaque, qui produit une baisse du débit carotidien et donc cérébral, est initialement compensée par la vasoconstriction périphérique qui « recentre » le flux sanguin vers le cerveau.

Il serait alors légitime de penser que tout facteur favorisant un **phénomène vagal** exerce un **effet néfaste sur la perfusion cérébrale** en apnée, en rendant la vasoconstriction périphérique insuffisante pour compenser cette baisse de débit^{108,109}.

Or l'**EC** pourrait contribuer à déclencher ou majorer une stimulation parasympathique (et une inhibition sympathique) déjà initiée par la **réponse cardiovasculaire à l'apnée**.

Il peut également être évoqué un **phénomène plus « mécanique »**, contribuant à expliquer une composante « réflexe » de la syncope en apnée, **ou plus exactement sino carotidien** de l'EC : les troncs carotidiens seraient ainsi étirés et légèrement compressés, ce qui, par la stimulation du sinus carotidien, engendre les mêmes stimulations vagales^{4,5,107,110-112}.

(20) Le sinus carotidien :

Le sinus carotidien est une dilatation de l'artère carotide commune, dans sa portion distale, qui comprend une multitude de barorécepteurs^{2,113}.

Sa paroi ne contient que très peu de collagène et de fibres musculaires, mais d'innombrables fibres élastiques.

Par conséquent, dès la moindre augmentation de pression artérielle, les barorécepteurs de la paroi s'étirent et transmettent alors une succession rapide

d'influx nerveux, via des afférences glossopharyngiennes et pneumogastriques (via le nerf de Hering), jusqu'aux centres bulbaires vasomoteurs. Un message nerveux est alors émis, via les efférences du réflexe que sont les nerfs parasympathiques et sympathiques.

Tableau 1 : Réponses cardiovasculaires aux stimulations du sinus carotidien par la tension artérielle²

Pression artérielle	Hypotension	Normale	Hypertension
Influx afférent	++	+++	+++++++
Influx efférent parasympathique	+	++	+++++++
Influx efférent sympathique cardiaque	+++++	+++	+
Débit cardiaque			
Influx efférent sympathique vasculaire	+++++	++	+
Résistance périphériques totales			

Donc une stimulation du sinus carotidien, mettant en jeu le réflexe sino-carotidien, provoque :

- sous dépendance du système parasympathique : (qui est dominant lors de l'apnée)
 - une baisse de la fréquence cardiaque
 - une baisse du débit cardiaque
 - une baisse de la pression artérielle
- sous dépendance du système sympathique :
 - une vasoconstriction artériolaire périphérique au niveau de la circulation générale
 - une augmentation des résistances périphériques

Si l'EC provoque une **stimulation sino-carotidienne**, lors de la réalisation d'une **apnée** qui place déjà le système vasculaire sous **dominante parasympathique**, elle renforcerait alors cette dominante, majorant alors la **baisse du débit cardiaque**, et par conséquent le débit cérébral.

1.1.4. Comportements actuels :

Cette EC suspectée est un geste déjà banni depuis longtemps par les apnéistes confirmés^{4,5,105}. Mais, pour une raison différente que le potentiel facteur de

risque de syncope, l'EC est alors évincée afin **d'éviter la libération des voies aériennes** supérieures.

En effet, en cas de perte de connaissance en **situation immergée** (syncope), l'EC provoque la libération des voies aériennes supérieures et favorise donc **l'inhalation de liquide** et donc la noyade.

Cependant, comme vu plus haut, le monde de l'apnée se pose depuis longtemps la question du rôle de l'EC dans le déclenchement de la syncope en apnée.

S'il est suspecté, le rôle de l'hyper EC comme « potentiel déclencheur de syncope » n'est pas renseigné ^{4!}

Aussi cette notion d'EC et les impacts qu'elle pourrait avoir n'est pas connue du pratiquant amateur non renseigné.

Celui-ci réalise bien souvent ce geste de manière inconsciente, afin d'évaluer sa position par rapport à la surface.

En effet, il semble naturel, lorsqu'un apnéiste immergé commence à souffrir de son hypoxie et de son hypercapnie, que ce plongeur évalue le niveau de danger en **estimant la distance qui le sépare de la surface**^{4,5}.

Mais cette évaluation de distance implique nécessairement de **projeter le regard vers le haut**.

La position du corps à la remontée étant verticale, et le champ visuel vers le haut étant d'environ 45°, il semble donc nécessaire à l'apnéiste de **réaliser une EC afin de voir la surface**.²

Pourtant les **conséquences** peuvent être (et sont souvent) très **lourdes** : décès par noyade, anoxie cérébrale prolongée avec séquelles neurologiques, ou encore traumatisme psychologique pour l'entourage.

1.1.5. Conclusion sur le positionnement de la recherche :

Il est désormais compréhensible que cette recherche a un intérêt :

- Épidémiologique, face au nombre d'accidents d'apnée recensés chaque année.
- Physiologique, permettant de mieux comprendre les adaptations du corps humain lors de la réalisation d'une apnée.
- Pratique, quant à la sécurité de la plongée en apnée.
- Historique (de manière plus anecdotique), car cette question se pose depuis près de 50 ans, sans avoir pourtant menée d'équipe à étudier le sujet.

Alors qu'elle soit liée à un phénomène vagal et/ou sino-carotidien, **démontrer le rôle** de cette EC dans le potentiel déclenchement de la syncope en apnée, via la démonstration d'une **baisse de débit carotidien interne**, aurait un **impact important**.

Il permettrait d'**informer clairement la population à risque** sur la nécessité de ne plus réaliser ce geste simple, **afin de diminuer la fréquence des accidents** potentiellement mortels.

De plus il s'agirait d'une petite **avancée** dans le domaine de la **physiologie de la plongée**, permettant de répondre à une vieille question qui taraude depuis longtemps quelques passionnés.

Hypothèse : l'extension cervicale (EC) en fin d'apnée contribue à diminuer le DCID par composante vagale, et donc une baisse du DSC, et peut conduire au déclenchement de la syncope chez l'AA ou le CSM en bonne santé.

1.2. Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche

1.2.1. Bénéfices

Le sujet se prêtant à la recherche a pour bénéfice personnel :

- D'utiliser de manière altruiste ses **capacités personnelles** en apnée, dans des conditions différentes à celles dont il a l'habitude
- De permettre de **développer des connaissances** scientifiques dans un domaine qui le passionne.
- De **découvrir** en partie les phénomènes **physiologiques** cardiovasculaires mis en jeu lors de l'apnée.
- De **faire évoluer sa pratique**
- De **limiter les éventuels comportements à risques** qu'il réalisait jusqu'alors en apnée, à travers ce qu'il aura appris lors de cette étude.
- De mieux **connaître ses capacités et performances** en apnée, dans un **cadre sécurisé**

1.2.2. Risques

➤ Risques et contraintes physiques

Le sujet inclus dans l'étude devra réaliser une apnée de 2 minutes au minimum, puis réaliser une EC pour laquelle nous cherchons à démontrer une augmentation du risque de syncope, via une baisse du débit carotidien interne droit, à travers une augmentation de l'index de pulsatilité au niveau carotidien interne droit. (cf. infra)

Il s'expose à ^{4,5,8,21,66,105,109,110,114,115} :

- une possible modification de son rythme cardiaque : **bradycardie**, lié au réflexe d'apnée de l'apnéiste
- une **hypoxémie** temporaire et volontaire.
- une **hypercapnie** temporaire et volontaire.
- Une **hypertension artérielle** transitoire.
- Une très éventuelle **syncope** à l'air libre, s'il produit un effort d'apnée trop extrême.

Une telle syncope pourrait être considérée comme « bénigne » dans de telles conditions de réalisation.

Durant ce test le sujet inclus devra se soumettre un **examen complémentaire non invasif (échographie doppler** de la carotide interne droite), tout en étant scopé (**télémétrage contenant des paramètres vitaux** : fréquence cardiaque et tracé électrocardiographique, tension artérielle, saturation en oxygène)

Une **réanimation sera donc évidemment possible** en cas d'effet indésirable (malaise par syncope, dont la probabilité de survenue reste infime, même si le sujet inclus prolonge son effort d'apnée, car il ne sera pas en condition immergée, et donc ne s'exposera pas aux variations de pressions). De plus, la durée minimale d'apnée nécessaire pour l'étude est de deux minutes, le sujet **ne sera pas tenu de prolonger son apnée au-delà s'il ne se sent pas dans sa zone de confort.**

Le sujet inclus doit **se déplacer** au CHU de Nantes afin de se soumettre à la réalisation du protocole.

Un **questionnaire** lui sera remis à l'arrivée, afin de renseigner ses caractéristiques pouvant influencer sur l'étude ; il devra le remplir avant la réalisation du test.

➤ Risques liés à la stratégie/acte à l'étude et aux stratégie/actes associés (EI)

Le principal (et pourtant très improbable) effet indésirable auquel le sujet inclus s'expose reste cependant la **syncope**.

Cet événement se traduirait ici par une simple perte de connaissance brève et transitoire, assis sur une chaise. Le risque secondaire de chute, dans ce cas très improbable, est maîtrisé par la présence de l'équipe surveillant le sujet de manière rapprochée.

Cependant compte tenu des limites d'application du protocole, ce risque reste minime et maîtrisé.

La récupération rapide, complète et sans séquelle est la règle.

➤ Risques et contraintes psychologiques

Le sujet inclus à cette étude s'expose à un **stress** : celui de réaliser une apnée statique en présence de témoins en milieu hospitalier. Cet exercice est difficile et la présence de témoins, dans un contexte médical **peut influencer négativement** sur ses performances en apnée.

Par ailleurs, en cas très improbable de syncope, le sujet inclus peut développer une crainte à l'exercice futur de l'apnée.

➤ Risques socio-économiques

Non applicable

1.2.3. Balance bénéfiques / risques

Le risque de réaliser une syncope pour un sujet inclus en **bonne santé et entraîné à l'apnée** est minime, surtout pour une apnée de 2 minutes ou un peu plus, performance qu'un sujet entraîné parvient à faire sans grande difficulté.

Certes l'étude cherche à montrer une baisse du débit carotidien liée à l'extension cervicale en apnée, mais cette baisse de débit provoquée ne sera pas nécessairement suffisante au déclenchement d'une syncope : les **variations de débit cérébraux sont permanents et des mécanismes physiologiques permettent de compenser rapidement** (ex : tachycardie secondaire). Le risque, non-nul, peut être considéré comme infime.

De plus, les sujets inclus **ne seront pas soumis aux variations de pressions qui surviendraient en cas d'apnée immergée**, et qui sont des facteurs aggravant dans le déclenchement de la syncope. **À l'air libre, il est alors bien moins probable de déclencher une syncope.**

Il est important de comprendre que les sujets inclus dans l'étude prennent un risque bien plus élevé de syncope à chaque entraînement immergé, à chaque session en piscine ou en mer, de même pour les chasseurs sous-marin.

La plupart de ces plongeurs ne pratiquent l'apnée qu'en immersion, avec un risque majeur en cas de syncope.

Il convient également de remarquer la **prise en charge du plongeur syncopé** lors des démonstrations et autres compétitions nationales (Prise en charge initiale recommandée par COMMISSION MEDICALE ET PREVENTION FFESSM)¹⁰⁵:

Le syncopé (maintenu en surface) doit simplement :

- être **maintenu hors de l'eau** le plus rapidement possible
 - bénéficier de quelques **inhalations** en bouche à nez (car trismus souvent présent),
- Ce qui suffit le plus souvent chez un patient n'ayant pas inhalé d'eau.

Il n'est d'ailleurs **pas recommandé de bilan hospitalier** en l'absence de signe d'inhalation d'eau.

Le fait de réaliser une apnée « à sec », de 2 min ou plus dans le cadre de ce protocole de recherche en **milieu hospitalier**, en présence de **plusieurs médecins** avec du **matériel de surveillance et de réanimation** peut alors être considéré comme un risque négligeable par rapport aux habitudes de ces pratiquants.

De plus, le **bénéfice** de réaliser une telle étude est **non négligeable** : montrer un lien significatif entre l'extension cervicale et la baisse du débit carotidien interne droit, pouvant jouer un rôle au déclenchement de la syncope en apnée conduirait à **améliorer les connaissances en matière de physiologie humaine**, dans le domaine de la plongée, et permettrait secondairement d'**informer la population cible** d'un éventuel facteur de risque afin de **diminuer la fréquence de ces événements dramatiques**, qui restent assez fréquents mais bien souvent mortels.

1.3. Description et justification de la méthode étudiée

1.3.1. Méthode générale de la recherche :

Il s'agit d'une étude interventionnelle monocentrique, prospective, interventionnelle, ayant lieu dans le service de Clinique cardiologique et des maladies vasculaires du CHU de Nantes, étudiant par échographie doppler les réponses physiologiques d'apnéistes volontaires amateurs ayant préalablement signé un accord écrit de leur participation à la recherche.

Par sécurité, la réalisation des apnées durant ce protocole est effectuée **hors immersion**, dans le service de Clinique cardiologique et des maladies vasculaires du CHU de Nantes.

1.3.2. Description détaillée des paramètres d'évaluation :

1.3.2.1. *Réalisation des mesures :*

L'inclusion est faite par les médecins réalisant l'examen médical et échographique. Les variables concernant les sujets inclus seront recueillies à l'aide d'une fiche de données complétée juste avant la réalisation de l'étude.

Une explication loyale, claire, adaptée, et exhaustive est apportée par oral aux participants de l'étude, qui auront également signé leur consentement écrit, reprenant point par point les étapes de l'étude.

Seront inclus **15 sujets** répondant aux critères d'inclusion.

Ils passeront initialement une phase dite de « **pré conditionnement** », leur permettant de **limiter les effets du stress** lié à la réalisation d'une apnée car il s'agit d'un biais important à l'étude ²⁰.

Cette phase de « pré conditionnement » correspond à une phase d'« échauffement » de 5 minutes, où les sujets inclus réaliseront une première phase de détente et de respiration profonde durant 2 minutes. Puis ils réaliseront une première apnée d'une quinzaine de secondes, avant de reprendre une ventilation profonde durant 1 minute et quarante-cinq secondes. Ils effectueront ensuite une apnée d'environ trente secondes, puis une reprise de respiration profonde de 30 secondes.

A l'issue de ce « pré conditionnement », ils débiteront une phase de préparation à l'apnée-test, par une ventilation la plus calme et la plus profonde possible durant 5 minutes.

Immédiatement après cette préparation, le sujet débutera une apnée de 2 minutes ou plus, selon ses capacités.

Le sujet sera placé en position assise confortable pour lui, la tête en position anatomique.

Afin de reproduire les effets physiologiques d'immersion, des **bandelettes humides refroidies** dans un réfrigérateur, à environ 5°C, seront placées sur les zones les plus thermosensibles de leur visage, dès la phase de préparation^{5,84,110,112,116}.

Il sera mesuré de manière continue la fréquence cardiaque du sujet ainsi que sa saturation en oxygène transcapillaire, durant toute la durée de l'apnée, dès la phase de pré conditionnement.

Il sera mesuré de manière intermittente le flux sanguin de la carotide interne droite, dans son tiers proximal par échographe doppler de type Color Duplex Ultrasonograph, avec une sonde de 7,5 MHz, adaptée à la mesure du débit carotidien, avec une précision de 0,1mm.

La mesure du diamètre carotidien interne moyen est estimée par l'ordinateur intégré via la mesure de l'aire de section transversale (en mm²). Une transformée de Fourier rapide du signal pulsé calcule la vitesse moyenne du sang circulant dans cette aire de section transverse. Cette méthode permet l'estimation du débit artériel carotidien interne moyen^{20,117}. Il pourra être ensuite calculé l'**Indice de pulsatilité de l'artère carotide interne droite (IPCID)** correspondant à chaque mesure (Cf 1.3.2.2).

Le débit carotidien interne, ainsi que l'IPCID correspondant seront donc mesurés initialement juste avant ou en tout début d'apnée (**mesure 1 = mesure référence eupnée**). La sonde est mise en place dans les 30 dernières secondes de ventilation, afin que cet événement ne perturbe de trop l'apnéiste. La position de la tête sera alors neutre (position anatomique).

Il sera secondairement mesuré à 2 minutes d'apnée, dans la même position (**mesure 2 = mesure « diving reflex »**). Cette mesure sert à vérifier la bonne adaptation physiologique cardio-vasculaire, expliquée plus haut, du sujet testé, et son intensité. On devrait alors observer une augmentation du débit carotidien interne droit, soit une baisse de l'IPCID correspondant.

Ensuite, le sujet pourra poursuivre son apnée jusqu'à quasi-rupture. Il sera alors demandé à l'apnéiste d'effectuer un signal (lever la main) à l'investigateur afin de préciser qu'il arrive à un temps d'apnée proche de la rupture. Une autre mesure du débit carotidien sera alors réalisée et servira de **débit-référence de la carotide interne en fin d'apnée (mesure 3 = mesure référence apnée)**. Il sera déduit de cette mesure un **IPCID référence**

Cette mesure peut être la même que la précédente si l'apnéiste ne peut tenir beaucoup plus que 2 minutes en apnée. Il sera alors précisé **mesure 2 = mesure 3**.

Une **extension cervicale standardisée** par le regard d'un point placé au plafond sera alors réalisée, simulant le regard de la surface lors d'une remontée de plongée. Il est cherché à obtenir une extension de 45°. Le débit carotidien interne sera alors mesuré une quatrième fois (**mesure 4 = mesure test apnée**).

Le sujet testé pourra ensuite reprendre sa respiration.

Afin de limiter les risques, il sera interdit au sujet de poursuivre son apnée dès lors que la mesure 4 aura été réalisée.

La syncope de l'apnéiste s'observant jusque dans les quelques secondes suivant la reprise ventilatoire, une mesure complémentaire sera réalisée en post-apnée, entre la 10^{ème} et la 15^{ème} secondes post-apnée. (**mesure 5 = mesure test reprise respiratoire**).

Les patients seront explorés dans le service de Clinique cardiologique et des maladies vasculaires du CHU de Nantes, proche d'un service de soins intensifs, avec un cardiologue en permanence de garde.
Ils seront scopés au moment des phases de pré-conditionnement, d'apnée et de récupération, afin de prévenir la survenue éventuelle d'un trouble de rythme soutenu au moment des phases d'apnée et de récupération.
Ces différentes étapes de mesure sont reprises dans le paragraphe 3.2 de ce protocole, détaillant le schéma de l'étude.

Protocole d'enregistrement du débit carotidien et de l'indice de pulsatilité :

- Ces mesures sont réalisées au 1/3 moyen de l'artère carotide interne droite.
- Chaque mesure échographique étant manipulateur dépendant, elle sera répétée, dans la mesure du possible, au moins 1 fois, sauf en rupture d'apnée ou 1 seule mesure sera effectuée.

1.3.2.2. Justification des critères d'évaluation :

En plus de l'exploration des débits carotidiens, il sera réalisé un calcul de l'**indice de pulsatilité de l'artère carotide interne droite** (IPCID).

Cela se justifie après discussion avec des enseignants en médecine vasculaire, par une comparaison plus simple des variations d'IP, qui sont également moins biaisées que des comparaisons de débits.

L'IP est une valeur représentative des résistances vasculaires d'aval¹¹⁷⁻¹²¹. Cela signifie que lorsque la perfusion cérébrale diminue, on doit observer une augmentation de l'IP de la vascularisation à visée cérébrale.

Par conséquent, lors d'une apnée, sa valeur doit diminuer franchement, par adaptation de la circulation cérébrale à l'apnée (Cf 1.1.2).

Si on définit, suite aux mesures par échographie doppler :

IP = indice de pulsatilité

S = fréquence doppler systolique max (fréquence des ultrasons récupérée par la sonde doppler lors de la systole cardiaque), en Hertz

D = fréquence doppler diastolique minimale, en Hertz

M = fréquence doppler moyenne

$$\text{Alors } IP = \frac{S-D}{M}$$

Il est également nécessaire de remarquer que la valeur d'un IP est **indépendante de l'angle d'insonation** (angle avec lequel les ultrasons abordent le vaisseau sanguin étudié).

L'IP est donc **moins « manipulateur-dépendant »** qu'une simple mesure de débit sanguin.

Comparer les IP plutôt que les débits permettra alors de mieux maîtriser un des principaux biais liés à l'échographie-doppler.

Il a été montré une valeur d'IP artère cérébrale moyenne multipliée par 2 en cas de syncope réflexe induite par tilt test ^{108,109,115}.

Ces syncopes mettent également en jeu un phénomène vagal.

Par souci évident de sécurité, mais aussi de praticité, il semble impossible de réaliser un tel protocole sous l'eau. Or on sait que les changements de pression lors d'une immersion sont des facteurs influençant le déclenchement de syncope (cf. paragraphe 1.1.2., modifications cardiovasculaires en apnée).

Si cette étude hors immersion révèle une modification modérée (inférieure à une multiplication par 2) de l'IP, il serait légitime de penser qu'associée à une variation de pression extérieure, l'impact sur la circulation cérébrale serait suffisant pour aboutir à la syncope.

On rappelle ici que les variations de pressions extérieures sur le corps influent directement sur les pressions partielles des gaz dissous dans le sang, notamment l'oxygène.

Et que lors d'une remontée en fin d'apnée immergée, cette pression partielle en oxygène s'effondre, alors que les stocks en oxygène sont déjà faibles.

Donc **si l'EC provoque une majoration de l'IPCID** dans ces conditions **d'apnée à sec**, cela sous-entend une **augmentation des résistances vasculaires d'aval** au niveau cérébral, et par conséquent une moins bonne perfusion sanguine au niveau cérébral.

Si cela survient dans des conditions d'hypoxémie liées à l'apnée et aux variations de pressions partielles, **il semble clair qu'une variation d'IPCID moindre que par un facteur 2 serait suffisante à déclencher une syncope.**

Cependant il semble **impossible d'en apporter la preuve physiologique.**

C'est pourquoi nous laisserons en **critère d'objectif principal** une **variation de l'IPCID par un facteur 2.**

Une dernière justification sur l'utilisation de l'IP pour ce protocole est que l'IPCID (facilement accessible en échographie doppler) est très **proche** (pour ne pas dire égale) à l'**IP de l'artère cérébrale moyenne.**

Une question importante doit être ici posée :

Pourquoi réaliser des mesures au niveau carotidien interne droit plutôt que directement au niveau cérébral via doppler transcrânien ?

Un élément très important influant sur le DSC est **l'autorégulation cérébrale**, qui est nettement remarquable dans une fourchette de tension artérielle comprise entre 50 et 150 mmHg. Cette autorégulation cérébrale met en jeu la vasomotilité artériolaire cérébrale, et peut donc **modifier les mesures effectuées**.

Or notre étude traite ici de la **variation d'apport sanguin global** au niveau cérébral. Il semble alors intéressant de pouvoir **s'affranchir des phénomènes de régulations locaux** cérébraux, en réalisant des mesures au niveau carotidien interne.

La mesure carotidienne semble plus directement **représentative du débit cardiaque**.

Le côté droit est choisi par commodité pour le manipulateur.

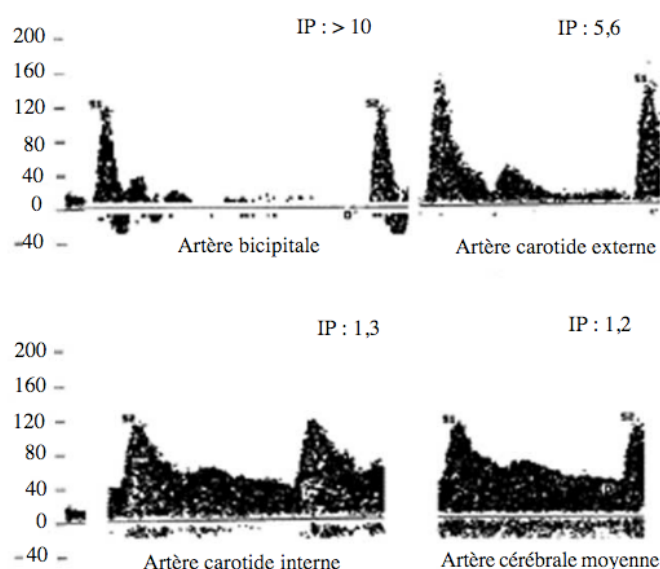


Figure 11 : représentation des profils de vitesse d'artères à visée cérébrale versus artères à visée musculaire¹¹⁹

Il est intéressant de remarquer que les artères à destination du cerveau conservent un débit diastolique, contrairement aux artères destinées aux muscles.

Or, si l'IP des artères à visée cérébrale augmente, cela traduit une augmentation des résistances vasculaires d'aval, et donc une diminution du flux sanguin diastolique au niveau cérébral. Et donc un risque d'anoxie neuronale.

Autre remarque afin de justifier un autre facteur de risque de syncope en apnée : un des seuls FdR de syncope en apnée, prouvé scientifiquement, est **l'hypocapnie produite par hyperventilation** avant l'apnée ^{4,5}. C'est une cause d'**augmentation des résistances** cérébrales distales qui provoque une vasoconstriction directe des artérioles par la diminution du pH extracellulaire des cellules musculaires lisses des vaisseaux. L'hypocapnie entraîne une diminution des vitesses diastoliques et une **augmentation de l'IP** ¹¹⁹.

L'inverse est vrai : l'hypercapnie engendrée par l'apnée est connue pour provoquer une vasodilatation artériolaire, ce qui engendre une augmentation

de la vitesse diastolique, et une diminution de l'IP. Il est important de maîtriser cette notion pour discuter des limites de cette étude.

2. Objectifs et criteres de jugement

2.1. Objectif et critère d'évaluation principal

2.1.1. Objectif principal

Démontrer **l'implication potentielle de l'EC** dans la baisse de DSC chez l'AA en fin d'apnée, en mesurant la **variation d'IPCID**, par la comparaison intra individuelle de l'IPCID chez l'AA en rupture d'apnée **avec** EC **versus** à l'IPCID des AA en rupture d'apnée **sans** EC.

2.1.2. Critère d'évaluation principal

Différence entre l'IPCID en rupture d'apnée sans EC (mesure 3) et l'IPCID en rupture d'apnée avec EC (mesure 4).

Si la moyenne des IPCID post EC mesurés en échographie doppler chez les AA en rupture d'apnée est **supérieure ou égale à 2 fois** la moyenne des IPCID **pré EC** mesurés chez les AA en rupture d'apnée, on pourra alors conclure à une implication potentielle de l'EC dans la baisse de DSC chez l'AA en fin d'apnée.

Il sera considéré comme significatif une modification de la moyenne $\bar{x}$ des mesures d'IPCID telle que :

$$\bar{x}(\text{mesures } \textbf{test} \text{ Apnée}) \geq 2 * (\bar{x} \text{ mesure } \textbf{référence} \text{ apnée})$$
soit

$$\bar{x}(\textbf{IPCID post EC}) \geq 2 * (\bar{x} \textbf{IPCID pré EC})$$

Rappel :

- mesure test apnée = mesure 4
- **mesure référence apnée** = mesure 3 (ou égal à mesure 2, si mesure 3 réalisée à 2min d'apnée)

Justification du critère d'évaluation principal :

Suite à une discussion avec des médecins vasculaires, **une majoration par un facteur 2** (ou plus) **de l'IPCID** sera considérée comme significatif physiologiquement^{108,109,115}. C'est à dire qu'une telle variation peut être suffisante pour avoir une conséquence sur le fonctionnement cérébral, sachant qu'une telle variation aura d'autant plus de conséquence qu'elle aurait lieu en milieu immergé.

Par ailleurs, il convient de justifier ce critère d'évaluation en se reportant au paragraphe précédent 1.3.2.2.

3. Design de la recherche

3.1. Méthodologie générale de la recherche

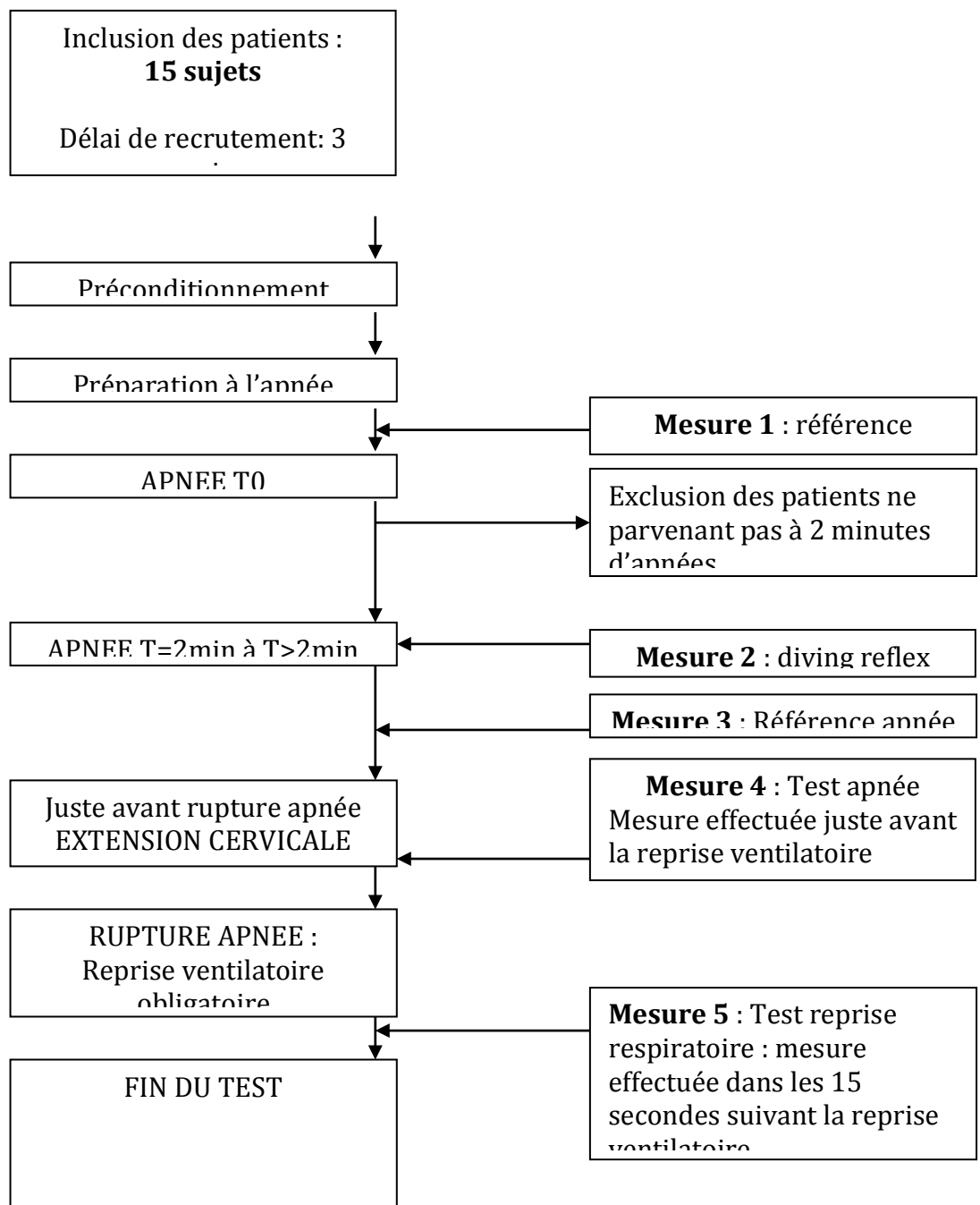
Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, interventionnelle, étudiant les réponses physiologiques d'apnéistes volontaires amateurs ayant préalablement signé un consentement écrit pour leur participation à la recherche.

La durée de recrutement des 15 sujets est de 3 mois.

Leur suivi ne dure que la journée où ils se rendent dans le service de Clinique cardiologique et des maladies vasculaires du CHU de Nantes pour réaliser le protocole, soit le temps de l'inclusion, des explications, des mesures, puis quelques minutes de surveillance post-protocole.

A la fin des mesures, il sera consacré le temps nécessaire à fin de s'assurer de la complète intégrité physique et psychologique des sujets inclus.

Schéma de l'étude



4. Population étudiée

4.1. Description de la population

Cette étude est prévue d'être réalisée sur un échantillon de 15 AA. Ce nombre de sujets nécessaires est justifié dans le paragraphe 7.2.2.

Cet échantillon est sélectionné dans la population regroupant tous les sujets sains pratiquant l'apnée ou la chasse sous-marine à niveau amateur (donc excluant les compétiteurs professionnels), de façon régulière ou occasionnelle sur l'année, et ayant une expérience suffisante pour pouvoir tenir le délai minimal d'apnée nécessaire à la réalisation du protocole (soit 2 minutes).

Le recrutement s'effectuera via les clubs de chasse sous-marine ou d'apnée de la région et via le bouche à oreille. Ce type de recrutement permettra de trouver des sujets volontaires passionnés par le sujet étudié et qui ont la capacité d'effectuer au moins deux minutes d'apnée. La répartition géographique des clubs de chasse sous-marine ou d'apnée qui seront sollicités est justifiée par leur proximité avec le CHU de Nantes.

4.2. Critères d'inclusion

Peuvent être inclus dans cette étude interventionnelle les sujets répondant aux critères suivants :

- Personne majeure (≥ 18 ans), de moins de 51 ans
- Homme ou femme
- Pouvant tenir une apnée de 2 minutes ou plus
- Pratiquant depuis au moins 2 ans l'apnée à raison d'au moins 10 sessions d'apnée dans l'année
- N'ayant pas d'antécédent cardio-vasculaire connu (cf. contre-indications de la FFESSM en infra) :
 - toute forme de trouble du rythme cardiaque,
 - cardiopathie ischémique, angor,
 - artériopathie,
 - toute pathologie valvulaire,
 - hypertension artérielle...
- N'ayant pas d'antécédent respiratoire connu (asthme, BPCO, bronchectasie, emphysème pulmonaire, pneumothorax, pleurésie, infection pulmonaire, lobectomie...)
- N'ayant pas d'antécédent neurologique de type : épilepsie, syndrome déficitaire, pertes de connaissances itératives, traumatisme crânien récent avec perte de connaissance à évaluer, hernie discale cervicale ou lombaire symptomatique

4.3. Critères de non-inclusion^{3,4,105,122,123}

- Mineurs et personne de plus de 51 ans
- Personne sous curatelle ou tutelle
 - o Personne ayant des antécédents cardio-vasculaires, ou respiratoires, ou d'épilepsie comme cités par la Fédération Française d'Étude et des Sports Sous-Marins, qui pose comme contre-indication à la pratique de l'apnée :
 - Cardiopathie congénitale, Insuffisance Cardiaque, CMO, pathologie à risque syncopal (valvulopathies type RAO RM), Tachycardie paroxystique, BAV 2 / 3 non appareillé, accident vasculaire cérébral, HTA non contrôlée après épreuve d'effort, infarctus récent, angor, péricardite.
 - Asthme stade 3, BPCO sévère, bronchectasie, emphysème pulmonaire, pneumothorax, pleurésie, infection pulmonaire, lobectomie...)
 - Épilepsie, syndrome déficitaire, pertes de connaissances itératives, traumatisme crânien récent avec perte de connaissance à évaluer, hernie discale cervicale ou lombaire symptomatique
- Patient ayant un traitement médical influant sur le système cardiovasculaire ou respiratoire (par exemple : ventoline, bêtabloquant...)
- Sujet compétiteur professionnel en apnée

4.4. Critères d'exclusion

Toute personne soumise à l'étude, chez qui la première exploration échographique découvre des lésions vasculaires carotidiennes sera exclue immédiatement de l'étude.

Il convient également de préciser ici que l'étude comprend également des critères d'arrêt prématuré du protocole, par mesure de sécurité. Ces critères sont détaillés dans le paragraphe correspondant 6.4.1.

5. Traitements utilisés pendant l'étude

5.1. Traitements autorisés

Le sujet inclus devant être en bonne santé, aucun traitement ne sera autorisé durant la réalisation du protocole, en dehors d'une éventuelle contraception per os.

5.2. Traitement d'urgence

En cas de syncope observée durant la réalisation du protocole, la récupération complète et rapide étant la règle, le patient sera allongé en position latérale de sécurité et surveillé jusqu'à récupération complète.

En cas d'effet indésirable improbable de syncope prolongée, un traitement d'urgence pourra alors être administré, selon les recommandations actuelles du traitement de la syncope :

Patient scapé, en position latérale de sécurité, afin d'éviter toute inhalation ;
Oxygénothérapie au masque haute concentration

Si troubles hémodynamiques : Pose de voie veineuse pour éventuel remplissage par dérivé macromoléculaire, et/ou utilisation d'amines.

A noter qu'un chariot de réanimation armé et scellé sera mis à disposition en cas de complication exceptionnelle.

En cas d'arrêt cardio-respiratoire, par exemple : manœuvres de réanimations immédiates, usage de défibrillateur manuel, amines.

6. Déroulement de l'étude

6.1. Techniques d'études et d'analyses

6.1.1. Description détaillée des paramètres d'évaluation

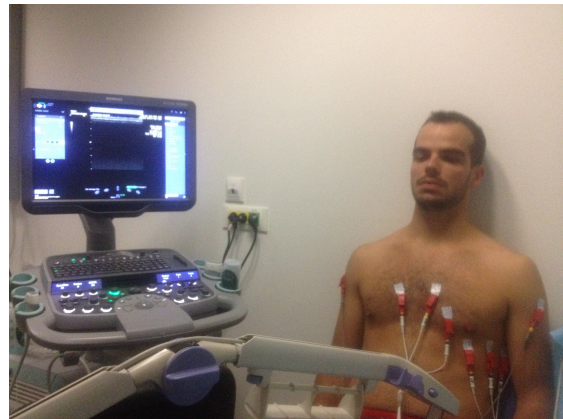
Confère paragraphe 1.3.2

6.1.2. Description des techniques et analyses

Le seul examen effectué est donc une échographie doppler cervicale, qui sera réalisée au niveau de la carotide interne droite du sujet inclus.

Ce sujet sera en position assise, la tête de face, en position anatomique, jusqu'au deux dernières mesures, où, afin de standardiser au maximum l'extension cervicale, il devra fixer un point au plafond.

Ce choix de technique de mesure est fait afin de standardiser la réalisation des mesures. De même, cela permet au manipulateur échographiste, droitier, de manipuler facilement sa sonde.



NB : l'ECG visualisé sur la photo remplace la télémétrie de fréquence cardiaque lors d'une séance d'essai de faisabilité.

6.2. Calendrier de l'étude

L'inclusion est de type « *one shot* » : le sujet inclus se rend au CHU de Nantes et donne son consentement avant de participer au protocole.

CALENDRIER DE L'ETUDE

Actions	J0
Information des patients	X
Consentement éclairé	X
Examen clinique	X
Réalisation des apnées	X
Surveillance de la fréquence cardiaque	X
Surveillance de la saturation en oxygène	X
Evénements indésirables	X
Traitements concomitants	X

6.3. Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical

Les données sources qui ne figurent pas dans le dossier médical sont :

- les caractéristiques des patients
- les mesures rapprochées des paramètres après acte expérimental :
 - **Mesure 1 = mesure eupnée (= IPCID en ventilation à l'air libre).** Mesure effectuée dans les 30 dernières secondes de ventilation, au début du test. La position de la tête sera alors neutre (position anatomique).
 - **Mesure 2 = mesure diving reflex.** Cette mesure sert à vérifier la bonne adaptation physiologique cardio-vasculaire du sujet testé (diving reflex), et son intensité. Elle est effectuée à 2 minutes d'apnée, en position neutre de la tête (position anatomique)
 - **Mesure 3 = mesure référence apnée.** C'est la mesure de l'IPCID au moment de la rupture d'apnée, la tête toujours en position anatomique.

Rappel : il est possible que les mesures 2 et 3 se confondent, si l'apnéiste signale d'un geste la rupture de son apnée dès les 2 minutes écoulées.

- **Mesure 4 = mesure test Apnée.** Effectuée lors de la rupture d'apnée, en **extension cervicale standardisée**
- **Mesure 5 = mesure test Reprise respiratoire.** dernière mesure effectuée 15 secondes après reprise de la ventilation

6.4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne

6.4.1. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

- Le sujet inclus peut à tout moment de l'étude retirer son consentement à l'étude.
- Un sujet réalisant un temps d'apnée inférieur à 2 minutes, ne permettant pas la réalisation des mesures doppler
- Il sera mis un terme à l'apnée du sujet testé si ce dernier présente un des critères de limitation suivant :
 - Fréquence cardiaque inférieure à **30 battements par minute**
 - **Saturation transcapillaire en oxygène inférieure à 55%** (cette mesure étant sur estimée, du fait de la vasoconstriction périphérique secondaire à une apnée prolongée)
 - **Perte de contrôle du tonus musculaire** par le sujet effectuant son apnée (symptôme synonyme de syncope ou de SAMBA), les mesures sont alors arrêtées au profit de la surveillance de la bonne et complète récupération du patient. Ces critères d'arrêt prématuré sont facilement objectivables, et montrent soit une mauvaise tolérance du sujet inclus à l'apnée qu'il sera en train de réaliser, soit un risque majoré de syncope.

La mise en place de tels critères est un gage de sécurité indispensable à une telle étude.

6.4.2. Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Pour la simple raison que les sujets inclus ne sont vus qu'une seule fois (le jour de la réalisation du test), un sujet arrêtant prématurément sa participation à la recherche bénéficie d'une prise de constantes et d'un interrogatoire médical visant à vérifier son intégrité physique et psychologique.

Par ailleurs, seront collectées la date de la sortie d'étude de cette personne, les raisons de cette sortie prématurée (observation d'un critère de limitation, temps d'apnée minimal non atteint).

Pour les modalités d'exploitation des données des personnes ayant arrêté prématurément l'étude, se reporter à la section statistique.

6.4.3. Critères d'arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche (hors considérations bio statistiques)

La fin de la recherche est définie par le terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche. La période suivant cette fin de recherche servant à l'étude statistique des données qui auront été collectées.

Une partie ou la totalité de l'étude peut être arrêtée définitivement ou temporairement sur décision de l'ANSM, du CPP, du Promoteur de l'étude. En cas d'arrêt prématuré de l'étude sur décision du Promoteur de l'étude, l'ANSM et le CPP en seront informés dans les 15 jours maximum par courrier.

Dans tous les cas :

Une confirmation écrite sera envoyée à l'investigateur principal de l'étude (précisant les raisons d'arrêt prématuré).

Pour compléter cette partie, se référer à la section « statistiques » qui présente les critères statistiques d'arrêt de la recherche.

6.5. MODALITÉ DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS À LA FIN DE LA RECHERCHE

Non applicable.

6.6. INDEMNISATION

Les personnes de cette étude ne bénéficieront pas d'indemnisation.

6.7. RAPPORT FINAL DE L'ÉTUDE

Le rapport final de l'étude comprend la description complète et écrite de la recherche. Ce rapport doit être envoyé aux autorités compétentes et comité d'éthique moins d'un an après la fin de l'étude.

Le rapport final est écrit en collaboration avec le promoteur et l'investigateur principal de l'étude.

7. Data Management et statistiques

7.1. Recueil et traitement des données de l'étude

7.1.1. Recueil des données

Un cahier d'observation papier (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques ; il doit permettre de déceler les écarts majeurs au protocole.

La/les personne(s) responsable(s) du remplissage des CRF/ eCRF (investigateur, ARC...) devra /devront être définie(s) et est/sont identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

Des règles de remplissage du CRF sont définies :

- Les données devront être copiées de façon nette et lisible.
- Les données manquantes seront notifiées.
- Les données erronées seront clairement barrées et les nouvelles données copiées juste à côté avec la date et les initiales du correcteur.

7.1.2. Codage des données

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettra de rattacher à posteriori le CRF au patient.

L'investigateur est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examens d'imagerie, de biologie...) qui seraient joints au CRF.

7.1.3. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

7.2. Statistiques

Nom et coordonnées du responsable de l'analyse :

Christelle VOLTEAU

Statisticienne

CHU de Nantes - Direction de la Recherche - Département Promotion

5, allée de l'île Gloriette

44093 Nantes Cedex 01

christelle.volteau@chu-nantes.fr

Tel : +33 (0) 2 53 48 28 45 / Fax : +33 (0) 2 53 48 28 36

7.2.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Le critère principal de l'étude est la différence entre l'IPCID en rupture d'apnée sans EC (mesure 3) et la mesure d'IPCID en rupture d'apnée avec EC (mesure 4). La différence moyenne sera estimée et présentée avec son intervalle de confiance à 95 %.

La valeur seuil 2 étant jugée cliniquement significative, la différence moyenne sera comparée à cette valeur avec un test de l'écart réduit (test de comparaison d'une moyenne observée à une valeur théorique), sous réserve que la condition de normalité soit vérifiée.

Les données individuelles au 5 temps de mesures seront représentées graphiquement pour chaque patient.

7.2.2. Justification statistique du nombre d'inclusions

Ce sujet a été discuté avec un Docteur en Physiologie de la faculté de Toulon, et un Docteur en Angiologie, de la faculté d'Angers, tout en s'appuyant sur la littérature.

Il n'existe pas de donnée dans la littérature permettant un calcul d'effectif. Les expérimentations de physiologie comportent classiquement des effectifs de l'ordre de 6 à 20 sujets.

La présente étude prévoit d'inclure 15 sujets.

Si la relation entre l'extension cervicale et l'apparition de syncope n'a, à ce jour, pas été étudiée statistiquement, on peut se référer au nombre de sujets inclus dans d'autres études proches d'un point de vue méthodologique. Ces études, traitant des réactions cardiovasculaires ou des syncopes en condition de normobarie, d'hyperbarie (plongée), ou encore d'hypobarie (haute montagne ou aviation), ont incluent des effectifs allant de 4 à 24

patients^{20–22,51,52,108,109,115,124–126}.

Par ailleurs, l'article princeps sur l'auto-organisation d'un mécanisme biologique humain (la coordination des mouvements des membres supérieurs) comportait 6 sujets (Kelso, 1984).

De plus la méthodologie de la présente étude est celle d'une étude de données appariées. Ce type d'étude permet de limiter le nombre de sujets nécessaire. En effet la réalisation de plusieurs mesures chez un seul et même individu permet de comparer ses mesures en évitant les variations interindividuelles.

7.2.3. Degré de signification statistique prévu

Le degré de signification statistique retenue pour le test sera de 5 %.

7.2.4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Non applicable.

7.2.5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Il n'y aura pas d'imputation de données manquantes.

7.2.6. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale

Non applicable.

7.2.7. Choix des personnes à inclure dans les analyses

Seront exclus des analyses :

- Les patients n'arrivant pas à tenir en apnée 2 minutes
- Toute personne chez qui la première exploration échographique découvre des lésions vasculaires carotidiennes.

7.2.8. Randomisation

Non applicable.

8. Vigilance et gestion des événements indésirables

8.1. Définitions

Vigilance	C'est la surveillance des médicaments, dispositifs médicaux et autres produits de santé. Elle consiste également à la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré,
Événements indésirables (EvI)	Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
Intensité des Événements indésirables (EvI)	Elle sera cotée selon les critères suivants : 1 = bénin 2 = modéré 3 = sévère 4 = mettant en jeu le pronostic vital
Effets Indésirables (EI)	Événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
Effets/ Évènements indésirables graves (EIG)/ (EvIG)	Tout effet / événement indésirable qui : * entraîne le décès, * met en jeu le pronostic vital, * entraîne une incapacité ou une invalidité temporaire ou définitive, * nécessite ou prolonge une hospitalisation du patient, * entraîne une anomalie congénitale ou néonatale, * est médicalement important (la liste des effets/ événements médicalement important est définie par l'EMA).
Effets indésirables inattendus (EII)	Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.
Fait nouveau	Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation

	de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.
Abus	Utilisation excessive intentionnelle, persistante ou sporadique d'un médicament qui est accompagnée par des réactions physiques ou psychologiques nocives.
Surdosage	Administration d'une quantité de médicament, donnée lors d'une administration ou de manière cumulative, qui est au-dessus de la dose maximale recommandée selon les règles de conformité ou d'utilisation du produit. Un jugement clinique devra toujours être appliqué. (surdosage réel : dû à une quantité brute trop importante / surdosage relatif : dû aux facteurs prédisposants du patient tel que insuffisance rénale, hypo-albuminémie...).
Mésusage ou utilisation hors AMM	Situation où le produit est intentionnellement utilisé de manière non conforme aux spécifications d'utilisation du produit (ex : voie d'administration/posologie ou indication différentes que celle listés dans le document de référence).
Erreur médicamenteuse (EM)	Correspond à toute omission ou réalisation non intentionnelle, avérée (ou potentielle), d'un acte survenu au cours du processus de soins, <i>dans le circuit (de la fabrication à l'administration)</i> impliquant un produit qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Le risque d'erreur ou l'erreur potentielle, concerne les situations où l'erreur ne s'est pas produite, a été interceptée mais aurait pu survenir.

8.2. Paramètres d'évaluation de la sécurité

8.2.1. Critères d'évaluation particuliers liés à la sécurité

Non applicable.

8.2.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

Un monitoring de la fréquence cardiaque ainsi que de la saturation en oxygène sera utilisé durant l'intégralité des phases des mesures.

8.3. Liste des EI attendus

Dans le cadre du présent protocole, les EI attendus sont :

Concernant le test d'apnée :

- Bradycardie secondaire au blood-shift de l'apnée (fréquent), asymptomatique.
- Hypoxémie (fréquente), avec une cyanose périphérique visible sur le patient, une tachycardie et tachypnée à la reprise respiratoire, cédant rapidement en quelques minutes.
- variation de pression artérielle (fréquente) : initialement lors de l'apnée, il est observé une hypertension artérielle. Puis, en cas de nette stimulation vagale, il est attendu une baisse de la tension artérielle à la reprise ventilatoire ; qui est le plus souvent asymptomatique, mais peut engendrer des prodromes (vertiges, nausées, sueur, pâleur, bouffées de chaleur, acouphènes, phosphènes...), voire à l'extrême une syncope vagale dont la récupération rapide et complète est la règle.
- Risque de syncope (rare)
Complications de la syncope :
 - Chute (fréquente): prévenu par la présence d'un personnel de surveillance au contact du patient.
 - Inhalation (rare): prévenue dans le cadre de ce protocole en l'absence d'immersion.
 - Trouble du rythme cardiaque (rare): secondaire à l'intense stimulation parasympathique. Ils sont rares et d'un caractère bénin et transitoire dans l'énorme majorité des cas : extrasystoles auriculaires et ventriculaires, couplets, salves de TV non soutenue de quelques complexes...
 - Mouvements involontaires (rare) : en cas de syncope atypique, le sujet peut présenter des mouvements involontaires pseudo-convulsifs.
 - Arrêt cardio respiratoire (exceptionnel)
- Un trouble du rythme cardiaque soutenu de type tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire semble improbable, car non décrit jusque-là dans les suites d'une apnée.
- L'asystolie pouvant survenir exceptionnellement mais dont la récupération en rythme sinusal de manière spontanée est la règle, mais dont une réanimation sera possible si nécessaire, par l'organisation du protocole.

Concernant le protocole :

- stress induit par la participation,
- anxiété de ne pas « tenir » la durée d'apnée requise...

Concernant les tests réalisés

- réaction locale d'intolérance aux gels, aux sondes (peu probable car conçu de manière hypoallergénique)

- dysfonctionnement du matériel : impact sur la participation du patient = arrêt du test, perte de données.

8.4. Gestion des événements indésirables

8.4.1. Notification des EIG/ EvIG

Le seul EvIG attendu sur ce protocole est la **syncope « compliquée »**.

L'hypoxie, la bradycardie sont des « réflexes » de l'apnée, sont mesurées dans le cadre de l'étude et ne constituent des complications que si elles deviennent symptomatiques.

Or, il est convenu que les paramètres suivants arrêtent prématurément la participation du sujet à l'étude :

- Fréquence cardiaque inférieure à **30 battements par minute**
- **Saturation transcapillaire en oxygène inférieure à 55%** (cette mesure étant sur estimée, du fait de la vasoconstriction périphérique secondaire à une apnée prolongée)
- **Perte de contrôle du tonus musculaire** par le sujet effectuant son apnée (symptôme synonyme de syncope ou de SAMBA), les mesures sont alors arrêtées au profit de la surveillance de la bonne et complète récupération du patient.

Ces paramètres surveillés en continu durant l'application du protocole ne déclenchent donc pas la notion d'EI, et ne seront pas nécessairement déclarés.

La **syncope** est le seul vrai effet indésirable attendu du test, à renseigner dans le cahier, mais elle ne constitue pas spécialement un EvIG, car la récupération rapide et complète est la règle.

Les EvIG concerneront les complications du test relevant de mesure de réanimation.

Tout EvIG nécessite le remplissage d'un rapport de survenue d'EvIG, qu'il soit attendu ou non attendu. L'investigateur doit vérifier que les informations renseignées sur ce feuillet sont complètes, précises et claires. La déclaration d'EvIG et les documents joints à cette déclaration doivent être codés.

L'EvIG doit être rapporté immédiatement (dans les 24 heures qui suivent sa mise en évidence par l'investigateur) au promoteur.

Après réception de la notification d'un EvIG, le promoteur le déclare aux autorités de tutelle.

8.4.2. Comité de surveillance indépendant

Non applicable.

8.5. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables

Tout événement doit être suivi jusqu'à guérison, consolidation ou décès (événement clos).

9. Aspects administratifs et réglementaires

9.1. Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique, et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

9.2. Les données recueillies lors de l'essai feront l'objet d'un traitement informatique, en conformité avec les exigences de la CNIL (conformité à la méthodologie de référence MR001).Inspection / Audit

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

9.3. Considérations éthiques

9.3.1. Consentement éclairé écrit

L'investigateur s'engage à obtenir le consentement libre et éclairé de la personne, recueilli par écrit, après lui avoir délivré l'information sur le protocole (note d'information et formulaire de recueil de consentement en annexe). Il lui remettra un exemplaire de la note d'information et un formulaire de recueil de consentement. La personne ne pourra être incluse dans l'étude qu'après avoir pris connaissance de la note d'information et avoir signé et daté le formulaire de recueil de consentement après avoir disposé d'un temps de réflexion.

L'investigateur doit également signer et dater le formulaire de recueil de consentement. Ces deux documents seront délivrés sur papier en 2 exemplaires minimum afin que la personne et l'investigateur puissent chacun en garder un exemplaire. L'original de l'investigateur sera classé dans le classeur investigateur.

9.3.2. Comité de Protection des Personnes

Le promoteur s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP).

9.4. Amendements au protocole

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour autorisation ou information auprès de l'ANSM et/ou au comité de protection des personnes concerné conformément à la loi en vigueur et ses arrêtés d'application.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée. Les formulaires d'information et de recueil consentement des personnes devront faire l'objet de modification si nécessaire.

9.5. Déclaration aux autorités compétentes

Le présent protocole fera l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM.

9.6. Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales

Non applicable.

9.7. Financement et assurance

Le promoteur assure le financement de l'étude et souscrit une police d'assurance garantissant les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile, conformément à la réglementation.

9.8. Règles relatives à la publication

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, promoteur de l'étude qui sera nécessairement cité. L'investigateur principal établit la liste des auteurs.

9.9. Archivage des données sources

L'investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l'étude pour au moins 15 ans après la fin de l'étude.

Annexe 2

Références bibliographiques du protocole

1. Collège des enseignants de cardiologie et maladies vasculaires. item 209 : malaises, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte. (2012).
2. Marieb, E. N. *Anatomie et physiologie humaines*. (Pearson Education, 2005).
3. Bonnet, F. LA PLONGEE EN APNEE DE L'INFORMATION A LA PREVENTION DES RISQUES. (2013).
4. Corriol, J. H. *La plongée en apnée: physiologie, médecine, prévention*. (Masson, 2006).
5. Lemaître Frédérique. *L'apnée: de la théorie à la pratique*. (Publications des universités de Rouen et du Havre, 2007).
6. Corriol, J. H. *La plongée en apnée: physiologie et médecine*. (Masson, 2002).
7. Dzamonja, G. et al. Glossopharyngeal insufflation induces cardioinhibitory syncope in apnea divers. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* **20**, 381–384 (2010).
8. François, L. La syncope décryptée. *Apnée* 49–55 (2015).
9. Dematteo, A. La Syncope hypoxique en apnée sportive : description, facteurs favorisants. (Rennes 1, 2006).
10. Bonnin, J.-P. & Grimaud, C. *Les Accidents du milieu subaquatique et de la plongée libre*. (Masson, 1993).
11. InVS. Noyades_2015_Premiers_resultats_definitifs / 2015 / noyades / Traumatisme / Dossiers thématiques / Files / Media. (2015).
12. Edmonds, C. W. & Walker, D. G. Snorkelling deaths in Australia, 1987-1996. *Med. J. Aust.* **171**, 591–594 (1999).
13. Lippmann, J. M. & Pearn, J. H. Snorkelling-related deaths in Australia, 1994–2006. *Med. J. Aust.* **197**, (2012).
14. 15-Août tragique: Partie de chasse sous-marine mortelle à Coti-Chiavari. Available at: http://www.corsenetinfos.corsica/15-Aout-tragique-Partie-de-chasse-sous-marine-mortelle-a-Coti-Chiavari_a22751.html. (Accessed: 15th November 2016)
15. Apnée: grosse frayeur pour Guillaume Néry à Chypre. *Franceinfo* (2015). Available at: http://www.francetvinfo.fr/sports/apnee-grosse-frayeur-pour-guillaume-ner-y-a-chypre_1079959.html. (Accessed: 15th November 2016)
16. Apnée. La championne du monde est portée disparue depuis une plongée. *Ouest-France.fr* Available at: <http://www.ouest-france.fr/sport/apnee-la-championne-du-monde-est-portee-disparue-depuis-une-plongee-3603783/>. (Accessed: 15th November 2016)
17. Audrey est morte en battant le record du monde d'apnée. *leparisien.fr* (2002). Available at: <http://www.leparisien.fr/faits-divers/audrey-est-morte-en-battant-le-record-du-monde-d-apnee-15-10-2002-2003488364.php>. (Accessed: 15th November 2016)
18. Ploubazlanec Un plongeur apnéiste de Nantes décède au large de l'île de Bréhat. *Le Ploermelais* Available at: <http://www.leploermelais.fr/2016/08/17/un-plongeur-apneiste-de-nantes-decede-au-large-de-l-ile-de-brehat/>. (Accessed: 15th November 2016)
19. 2113Marabotti.indd - 18500072.pdf.
20. Circulatory effects of apnoea in elite breath-hold divers - Joulia - 2009 - Acta Physiologica - Wiley Online Library. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-1716.2009.01982.x/abstract>. (Accessed: 23rd February 2015)
21. Ferrigno, M. et al. Electrocardiogram during deep breath-hold dives by elite divers. *Undersea Biomed. Res.* **18**, 81–91 (1991).

22. Ferrigno, M., Hickey, D. D., Linér, M. H. & Lundgren, C. E. Simulated breath-hold diving to 20 meters: cardiac performance in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **62**, 2160–2167 (1987).
23. Hong, S. K. *et al.* Alveolar gas exchanges and cardiovascular functions during breath holding with air. *J. Appl. Physiol.* **30**, 540–547 (1971).
24. Irving, L. Bradycardia in human divers. *J. Appl. Physiol.* **18**, 489–491 (1963).
25. Paulev, P.-E. Cardiac Rhythm during Breath-Holding and Water Immersion in Man. *Acta Physiol. Scand.* **73**, 139–150 (1968).
26. Brick, I. Circulatory responses to immersing the face in water. *J. Appl. Physiol.* **21**, 33–36 (1966).
27. Stromme, S. B., Kerem, D. & Elsner, R. Diving bradycardia during rest and exercise and its relation to physical fitness. *J. Appl. Physiol.* **28**, 614–621 (1970).
28. Bergman, S. A., Campbell, J. K. & Wildenthal, K. 'Diving reflex' in man: its relation to isometric and dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* **33**, 27–31 (1972).
29. Lin, Y. C., Shida, K. K. & Hong, S. K. Effects of hypercapnia, hypoxia, and rebreathing on heart rate response during apnea. *J. Appl. Physiol.* **54**, 166–171 (1983).
30. Moore, T. O., Lin, Y. C., Lally, D. A. & Hong, S. K. Effects of temperature, immersion, and ambient pressure on human apneic bradycardia. *J. Appl. Physiol.* **33**, 36–41 (1972).
31. Arnold, R. W. Extremes in human breath hold, facial immersion bradycardia. *Undersea Biomed. Res.* **12**, 183–190 (1985).
32. Craig, A. B. Heart rate responses to apneic underwater diving and to breath holding in man. *J. Appl. Physiol.* **18**, 854–862 (1963).
33. Magel, J. R., McArdle, W. D., Weiss, N. L., Stone, S. & Newman, A. Heart rate response to apnea and face immersion. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **22**, 135–146 (1982).
34. Hong, S. K. *et al.* Lung volumes and apneic bradycardia in divers. *J. Appl. Physiol.* **29**, 172–176 (1970).
35. Oldridge, N. B., Heigenhauser, G. J., Sutton, J. R. & Jones, N. L. Resting and exercise heart rate with apnea and facial immersion in female swimmers. *J. Appl. Physiol.* **45**, 875–879 (1978).
36. Hiebert, S. M. & Burch, E. Simulated human diving and heart rate: making the most of the diving response as a laboratory exercise. *Adv. Physiol. Educ.* **27**, 130–145 (2003).
37. Gooden, B. A., Holdstock, G. & Hampton, J. R. The magnitude of the bradycardia induced by face immersion in patients convalescing from myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* **12**, 239–242 (1978).
38. Danziger, N., Alamowitch, S. & Rancurel, G. *Neurologie*. (Med-Line éd., 2009).
39. Florence, G. La physiologie de la circulation cérébrale. *Bull. Académie Vét.* 19–30 (2004).
40. Linér, M. H. Cardiovascular and pulmonary responses to breath-hold diving in humans. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **620**, 1–32 (1994).
41. Ferrigno, M., Hickey, D. D., Linér, M. H. & Lundgren, C. E. Simulated breath-hold diving to 20 meters: cardiac performance in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **62**, 2160–2167 (1987).
42. Bove, A. A., Lynch, P. R., Connell, J. V. & Harding, J. M. Diving reflex after physical training. *J. Appl. Physiol.* **25**, 70–72 (1968).
43. Paulev, P. E. Respiratory and cardiovascular effects of breath-holding. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **324**, 1–116 (1969).
44. Folinsbee, L. Cardiovascular response to apneic immersion in cool and warm water. *J. Appl. Physiol.* **36**, 226–232 (1974).
45. Andersson, J. P. A., Linér, M. H., Rünow, E. & Schagatay, E. K. A. Diving response and arterial oxygen saturation during apnea and exercise in breath-hold divers. *J. Appl.*

Physiol. **93**, 882–886 (2002).

46. Andersson, J. & Schagatay, E. Effects of lung volume and involuntary breathing movements on the human diving response. *Eur. J. Appl. Physiol.* **77**, 19–24 (1998).
47. DONATI, S. VARIATIONS DE L'HEMODYNAMIQUE CEREBRALE AU COURS D'UNE APNEE VOLONTAIRE (DES PNEUMOLOGIE). (2000).
48. Schagatay, E., Andersson, J. P., Hallén, M. & Pålsson, B. Selected contribution: role of spleen emptying in prolonging apneas in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **90**, 1623–1629; discussion 1606 (2001).
49. Baković, D. *et al.* Spleen volume and blood flow response to repeated breath-hold apneas. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **95**, 1460–1466 (2003).
50. Espersen, K., Frandsen, H., Lorentzen, T., Kanstrup, I.-L. & Christensen, N. J. The human spleen as an erythrocyte reservoir in diving-related interventions. *J. Appl. Physiol.* **92**, 2071–2079 (2002).
51. Linér, M. H., Ferrigno, M. & Lundgren, C. E. Alveolar gas exchange during simulated breath-hold diving to 20 m. *Undersea Hyperb. Med. J. Undersea Hyperb. Med. Soc. Inc* **20**, 27–38 (1993).
52. Ferretti, G. *et al.* Alveolar gas composition and exchange during deep breath-hold diving and dry breath holds in elite divers. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **70**, 794–802 (1991).
53. Risch, W. D., Koubenec, H. J., Beckmann, U., Lange, S. & Gauer, O. H. The effect of graded immersion on heart volume, central venous pressure, pulmonary blood distribution, and heart rate in man. *Pflugers Arch.* **374**, 115–118 (1978).
54. Arborelius, M., Ballidin, U. I., Lilja, B. & Lundgren, C. E. Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerosp. Med.* **43**, 592–598 (1972).
55. Farhi, L. E. & Linnarsson, D. Cardiopulmonary readjustments during graded immersion in water at 35 degrees C. *Respir. Physiol.* **30**, 35–50 (1977).
56. Lin, Y. C. Circulatory functions during immersion and breath-hold dives in humans. *Undersea Biomed. Res.* **11**, 123–138 (1984).
57. Masuda, Y., Yoshida, A., Hayashi, F., Sasaki, K. & Honda, Y. The ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in the Ama. *Jpn. J. Physiol.* **31**, 187–197 (1981).
58. Gauer, O. [Neuroendocrine control of the plasma volume]. *J. Physiol. (Paris)* **76**, 373–379 (1980).
59. Journeay, W. S., Reardon, F. D. & Kenny, G. P. Cardiovascular responses to apneic facial immersion during altered cardiac filling. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **94**, 2249–2254 (2003).
60. Smith, J. C., Stephens, D. P., Winchester, P. K. & Williamson, J. W. Facial cooling-induced bradycardia: attenuating effect of central command at exercise onset. *Med. Sci. Sports Exerc.* **29**, 320–325 (1997).
61. Andersen, H. T. Factors Determining the Circulatory Adjustments to Diving: II. Asphyxia. *Acta Physiol. Scand.* **58**, 186–200 (1963).
62. Rahn, H. & Yokoyama, T. *Physiology of Breath-hold Diving and the Ama of Japan: Papers.* (National Academies, 1965).
63. Andersen, H. T. The Reflex Nature of the Physiological Adjustments to Diving and Their Afferent Pathway. *Acta Physiol. Scand.* **58**, 263–273 (1963).
64. Manley, L. Apnoeic heart rate responses in humans. A review. *Sports Med. Auckl. NZ* **9**, 286–310 (1990).
65. Ferrigno, M. *et al.* Cardiovascular changes during deep breath-hold dives in a pressure chamber. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **83**, 1282–1290 (1997).
66. Andersson, J., Schagatay, E., Gislén, A. & Holm, B. Cardiovascular responses to cold-water immersions of the forearm and face, and their relationship to apnoea. *Eur. J. Appl. Physiol.* **83**, 566–572 (2000).

67. Yeon, D. S. *et al.* Changes in thermal insulation during underwater exercise in Korean female wet-suit divers. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 **62**, 1014–1019 (1987).
68. Schagatay, E. & Holm, B. Effects of water and ambient air temperatures on human diving bradycardia. *Eur. J. Appl. Physiol.* **73**, 1–6 (1996).
69. Paulev, P.-E. *et al.* Facial Cold Receptors and the Survival Reflex 'Diving Bradycardia' in Man. *Jpn. J. Physiol.* **40**, 701–712 (1990).
70. Finley, J. P., Bonet, J. F. & Waxman, M. B. Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *J. Appl. Physiol.* **47**, 1218–1222 (1979).
71. Elsner, R. & Gooden, B. Diving and asphyxia. A comparative study of animals and man. *Monogr. Physiol. Soc.* **40**, 1–168 (1983).
72. Arnold, R. W. & Nadel, E. R. The effect of peripheral vasodilators on the human diving response. *Alaska Med.* **35**, 204–208 (1993).
73. Lin, Y. C. Applied physiology of diving. *Sports Med. Auckl. NZ* **5**, 41–56 (1988).
74. Paulev, P. E. & Hansen, H. G. Cardiac response to apnea and water immersion during exercise in man. *J. Appl. Physiol.* **33**, 193–198 (1972).
75. Paulev, P.-E. Cardiac Rhythm during Breath-Holding and Water Immersion in Man. *Acta Physiol. Scand.* **73**, 139–150 (1968).
76. Kawakami, Y., Natelson, B. H. & DuBois, A. R. Cardiovascular effects of face immersion and factors affecting diving reflex in man. *J. Appl. Physiol.* **23**, 964–970 (1967).
77. Lin, Y. C. Circulatory functions during immersion and breath-hold dives in humans. *Undersea Biomed. Res.* **11**, 123–138 (1984).
78. Magel, J. R., McArdle, W. D., Weiss, N. L., Stone, S. & Newman, A. Heart rate response to apnea and face immersion. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **22**, 135–146 (1982).
79. Finley, J. P., Bonet, J. F. & Waxman, M. B. Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *J. Appl. Physiol.* **47**, 1218–1222 (1979).
80. Zbrożyna, A. W. & Westwood, D. M. Cardiovascular responses elicited by simulated diving and their habituation in man. *Clin. Auton. Res.* **2**, 225–233 (1992).
81. Duprez, D., De Buyzere, M., Trouerbach, J., Ranschaert, W. & Clement, D. L. Continuous monitoring of haemodynamic parameters in humans during the early phase of simulated diving with and without breathholding. *Eur. J. Appl. Physiol.* **81**, 411–417 (2000).
82. Ferretti, G. & Costa, M. Diversity in and adaptation to breath-hold diving in humans. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* **136**, 205–213 (2003).
83. Ponganis, P. J. *Diving Physiology of Marine Mammals and Seabirds*. (Cambridge University Press, 2015).
84. Speck, D. F. & Bruce, D. S. Effects of varying thermal and apneic conditions on the human diving reflex. *Undersea Biomed. Res.* **5**, 9–14 (1978).
85. Magel, J. R., McArdle, W. D., Weiss, N. L., Stone, S. & Newman, A. Heart rate response to apnea and face immersion. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **22**, 135–146 (1982).
86. Gooden, B. A. Mechanism of the human diving response. *Integr. Physiol. Behav. Sci. Off. J. Pavlov. Soc.* **29**, 6–16 (1994).
87. Hayward, J. S., Hay, C., Matthews, B. R., Overweel, C. H. & Radford, D. D. Temperature effect on the human dive response in relation to cold water near-drowning. *J. Appl. Physiol.* **56**, 202–206 (1984).
88. Kawakami, Y., Natelson, B. H. & DuBois, A. R. Cardiovascular effects of face immersion and factors affecting diving reflex in man. *J. Appl. Physiol.* **23**, 964–970 (1967).
89. Pan, A. W., He, J., Kinouchi, Y., Yamaguchi, H. & Miyamoto, H. Blood flow in the carotid artery during breath-holding in relation to diving bradycardia. *Eur. J. Appl. Physiol.* **75**, 388–395 (1997).

90. Sterba, J. A. & Lundgren, C. E. Breath-hold duration in man and the diving response induced by face immersion. *Undersea Biomed. Res.* **15**, 361–375 (1988).
91. Joulia, F., Lemaitre, F., Fontanari, P., Mille, M. L. & Barthelemy, P. Circulatory effects of apnoea in elite breath-hold divers. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* **197**, 75–82 (2009).
92. Schagatay, E. & Andersson, J. Diving response and apneic time in humans. *Undersea Hyperb. Med. J. Undersea Hyperb. Med. Soc. Inc* **25**, 13–19 (1998).
93. Olsen, C. R., Fanestil, D. D. & Scholander, P. F. Some effects of breath holding and apneic underwater diving on cardiac rhythm in man. *J. Appl. Physiol.* **17**, 461–466 (1962).
94. Heistad, D. D., Abboud, F. M. & Eckstein, J. W. Vasoconstrictor response to simulated diving in man. *J. Appl. Physiol.* **25**, 542–549 (1968).
95. Inoue, Y., Nakajima, A., Mizukami, S. & Hata, H. Effect of Breath Holding on Spleen Volume Measured by Magnetic Resonance Imaging. *PLOS ONE* **8**, e68670 (2013).
96. Qvist, J. *et al.* Hemoglobin concentrations and blood gas tensions of free-diving Weddell seals. *J. Appl. Physiol.* **61**, 1560–1569 (1986).
97. Schagatay, E. Spleen function related to apneic diving in humans. *Rev. Francaise Plongée* 43–46 (2003).
98. Baković, D. *et al.* Spleen volume and blood flow response to repeated breath-hold apneas. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **95**, 1460–1466 (2003).
99. Montiel, C. Apnée sportive: influence des techniques de compensation sur la bradycardie d’immersion. (Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales, 2006).
100. Le Pechon, J.-C. Cours de Jean-Claude Le Péchon DU et DIU de Médecine de Plongée et de Médecine Hyperbare. (2013).
101. Association pour la promotion de la recherche sur l’apnée et les activités subaquatiques. *L’apnée: de la théorie à la pratique*. (Publications des universités de Rouen et du Havre, 2007).
102. Schaefer, K. E. *et al.* Pulmonary and circulatory adjustments determining the limits of depths in breathhold diving. *Science* **162**, 1020–1023 (1968).
103. Grassi, B. *et al.* Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in elite breath-hold divers. *Respir. Physiol.* **97**, 323–332 (1994).
104. CARIU, S. Questionnaire syncope en apnée. *Google Docs* (2014). Available at: <https://docs.google.com/forms/d/1NOQ2nXgR1RTcAw3h2nRXt3dNphO4c0s-y2PJkoD3xpl/viewform>. (Accessed: 15th December 2014)
105. FFESSM. Accident d’apnée - Commission Médicale et de Prévention Nationale. *Fédération française d’étude et des sports sous marins* (2010). Available at: http://medical.ffessm.fr/?page_id=61. (Accessed: 26th November 2015)
106. Pelekanos, J. T., Dooley, J. M., Camfield, P. R. & Finley, J. Stretch syncope in adolescence. *Neurology* **40**, 705–707 (1990) Collège des enseignants en Neurologie - Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l’adulte. Available at: <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Malaise%20perte%20de%20connaissance,%20crise%20comitiale%20chez%20l’adulte/index.phtml>. (Accessed: 11th October 2016)
108. LEFTHÉRIOTIS, G., Rosak, P. & Victor, J. syncope et monitoring par le doppler transcrânien. *J.E.M.U.* (1996). doi:JEMU-08-1996-17-4-5-0245-5552-101019-ART92
109. Grubb, B. P. *et al.* Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and unexpected response. *Circulation* **84**, 1157–1164 (1991).
110. Lindholm, P. & Lundgren, C. E. G. The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **106**, 284–292 (2009).

111. What cardiovascular changes during SCUBA diving? - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764211>. (Accessed: 23rd February 2015)
112. Broussolle, B. & Méliet, J.-L. *Physiologie et médecine de la plongée*. (Ellipses, 2006).
113. Scanvion Quentin. Glomus Carotidien. (2010).
114. Lindholm, P. Loss of motor control and/or loss of consciousness during breath-hold competitions. *Int. J. Sports Med.* **28**, 295–299 (2007).
115. Sung, R., Du Z, D., Yu, C., Yam, M. & Fok, T. Cerebral blood flow during vasovagal syncope induced by active standing or head up tilt. *Arch. Dis. Child.* **82**, 154–158 (2000).
116. Willie, C. K. *et al.* Regulation of brain blood flow and oxygen delivery in elite breath-hold divers. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 66–73 (2015).
117. Pérez-Martin, A., Schuster, I. & Dauzat, M. Explorations fonctionnelles vasculaires. (2008).
118. université paris 5. Cours (Doppler en gynécologie).
119. Le Moigno, S., Tazarourte, K. & Vigué, B. Intérêt du Doppler transcrânien.
120. Pathologie cardiovasculaire » Mesure de la Vitesse Circulatoire Sanguine. Available at: <http://pathologie-cardiovasculaire.edu.umontpellier.fr/ue-cardio-vasculaire-dfgsm2-montpellier-nimes/travaux-pratiques-de-dfgsm2/tp-exploration-fonctionnelle-vasculaire/mesure-de-la-vitesse-circulatoire-sanguine/>. (Accessed: 2nd February 2016)
121. Leftheriotis, G. *et al.* Syncope et monitoring par le Doppler transcrânien. *JEMU J. Déchographie Médecine Par Ultrasons* **17**, 280–286 (1996).
122. Contre-indications à la plongée en apnée - Commission Médicale et de Prévention Nationale.
123. FFESSM. Liste des contres indications à la pratique de l'apnée et disciplines associées (pêche sous-marine et tir sur cible). (2010).
124. Schneeberger, J., Murray, W. B., Mouton, W. L. & Stewart, R. I. Breath holding in divers and non-divers--a reappraisal. *South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneeskd.* **69**, 822–824 (1986).
125. Rodriguez, R. A., Snider, K., Cornel, G. & Teixeira, O. H. P. Cerebral Blood Flow Velocity During Tilt Table Test for Pediatric Syncope. *Pediatrics* **104**, 237–242 (1999).
126. Willie, C. K. *et al.* Regulation of brain blood flow and oxygen delivery in elite breath-hold divers. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 66–73 (2015).

Annexe 3

Note d'information du patient pour la participation a la recherche

« Incidence de l'extension cervicale volontaire dans la survenue d'une majoration de l'indice de pulsatilité de l'artère carotide interne droite chez l'apnéiste amateur, réalisant une apnée de deux minutes ou plus : étude interventionnelle prospective, monocentrique, ouverte »

Titre abrégé : « Protocole APNECK »

***Promoteur : CHU de Nantes, direction de la recherche, 5 allée de l'île Gloriette, 44093 Nantes cedex 1,
Tel : 02 53 48 28 35***

***Médecin-investigateur coordonnateur de la recherche : Dr Antoine ANDRE, SAMU de Nantes, 9 quai
Moncoussu 44093 Nantes cedex 1, Tel : 02 53 48 21 03***

N° EudracT/ Enregistrement : 2017-A01286-47

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Dans le cadre de votre pratique régulière de la plongée en apnée, nous vous proposons de participer à une recherche interventionnelle nommée « APNECK». Cette recherche a pour but de mettre en évidence un facteur de risque de syncope en apnée notamment l'extension cervicale.

Si certains facteurs de risque de cette syncope en apnée sont bien connus, l'extension cervicale n'a, à ce jour, pas fait l'objet de recherche.

En France métropolitaine, près de 1220 personnes se noient chaque année, et nombre d'entre elles sont des plongeurs. De même, la grande majorité des accidents en plongée concerne les apnéistes. La principale cause d'accident en apnée est la syncope. Cette étude prend donc un caractère d'importance.

Le CHU de Nantes est le promoteur de cette recherche, c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise. Les mesures seront effectuées à l'Hôpital Nord Guillaume et René Laennec, dans le service de Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires du CHU de Nantes, avec une réalisation d'échographies doppler par le Docteur Plissonneau Duquene, Médecin Vasculaire.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères nécessaires de sécurité, détaillés ci-dessous.

COMMENT VOUS DECIDER ?

- Votre médecin-investigateur vous a donné des explications. Elles sont résumées dans ce document intitulé « note d'information ». Nous vous invitons à le lire attentivement et de prendre un délai de réflexion suffisant avant de vous décider.
- Si vous décidez de participer à cette recherche, nous vous demanderons de signer une attestation de consentement. Cette attestation sera aussi signée par le médecin-investigateur de la recherche, qui vous aura expliqué le protocole dans sa globalité. Cette signature confirmera que vous êtes d'accord pour participer à la recherche, elle est indispensable, ainsi que celle du médecin. Même après avoir signé pour donner votre accord de participation, vous garderez le droit d'interrompre à tout moment votre participation sans avoir à vous justifier.

QUE SAIT-ON DEJA SUR LE FACTEUR DE RISQUE A L'ETUDE ?

La syncope est une perte de connaissance brève qui survient de manière imprévisible. C'est un événement potentiellement mortel, qui n'est malheureusement pas de survenue si rare chez les apnéistes amateurs et chasseurs sous-marins.

Lorsque qu'un apnéiste réalise une syncope lors d'une plongée, le risque de noyade et donc de décès est très important.

Certaines conduites de l'apnéiste sont connues pour augmenter le risque de faire une syncope comme par exemple trop « forcer » son apnée (retenir son souffle au-delà de ses capacités, malgré l'envie irrésistible de respirer), ou encore faire une hyperventilation (respiration très rapide et profonde pendant quelques minutes) avant de plonger.

Une autre attitude parfois réalisée par les apnéistes, et qui pourrait conduire à déclencher une syncope, est le fait de réaliser une extension cervicale (en basculant sa tête en arrière) afin de regarder la surface, pendant la remontée.

Cette attitude a déjà été observée chez des apnéistes qui ont présenté une syncope l'instant d'après.

La question du rôle de cette extension cervicale dans la survenue d'accident était déjà soulevée il y a près de 50 ans, sans pour autant avoir fait de sujet de recherche depuis. Or, le nombre de pratiquants de la chasse sous-marine et d'apnée ne cesse d'augmenter en France.

Il est donc intéressant de rechercher un éventuel lien entre l'extension cervicale et le risque de déclencher une syncope. Si c'est le cas, cela pourrait aboutir à une prévention adaptée afin que les apnéistes ne réalisent plus ce geste, ce qui aurait pour but de limiter le nombre d'accidents mortels survenant sur nos côtes chaque année.

QUEL EST LE BUT DE CETTE RECHERCHE ? QUEL EST SON DEROULEMENT GENERAL ?

Comme expliqué précédemment, la réalisation de cette étude intervient dans un contexte d'augmentation du nombre de pratiquants de la plongée libre en apnée et de la chasse sous-marine sur nos côtes chaque année. Face à un nombre important d'accidents, et à leurs conséquences très lourdes, cette recherche peut aboutir à une meilleure connaissance des mécanismes physiologiques d'un événement aussi grave que la syncope du plongeur apnéiste. La finalité étant bien sûr de réaliser une prévention adaptée dans les milieux de la plongée en apnée, afin de limiter les comportements à risque.

Il est suspecté que l'extension cervicale (le fait de basculer la tête en arrière) en fin d'apnée chez le plongeur apnéiste entraîne une diminution de l'apport de sang vers le cerveau. Cette arrivée de sang au niveau du cerveau est nommée « débit sanguin cérébral ».

L'objectif de cette recherche est de démontrer le rôle de cette bascule de la tête en arrière dans la baisse de débit sanguin cérébral chez le plongeur apnéiste en fin d'apnée.

Si cela provoque effectivement une baisse de l'arrivée du sang au cerveau chez l'apnéiste en fin d'apnée, cela permettrait d'expliquer qu'il est dangereux de réaliser ce geste en plongée, immergé dans l'eau, car cela peut perturber le fonctionnement du cerveau et être à l'origine de malaise chez le plongeur apnéiste (syncope).

La réalisation des tests aura lieu au CHU de Nantes, en milieu hospitalier dans le service de Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires. Ce service se situe au secteur d'exploration des maladies vasculaires dans le service de Cardiologie et des maladies vasculaires au deuxième étage de l'Hôpital Nord Guillaume et René Laennec, boulevard Jacques-Monod Saint-Herblain 44093 Nantes Cedex 1.

Le Dr Antoine ANDRE médecin urgentiste au SAMU de Nantes, investigateur principal de l'étude a délégué la réalisation des tests au Docteur Pierre PLISSONNEAU DUQUENE, médecin Vasculaire au CH Saint-Nazaire et à Monsieur Simon Cariou, médecin généraliste en préparation de thèse de médecine.

Il est prévu de recruter 15 sujets volontaires sélectionnés pour leurs capacités physiques à la réalisation d'une apnée de 2 minutes ou plus.

Si vous souhaitez participer à l'étude, vous devrez alors vous rendre à la date prévue à l'Hôpital Nord Laennec, au cours d'une demi-journée (1 heure de votre temps sur place).

QU'ARRIVERA T-IL PENDANT LA RECHERCHE ? QU'AUREZ-VOUS À FAIRE ?

Votre participation éventuelle à cette recherche durera 1 heures.

Votre accord pour participer à cette recherche demandera de votre part que vous vous engagiez pendant toute la durée de la recherche à :

- ❖ Vous rendre à la visite prévue dans le protocole.
- ❖ Signer une attestation de consentement de participation à l'étude, après avoir reçu toutes les informations nécessaires.
- ❖ Répondre à un questionnaire décrivant votre âge, vos antécédents médicaux, votre pratique de l'apnée.
- ❖ Réaliser les mesures de l'étude selon le protocole suivant :
 - L'examen que vous allez réaliser se déroule en plusieurs étapes :

- La phase de « pré conditionnement » :

Elle correspond à une phase d'« échauffement » de 5 minutes. Elle sert à vous « acclimater » au fait de réaliser des apnées dans un milieu qui n'est pas habituel pour vous, afin de limiter l'impact d'un éventuel stress sur l'étude. Il vous sera demandé de réaliser une première phase de détente et de respiration profonde durant 2 minutes. Puis une première apnée d'une quinzaine de secondes, avant de reprendre une respiration profonde durant 1 minute et 45 secondes. Il vous sera alors demandé de refaire une apnée d'environ 30 secondes, puis une reprise de respiration profonde de 30 secondes.

- La phase de préparation :

A l'issue de ce « pré conditionnement », débutera une phase de préparation à l'apnée-test, par une ventilation la plus calme et la plus profonde possible de votre part, durant 5 minutes. Afin de reproduire les effets physiologiques d'immersions, des bandelettes humides refroidies dans un réfrigérateur, à environ 5°C, seront placées sur les zones les plus sensibles à la température de votre visage : autour des yeux et de la bouche.

- La phase d'apnée :

Immédiatement après cette préparation, vous débuterez une apnée de 2 minutes ou plus. Vous serez placé(e) en position assise, sur une chaise ordinaire, encadré(e) par le Docteur Plissonneau Duquene à votre droite, qui effectuera par la suite des échographies en appliquant une sonde sur votre cou. Et à votre gauche Simon CARIOU, médecin généraliste, qui surveillera vos paramètres vitaux (saturation en oxygène, fréquence cardiaque) et votre état de conscience, durant la toute la durée des tests.

Il sera mesuré de manière intermittente le flux sanguin d'un vaisseau sanguin du cou nommé « carotide interne droite » par échographie doppler. Cette méthode permet l'estimation du débit sanguin cérébral.

Le débit carotidien sera donc mesuré initialement en tout début d'apnée (sonde échographique mise en place dans les 30 dernières secondes de ventilation, afin que cet événement ne vous perturbe pas trop durant la réalisation de l'apnée). La position de la tête sera alors neutre (position anatomique). Il sera secondairement mesuré à 2 minutes d'apnée, dans la même position.

Dès lors, les mesures suivantes seront effectuées lors de la phase de rupture de l'apnée (lorsque l'envie de respirer devient irrépressible) : il vous sera demandé de lever la main gauche un peu avant que vous atteigniez cette phase de rupture.

Cette anticipation de votre part est importante : lorsque vous lèverez la main au-delà des 2 minutes, il y aura 2 mesures à effectuer avant de pouvoir reprendre votre respiration :

- **une mesure avec la tête en position neutre**
- **puis une autre mesure après réalisation d'extension cervicale, toujours en apnée :** concrètement, il vous sera alors demandé de pencher la tête en arrière, de manière à pouvoir regarder un point fixe placé au plafond.

La réalisation de ces 2 mesures peut prendre 20 à 30 secondes.

Vous pourrez alors reprendre votre souffle.

- La reprise respiratoire :

Finalement, dans les premières secondes après la reprise de votre respiration, toujours la tête penchée en arrière, une dernière mesure sera effectuée.

Vous resterez ensuite quelques minutes sous surveillance médicale, le temps de récupérer complètement de votre effort d'apnée.

Votre contribution à l'étude sera alors terminée !

QUELS SONT LES RISQUES ?

Si vous décidez de participer à cette étude en tant que sujet sain, vous ne vous exposez pas à plus de risque que lors de votre pratique habituelle de l'apnée.

En effet le seul véritable risque à réaliser une apnée prolongée est de faire une syncope. Cependant, ce risque est très limité car :

- Vous arrêtez votre apnée lorsque vous le désirez, au-delà des deux minutes,
- Vous n'êtes pas en immersion, mais à l'air libre. En l'absence des variations de pressions, le risque de syncope est bien moindre.

Par ailleurs, si une syncope devait survenir, le fait d'être à l'air libre permet une récupération spontanément rapide et complète, sous la surveillance d'une équipe médicale. De plus, un service de soins intensifs se trouve à proximité du lieu de réalisation de la recherche.

QUELS SONT LES BENEFICES QUE VOUS POUVEZ ESPERER ?

Vos capacités personnelles en apnée, utilisées dans des conditions différentes de celles dont vous avez l'habitude vont permettre de développer des connaissances scientifiques dans un domaine qui vous passionne.

Vous allez découvrir en partie les phénomènes physiologiques cardiovasculaires mis en jeu lors de l'apnée.

Vous apprendrez à limiter les éventuels comportements à risques que vous réalisiez peut-être jusqu'alors en apnée.

Réaliser ce protocole va vous permettre de mieux connaître vos capacités et performances en apnée, dans un cadre sécurisé.

QUE SE PASSERA-T-IL A LA FIN DE LA RECHERCHE, SI LA RECHERCHE S'ARRETE OU SI VOUS DECIDEZ D'INTERROMPRE VOTRE PARTICIPATION ?

La recherche peut être interrompue à tout moment:

- par les autorités de santé,
- du fait du promoteur, le CHU de Nantes : si un élément nouveau survient, le médecin-investigateur en sera informé et il vous transmettra alors les éléments susceptibles de modifier votre participation.
- du fait du médecin-investigateur, pour des raisons médicales vous concernant, et il vous en informera.
- par vous-même : si vous décidez de participer à cette recherche, il s'agira d'un acte volontaire. Vous pourrez à tout moment décider d'arrêter votre participation, sans pénalité ni préjudice. Dans ce cas, vous devez informer le médecin-investigateur de votre décision. Quelle que soit la raison de votre interruption, le médecin-investigateur vous informera alors des mesures à suivre : à la fin de votre participation à l'étude, le médecin investigateur vous examinera afin de s'assurer de votre récupération complète, suite à votre effort d'apnée. Vous serez par la suite libéré(e) de vos obligations.

Dans tous les cas, la qualité de votre prise en charge ne sera pas diminuée.

AUREZ-VOUS DES FRAIS SUPPLEMENTAIRES ?

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais. Le coût des examens complémentaires (échographie doppler et surveillance des paramètres vitaux) est assuré par le promoteur de l'étude : le CHU de Nantes.

QUELS SONT VOS DROITS PENDANT LA RECHERCHE ?

❖ SECRET PROFESSIONNEL

Le personnel impliqué dans la recherche est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Sauf avis contraire de votre part, votre médecin traitant pourra être informé de votre participation.

❖ ACCÈS AUX DONNÉES VOUS CONCERNANT - TRAITEMENT DES DONNÉES

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles vont être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche et de remplir l'objectif de la recherche.

Pour cela, les données médicales vous concernant (et les données relatives à vos habitudes de vie), seront transmises au Promoteur de la recherche (CHU de Nantes) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.

Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités sanitaires habilitées. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du médecin-investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

QUELLES SONT VOS OBLIGATIONS PENDANT LA RECHERCHE ?

❖ VOS OBLIGATIONS

Vous devez informer votre médecin investigateur de tous les médicaments que vous prenez.

Vous devez aussi l'informer immédiatement de tout effet indésirable éventuellement rencontré au cours de votre participation à la recherche.

Vous devez vous rendre à la visite prévue.

❖ PROTECTION SOCIALE

Pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

LE CADRE REGLEMENTAIRE

Cette recherche est conforme :

- Aux articles L. 1121-1 à L. 1126-7 du code de la santé publique relatifs aux recherches biomédicales,

- A la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

(Vous pouvez retrouver tous ces textes sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr>)

Conformément aux dispositions réglementaires :

➤ Le CHU de Nantes organise cette recherche en tant que « Promoteur ». Il a souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie BiomedicInsure (contrat BiomedicInsure Contrat n° 0100755914039).

- Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection de Nice le 13/06/2017. La recherche a aussi reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), le 30/06/2017
- Le centre a reçu une autorisation de lieux de recherche.

EN RESUME...

Votre participation à cette recherche est libre. Vous pouvez refuser de participer à cette recherche.

De plus, vous pouvez à tout moment vous retirer de cette recherche, sans préjudice.

Si vous décidez de refuser de participer à la recherche ou si vous décidez d'arrêter votre participation pendant la recherche : vous devez simplement en informer votre médecin-investigateur.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin-investigateur il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Si vous le souhaitez, vous pouvez disposer d'un délai de réflexion. Si vous acceptez de participer à la recherche, il faudra remettre votre formulaire de consentement signé, au plus tard, le jour de la visite.

En vous remerciant pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce document, nous vous prions d'agréer, Madame, Mademoiselle, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

**Dr Antoine ANDRE, investigateur principal,
et toute l'équipe médicale en charge de cette recherche**

Annexe 4

Formulaire de consentement

 Version n° 1 Date : 12/04/2017	Attestation de consentement à une recherche « Incidence de l'extension cervicale volontaire dans la survenue d'une majoration de l'indice de pulsatilité de l'artère carotide interne droite chez l'apnéiste amateur, réalisant une apnée de deux minutes ou plus : étude interventionnelle, prospective, monocentrique, ouverte » Promoteur : CHU de Nantes Réf RC17_0163 N° EudracT / n° d'enregistrement : 2017-A01286-47
--	---

... Je soussigné(e)

M^e, M^{lle}, M. (rayer les mentions inutiles) (prénom, NOM)

.....,

Date de naissance :/...../.....

accepte librement et volontairement de participer à la recherche référencée ci-dessus, coordonnée par le Docteur Antoine ANDRE et organisée par le CHU de Nantes, promoteur de la recherche.

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu clairement à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation est libre et que je peux me retirer de la recherche à tout moment.
- J'atteste ne pas faire l'objet de mesure de protection (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice), en outre je confirme être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.
- Il m'a été préalablement remis une note d'information sur cette recherche précisant son but, sa méthodologie, ses bénéfices attendus et ses risques prévisibles.
- Je pourrai avoir communication par le médecin, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations qu'il détient concernant ma santé.
- Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité, mais je m'engage dans ce cas à en informer le médecin. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin, ni à la qualité des soins qui me seront donnés.
- J'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à la recherche :

☐ Oui, j'accepte ☐ Non, je refuse
- Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin.
- Si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin des résultats globaux de cette recherche.
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

- Je ne pourrai pas participer à une autre recherche interventionnelle pendant toute ma participation à cette recherche.
- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la CNIL (loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39)) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui en informera le promoteur de la recherche. Mes données resteront confidentielles.
- J'accepte que les personnes en charge du suivi de la recherche aient accès aux données de mon dossier médical.
- J'accepte l'utilisation de mes données à des fins de communications / publications sous format anonyme.

Date :

Signature du patient :

Signature du médecin qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche.

Date :

NOM et Signature :

Annexe 5

Budget

Détail de la demande financière		
- Durée de l'étude : 6 mois (2 mois de recrutement prévu mais compter 6 mois pour éviter un amendement). Pas de suivi des patients. - Nombre de centres : 1 (CH de Saint-Nazaire) - Nombre de patients : 15		
Etablissement promoteur : CHU de Nantes	Nom de l'investigateur principal : Dr PLISSONNEAU DUQUENE	
NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	Total en €
FRAIS DE PROMOTION	Montage dossier/ soumission	900
DEPENSES DE PERSONNEL		
Personnel médical	Pharmaco-vigilance	774
Personnel non médical	ARC de monitoring	0
	ARC gestionnaire	2100
	TEC	0
	Data-Management	0
	Biostatistiques	0
<i>Sous-total (1)</i>		3774
DEPENSES MEDICALES		
Médicaments		
Pharmacie		
Biologie		
Petit matériel médical		
Fournitures de laboratoires		
Réactifs de laboratoire		
Recherche Translationnelle		
Sous-traitance à caractère médical		
Maintenance à caractère médical		
Sérothèque		
<i>Sous-total (2)</i>		0
DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES		
Frais généraux (téléphone/fax/fournitures)		
Affranchissement		
Archivage		500
Petit hôtelier		
Papeterie		21
Petit matériel		
Fournitures de bureau et informatique		
Crédit-bail (mat. informatique)		
Location d'équipement		
Maintenance et réparation		
Assurance	Classe I	780
Documentation	Publication	0

Services extérieurs		
Transport patients		0
Personnel ext. à l'établissement		
Missions		
Incitations financières		
Sous-total (3)		1301
DEPENSES FINANCIERES		
Frais financiers (mat. médical)		
Charges exceptionnelles		
Amortissements		
Indemnisation des volontaires		
Preciput (10% du montant alloué)		507
Sous-total (4)		507
TOTAL (1)+(2)+(3)+(4)		5582

Annexe 6

Fiche d'opportunité

Titre du protocole :	Incidence de l'extension cervicale volontaire dans la survenue d'une baisse du débit carotidien interne droit chez l'apnéiste amateur, réalisant une apnée de deux minutes ou plus (Protocole APNECK)
Nom de l'investigateur :	Docteur PLISSONNEAU DUQUENE Médecin vasculaire Hôpital Saint Nazaire 11 boulevard Georges Charpak, 44600, SAINT-NAZAIRE
Référence UIC :	
Date :	20 novembre 2016

Ce projet est le fruit de centaines d'heures de revue de bibliographie, de recherche, de rédaction, de rectifications, de la part d'un interne de médecine générale passionné par le domaine subaquatique. Ce travail a mené à la formation d'un réseau de médecins, de biologistes et physiologistes et de passionnés qui ont permis d'obtenir un protocole cohérent, scientifiquement valide au bout de 20 mois de travail.

En France métropolitaine, près de 1220 personnes se noient chaque année, et nombres d'entre elles sont des plongeurs. De même, la grande majorité des accidents en plongée concerne les apnéistes. La principale cause d'accident en apnée est la syncope. Cette étude prend donc un caractère d'importance.

Si certains facteurs de risque de cette syncope en apnée sont bien connus, l'extension cervicale n'a, à ce jour, pas fait l'objet de recherche. Les études physiologiques sur la plongée s'étant surtout concentrées sur la plongée en bouteille, depuis la démocratisation du scaphandre autonome. Pourtant l'extension cervicale est un facteur de risque de syncope en apnée suspecté depuis longtemps. C'est un problème posé par des médecins et scientifiques français, puis internationaux il y a près de 50 ans.

APNECK est une recherche biomédicale prospective, puissante malgré l'effectif (15 inclus prévus) cherchant à montrer des adaptations physiologiques intra-individuelles. Malgré sa thématique très ciblée, ce type d'étude est régulièrement mené en France et conduit à des publications.

Des équipes françaises comme celles des physiologues Joulia.F et Lemaitre.F dans la région Marseillaise, ou du Dr Lefthériotis sur Angers, publiant des études comparables dans *Acta physiologica* (Journal de la *ScandinavianPhysiological Society*), ou encore dans le *Journal d'échographie et de Médecine par ultrasons*.

Obtenir des chiffres significatifs dans *APNECK* serait une avancée notable dans le domaine de la physiologie de la plongée et pourrait conduire à une publication dans la revue *Acta Physiologica*.

L'*Impact Factor* de cette revue est de **4,066** en 2016. Aussi, cette revue est classée **13/83 dans le *Journal Citation Report***, de *Institute for Scientific Information* en 2015, dans le domaine de la physiologie.

Outre cet intérêt bibliométrique, cette étude peut avoir un impact clinique, sur la fréquence des accidents d'apnée. Le nombre de pratiquants de « snorkeling » (randonnée aquatique palmée) et d'apnée étant croissant chaque année en France. La connaissance d'un facteur de risque aussi simple que l'extension cervicale aurait un impact important, via un système d'éducation et de prévention (clubs, publications spécialisées, site d'information de la Fédération Française d'Etudes et des Sports Sous-Marins (FFESSM)...). Le but étant bien sur de limiter le nombre d'accidents en apnée.

Au niveau de la faisabilité :

- Cette étude mono centrique et de petite taille représente un **faible coût** face au bénéfice attendu.
- Elle a lieu en milieu hospitalier dans les meilleures conditions de **sécurité** possible.
- Le Docteur Plissonneau Duquene (investigateur principal) met des créneaux à disposition afin de réaliser ce protocole, utilisant une machine échographe de l'unité d'exploration cardiovasculaire du service de cardiologie du CH de Saint-Nazaire.
- La **faisabilité a été éprouvée** lors d'un essai de mesures dans les conditions décrites sur la personne de Simon Cariou (interne), et les chiffres obtenus tendent vers l'objectif de la démonstration.
- Le **recrutement** d'une cohorte de 15 sujets semble **simple et rapide** via les clubs de plongée et de chasse sous marine de Saint-Nazaire, tels que GAP PLONGEE, ou encore SNSC.

Merci de préciser ci-après, en quelques lignes, votre analyse du projet et de donner un avis sur l'opportunité de l'étude.

Ce projet conçu avec opiniâtreté par Simon CARIOU permettra de mieux comprendre, s'il aboutit, la physiopathologie de ces accidents sportifs rares mais gravissimes. Il renforcera le contenu des messages de prévention destinés aux pratiquants. Il s'agit d'un thème de recherche original en médecine d'urgence maritime pouvant procurer à notre SAMU une expertise supplémentaire dans le domaine.

Docteur Antoine ANDRÉ
Praticien Hospitalier
SAMU 44 – SMUR de Nantes

Une question très originale, s'inscrivant dans un projet de thèse d'un interne qui souhaite aller au fond des choses. Rares sont les publications dans ce domaine réunissant plusieurs spécialités, dont la médecine vasculaire. Je rejoins tout à fait le Dr ANDRÉ sur un point, Simon CARIOU a montré beaucoup de persévérance et de professionnalisme dans le montage de ce projet. Il a suivi scrupuleusement les procédures imposées par la recherche clinique en générale. La qualité de son protocole en est le résultat le plus parlant. Je soutiens donc vivement son projet.

Dr Pierre PLISSONNEAU DUQUENE
PH médecine vasculaire
Service de Cardiologie
CH St Nazaire

Annexe 7

Avis favorable du CPP de Nice



PRÉSIDENT : PHILIPPE BABE
VICE-PRÉSIDENTE : PATRICK CHICHE
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL : JOCELYN GAL
TRÉSORIER : PIERRE TOULON

ASSISTANTE MÉDICO-ADMINISTRATIVE -
INGÉNIEURE QUALITÉ : MARIE-FRANÇOISE DESCHAMPS

NICE, le 13/06/2017

TITRE DE L'ESSAI	INCIDENCE DE L'EXTENSION CERVICALE VOLONTAIRE DANS LA SURVENUE D'UNE MAJORATION DE L'INDICE DE PULSATILITE DE L'ARTERE CAROTIDE INTERNE DROITE CHEZ L'APNEISTE AMATEUR, REALISANT UNE APNEE DE DEUX MINUTES OU PLUS : ETUDE INTERVENTIONNELLE PROSPECTIVE, MONOCENTRIQUE, OUVERTE		
PROMOTEUR	CHU de Nantes		
INVESTIGATEUR	Docteur Antoine ANDRE		
N° ENREGISTREMENT	2017-A01286-47		
Réf CPP	17.027	REFERENCE PROMOTEUR	RC17_0163
RECEVABILITE DATEE DU	26/04/2017		
PROTOCOLE	VERSION N°	2	Datée du 13/05/2017
RESUME	VERSION N°	2	Datée du 13/05/2017
DOCUMENTS D'INFORMATION	VERSION N°	2	Datée du 13/05/2017
BROCHURE INVESTIGATEUR	VERSION N°	NA	Datée du /
AUTORISATION DE LIEU :	De l'ARS PAYS de LOIRE du 10 février 2017		
Le Comité a examiné les informations relatives à ce protocole référencé localement et nationalement ci-dessus relatif à		UNE RECHERCHE INTERVENTIONNELLES (CAT 2)	
Au titre d'une demande d'avis concernant	☒ Projet initial	Dans le cadre de :	☐ Première soumission
			☒ Nouvelle soumission d'un projet modifié en réponse aux observations du CPP du 02/05/2017 déposée le 17/05/2017

Etaient présents à la réunion :

Titulaires

Philippe BABE, Médecin, Spécialiste en Pédiatrie, 1er collège,
Ronny BENSARD, Médecin, 1er collège,
Cécile CASTA, Médecin Généraliste, 1er collège,
Patrick CHICHE, Juriste, 2ème collège,
Jocelyn GAL, Méthodologiste, 1er collège,
Pierre-Yves GROSSE, Pharmacien, 1er collège,
Bruno MALAFRONT, Psychologue, 2ème collège,
Jean SAIDE, Représentant des Associations et des Usagers du Système de Santé, 2ème collège,
Flavia SPIRITO, Qualifiée en matière d'éthique, 2ème collège,

Suppléants

Ingrid BERNARD, Psychologue, 2ème collège,
Elodie BIANCHI-PILLET, Avocate, 2ème collège,
Carine GHIONDA, Pharmacien, 1er collège,
Audrey GUILLOTIN, Avocate, 2ème collège,
Brigitte LEMAN, Infirmière, 1er collège,
Maggy PINCEMIN, Représentante des Associations et des Usagers du Système de Santé, 2ème collège,
Karim TIFRATENE, Médecin, Méthodologiste, 1er collège,

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES - SUD MEDITERRANEE
C.H.U - HOPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1
TÉLÉPHONE : 04.92.03.44.09 - TÉLÉCOPIE : 04.92.03.44.10 -
E-MAIL : cppsudmediterrane@chu-nice.fr -
SITE INTERNET : <http://cpp-sud-mediterranee.fr>

DO/E/R2/R3/45/V12

Ont participé à la délibération :

Titulaires

Philippe BABE, Médecin, Spécialiste en Pédiatrie, 1er collège,
Ronny BENSARD, Médecin, 1er collège,
Cécile CASTA, Médecin Généraliste, 1er collège,
Patrick CHICHE, Juriste, 2ème collège,
Jocelyn GAL, Méthodologiste, 1er collège,
Pierre-Yves GROSSE, Pharmacien, 1er collège,
Bruno MALAFRONT, Psychologue, 2ème collège,
Jean SAIDE, Représentant des Associations et des Usagers du Système de Santé, 2ème collège,
Flavia SPIRITO, Qualifiée en matière d'éthique, 2ème collège,

Suppléants

Elodie BIANCHI-PILLET, Avocate, 2ème collège,
Brigitte LEMAN, Infirmière, 1er collège,
Maggy PINCEMIN, Représentante des Associations et des Usagers du Système de Santé, 2ème collège,
Karim TIFRATENE, Médecin, Méthodologiste, 1er collège,

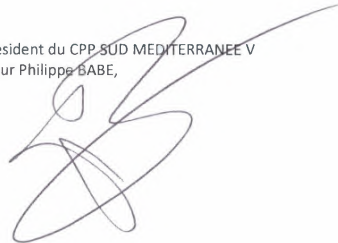
Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE

A la mise en œuvre de cette recherche biomédicale considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du Code de Santé Publique, étaient réunies.

Nous vous demandons, conformément à la réglementation, de nous déclarer la date de début de l'étude le plus rapidement possible. Pour information, la validité de cet avis est de deux ans à compter de sa date d'émission.

Le Président du CPP SUD MEDITERRANEE V
Docteur Philippe BABE,



Annexe 8

Avis favorable de l'ANSM

Fax reçu de : 0155873276

ANSM DMFR

30-06-17 13:11

Pg: 1



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Télécopie / Fax

Direction de la Maîtrise des flux et des

Référentiels

Pôle Instruction et Notification des dossiers

Dossier suivi par : Odile TURPAULT

Tel. +33(0)1 55 87 31 28

Fax : +33 (0)1 55 87 37 99

E-mail : aec@ansm.sante.fr

Réf. Sortant : 2017063000120

Saint-Denis, le

30 JUIN 2017

MARGUERITE Monique

CHU de NANTES

Fax : 02.53.48.28.36

nombre de pages incluant celle-ci : 1

Objet : AUTORISATION D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Madame,

Par courrier électronique daté du 09/05/2017 et reçu le 09/05/2017, vous avez adressé, conformément aux dispositions des articles L.1123-8 et R.1123-37 du code de la santé publique (CSP), une demande d'autorisation d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2017-A01286-47	
Titre	Incidence de l'extension cervicale volontaire dans la survenue d'une majoration de l'indice de pulsativité de l'artère carotide interne droite chez l'apnéiste amateur, réalisant une apnée de deux minutes ou plus : étude interventionnelle prospective, monocentrique, ouverte		
Promoteur	CHU de NANTES	Réf. Promoteur	RC17 0163
CPP	SUD-MEDITERRANEE V	Réf. CPP	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-8 et les dispositions réglementaires prises pour son application.

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente. Toutefois, cette autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans le délai fixé par voie réglementaire.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur de la maîtrise des flux et des référentiels

Wenceslas BUBENICEK

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

1/1

Annexe 9

Autorisation de al Maison de la Recherche à débiter les inclusions

PÔLE DIRECTION GÉNÉRALE ET STRATÉGIE

5, allée de l'Île-Gloriette
44093 Nantes cedex 1

T. 02 40 08 72 42
F. 02 40 08 71 57
direction.generale@chu-nantes.fr

DIRECTEUR GÉNÉRAL
Philippe Sudreau

DIRECTEUR GÉNÉRAL ADJOINT
Hubert Jaspard



Monsieur le Docteur Antoine ANDRE
CHU de de Nantes
SAMU 44 SMUR de Nantes

Copie : Dr Pierre PLISSONNEAU
Mr Simon CARIOU

**AFFAIRES MÉDICALES
ET RECHERCHE**
Anne-Claire de Reboul
DIRECTRICE

T. 02 40 08 72 45
F. 02 40 08 71 58

**GROUPEMENT HOSPITALIER
DE TERRITOIRE - MARTAA**
Guillaume Caro
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL GHT 44
DIRECTEUR DE LA MARTAA
T. 02 40 08 70 01

**DIRECTION DES ACHATS
COORDINATION « ACHATS »
DU GHT 44**
Jean Verger
DIRECTEUR

T. 02 40 84 67 39
F. 02 40 84 68 55

**CENTRE HOSPITALIER DE CLISSON
ADMINISTRATION DU GCS E-SANTÉ
COORDINATION DU SIH DU GHT 44**
Éric Manœuvrier
DIRECTEUR

T. 02 40 84 75 50

Objet : Autorisation à débiter les inclusions

Affaire suivie par
monique.marguerite@chu-nantes.fr

Email : monique.marguerite@chu-nantes.fr
Direction des affaires médicales et de la recherche
Direction de la recherche
Département promotion
Tél. 02 53 48 28 32
Fax 02.53.48.28.36
RC17-0163

Nantes, le 07/07/2017

Monsieur Docteur,

Les démarches administratives auprès de l'assureur, du Comité de Protection des Personnes et de l'autorité compétente ayant été accomplies, le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, en tant que promoteur de l'essai RC 17-0163, n° Clinical Trials NCT03210857.

« Incidence de l'extension cervicale volontaire dans la survenue d'une majoration de l'indice de pulsatilité de l'artère carotide interne droite chez l'apnéiste amateur, réalisant une apnée de deux minutes ou plus : étude interventionnelle prospective, monocentrique, ouverte »

vous autorise à débiter les inclusions pour l'essai sus cité à compter du 10/07/2017.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Docteur, en l'assurance de notre considération la meilleure.

Sandrine GARDES,
Coordinatrice de la gestion de projets

Vu, le Président du jury

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Doyen de la faculté

SERMENT MEDICAL

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

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

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

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

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

NOM : CARIOU

PRENOM : Simon

Titre de thèse : Effects of voluntary neck extension on cerebral blood flow, in breath-hold divers ending an apnoea of two minutes or more

Abstract:

Diving in apnoea, some blackouts have been described when divers realised neck extension. The main objective of this study is to search a potential implication of the neck extension into the decrease of cerebral blood perfusion, by showing a significant difference of this perfusion between pre and post neck-extension, at apnoea breaking on free divers.

Methods: Healthy male free divers, who regularly practice apnoea or spearfishing, were included in this study. They all had to perform an apnoea of two minutes or more, out of water, with cooled wet strips on the face. It was measuring by Doppler ultrasonography the variation in the pulsatility index of the right internal carotid artery (RICPI), by the intra-individual comparison of post neck-extension values versus pre neck-extension values. The main decision criterion was a pulsatility index of the right internal carotid artery increased by a factor of two.

Results: Fifteen trained free divers were included. The minimal apnoea duration observed was 2 minutes 20 seconds. Variations of pulsatility index averages were analysed by a matched Wilcoxon test. Post neck-extension RICPI average was increased by a factor 1,61 ($p < 0,0001$), compared with pre-extension average, and still increases after ventilatory recovery. During an apnoea, a neck extension can produce a decrease of cerebral blood perfusion.

Conclusion: Breath-hold blackout during free dive seems to be plurifactorial, and a gesture as simple as neck extension should be considered as dangerous during apnoea breaking.

Key-words:

Apnoea, neck extension, syncope, diving blackout, right internal carotid artery, Pulsatility index, healthy trained apnoea divers, Doppler ultrasonography