



université de bretagne
occidentale



THÈSE / UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour obtenir le titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE
Mention : Biologie et Santé
Spécialité : Physiologie
École Doctorale SICMA

présentée par

Pierre Lafère

Préparée conjointement aux laboratoires
d'Optimisation des Régulations PHYsiologiques
(ORPHY) et de physiologie environnementale et
occupationnelle (Bruxelles)

Rôle de l'oxygène dans les phénomènes de narcose à l'azote

Thèse soutenue le 12 septembre 2014

devant le jury composé de :

Costantino Balestra

Professeur, Université Libre de Bruxelles / *Co-directeur de thèse*

Peter Germonpré

Past president EUBS / *Rapporteur*

François Guerrero

Professeur, Université de Bretagne Occidentale / *Examineur*

Jacques Mansourati

Professeur, Université de Bretagne Occidentale / *Directeur de thèse*

Daniel Mathieu

Professeur, Université de Lille II / *Rapporteur*

Yves Ozier

Professeur, Université de Bretagne Occidentale / *Président du jury*

« *Dans une prochaine vie, papa, j'aimerais te reprendre comme père.* »

Bernard Werber

Extrait de *Toi mon père – Récits et témoignages*

Remerciements

Ce manuscrit conclut une période très importante de ma vie, aussi, je tiens en ces quelques lignes à exprimer ma reconnaissance envers tous ceux qui de près ou de loin y ont contribué, ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.

J'exprime en premier lieu ma gratitude au Professeur Daniel Mathieu, mon professeur, lui qui m'a fait découvrir et aimer ce champ particulier qu'est la médecine subaquatique. Il me fait aujourd'hui l'honneur de participer au Jury de soutenance.

Pour m'avoir accompagné pour mes premiers pas dans le monde de la recherche, je suis particulièrement reconnaissant à Peter Germonpré et Costantino Balestra qui est aussi mon co-directeur de thèse. Nos relations ont été caractérisées par l'entraide, le partage et la sollicitude. Une relation aussi où une personne d'expérience partage ses connaissances afin d'accroître le savoir-faire et les connaissances d'un nouveau chercheur.

Je vous remercie d'avoir cru en moi lorsque j'étais assailli par le doute... De dire ce que j'avais parfois besoin d'entendre au lieu de ce que je voulais bien entendre, de m'avoir appris une autre façon d'appréhender le monde, pour reprendre un de vos mantras : « *Semper Curiosus Magis* », d'avoir été mes mentors et d'être aujourd'hui mes amis...

Je vous remercie aujourd'hui de savoir que je peux toujours compter sur vous et demander votre aide lorsque c'est nécessaire.

Je remercie les Professeurs Christine Moisan, directrice du laboratoire et Jacques Mansourati, directeur de thèse, pour m'avoir accueilli comme doctorant dans leur laboratoire d'étude des mécanismes physiologiques qui participent à l'optimisation des interactions entre les organismes et leur milieu, et pour leurs soutiens tout au long de ce travail.

Je remercie également tous les membres du Laboratoire ORPHY, chercheurs, enseignants-chercheurs, et les thésards qui par leur bonne humeur, leur disponibilité et leur aide m'ont non seulement permis de mener ce projet à bien mais également de profiter d'une agréable ambiance de travail.

Une pensée spéciale accompagne François Guerrero, qui au-delà de sa compétence

scientifique, m'a accueilli comme un ami et a, par sa convivialité et son aide, facilité et adouci ce saut dans l'inconnu qu'a été pour ma famille et moi-même, le départ définitif de Belgique pour commencer une nouvelle vie, ici à Brest !

Nombreux sont ceux à avoir au fil de ma thèse apportés leurs contributions scientifiques voire leurs secours. Je tiens ainsi à remercier mes collègues du CHU : le Professeur Yves Ozier, Le Docteur Guy Cochard et toute l'équipe d'anesthésie; mes anciens collègues bruxellois du Centre d'Oxygénothérapie Hyperbare : les docteurs David Vanhoutte et Dirk Caers ainsi que l'ensemble des CHT ; les membres du laboratoire de physiologie occupationnelle, de l'environnement et du vieillissement : Walter Hemelryck et Sigrid Theunissen ; ainsi que tous les plongeurs volontaires qui ont généreusement accepté de participer aux études *in vivo* et sans qui cette thèse n'aurait pas été possible...

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans la participation financière du Divers Alert Network Europe (DAN Europe) division recherche, que je tiens dès lors à remercier vivement.

Mes sincères remerciements s'adressent enfin à Mesdames et Messieurs les Membres du Jury qui me font l'honneur de juger ce mémoire.

Enfin, qu'il me soit permis de dédier ce mémoire aux membres de ma famille et à mes amis (surtout toi Vincent) qui m'ont soutenu dans la réalisation de cette thèse. Je tiens à remercier tout particulièrement mes parents, mes enfants pour leur patience et leur écoute.

Ma dernière pensée sera pour mon épouse Eglantine, car même s'il feint de l'ignorer, la force d'un homme vient de la femme qui l'aime, qui pense à lui, qui le suit des yeux même de très loin parfois...

Eglantine merci de ton amour !

Sommaire

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
LISTE DES PUBLICATIONS	9
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN RAPPORT AVEC LA THESE	9
Publications	9
Communications	9
AUTRES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	10
Publications	10
Communications	11
LISTE DES ABREVIATIONS	15
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES FIGURES	16
AVANT-PROPOS	17
<hr/>	
INTRODUCTION	23
<hr/>	
ASPECTS ANALYTIQUES DE LA NARCOSE	26
LE MODELE DESCRIPTIF	27
LE MODELE OPERATIONNEL RALENTI	31
Concepts de base	31
Application à la narcose	33
ASPECTS ELECTRO-PHYSIOLOGIQUES DE LA NARCOSE	38
TRAVAUX INITIAUX	40
Potentiels évoqués et attention	40
EEG, vigilance et performance	43
Un rôle pour l'oxygène ?	47
DU LABORATOIRE AUX ETUDES DE TERRAIN	49
ASPECTS NEUROCHIMIQUES DE LA NARCOSE	52
THEORIE LIPIDIQUE	53
THEORIE PROTEIQUE	55
LE GABA _A ET L'OXYGENE	61
OBJECTIFS DE LA THESE	65
<hr/>	
METHODOLOGIE GENERALE	69
<hr/>	
POPULATIONS ETUDIEES	71
PROFIL DE PLONGEE	73
MATERIELS ET OUTILS METHODOLOGIQUES	77
CRITICAL FLICKER FUSION FREQUENCY (CFFF)	77
THE PSYCHOLOGY EXPERIMENT BUILDING LANGUAGE BATTERY TESTS (PEBL)	81
Test de vigilance psychomotrice (PVT)	82
Epreuve de calcul mental (MathProc)	84
Tâche de trail-making (Ptrail)	86
Test de décision non verbale (Time-Wall)	88
ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE (EVA) DE LA FATIGUE	90
NEAR INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)	92
ANALYSES STATISTIQUES	96

RESULTATS	99
PROTOCOLE OXYGENE NORMOBARE	101
CFFF	101
TESTS PEBL	101
CORRELATION ENTRE CFFF ET PEBL	102
PROTOCOLE PLONGEE SECHE	103
EVALUATION SUBJECTIVE DE LA PERFORMANCE	104
CFFF	105
TESTS PEBL	106
CORRELATION ENTRE CFFF ET PEBL	108
EVA	109
NIRS	110
PROTOCOLE PLONGEE HUMIDE	112
DISCUSSION	117
REPRESENTATIVITE DES ECHANTILLONS	120
VALIDATION METHODOLOGIQUE DU CFFF	122
LES TESTS PSYCHOMETRIQUES COMME REFERENCE	122
QUE MESURE T'ON AVEC LE CFFF ?	123
Effet de l'environnement sur la mesure du CFFF	124
Signification du CFFF	127
UN ROLE POUR L'OXYGENE	130
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	139
REFERENCES	143
RESUME	168
ABSTRACT	168

Liste des publications

Publications et Communications en rapport avec la thèse

Publications

P. LAFÈRE, W. HEMELRYCK, F. GUERRERO, P. GERMONPRE, C. BALESTRA. (2014) NIRS brain functional imaging confirms hyperoxia modulate inert gas narcosis. To be submitted *Brain Res*

P. LAFÈRE, C. BALESTRA, W. HEMELRYCK, G. COCHARD, A. HENCKES, P. GERMONPRÉ. (2014) Does environmental conditions contribute to narcosis onset and symptom severity? To be submitted *Inter J Sports Med*

P. LAFÈRE, W. HEMELRYCK, F. GUERRERO, P. BUZZACOTT, P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA. (2014) Early detection of nitrogen-induced cognitive impairment while diving using the critical flicker fusion frequency. To be submitted *Brain Res*

W. HEMELRYCK, M. ROZLOZNIK, P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA, P. LAFÈRE. (2013) Functional comparison between Critical Flicker Fusion Frequency and simple cognitive tests in subjects breathing air or oxygen in normobaric condition. *Diving Hyperb Med*, 43(2): 114-8.

C. BALESTRA, P. LAFÈRE, P. GERMONPRÉ. (2012) Persistence of critical flicker fusion frequency impairment after a 33 mfw SCUBA dive: evidence of prolonged nitrogen narcosis? *Eur J Appl Physiol*, 112 (12):4063-4068

P. LAFÈRE, C. BALESTRA, W. HEMELRYCK, N. DONDA, A. TAHER, A. SAKR, A. MARRONI, P. GERMONPRÉ. (2010) Evaluation of Critical Flicker Fusion Frequency and perceived fatigue in divers after air and enriched air nitrox diving. *Diving Hyperb Med*, 40(3): 114-8.

Communications

W. HEMELRYCK, M. ROZLOZNIK, P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA, P. LAFÈRE. Effect of normobaric oxygen breathing on human brain cognitive function. *Proc. 1st Tricontinental Scientific Meeting on Diving and Hyperbaric Medicine (also 39th Annual Meeting of EUBS)*, Reunion Island, France, September 23-28, 2013.

C. BALESTRA, L. BLONDEL, P. GERMONPRÉ, P. LAFÈRE. Counteracting the inert gas narcosis: the oxygen effect hypothesis. *Proc. 37th Annual Meeting of EUBS*, Gdansk, Poland, August 24-27, 2011.

P. LAFÈRE, P. GERMONPRE, C. BALESTRA. The effect of inert gas narcosis on critical flicker fusion frequency during a square-profile, 33msw/110fsw, 20 minutes air dive. *Proc. 36th Annual Meeting of EUBS*, Istanbul, Turkey, September 14-18, 2010.

W. HEMELRYCK, N. DONDA, P. LAFÈRE, S. THEUNISSEN, A. TAHER, A. SAKR, P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA. Evaluation of Critical Flicker Fusion Frequency and perceived fatigue in divers after air and nitrox diving. *Proc. 35th Annual Meeting of EUBS*, Aberdeen, Scotland, August 26-28, 2009.

Autres Publications et Communications

Publications

P. GERMONPRÉ, V. PAPADOPOULOU, W. HEMELRYCK, G. OBEID, P. LAFÈRE, R.J. ECKERSLEY, M.X. TANG, C. BALESTRA. (2014) The use of portable 2D echocardiography and 'frame-based' bubble counting as a tool to evaluate diving decompression stress. *Diving and Hyperb Med*; 44(1): 5-13.

P. LAFÈRE, T. SCHUBERT, D. DE BELS, P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA. (2013) Can the Normobaric Oxygen Paradox (NOP) increase reticulocyte count after traumatic hip surgery ? *J Clin Anesth*, 25(2) : 129-34.

D. DE BELS, S. THEUNISSEN, J. DEVRIENDT, P. GERMONPRÉ, P. LAFÈRE, P. VALSAMIS, T. SNOECK, P. MEEUS, C. BALESTRA. (2012) The 'normobaric oxygen paradox': does it increase haemoglobin? *Diving and Hyperb Med*; 42(2):67-71

C. BALESTRA, M. LEVENEZ, P. LAFÈRE, B. DACHY, M. EZQUER, P. GERMONPRE. (2011) Respiratory rate can be modulated by long-loop muscular reflexes, a possible factor in involuntary cessation of apnea. *Diving Hyperb Med*, 41(1):3-8.

S. THEUNISSEN, D. DE BELS, J. DEVRIENDT, P. GERMONPRÉ, P. LAFÈRE, J. VALSAMIS, T. SNOECK, P. MEEUS, C. BALESTRA. (2011) The normobaric oxygen paradox: does it increase haemoglobin? *Crit Care*, 15(Suppl 1): 422

J.E. BLATTEAU, E. GEMPP, O. SIMON, M. COULANGE, B. DELAFOSSE, V. SOUDAY, G. COCHARD, J. ARVIEUX, A. HENCKES, P. LAFÈRE, P. GERMONPRÉ, J.M. LAPOUSSIÈRE, M. HUGON, P. CONSTANTIN, A. BARTHÉLÉMY. (2011) Prognostic factors of spinal cord decompression sickness in recreational diving: retrospective and multicentric analysis of 279 cases. *Neurocrit Care*, August; 15(1): 120-7.

P. LAFÈRE, D. VANHOUTTE, P. GERMONPRÉ. (2010) Hyperbaric oxygen therapy for acute noise-induced hearing loss: evolution of different treatment regimens. *Diving Hyperb Med*, 40(2): 63-7.

C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ, P. LAFÈRE, Y. CICCARELLA, P. VAN DER LINDEN. (2010) The Normobaric Oxygen paradox: a simple way to induce endogenous erythropoietin production and concomitantly raise hemoglobin levels in anemic patients. *Transfusion Alternative in Transfusion medicine*, 11 (1): 39-42

P. GERMONPRÉ, J.M. PONTIER, E. GEMPP, J.E. BLATTEAU, S. DENEWETH, P. LAFÈRE, A. MARRONI & C. BALESTRA. (2009) Pre-dive Vibration Effect on Bubble Formation After a 30-m Dive Requiring a Decompression Stop. *Aviat Space Environ Med*, 80:1044-1048.

P. LAFÈRE, P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA. (2009) Pulmonary Barotrauma in Divers during Emergency Free Ascent Training: Review of 124 cases. *Aviat Space Environ Med*, 80:371-375.

C. BALESTRA, K. DE LABURTHE, P. VANDERLINDEN, J. VALSAMIS, Y. CICCARELLA, P. LAFÈRE, A. MARRONI, P. GERMONPRE. (2007) The "Normobaric Oxygen Paradox"- an Interesting Mechanism for ICU Patients. *European Journal of Underwater and Hyperbaric Medicine*, vol. 8, pp. 25-26.

C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ, F. VIRGILI, T. SNOECK, S. THEUNISSEN, G. SZCZENY, P. LAFÈRE, C. MARABOTTI, G. CATAPANO, D. FRANCHI, D. CIALONI, R. BEDINI, A. MARRONI. (2006) Post immersion Mediated Dilation Impairment: Comparison between Scuba & Apnea Diver. *European Journal of Underwater and Hyperbaric Medicine*, vol. 7, pp. 51-52.

G. SZCZENY, C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ, T. SNOECK, P. LAFÈRE, S. THEUNISSEN, A. MARRONI. (2006) Computer Assisted Evaluation of Flow Mediated Dilation. *European Journal of Underwater and Hyperbaric Medicine*, vol. 7, pp. 50-51.

Communications

W. HEMELRYCK, P. GERMONPRÉ, P. LAFÈRE, C. BALESTRA, S. THEUNISSEN, F. TILLMANS. Venous gas emboli after compressed-air diving: identification of predictive biophysical factors. *Proc. 38th Annual Meeting of EUBS*, Belgrade, Serbia, September 12-15, 2012.

P. LAFÈRE. Perioperative Hearing Impairment. Sudden sensori-neural hearing loss & acute acoustic trauma. *Proc. TIPAC*, Tenerife, Spain, November 7-10, 2011

P. LAFÈRE, C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ. The normobaric oxygen paradox: A new tool for the anesthesiologist. *Proc. TIPAC*, Tenerife, Spain, November 7-10, 2011

S. THEUNISSEN, D. DE BELS, J. DEVRIENDT, P. GERMONPRÉ, P. LAFÈRE, J. VALSAMIS, T. SNOECK, P. MEEUS, C. BALESTRA. The normobaric oxygen paradox: does it increase hemoglobin. *Proc. 37th Annual Meeting of EUBS*, Gdansk, Poland, August 24-27, 2011.

D. CAERS, P. LAFÈRE, D. VANHOUTTE, P. GERMONPRÉ. Retrospective analysis of 101 sudden deafness cases treated with hyperbaric oxygen in 2010. *Proc. 37th Annual Meeting of EUBS*, Gdansk, Poland, August 24-27, 2011.

C. BALESTRA, P.GERMONPRÉ, K ; LAMBRECHTS, B. CHARBEL, P. MUSIMU, D. CIALONI, N. SPONSIELLO, P. LAFÈRE, A. MARRONI. Increased lung “comets” in breath hold divers. *Proc. 36th Annual Meeting of EUBS*, Istanbul, Turkey, September 14-18, 2010.

P.GERMONPRÉ, C. BALESTRA, P. LAFÈRE, D. CAERS, G. OBEID, A. MARRONI. Pre-dive vibration reduces post-dive venous gas emboli: A controlled randomized study. *Proc. 36th Annual Meeting of EUBS*, Istanbul, Turkey, September 14-18, 2010.

P.GERMONPRÉ, C. BALESTRA, J. MERLE, P. LAFÈRE, G. OBEID, A. MARRONI. Echographic bubble count: an objective measure of venous gas emboli in diving research. *Proc. 36th Annual Meeting of EUBS*, Istanbul, Turkey, September 14-18, 2010.

J.E. BLATTEAU, E. GEMPP, O. SIMON, M. COULANGE, B. DELAFOSSE, V. SOUDAY, G. COCHARD, J. ARVIEUX, P. LAFÈRE, P.GERMONPRE, P. CONSTANTIN, A. BARTHELEMY. Risk factors and clinical outcome in 279 recreational divers with spinal cord decompression sickness. *Proc. 36th Annual Meeting of EUBS*, Istanbul, Turkey, September 14-18, 2010.

P. LAFÈRE, T. SCHUBERT, E. MUNTING, C. BALESTRA. The Normobaric Oxygen Paradox (NOP) : a safe alternative to post-operative transfusions after hip surgery? *Abstracts of the 11th Annual NATA Symposium*, Barcelona, Spain, April 8-9, 2010.

P. LAFÈRE, T. SCHUBERT, E. MUNTING, P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA. The normobaric oxygen paradox (NOP): a safe alternative to post-operative transfusions after hip surgery? *Proc. 35th Annual Meeting of EUBS*, Aberdeen, Scotland, August 26-28, 2009.

C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ, Y. CICCARELLA, P. LAFÈRE, P. VAN DER LINDEN. The Normobaric Oxygen paradox: a cheap and safe mean to increase Hemoglobin. *Abstracts of the 10th Annual NATA Symposium*, Linz, Austria, April 16-17, 2009

T. SCHUBERT, P. LAFÈRE, C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ. Hemoglobin Increase in Healthy Humans after Oxygen Breathing Is Equal to Hypoxic Exposure. The “Normobaric Paradox” Can Thus Not Be Accounted as Doping. *Proc 1st Belgian Olympic Congress for Sports Medicine and Sports Science*, Eds H. Nielens, Brussels, Belgium, November 29, 2008.

P. LAFÈRE, P. GERMONPRE, M-D. DEVOS, D. VANHOUTTE, S. CLEMENT DE CLETY. Hyperbaric Oxygen and Compartment Syndrome by Munchausen by Proxy Syndrome: A case report. *Proc. 34th Annual Meeting of EUBS*, Graz, Austria, September 5-8, 2008.

P. GERMONPRÉ, C. BALESTRA, P. LAFÈRE, A. MARRONI. Hemoglobin Increase in Healthy Humans after Oxygen Breathing Confirms the “Normobaric Paradox”. *Proc. 34th Annual Meeting of EUBS*, Graz, Austria, September 5-8, 2008.

C. BALESTRA, K. DE LABURTHE, P. VANDERLINDEN, J. VALSAMIS, Y. CICCARELLA, P. LAFÈRE, A. MARRONI, P. GERMONPRE. The “Normobaric Oxygen Paradox”- an Interesting Mechanism for ICU Patients. *Proc. 33rd Annual Meeting of EUBS*, Eds. W. Welslau, A. Taher. Sharm el Sheikh, Egypt, Sept 8-15, 2007

P. LAFÈRE, TH. MOONS, D. VANHOUTTE, P. GERMONPRÉ. Efficiency of Hyperbaric Oxygen Therapy in Acute Acoustic Trauma from Firearms. A Prospective Study of one Year of

Treatment in the Military Hospital "Queen Astrid". *Proc. 33rd Annual Meeting of EUBS*, Eds. W. Welslau, A. Taher. Sharm el Sheikh, Egypt, Sept 8-15, 2007

P. LAFERE, P. GERMONPRE, C. BALESTRA. Emergency Free Ascent (EFA) as a Cause of Pulmonary Barotrauma (PBT). A Retrospective Study of 10 Years of Treatment of Dive Training (In-water Skills) Related Injuries. *Proc. 33rd Annual Meeting of EUBS*, Eds. W. Welslau, A. Taher. Sharm el Sheikh, Egypt, Sept 8-15, 2007

G. SZCZENY, C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ, T. SNOECK, P. LAFÈRE, S. THEUNISSEN, A. MARRONI. Computer Assisted Evaluation of Flow Mediated Dilation. *Proc. 32nd Annual Meeting of EUBS*, Eds E. Thorsen, A. Hope. Bergen, Norway, Aug 23-26, 2006.

C. BALESTRA, P. GERMONPRÉ, F. VIRGILI, T. SNOECK, S. THEUNISSEN, G. SZCZENY, P. LAFÈRE, C. MARABOTTI, G. CATAPANO, D. FRANCHI, D. CIALONI, R. BEDINI, A. MARRONI. Post immersion Mediated Dilation Impairment: Comparison between Scuba & Apnea Diver. *Proc. 32nd Annual Meeting of EUBS*, Eds E. Thorsen, A. Hope. Bergen, Norway, Aug 23-26, 2006.

Liste des abréviations

ADD : Accident De Décompression
AFIT : Agence Français d'Ingénierie Touristique
ANMP : Association Nationale des Moniteurs de Plongée
ATA : Atmosphère Absolue
CFFF : Critical Flicker Fusion Frequency (Fréquence critique de fusion du scintillement)
Cl⁻ : Ion Chlore
CMPN: Commission Médicale et de Prévention Nationale
CTN: Commission Technique Nationale
EANx : Enriched Air Nitrox en français Nitrox
ECG : Electrocardiogramme
EEG : Electroencéphalogramme
EMG : Electromyographie
FFESSM : Fédération Française d'Etudes Sports Sous-Marins
FSGT : Fédération Sportive et Gymnique du Travail
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
GABA_A : Récepteur GABA de type A
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
KSS : Karolinska Sleepiness Scale
MathProc : Mathematical Processing (épreuve de calcul mental)
MCT : Mémoire à Court-Terme
MFA : Méthode du Facteur Additif
MLT : Mémoire à Long-Terme
mV : millivolt
NH₃ : Ion ammonium
NIRS : Near InfraRed Spectroscopy (Spectroscopie proche de l'infra-rouge)
N₂O : Protoxyde d'azote
PADI : Professional Association of Diving Instructors
PCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone
PO₂ : Pression partielle en oxygène
PEBL : Psychology Experiment Building Language
PEV: Potentiel évoqués
Ptrail: Epreuve de Trail-making
PVT: Test de Vigilance Psychomotrice
ROS: Radicaux libres de l'oxygène
SNC : Système Nerveux Central
SNc: Substance Noire *pars compacta*
SNHP: Syndrome Nerveux des Hautes Pression
SNr: Substance Noire *pars reticulata*
SSS : Stanford Sleepiness Scale
VIGALL : Vigilance Algorithm Leipzig

Liste des tableaux

TABEAU 1. UNITE DE PRESSION	20
TABEAU 2. LOI DE DALTON.....	20
TABEAU 3. EFFETS DE L'AIR COMPRIME SOUS PRESSION CROISSANTE (D'APRES C. EDMONDS [254])	27
TABEAU 4. ECHELLE D'EVALUATION DU SOMMEIL DE RECHTSCHAFFEN ET KALES [319]	44
TABEAU 5. COMPARAISONS DES BANDES DE FREQUENCES EEG [84]	45
TABEAU 6. DONNEES DEMOGRAPHIQUES DU GROUPE ETUDIANT ET DU GROUPE EXPERIMENTAL (MOYENNE ± DS).....	72
TABEAU 7. DONNEES DEMOGRAPHIQUES DU GROUPE PRELIMINAIRE (MOYENNE ± DS)	72

Liste des figures

FIGURE 1. EVOLUTION DES LICENCES, CERTIFICATIONS TOTALES ET NIVEAU III OU SUPERIEURES.....	21
FIGURE 2. EVOLUTION DU NOMBRE TOTAL D'ACCIDENTS.....	21
FIGURE 3. EFFET NARCOTIQUE DE L'AIR SOUS PRESSION SUR LA PERFORMANCE (D'APRES EGSTROM & WELTMAN [139])	26
FIGURE 4. DIFFERENCE ENTRE LES EFFETS DE L'ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE ET DE L'APPRENTISSAGE NON-SPECIFIQUE.	30
FIGURE 5. VERSION SIMPLIFIEE DES ETAPES IMPLIQUEES DANS LE SYSTEME DE TRAITEMENT DE L'INFORMATION.....	32
FIGURE 6. RELATION VITESSE – PRECISION (D'APRES FLOWER <i>ET COLL</i> [151]).....	33
FIGURE 7. METHODE DU FACTEUR ADDICTIF (MFA).....	34
FIGURE 8. COMPARAISON DE LA DIMINUTION DU COMPLEXE N ₁ P ₂ (D'APRES SCHREINER [347])	42
FIGURE 9. RELATION ENTRE VIGILANCE ET PERFORMANCES COGNITIVES	46
FIGURE 10. ENREGISTREMENTS INTRACELLULAIRES LORS D'EXPOSITIONS REPETEES A L'OXYGENE HYPERBARE.....	49
FIGURE 11. THEORIE LIPIDIQUE ET HYPOTHESE DU "VOLUME CRITIQUE"	54
FIGURE 12. OSCILLATIONS THALAMIQUES ET CIRCUITS NEURONAUX (D'APRES FRANKS [161])	55
FIGURE 13. STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LE MAINTIEN OU L'INHIBITION DE LA VIGILANCE	56
FIGURE 14. PRINCIPALES PROJECTIONS STRIATALES DE L'EVEIL ET DE LA VIGILANCE (D'APRES VALLEE [390])	57
FIGURE 15. MECANISMES D'ACTION SPECIFIQUES DE LA PRESSION ET DE L'AZOTE (D'APRES ROSTAIN [332]).....	60
FIGURE 16. PROFIL DE PLONGEE STANDARDISE	73
FIGURE 17. LIMITES DE NON-DECOMPRESSION SELON L'US NAVY. (1 FEET = 0,33 M)	74
FIGURE 18. DISPOSITIF DE CONTROLE DE LA PLONGEE DEPUIS LA SURFACE.	76
FIGURE 19. DISPOSITIF DE MESURE SOUS-MARIN DU CFFF CONSTRUIT PAR HBT.....	77
FIGURE 20. REPRODUCTIBILITE DE LA MESURE DE LA CFFF.....	78
FIGURE 21. CAPTURE D'ECRAN DU TEST DE CALCUL MENTAL (MATHPROC)	84
FIGURE 22. CAPTURE D'ECRAN DU TRAIL-MAKING DE TYPE A (PTRAIL).....	86
FIGURE 23. CAPTURE D'ECRAN DU TEST DE DECISION NON-VERBAL (TIME WALL).....	88
FIGURE 24. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA LUMIERE PROCHE DE L'INFRAROUGE DANS LE CERVEAU.....	93
FIGURE 25. RESULTATS DU PEBL EN OXYGENE NORMOBARE ET A L'AIR.....	101
FIGURE 26. CALCUL DE CORRELATION ET REGRESSION LINEAIRE EN OXYGENE NORMOBARE.	103
FIGURE 27. CAPACITE SUBJECTIVE D'IDENTIFICATION DU GAZ RESPIRE.	104
FIGURE 28. VARIATION DU CFFF EN PRESSION(0.4MPA).....	105
FIGURE 29. VARIATION DU TEMPS D'EXECUTION (A) MATHPROC, (B) PTRAIL EN PRESSION (0,4MPA).	106
FIGURE 30. IMPRECISION ET REPONSES TARDIVES DU TIME-WALL EN PRESSION (0,4MPA).	108
FIGURE 31. CALCUL DE CORRELATION ET REGRESSION LINEAIRE EN PRESSION (0,4MPA)	109
FIGURE 32. VARIATION DE L'EVA EN PRESSION (0,4MPA).....	109
FIGURE 33. COURBE NIRS LISSEE APRES ELIMINATION DES ARTEFACTS (EXEMPLE).	110
FIGURE 34. VARIATION DE HBO ₂ ET HHb EN PRESSION (0,4MPA).....	111
FIGURE 35. VARIATIONS DU CFFF LORS D'UNE PLONGEE (30M/20 MIN).....	113
FIGURE 36. VARIATION DE LA CFFF APRES 15 MIN D'OXYGENE AVEC ET SANS PLONGEE.....	114
FIGURE 37. VARIATION DU CFFF APRES PLONGEE (20-22M/45 MIN).....	115
FIGURE 38. VARIATION DE L'EVA APRES PLONGEE (20-22M/45 MIN).....	115
FIGURE 39. MODELISATION DES PRESSIONS LORS D'UNE PLONGEE A 30 METRES A L'AIR ET A L'EANx.	133
FIGURE 40. ROLE DE L'OXYGENE, UNE HYPOTHESE!	138

AVANT-PROPOS

Bien que l'histoire mentionne la plongée sous sa forme la plus simple, l'apnée, dès le IV^{ème} siècle avant J.C., il faut attendre le XVI^{ème} siècle pour qu'apparaisse la plongée à l'air grâce aux systèmes tributaires de la surface (cloche de plongée, scaphandre pieds lourds, tube à air comprimés) [336].

Le développement de cette nouvelle technique s'accompagne de l'apparition de nouveaux syndromes. Ainsi, dès 1822, un physicien français, décrivant une descente prolongée dans une cloche de plongée, s'étonne de son état d'excitation comme s'il avait consommé de l'alcool [95]. Cependant, même si la comparaison avec les effets de l'alcool est très suggestive, il est peu probable que Louis-Théodore Colladon ait souffert de narcose, la cloche de plongée n'ayant pas dépassé la profondeur de 20 mètres.

Un autre français, Théodore Junod note en 1835 que lors d'une exposition à la pression, les fonctions cérébrales sont activées, l'imagination est fertile, les pensées possèdent un charme particulier et, chez certaines personnes, des symptômes d'intoxication sont présents [222].

Il faut attendre 1859 pour qu'un plongeur professionnel américain, J.B. Green, donne une description précise de ses signes et symptômes lors de plongées à 45 mètres et au-delà [181]. La description faite par Green met bien en évidence un sentiment d'excitation suivi par un engourdissement, des hallucinations et une altération des capacités de jugement.

Paul Bert, bien connu pour ses travaux sur la toxicité de l'oxygène et l'accident de décompression, a, lui aussi, évoqué brièvement le potentiel narcotique de l'air respiré en pression [67]. G.C.C. Damant [108], co-inventeur avec A.E. Boycott et J.S. Haldane de la décompression moderne [75], fait de même.

Ce n'est qu'en 1935 que Behnke *et coll* [48] rapportent ces signes et symptômes à l'action de l'azote. La narcose à l'azote était née. Le commandant Cousteau en a depuis donné une description emphatique restée célèbre : l'ivresse des profondeurs [100].

Mais quelle est la cause de tels symptômes ? Cette altération des fonctions supérieures très étudiée à l'aube de la plongée industrielle moderne, aux mécanismes physiologiques complexes, reste mal comprise. Néanmoins, la cause initiale semble simple et est à chercher du côté de la physique.

En effet, à mesure que l'on descend dans l'eau, la pression (Tableau 1) augmente

progressivement d'un kilogramme par centimètre carré de surface tous les dix mètres d'eau, soit 1 bar ou 0,1 MPa [404].

A cette pression hydrostatique due au poids de la colonne (ou à la profondeur) d'eau, s'ajoute la valeur de la pression atmosphérique, soit un bar. Ainsi, à 10 mètres, le plongeur subit donc une pression absolue de 2 bars et à 60 mètres, profondeur maximale autorisée aujourd'hui par le code du sport [215] lors des plongées en scaphandre autonome, une pression de 7 bars.

Par conséquent, en profondeur, on respire l'air ou les mélanges gazeux utilisés dans les bouteilles à une pression élevée. Et, conformément à loi de Dalton (Tableau 2), lorsque la pression totale augmente, les pressions partielles des gaz constituant le mélange gazeux augmentent dans les mêmes proportions.

1 Pa	Pascal (SI)	1	N/m ²
1 kPa	Kilo-Pascal	1000	N/m ²
1 MPa	Méga-Pascal	1,000,000	N/m ²
		100,000	Pa
		100	kPa
1 bar	bar	0,1	MPa
		750,06	mm Hg
		14,5	psi
		101300	Pa
1 atm	Atmosphère	1,013	bar
1 ata	Atmosphère absolue	760	mm Hg
		14,696	psi
1 mm Hg	millimètre mercure	133,32	Pa
1 psi	pounds per square inch		
1 psig	psi gauge pressure	0,069	bar

Tableau 1. Unité de pression

$$P = \sum_i P_i$$

Tableau 2. Loi de Dalton

Ainsi, compte tenu de la composition de l'air (Oxygène 21%, Azote 79%), à 10 mètres (2 bars) la pression partielle d'azote est égale 1,58 bar et celle de l'oxygène de 0,42 bar. Or, selon la loi de Henry, la quantité de gaz dissous dans les tissus, et par conséquent les effets « physiologiques » de ce gaz augmente avec sa pression partielle.

Cependant, l'utilisation de l'hélium à partir des années 70 supprime la narcose comme sujet de préoccupation jusqu'à l'introduction de l'hydrogène à très grande profondeur. Les phénomènes observés à l'occasion de la plongée HYDRA VI [172] donnent en effet, un regain d'intérêt à l'étude de la narcose.

Aujourd'hui, le développement de la plongée loisir en général et de la plongée technique en particulier redonne une actualité certaine aux études fondamentales permettant d'explicitier les mécanismes de la narcose aux gaz inertes.

En effet, en France, si l'on se réfère aux statistiques disponibles sur le site internet de la fédération délégataire : la Fédération Française d'Etude et des Sports Sous-Marins (www.ffessm.fr), malgré un nombre stable de licences délivrées aux alentours de 150000 chaque année, le nombre de brevets délivrés a augmenté de plus de 170 % en 15 ans, en particulier les brevets permettant la plongée au-delà de 30 mètres susceptible d'exposer le plongeur à la narcose (Figure 1).

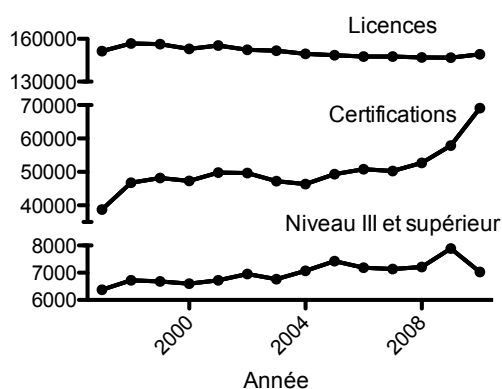


Figure 1. Evolution des licences, certifications totales et niveau III ou supérieures. Ces dernières permettent l'accès aux profondeurs de 30 mètres et plus (d'après le rapport moral du président de la CTN)

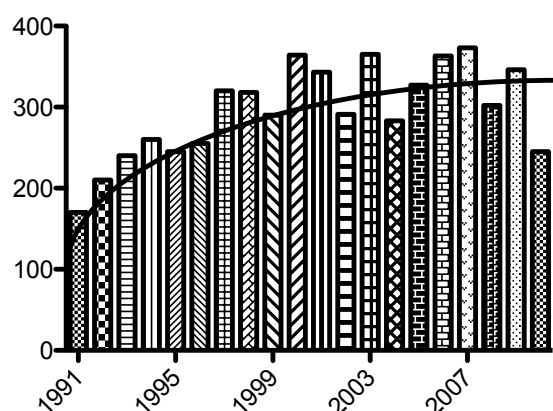


Figure 2. Evolution du nombre total d'accidents. (D'après les rapports d'enquêtes sur les accidents réalisés par la commission médicale et de prévention nationale de la FFESSM)

Les nouvelles dispositions du code du sport de juin 2010 [215] prévoient, en fonction des aptitudes (compétences, brevets, expérience acquise), différents espaces d'évolution (anciennement espace proche, médian, lointain et au-delà).

Sur base de leurs prérogatives, on compte environ 50000 licenciés, qui peuvent descendre au-delà de 40 mètres, zone réservée aux plongeurs expérimentés et entraînés.

Cependant, ces plongées doivent avoir un objectif de découverte précis et non la simple recherche de la profondeur. En effet, chaque plongeur doit savoir que plus il descend, plus il s'expose à des risques de plus en plus importants, comme en témoigne l'évolution parallèle du nombre d'accident depuis 1991 (Figure 2) et de la profondeur moyenne des accidents qui passe de $33,5 \pm 13,9$ mètres en 1991 à $38,4 \pm 10,7$ mètres en 2010 ($p < 0.05$) [241].

Confronté comme médecin hyperbare à cette évolution, il m'a donc paru intéressant d'établir le bilan des connaissances actuelles et d'étendre ces dernières à l'humain, non plus dans le cadre du laboratoire mais en situation de plongée réelle.

De plus, que l'on ait affaire à l'azote, à l'hydrogène, au néon, au krypton ou au protoxyde d'azote (N₂O), gaz anesthésique utilisé à titre expérimental pour étudier ses effets à la pression atmosphérique [70, 164, 210, 321, 391], il s'agit en fait d'une même entité, avec des manifestations et des mécanismes identiques.

Un anesthésiste ne pouvait donc faire l'impasse sur l'étude des mécanismes impliqués dans les phénomènes anesthésiques ainsi que les phénomènes secondaires de la narcose qu'ils soient neurotoxiques ou neuroprotecteurs.

INTRODUCTION

La narcose à l'azote fait partie de ces événements que les plongeurs aiment à tourner en dérision... Il n'y a pourtant pas matière à rire ! En effet, afin de pouvoir fonctionner efficacement en immersion, un plongeur doit maîtriser une variété de compétences différentes, telles que la dextérité manuelle, la mémoire à court et long terme, la coordination,... Ces compétences sont indispensables afin de garantir la sécurité du plongeur engagé dans une pratique militaire, commerciale ou de loisirs [32] !

Un plongeur récréatif a beaucoup plus de probabilité d'expérimenter un événement narcotique qu'un accident de décompression ! Selon un sondage réalisé en 2004 par le psychiatre David F. Colvard (www.divepsych.com) [97], 20 % des hommes (n = 1523) et 18 % des femmes (n = 461) admettent souffrir de signes ou symptômes de narcose à l'azote (vertiges, euphorie, exaltation, rire, mauvaise coordination, ralentissement de la pensée, mauvais jugement ou attitude imprudente).

Cependant, malgré l'enjeu porté par cette question, la communauté scientifique appréhende moins bien les mécanismes sous-jacents de la narcose que ceux de l'ADD. En effet, nous ne disposons que de relativement peu d'études expérimentales contrôlées permettant de corrélérer la profondeur d'opération et la dégradation de la performance du plongeur (Figure 3). Néanmoins, malgré les difficultés techniques qui accompagnent ce genre de recherche, plusieurs études concernant la performance en immersion ont été menées, mais une grande partie de cette information est contenue dans des rapports techniques et n'est pas toujours facilement accessible [143].

Par ailleurs, malgré ces résultats, il n'est pas encore possible de distinguer clairement la contribution relative des différents facteurs [69] qui affectent les performances du plongeur comme la narcose de gaz inerte, la pression ambiante, l'immersion, l'anxiété situationnelle [190].

L'objectif du présent chapitre sera donc de donner un aperçu des connaissances actuelles en s'attachant principalement à la description des phénomènes psychophysologiques chez l'homme, ainsi que des bases d'anatomie fonctionnelle permettant la compréhension des différentes théories de la narcose et du rôle possible de l'oxygène.

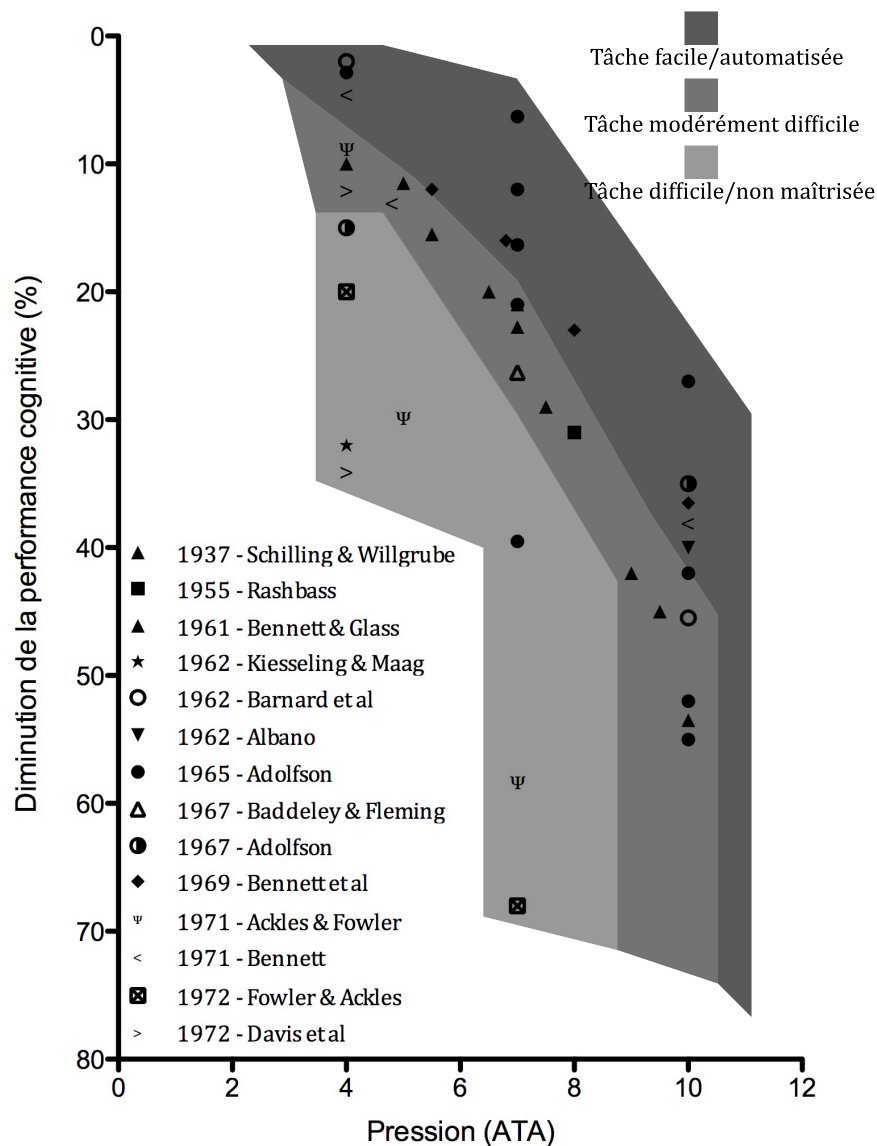


Figure 3. Effet narcotique de l'air sous pression sur la performance (d'après Egstrom & Weltman [143])

Aspects analytiques de la narcose

De par sa nature, l'étude de la narcose a toujours été interdisciplinaire et les concepts physiologiques ont influencé les analyses du comportement. L'étude de la narcose s'est donc penchée sur l'étude de comportements complexes chez l'homme [52] ou l'animal [45, 83], sur l'élaboration d'indices terminaux du comportement, telle que la perte du réflexe de redressement [78], sur des indices électro-physiologiques [224, 225, 306, 307] et sur un grand nombre d'études *in vitro* où le changement est mesuré au niveau cellulaire et biochimique [6, 33, 38, 114, 116, 124, 245-250, 395-398]

Le modèle descriptif

Les racines de cette approche sont en relation directe avec une vision médico-psychologique qui décrit la narcose en termes de signes et symptômes (Tableau 3) [259] et ont influencé la recherche pendant de nombreuses années [52, 142, 143, 160, 202, 336].

Cette description classique de la narcose associant des troubles de l'humeur, principalement l'euphorie, une dégradation des fonctions cérébrales supérieures et de la coordination neuromusculaire forme la base de ce modèle [48].

Profondeur (Mètres)	Effets
10 - 29	Euphorie légère Diminution des capacités d'exécution des tâches non-entraînées
30	Altération plus marquée des capacités de raisonnement et de la mémoire immédiate que de la coordination motrice et des réactions de choix. Réactions retardées aux stimuli visuels et auditifs
31 - 49	Hilarité, logorrhée Idées fixes, rétrécissement des perceptions Confiance excessive en soi Détérioration des tests arithmétiques Altération de la mémoire
50	Somnolence Hallucinations Altération des facultés de jugement
51 - 69	Lipothymie (terreur, hilarité proche de l'hystérie,...) Vertige occasionnel
70	Détérioration marquée des capacités intellectuelles et dans une moindre mesure de la dextérité manuelle
71 - 89	Réactions très retardées aux stimuli Altération de la concentration, confusion mentale
90	Stupéfaction Perte de mémoire Euphorie incontrôlable, hyperexcitabilité Perte quasi totale des capacités intellectuelles et de perception
>90	Hallucinations Perte de connaissance

Tableau 3. Effets de l'air comprimé sous pression croissante (d'après C. Edmonds [259])

La version moderne de cette approche décrit la narcose par rapport à ses effets différentiels sur trois composantes différentes du comportement :

- les fonctions cognitives définies en termes de compréhension verbale, de raisonnement conceptuel, d'association libre continue ou de calcul mental,

- le temps de réaction calculé sur des exercices de triage de carte ou de substitution de nombres,
- et la dextérité manuelle [155].

Les deux premières catégories rendent compte des fonctions cérébrales supérieures.

L'ensemble des données fournies par l'approche descriptive confirme une altération des performances parallèle à l'accroissement de profondeur. En moyenne, les tests cognitifs sont plus sensibles que les tests de dextérité. Par contre cette approche ne fournit pas d'explication satisfaisante des mécanismes sous-jacents de la narcose.

La justification de ce modèle est basée sur les résultats d'un certain nombre d'études portant sur la narcose à l'azote et employant ces tests afin de prédire de manière relativement précise les diminutions attendues sur ces derniers pour un groupe donné de sujets. Toutefois, un examen plus approfondi de ces données révèle que les variations entre individus et/ou entre différentes études sont suffisamment élevées pour que la restitution des prédictions par rapport à un sujet donné soit très insatisfaisante.

Par exemple, les données présentées par Shilling *et coll* [364] en respiration d'air révèlent que la diminution des tests cognitifs à 4 ATA varie de 4 à 34 %, et qu'il en va de même pour l'étude du temps de réaction qui évolue dans une fourchette comprise entre 4 et 22 %. Par ailleurs, l'utilisation à 10 ATA de différentes versions de tests de calcul mental s'accompagne d'une variation de 15 à 33 %. Une partie de cette variation peut être attribuée aux différences de procédures entre les expériences, mais ce n'est probablement pas l'explication complète.

En outre, bon nombre de ces tests ont été critiqués parce que les effets de la motivation, de l'expérience et de l'apprentissage sont difficiles à contrôler [259]. Un test de tri de cartes sur des tunneliers a montré une augmentation du taux d'erreur et une diminution de la vitesse d'exécution à 2-3 ATA avec de l'air, en particulier chez les individus avec un petit nombre d'expositions à la pression. C'est-à-dire ceux qui avaient « peu plongé », indifféremment des conditions de mesures. Cependant, lors de tests répétés, soit une plongée test de trente minutes par jour pendant 12 jours consécutifs, cette différence

disparaît et sans que l'on puisse noter de perte de performance sur le test même pour des profondeurs supérieures à 3 ATA [333].

Cette approche comportementale a par contre permis de semer le doute sur certains concepts traditionnels de la narcose [259]. Il est en effet généralement admis par la communauté des plongeurs que la répétition des plongées permet une adaptation aux signes et symptômes de la narcose [153]. Certaines études réalisées chez l'homme pour objectiver d'éventuels processus d'habituation vont dans ce sens et rapportent soit une adaptation aux symptômes subjectifs de la narcose lors d'une exposition en saturation à l'air de 6 jours à 6 ATA [287], soit une amélioration de la performance.

Malheureusement les résultats sont contradictoires [336] car des études procédant du même *modus operandi* produisent des résultats opposés. En effet Moeller *et coll* utilisent le test de suivi et de recherche visuelle pour démontrer à la fois la présence [276] ou l'absence [277] d'adaptation. Dans ses études réalisées en chambre hyperbare, ils exposent des volontaires soit à quatre immersions de quarante-cinq minutes à 6,7 ATA espacées par un intervalle de 3 jours, soit à une immersion quotidienne de quarante-cinq minutes à 6,6 ATA, cinq jours consécutifs. Chaque test en profondeur est comparé avec une mesure de contrôle réalisée au palier de la plongée (1,3 ATA). Les performances à 1,3 ATA ne sont pas altérées par rapport à celle à 1 ATA. Dans un premier temps, ils constatent que la performance en profondeur est moins altérée lors de la seconde exposition comparativement à la première [276]. Dans un deuxième temps, ils constatent une amélioration des performances au cours du temps et des expositions hyperbares. Cependant, l'amélioration de toutes les tâches est comparable pour les tests réalisés en profondeur et les contrôles [277, 333]. Il y a donc actuellement impossibilité de confirmer ces effets d'habituation [61, 175].

Une explication possible pour ces résultats discordants est fournie par Hamilton *et coll*. Dans leurs études, en plus de mesurer la composante comportementale de la narcose évaluée par le temps de réaction sur des tests psychométriques, ces derniers ajoutent la mesure de l'élément subjectif avec une estimation personnelle globale par le sujet testé. Cette expérimentation est réalisée en plongée d'une part lors d'une exposition quotidienne à 6,5 ATA pendant cinq jours [186] et au laboratoire d'autre part en exposant les volontaires cinq jours consécutifs à une séance de protoxyde d'azote 30 %

à 1 ATA [187]. Dans les deux cas, les résultats montrent qu'il n'y a aucune adaptation du temps de réaction, bien que l'apprentissage semble évident. En revanche, l'estimation globale montre clairement une adaptation à partir du troisième jour.

Ces résultats conduisent à la conclusion que les rapports anecdotiques d'adaptation par les plongeurs sont probablement attribuables à la composante subjective plutôt qu'à la composante comportementale de narcose. L'adaptation subjective pouvant survenir sans amélioration parallèle de la performance.

De plus, la similitude des résultats entre la narcose induite par la plongée et celle induite par l'anesthésie suggère un mécanisme commun. Le récepteur gamma-aminobutyrique A (GABA_A) intimement impliqué dans les propriétés anesthésiques et anxiolytiques des agents tels que le protoxyde d'azote, semble être un acteur majeur de la narcose.

Enfin, lorsque l'adaptation semble possible, il est difficile d'établir une distinction entre les effets d'un apprentissage, une adaptation à un symptôme subjectif ou par opposition une tolérance physiologique [153, 155].

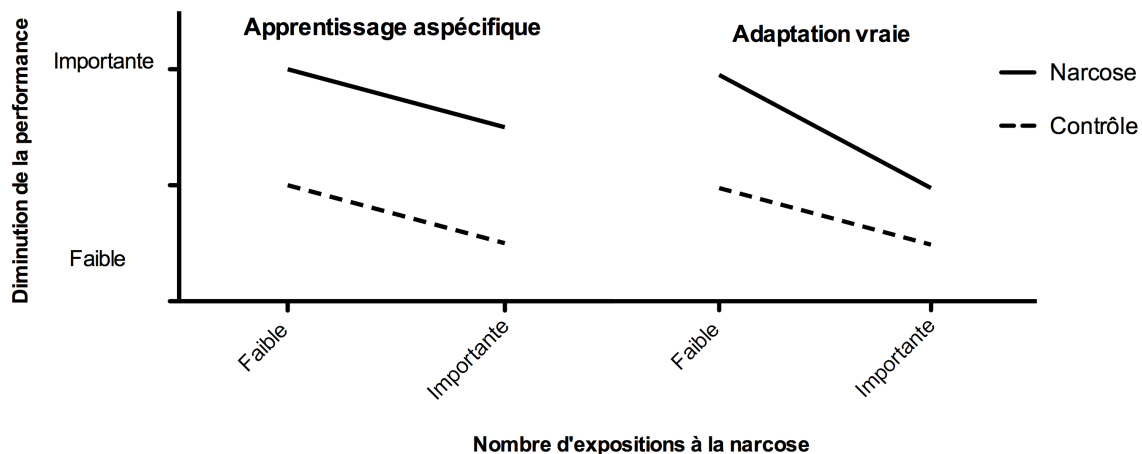


Figure 4. Différence entre les effets de l'adaptation physiologique et de l'apprentissage non-spécifique.

Ainsi, au cours d'expositions successives, on parlera d'adaptation vraie si l'amélioration des performances sous narcose évolue à un rythme plus rapide que celle du contrôle de surface (Figure 4). En revanche, dans le cas où l'amélioration des performances est

identique lors de la narcose et de la mesure de contrôle réalisée en surface dans le même contexte expérimental, il s'agit d'un cas d'apprentissage non spécifique. Il est cependant important de noter que dans ce cas de figure également, il existe encore une amélioration sous narcose dont il faut tenir compte lors de la réalisation d'expérimentations.

Jusqu'à présent, les études comportementales n'ont pas été en mesure de confirmer les effets potentialisateurs sur la narcose aux gaz inertes de l'anxiété, des médicaments contre le mal des transports, de la fatigue, du froid ou d'autres sédatifs à l'exception de l'alcool [156, 184, 202, 259, 278].

Le modèle opérationnel ralenti

Le modèle opérationnel ralenti [157, 158, 185] postule que les déficits de performance cognitive chez l'homme sont causés en majorité par un déficit fondamental, un ralentissement cérébral dû à une diminution de l'état d'éveil [155]. Il est basé sur les concepts du traitement de l'information dans l'analyse de performance d'une compétence donnée.

Ce concept est développé en anesthésie au début des années 1960 à propos des effets du protoxyde d'azote [66] et compte tenu de leurs similitudes appliqué plus tard à la narcose à l'azote [29, 30, 44].

Ce modèle a évolué du fait des insuffisances de l'approche descriptive pour expliquer les effets de la narcose sur la performance humaine.

Concepts de base

La performance cognitive s'explique au travers d'un système d'intégration de l'information dont une version simplifiée est présentée à la Figure 5. Ce système a trois caractéristiques principales.

La première caractéristique est une série d'étapes, chacune nécessitant une durée de traitement de l'information [363] qui lui est propre et qui participe à l'augmentation du temps global requis pour obtenir une réponse à un stimulus donné. Ces étapes sont

désignées sous le nom de *variables structurelles* et sont définies en fonction de l'opération qu'elles exécutent, par exemple : la perception, la réaction stimulus-réponse ou les étapes effectrices [346]. La mémoire fait aussi partie des variables structurelles et a pour fonction de stocker l'information de manière temporaire ou permanente [102].

La deuxième caractéristique du système définit sa performance globale comme une fonction du niveau de vigilance, d'éveil ou de l'activation cérébrale [346], c'est une *variable fonctionnelle*. Jusqu'à un certain point, toute augmentation du niveau de vigilance améliore la performance et vice versa [288]. Dans ce système, un rôle important est assigné au système réticulaire [104, 311, 349, 377, 401] ascendant qui règle l'excitabilité corticale.

La troisième caractéristique se compose des *variables stratégiques* [205] c'est à dire l'ensemble des procédés de contrôle qui organisent les ressources du système qui accomplit une tâche particulière. Ces processus qui ne sont pas forcément assujettis au contrôle de la conscience, donnent au système ses caractéristiques dynamiques complexes. Ils englobent la distribution de l'attention, les critères de décision, les stratégies de rappel et la gestion du compromis nécessaire entre vitesse et précision.

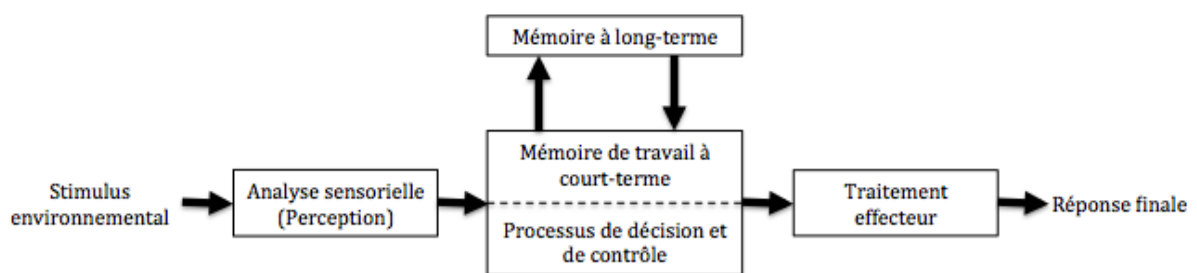


Figure 5. Version simplifiée des étapes impliquées dans le système de traitement de l'information.

Ce dernier élément semble de la plus haute importance. En effet, en définissant l'équilibre entre vitesse et précision, lui-même influencé par de nombreux facteurs, l'exécutant détermine le rendement de la performance demandée (Figure 6) [305]. Dans le cadre de la narcose, les déficits de performance reflétés par une diminution de vitesse d'exécution ou de précision de la réponse peuvent donc être liés à une altération des variables structurelles, fonctionnelles ou stratégiques, seules ou en combinaison.

L'étude de la narcose pose donc le problème des effets de celle-ci sur chacune des fonctionnalités citées.

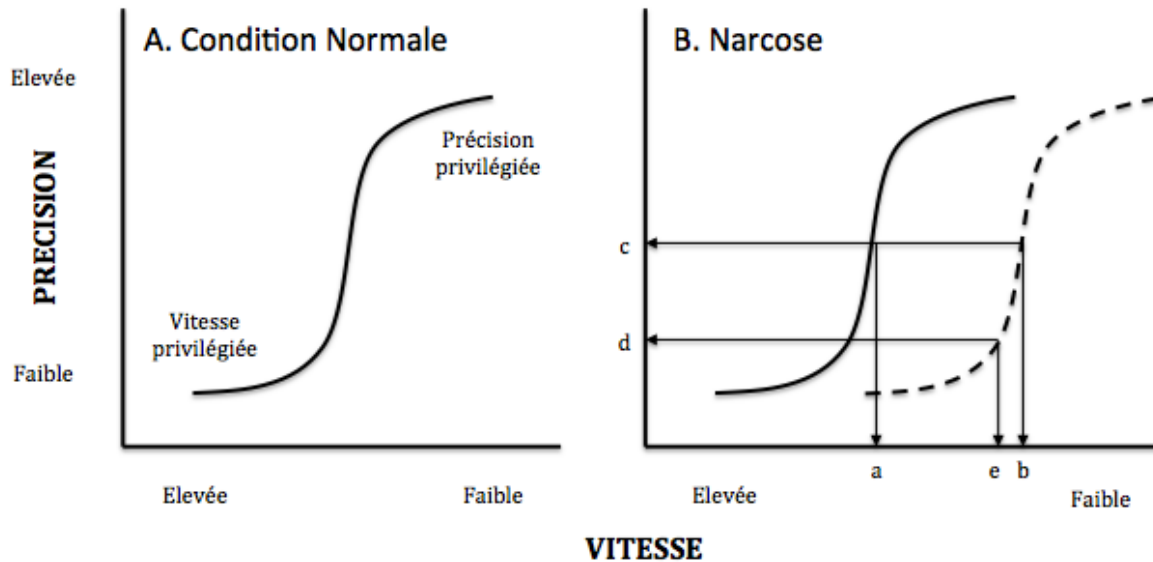


Figure 6. Relation Vitesse - Précision (d'après Flower *et coll* [155])

A. Courbe idéale illustrant le fait que la performance dépend de l'équilibre entre vitesse et précision. En fonction des instructions reçues, l'exécutant influence le résultat. B. La narcose est supposée induire un déplacement vers la droite de cette courbe de telle sorte qu'à niveau de précision maintenu constant au niveau c, la vitesse diminue du point a au point b. Si l'exécutant accepte une perte de précision au niveau d, la vitesse diminue seulement au point e.

Application à la narcose

Les hypothèses de travail concernant les effets de la narcose sur les variables structurelles, fonctionnelles et stratégiques reposent sur différents paradigmes expérimentaux qui sont examinés ci-dessous.

Temps de réaction/Vitesse de traitement de l'information

Il est largement admis que la narcose augmente le temps de réaction (diminution de la vitesse de traitement), et dans les études qui peuvent être interprétées avec la méthode du facteur additif (MFA), il se dégage un modèle additif et non pas interactif [155]. Cette méthode permet d'isoler les effets de la narcose sur la vitesse de traitement des différentes étapes constitutives du système étudié. Cette méthode suppose que chaque étape est réalisée en série de manière indépendante, de telle sorte que le temps total de réaction est la somme des durées nécessaires à la réalisation de chaque étape [346, 347]. Lorsque l'on adapte cette méthode à l'étude de la narcose, on étudie la variation

du temps de réaction en fonction de la variation d'une dimension appropriée capable de modifier le temps de traitement de l'étage considéré. Par exemple : l'intensité d'un stimulus si on étudie la perception (Figure 7).

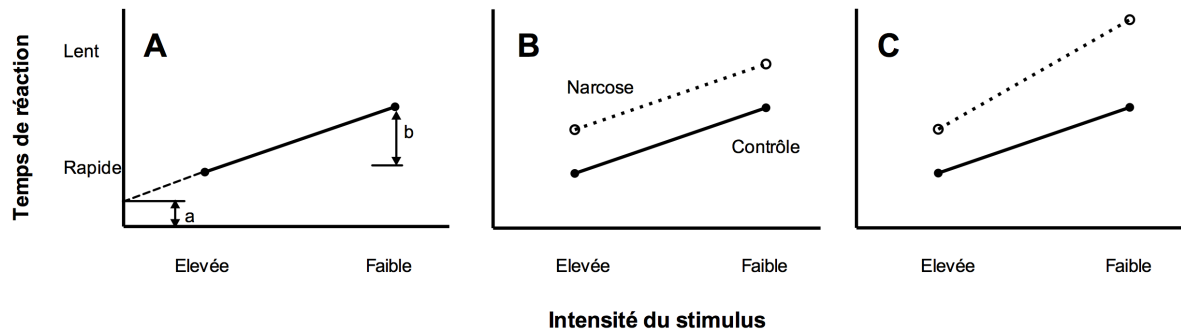


Figure 7. Méthode du Facteur Addictif (MFA).

A : La relation entre le temps de réaction et l'intensité du stimulus permet de déterminer la pente de la courbe (b) qui représente la vitesse de traitement de l'étage étudié, ainsi que l'ordonnée (a) qui représente le temps de traitement correspondant aux autres étapes impliquées dans la tâche considérée. **B :** Une augmentation de l'ordonnée sans modification de la pente de la courbe sera le témoin d'une absence d'effet de la narcose sur l'étage considéré, on parlera alors d'effet additif. **C :** Si la pente de la courbe augmente, cela signifie que l'étage étudié est affecté par la narcose qu'il y a interaction entre les variables, on parlera alors d'effet interactif.

Il ressort de ce type d'étude que le ralentissement cérébral lié à la narcose n'est pas causé par un déficit structurel, mais au contraire lié à une diminution de l'efficacité globale du système, c'est-à-dire une altération fonctionnelle [157, 158]. Cet effet additif a en effet été retrouvé pour différents types de stimulus comme l'intensité lumineuse [158], le nombre de choix stimulus/réponses [66] lors de la respiration de 35% de protoxyde d'azote (N_2O) à la pression atmosphérique ou le diamètre du stimulus lumineux avec respiration d'air jusqu'à une pression de 7 ATA [40]. Cette hypothèse est confirmée d'une part par l'exacerbation des effets de la respiration de 20% de N_2O par l'alcool, un dépresseur de système nerveux central (SNC) et d'autre part par l'amélioration de la performance dans les mêmes conditions en présence d'amphétamine, un excitant du SNC [185].

De plus, si on admet que l'exercice physique est responsable d'une activation cérébrale [92, 115, 239, 376], il devient plus aisé d'expliquer les résultats observés lors de deux expériences [9, 76] impliquant un exercice sur cyclo-ergomètre à 4, 7 et 10 ATA. En effet, ces études ont montré tout d'abord une détérioration de la dextérité manuelle, qui bien qu'elle n'ait pas été mesurée, est attribuée à une augmentation de la pression partielle du dioxyde de carbone (PCO_2) [30] et ensuite, une amélioration de la dextérité

manuelle due à une annulation des effets narcotiques de l'air [9], voire une amélioration de la vitesse de calcul mental (30% de N₂O) [76].

En résumé, l'hypothèse que le ralentissement cérébral lié à la narcose soit d'origine fonctionnelle plutôt que structurelle est solide mais doit néanmoins être traitée avec précaution sur base des preuves actuellement disponibles. En effet, toutes les études interprétées en termes de logique MFA n'ont pas le degré de sensibilité requis pour différencier les effets additifs et interactifs. En outre, le nombre d'étapes examinées est limité [155].

Précision du processus de traitement de l'information

Toutes conclusions quant aux mécanismes de la narcose tirées sur base de la vitesse d'exécution sont nulles et non avenues si l'on ne tient pas compte du degré de précision de l'exécution de la tâche considérée. En effet, dans la plupart des études qui montrent une augmentation du temps de réaction ou du temps d'exécution d'une tâche donnée, on observe aussi une augmentation du taux d'erreur. L'expression de la narcose est donc influencée par les variables stratégiques, par exemple un changement dans le réglage du compromis vitesse-précision, soit un changement stratégique [155].

En effet, si l'on pose l'hypothèse d'un changement de stratégie, il doit alors être possible de contrôler ou de manipuler le degré de précision. Lors de la respiration de 35 % de protoxyde d'azote, on observe une diminution de la vitesse et de la précision du calcul mental chez les candidats sans directives imposées. A l'inverse, l'imposition de directives précises associée au feed-back des résultats permet de maintenir le degré de précision sous contrôle. Cela permet de conclure à la possibilité de manipulation du couple vitesse-précision [163]. Si on compare les effets de 35% de N₂O et d'une exposition hyperbare à 10 ATA en air, les résultats sont identiques avec un taux d'erreur augmenté en situation de précision incontrôlée [158], et absent lorsque les sujets sont convenablement dirigés (exigence de maintien de la précision) [185]. Au delà de la consistance ajoutée à la similitude qui peut exister entre la narcose et l'anesthésie, deux raisons ont été proposées pour expliquer ces diminutions de précision, soit l'exécutant préfère distribuer l'impact de la narcose entre vitesse et précision afin que la perte de vitesse ne soit pas détectable (Figure 6B), soit l'euphorie

provoquée par la narcose empêche le sujet d'étude de maintenir un réglage particulier [163].

Afin d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes sous-jacents de la narcose, il faut se pencher sur les expérimentations faisant intervenir la perception. C'est à dire les études où la vitesse d'exécution n'est pas un facteur. Les réponses ne sont donc pas chronométrées à l'inverse de la précision qui devient la mesure principale. Ce type d'expérience permet d'identifier soit l'influence d'une variable stratégique, soit une altération structurelle de la perception. Les études disponibles, qu'elles soient liées à l'anesthésie par respiration de protoxyde d'azote ou à la plongée par exposition hyperbare, produisent des résultats convergents vers une absence d'effet de la variable structurelle.

Ainsi, une étude a démontré que l'inhalation de 30% de protoxyde d'azote n'a aucun effet sur une variété de tests visuels simples, dont l'acuité, la vision stéréoscopique, le nystagmus opto-cinétique ou l'accommodation [68].

Au sujet de la perception auditive, on observe, en respirant de l'air jusqu'à 11 ATA, une dégradation de la capacité à reconnaître les mots [10]. Bien que ce premier rapport ait attribué cet effet à la narcose, cette conclusion doit être remise en question car aucun contrôle de la conduction osseuse n'a été réalisé. En effet une autre expérimentation, réalisée dans les mêmes conditions de pression, montre une augmentation du seuil de conduction aérique mais pas de la conduction osseuse [148]. Cela implique donc une atteinte périphérique, probablement liée à la difficulté de maintenir l'équilibre de l'oreille moyenne et pas une perturbation centrale.

L'argument que la narcose n'affecte pas la perception auditive centrale est aussi supportée par des résultats issus d'une expérience où des sujets, respirant 35% de protoxyde d'azote, devaient identifier un mot cible caché dans une liste de mots, alors que l'oreille opposée était masquée par d'autres mots dont la vocation était de distraire le candidat. Il a été démontré que la précision de détection n'était pas affectée dans ces circonstances [157]. Cette hypothèse est encore confirmée par des expériences en milieu hyperbare constatant que les performances des rats sur une tâche de discrimination auditive sont altérées dans la même proportion par l'air et par un mélange d'hélium et d'oxygène jusqu'à 8,5 ATA [383].

La précision du positionnement de la main via deux modalités, la vision et la proprioception, a été étudiée sous respiration de protoxyde d'azote jusqu'à 30 % [251]. Dans cette étude, l'erreur constante est relativement peu affectée pour chaque modalité considérée seule mais se détériore lorsque ces dernières doivent être mises en correspondance. L'implication des voies somesthésiques dans l'altération des performances peut aussi être évoquée par l'augmentation de l'instabilité corporelle (balancement) suite à l'exposition à de l'air sous pression [11] ou du protoxyde d'azote [88].

Mémorisation et mémoire de travail

Le dernier paradigme expérimental concerne les processus de mémorisation où la variable dépendante est l'exactitude de la fonction de restitution. L'étude de la mémoire est justifiée par les symptômes associés à la narcose tels que l'amnésie ou les déficits d'apprentissage. En effet, ceux-ci ont été bien documentés par les premiers observateurs [48, 52, 53, 55, 61]. Initialement, ces perturbations ont été attribuées à un déficit structurel sous la forme d'une diminution de la capacité de stockage ou d'une distorsion de l'information soit au niveau de l'encodage dans la mémoire soit au niveau de la restitution de l'information [155].

Cependant, ce n'est pas nécessairement le cas. En effet, les théories modernes sur le fonctionnement de la mémoire mettent l'accent sur l'importance des variables stratégiques comme déterminants de l'efficacité de la fonction de restitution. Cela suppose de considérer la mémoire comme un système dynamique [101].

Plusieurs études ont exploré ces perturbations à l'aide de chambres hyperbares. Fowler *et coll* [152, 160] ont ainsi démontré que la narcose affecte plus la mémoire à long-terme (MLT), que la mémoire à court-terme (MCT) ou mémoire de travail, la MLT étant définie comme la mémoire qui persiste au-delà des 20 secondes de la MCT. Plus précisément, ils ont démontré un retard dans la fonction de restitution des mots étudiés et testés sous influence de la narcose. Ces résultats suggèrent donc que la narcose empêche l'encodage de l'information dans la MLT. Cependant, les mêmes auteurs [164] ont montré que l'utilisation d'indices ou de suggestions permettait de corriger ce déficit, ce qui suppose non pas un déficit d'encodage, mais une altération du processus de recherche automatique, c'est à dire de la stratégie qui permet à un individu de retrouver une information en l'absence d'indices mémoriels. Les résultats obtenus par Philp *et coll*

[312] et Sparrow *et coll* [368] vont dans le même sens, avec une altération du processus de restitution et pas de la mémoire de reconnaissance pour une profondeur de 36m. La limite principale de ces études tient aux conditions expérimentales uniques, soit hyperbarie stricte, soit normobarie. Elles n'ont en effet pas testé la possibilité d'un apprentissage en profondeur avec la batterie de test en surface et vice et versa. Cette dernière hypothèse a été testée par Tetzlaff *et coll* [382] qui ont montré que la qualité de la mémorisation de listes de mots était largement altérée lorsque l'étude est réalisée à 50 mètres de profondeur et le test de restitution en surface. Ceci semble confirmer que les effets de la narcose sur la mémorisation s'expliquent à la fois par un déficit d'encodage et de récupération de l'information au niveau de la MLT. Ces résultats ont été approfondis par Hobbs *et coll* qui attribuent les effets de la narcose à un déficit de la vitesse de traitement et de l'encodage de l'information au niveau de la MLT [203]

Pour résumer, le modèle opérationnel ralenti explique la narcose (et l'anesthésie) par un effet fonctionnel sous-jacent unique, un ralentissement lié à une diminution de l'éveil cortical. Cela se manifeste par une augmentation des temps de réponse et souvent par une diminution de la précision. Ce dernier point reflète l'influence des variables stratégiques mais n'est pas considéré comme nécessaire à l'installation de la narcose. Pour comprendre comment la narcose perturbe les tâches relativement complexes, il est nécessaire de considérer le processus qui conduit à cette dernière comme un système dynamique.

On peut donc conclure que le modèle opérationnel ralenti s'avère plus productif que l'approche descriptive, car il semble capable d'expliquer une bonne partie des données tout en offrant des pistes pour tester ces explications.

Aspects électro-physiologiques de la narcose

Avec l'exposition de grenouilles, souris, préparations tissulaires isolées, coupes de cerveau de batracien à des pressions croissantes de gaz inertes, Marshall et Fenn sont parmi les premiers à avoir mesuré les effets de la narcose sur la transmission électrique [61]. Ainsi, une exposition de 260 minutes à une pression d'azote de 16,3 ATA ou d'argon à 9 ATA a bloqué de manière réversible des préparations de réflexe de grenouille, là où l'hélium à 82 ATA n'avait pas d'effets [267, 268]. Ces expériences *in*

in vitro sont confirmées par l'absence d'effets *in vivo* sur le réflexe sciatique de grenouille jusqu'à des pressions de 96,2 ATA. Par la suite, Carpenter *et coll* ont démontré que de très fortes pressions d'azote, jusqu'à 310 – 340 ATA, étaient nécessaires pour induire un bloc de conduction dans des préparations isolées de nerf [87]. Par contre, des doses bien plus faibles de ce gaz sont suffisantes pour éviter des convulsions chez la souris en cas d'électrochocs [86]. Ce type d'expérience a induit la conclusion que le site d'action des gaz inertes et des anesthésiques se situe au niveau des synapses centrales.

La preuve de cette action centrale a été apportée par Chun *et coll* [93] lors de l'étude de l'inhibition du réflexe spinal chez 26 chats décérébrés pour des pressions entre 6 et 8 ATA et par Bennett *et coll* [50, 52] lors de l'investigation de la transmission au niveau des synapses spinales et des nerfs périphériques de 63 rats légèrement anesthésiés. Ces études montrent tout l'avantage que l'on peut tirer d'une approche électrophysiologique.

Or, sur base des éléments qui précèdent, s'intéresser à la narcose, c'est tenter de comprendre comment cette dernière vient perturber l'éveil, la vigilance (variable fonctionnelle et condition nécessaire) et l'attention (variable stratégique et condition accessoire).

Bien qu'il n'existe pas de définition précise de ces différents termes, il est généralement admis que ceux-ci correspondent à des processus hétérogènes.

L'éveil est à la fois une variable qualitative, c'est à dire faire la différence entre l'état de sommeil et celui d'éveil et une variable quantitative, c'est à dire la vigilance qui peut être définie comme l'état de réactivité physiologique du sujet.

La vigilance correspond donc à un continuum physiologique des états [192] qui s'étend de la vigilance active, c'est à dire un maintien d'un état d'éveil cortical adapté, permettant un traitement rapide et correct de l'information, au sommeil en passant par la somnolence définie comme l'état entre l'éveil complet et le sommeil. L'ensemble est régi par les rythmes circadiens [366].

Ce continuum d'états bénéficie d'un processus de régulation dont l'adaptation flexible aux besoins internes et environnementaux est d'une importance fondamentale pour tous les organismes supérieurs. En effet, la vigilance doit être adaptée à la situation

environnementale donnée, être élevée dans les situations de danger et basse durant les périodes de repos.

L'attention peut être considérée en termes simples comme l'affectation appropriée des ressources au traitement des stimuli pertinents [99]. Il y a plus de 120 ans, William James a déclaré [213]: "*Tout le monde sait ce qu'est l'attention. C'est la prise de possession par l'esprit sous une forme claire et vivante de ce qui semble être une multitude d'objets ou de pensées*". Cette citation fournit un prologue à de nombreux commentaires sur l'attention, très probablement parce qu'elle capture l'essence même de l'attention sans recours au jargon scientifique.

Aujourd'hui, l'attention est considérée comme une entité constituée de différents sous-processus incluant: l'orientation attentionnelle (attention à un stimulus particulier), l'attention sélective (priorisation sélective en faveur d'un stimulus sur les autres), l'attention divisée (division de l'attention sur deux ou plusieurs stimuli différents) et enfin l'attention soutenue (capacité de rester attentif à un stimulus sur une période de temps de plus en plus longue).

Travaux initiaux

Qu'il s'agisse de la vigilance ou de l'attention, l'une comme l'autre peut être évaluée via l'enregistrement de l'activité électrique du cortex. Cette possibilité n'est pas neuve. En effet, les premiers enregistrements sur des mammifères ont été obtenus en 1875 par Caton [317]. L'activité électrique spontanée du cerveau humain n'a été décrite qu'en 1929 [64]. Ce n'est qu'en 1936 que l'enregistrement de cette activité électrique, l'électroencéphalogramme (EEG), a été utilisé comme un outil de diagnostic, notamment pour la détection des tumeurs cérébrales [403]. Aujourd'hui, l'EEG ainsi que les potentiels évoqués (les réponses neuronales provoquées par les récepteurs sensoriels stimulés) restent parmi les seules mesures cliniques courantes de l'activité cérébrale [107].

Potentiels évoqués et attention

Les potentiels évoqués (PEV) correspondent à des modifications du potentiel électrique, enregistré à la surface du cuir chevelu, en réponse directe à un stimulus particulier. Ces

potentiels électriques sont le reflet de l'activité neuronale sous-jacente, les composantes de l'onde de résultante pouvant ensuite être utilisées pour identifier différents états de la cognition.

Bien que plusieurs composantes des ondes évoquées aient été identifiées [94], il n'existe pas d'éléments spécifiques liés directement à l'attention. Par contre, plusieurs composantes peuvent être modulées par l'attention, telle que l'augmentation de leur amplitude en présence de stimuli attendus comparativement à celle induite par des stimuli qui ne le sont pas. Par exemple, l'attention modifie les composantes déjà provoquées et donc présentes en cas de stimuli visuels (P100 et N100), auditifs (N100), peu fréquentes (ou « excentriques ») (P300) ou des stimuli sémantiques (N400).

Ainsi, des expériences sur les potentiels évoqués auditifs [51], mesurés au niveau du cortex et de la formation réticulée de chats anesthésiés et exposés à une pression de 11,4 ATA, ont montré une diminution significative de ces potentiels.

Les ondes P100 et N100 sont le reflet de mécanismes discrets de l'attention. L'amélioration de P100 semble être évoquée par la suppression des stimuli non-attendus, alors que l'augmentation de l'amplitude de N100 est induite par la mise en valeur des stimuli considérés [199]. Autrement dit, la modification de ces ondes est associée à une altération du rapport signal-bruit : le P100 est associé à une réduction de bruit, tandis que le N100 est associé à une augmentation de signal.

Chez l'homme, l'étude lors d'un stimulus auditif de 60 dB à 60 HZ du complexe N_1P_2 formé par les composantes N100 et P200 montre que l'amplitude de ce complexe est influencée par la fréquence et l'intensité de la stimulation d'une part (par exemple augmentation de l'amplitude en cas d'augmentation de l'intensité) et diminuée en cas de respiration d'air sous pression d'autre part [159]. De plus, à profondeur croissante (5, 30 et 91 mètres), on note une bonne corrélation entre les diminutions des potentiels évoqués, des tests psychométriques et de l'efficacité arithmétique [52, 351].

Malheureusement une étude ultérieure démontre que le N_1P_2 ne permet pas de distinguer l'air sous pression et un mélange d'argon-oxygène bien plus narcotique [8]. En outre, les tentatives faites pour corréler l'effet négatif du protoxyde d'azote sur

l'amplitude de N100, P200 et N200 à l'augmentation des temps de réaction (RT) ont rencontré un succès mitigé [216]. Ces résultats peu encourageants, ainsi qu'une revue de la littérature, permettent de conclure qu'il n'y a pas de preuve convaincante d'une relation entre la narcose et la latence ou amplitude de N100 et P200 [154]. Les études utilisant l'analyse des potentiels évoqués visuels (Figure 8) ont produit le même type de résultats [188, 225].

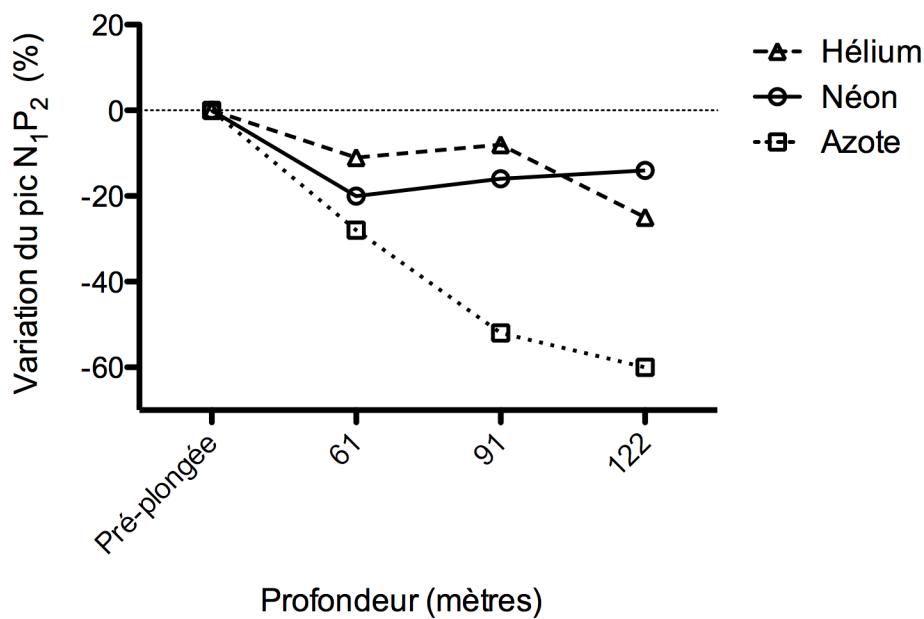


Figure 8. Comparaison de la diminution du complexe N₁P₂ (d'après Schreiner [351])

L'attention s'est donc portée sur le composant endogène P300. Le P300 est la composante la plus documentée de l'onde de PEV. Il est généralement le résultat d'un stimulus inattendu aussi qualifié « d'excentrique » (c'est-à-dire qui se produit rarement dans un flot de stimuli visuels ou auditifs). En général, plus le stimulus est rare, plus l'amplitude de P300 est grande. En revanche, le temps de latence (qui peut varier entre 300 et 800 msec) est censé représenter la durée relative des processus multiples impliqués dans les opérations d'évaluation et de classification des stimuli. Une des théories cognitives les plus en vue postule que le P300 est un index de la mise à jour continue de la mémoire de travail [94, 138]. Toutefois, il peut également être utilisé comme un index de la fonction attentionnelle [230].

Au moins deux études font état d'une relation dose-réponse entre le P300 et la narcose. Les deux études mesurent de manière simultanée le P300 et le temps de réaction face à un stimulus visuel excentrique.

Dans le premier cas l'altération est obtenue par inhalation de protoxyde d'azote jusqu'à 35 % [161] et le second cas par respiration d'air sous pression jusqu'à 10 ATA [162]. Ces deux études montrent que la narcose est responsable d'un ralentissement du temps de réaction et du P300 de manière corrélée et dose-dépendante. Dans l'étude hyperbare, le P300 identifie la narcose de manière plus précoce comparativement au temps de réaction. Ces résultats confirment le ralentissement cognitif induit par la narcose et que ce ralentissement implique en grande partie le processus d'évaluation des stimuli et par là le caractère fonctionnel de la narcose.

Une autre étude axée sur l'analyse de la différence RT-P300 montre que l'effet de la narcose est plus marqué sur le RT que sur le P300. Cette observation suggère que celle-ci produit plusieurs sources de ralentissement, une première source associée au stimulus et indexée par le P300. Une seconde associée à la réponse effectrice et indexée par la différence de RT-P300 [159].

EEG, vigilance et performance

L'évaluation du niveau de vigilance peut se faire au moyen de différentes échelles d'autoévaluation du degré de somnolence, comme celle de Stanford (SSS) ou de Karolinska (KSS) ou au moyen de mesures objectives comme l'analyse de bio-signaux pertinents dont fait partie l'EEG.

En ce qui concerne les évaluations subjectives, la vigilance de l'individu varie d'alerte, bien éveillé jusqu'à l'abandon au sommeil.

Bien que très intuitive, cette évaluation ne donne pas une mesure quantitative du niveau de vigilance. De plus, la perception subjective de la somnolence est généralement à la traîne des manifestations physiologiques et comportementales [13, 42]. Aussi, malgré des indices certains de corrélation [318], elle ne peut donc pas être utilisée comme une mesure fiable de l'état de vigilance [26, 28, 41].

A l'inverse, l'analyse de l'EEG et d'indices dérivés de ce dernier a mis en évidence des

corrélations significatives reproductibles avec les changements d'état cognitif (tableau 4) et les mesures de performance objectives tant dans le cadre d'études menées en laboratoire ou dans le cadre d'environnements opérationnels [80, 81, 264-266, 372].

Etat de vigilance	Caractéristiques
Éveil	Activité de haute fréquence et de basse amplitude (ondes α et β). Présence occasionnelle d'artefacts EMG
Sommeil de stade I	Augmentation de l'activité θ , mouvements oculaires lents. Etape de transition ne durant que quelques minutes
Sommeil de stade II	Rafale d'activités et présence de complexes K
Sommeil de stade III	Activité de basse fréquence et de grande amplitude Apparition des ondes δ
Sommeil de stade IV	Dominance des ondes δ
Sommeil paradoxal	Activité de haute fréquence et de basse amplitude Mouvement Rapide des yeux (REM)

Tableau 4. Echelle d'évaluation du sommeil de Rechtschaffen et Kales [324]

Ainsi, l'application de l'EEG dans le monde hyperbare montre une corrélation entre les modifications de l'état psychologique des plongeurs et la dépression de la formation réticulée, démontrée par l'abolition du blocage de la réponse alpha à l'EEG [59] ou les modifications de la fréquence critique de fusion du scintillement (CFFF) [57].

Le temps nécessaire à la mise en place de ces modifications est inversement proportionnel à la pression partielle de gaz inerte. Cet élément permet donc d'incriminer un changement fondamental au niveau poly-synaptique lorsque qu'une pression partielle critique est dépassée, introduisant déjà la notion de dose pharmacologique des gaz inertes. Ce concept de concentration critique de gaz inerte agissant au niveau des synapses centrales est aussi supporté par des études françaises [221, 279, 332] entre autres démontrant un état excitateur accru des neurones corticaux. Cette excitation est considérée par certains auteurs comme une conséquence de la pression partielle d'oxygène élevée [15-19, 103]. Toutefois, l'hyperexcitabilité peut être une fonction naturelle du mécanisme de l'anesthésie aux gaz inertes [60] ou le résultat d'un blocage précoce des synapses inhibitrices [93].

L'activité normale de l'EEG est habituellement décrite en activités rythmiques divisée en bandes de fréquence (Tableau 5) qui sont surtout le fait d'une nomenclature [84] et d'ondes transitoires non rythmiques.

Elles peuvent être le témoin d'une activité normale comme dans le cadre du sommeil, d'une activité pathologique, par exemple l'épilepsie [4] ou n'être qu'un artefact

biologique [254] lié aux mouvements oculaires, à l'ECG, à l'activation musculaire (EMG) ou bien à l'environnement [296] (mouvement du sujet, qualité des électrodes, pollution électrique,...)

Type	Fréquence (Hz)	Localisation	Normal	Pathologique
Delta	4<	Frontale chez l'adulte Occipitale chez l'enfant	Sommeil à ondes lentes Nourrisson Attention continue	Lésions sous-corticales Lésions diffuses Hydrocéphalie Encéphalopathie Lésions profondes de la ligne médiane
Thêta	4-8	Endroits non liés à la tâche à accomplir	Enfants en bas âge Somnolence/excitation chez l'adulte Ralentissement cérébral Associé à l'inhibition des réponses provoquées	Lésions sous-corticales Hydrocéphalie Encéphalopathie Lésions profondes de la ligne médiane
Alpha	8-13	Régions postérieures Portion supérieure c3-c4 au repos	Relaxation/réflexion Fermeture des yeux Associés au contrôle de l'inhibition	Coma
Bêta	13-30	Bilatérale Distribution symétrique Prédominance frontale	Alerte, actif Pensée anxieuse Concentration	Benzodiazépines
Gamma	30-100+	Cortex somato-sensoriel	Perception associant deux modalités sensorielles Mémoire à court terme associée à la reconnaissance d'objets, de sons ou de sensations tactiles	Déclin cognitif ?

Tableau 5. Comparaisons des bandes de fréquences EEG [84]

Il existe plusieurs modèles et théories qui tentent d'intégrer les différents schémas EEG résultants des états de la vigilance. Le plus utilisé est le modèle initialement développé par Dieter Bente [63] puis par Ulrich Hegerl et son groupe [194, 195, 302, 345] et qui a débouché sur l'algorithme VIGALL (Vigilance algorithme Leipzig).

Dans ce modèle, en parallèle à la transition de l'état de veille active au sommeil profond, le cerveau humain passe par différents états fonctionnels globaux. Ceux-ci sont définis par la composition spectrale et la topographie de l'EEG. Ils correspondent aux différents niveaux de vigilance au niveau comportemental. Pour résumer, l'éveil est associé au renforcement des ondes alpha [292] et bêta qui vont progressivement disparaître [98, 119, 120] au cours de la transition vers la somnolence et être remplacées par des ondes delta et thêta [374, 379, 380], ainsi que les complexes K [331] qui marquent le début du sommeil définitif.

Dans le cadre de la plongée, Bennett & Dossett [58] ont examiné les effets de l'argon, de l'azote, de l'hélium et de l'oxygène sur les activités EEG chez le rat mis sous pression, 213 mètres à l'air ou 1219 mètres à l'hélium. L'air comprimé, le mélange argon-oxygène et l'oxygène réduisent la puissance de toutes les bandes de l'activité. Par contre, avec les mélanges hélium-oxygène, hélium-azote-oxygène ou hélium-hydrogène-oxygène seules les bandes de fréquence alpha et bêta sont diminuées, tandis que les bandes de fréquences thêta et parfois delta sont augmentées. Lors de plongées simulées en chambre hyperbare, les modifications de l'activité bioélectrique cérébrale des plongeurs se manifestent par une atténuation de l'activité de base et l'apparition d'ondes lentes [136, 137].

Ces modifications semblent corrélées à la vitesse de compression. En effet, en cas de compression rapide, 81 mètres à l'air en 3 minutes, deux schémas au niveau de l'EEG ont été observés. Le premier est une augmentation de l'activité delta et thêta dans toutes les régions du cortex apparaissant dès les deux premières minutes en profondeur. Le second correspond au déplacement de l'activité alpha vers les régions frontales [306]. Ces modifications sont similaires à la transition observée entre l'éveil et le sommeil. Les changements dans les enregistrements EEG en immersion sont de moindre amplitude à pression constante [136, 137]. Des modifications identiques s'observent aussi dans le cadre de l'anesthésie [165, 166].

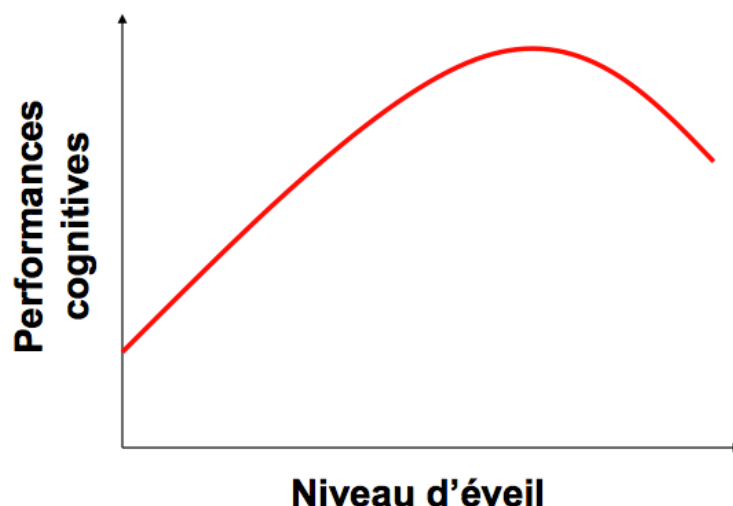


Figure 9. Relation entre vigilance et performances cognitives

Enfin dernier point, il a aussi été démontré que l'EEG est un bon reflet de l'engagement cérébral dans un tâche donnée, de la charge de travail mental, du degré de vigilance, de

l'apprentissage et des processus mémoriels sollicités [65, 399]. Lors de la résolution de problème, d'intégration d'informations, de raisonnement analytique ou d'une sollicitation accrue de la mémoire de travail, on observe une augmentation des ondes β qui apparaissent en période d'activité intense, de concentration ou d'anxiété [65]. La mise en parallèle de la performance à une tâche spécifique avec une analyse de l'EEG, seconde par seconde, montre une bonne corrélation entre ces derniers et ne donne pas une réponse linéaire [62, 274] (Figure 8).

Un rôle pour l'oxygène ?

De la même manière que le niveau d'éveil peut modifier la performance cognitive, des enregistrements électroencéphalographiques de sujets exposés à une atmosphère comprimée en chambre hyperbare dont les pressions partielles d'oxygène et d'azote sont contrôlées, ont montré que les changements observés sont principalement liés à la pression partielle d'oxygène. L'effet dépresseur de l'azote n'est révélé que lorsqu'un mélange contenant une pression partielle d'oxygène maximale de 0,2 ATA est utilisé. Bien que ces études n'aient été réalisées que sur un nombre limité de sujets, trois en saturation [307] et 10 en incursion [307], cette observation est en concordance avec des études réalisées sur le rat.

En effet, Bitterman *et coll* ont enregistré le signal EEG de deux cent vingt rats soumis à une exposition unique à un des onze mélanges d'hélium-azote-oxygène possibles à des pressions ambiantes allant de 5 à 10 ATA [72]. L'objectif de cette étude n'est pas d'étudier la narcose mais la toxicité de l'oxygène, c'est pourquoi, tous les mélanges de gaz ont une pression partielle d'oxygène constante fixée à 5 ATA. Seules les pressions de gaz inerte (hélium ou azote) varient. La durée de la période de latence avant la crise hyperoxique s'est avérée significativement différente dans les 11 groupes (P inférieure à 0,001). Lorsque la pression d'un gaz inerte augmente, la période de latence se réduit. Ces résultats suggèrent que le risque de toxicité de l'oxygène CNS dans des mélanges gazeux n'est pas déterminé uniquement par la PO_2 et qu'il existe une interaction entre l'oxygène et les gaz inertes. Malheureusement cette interaction n'est pas ou peu étudiée à l'autre extrémité du spectre, raison pour laquelle il nous semble intéressant de se pencher sur un rôle spécifique de l'oxygène dans les phénomènes de narcose.

Dans ce contexte, il faut se rappeler que les effets de l'oxygénation tissulaire élevée sur le système nerveux ont été étudiés en utilisant une variété de techniques électrophysiologiques et neuro-anatomiques. Par exemple, l'activité EEG corticale chez les animaux augmente avant le début de la crise convulsive [47, 126, 130, 365], typiquement précédée par une augmentation de la PO₂ [387] et une augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène (ROS) [294, 313].

L'hyperoxie est donc connue pour faciliter la conduction nerveuse, probablement à la suite du stress oxydatif [79]. En effet, une augmentation de la production de ROS modifie la conductance des canaux potassiques des cellules excitables [233, 269].

Même si les données électro-physiologiques unicellulaires relatives à l'influence de l'hyperoxie sur les neurones sont rares, l'amélioration de conception des chambres hyperbares expérimentales a permis d'augmenter le taux de réussite des expériences intracellulaires sur des coupes de cerveau de rats. Ainsi, il est démontré que l'activité électrique neuronale dans de nombreuses régions du cerveau (substance noire, tronc cérébral, hippocampe) est affectée par l'exposition aiguë à l'hyperoxie et aux ROS [122, 283, 285].

Avec l'utilisation de cette technique, on a pu démontrer que l'exposition aiguë à l'hyperoxie augmente le taux de décharge dans certains neurones [71, 284, 285].

Par exemple, si on élève la pression à 3 ATA en 100 % d'hélium, on observe une petite augmentation du taux de décharge spontanée des neurones du complexe solitaire. Cette augmentation est cependant non significative. Par contre, une exposition isobare de 5 minutes à 100% d'oxygène entraîne une augmentation significative de ce taux de décharge de manière réversible et reproductible (Figure 10A [285]).

En outre, cette réponse à l'hyperoxie peut être accélérée par l'acidose hypercapnique, suggérant que l'acidose intracellulaire peut augmenter la sensibilité neuronale à l'oxygène et au ROS. Cependant, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour explorer cette dernière hypothèse.

La Figure 10B montre la même expérience répétée dans un neurone CA1 dans une tranche d'hippocampe de rat, avec des résultats identiques, absence d'effet de l'hélium hyperbare (non illustré), alors que l'exposition aiguë (12 – 15 min) à 100% d'oxygène a causé une grande stimulation du taux de décharge, également réversible et reproductible [173].

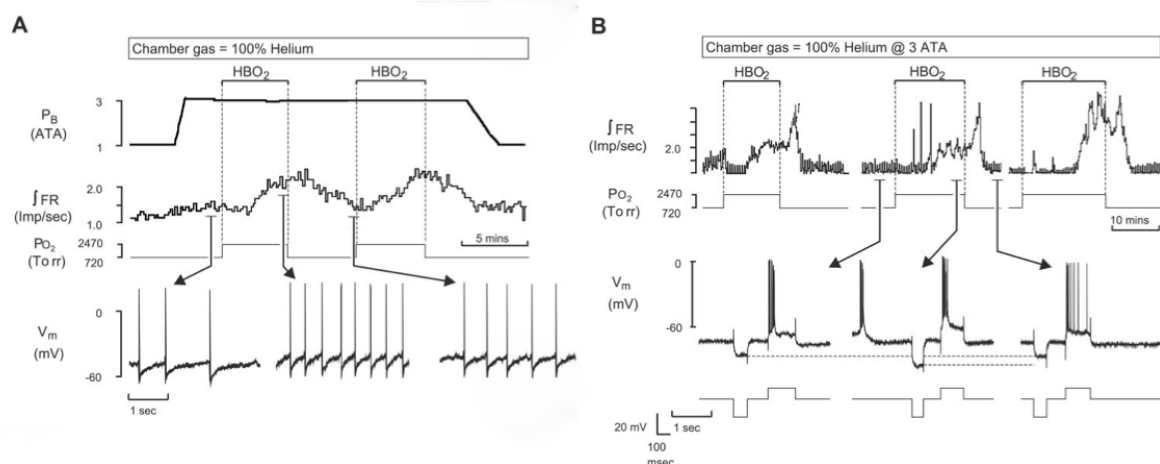


Figure 10. Enregistrements intracellulaires lors d'expositions répétées à l'oxygène hyperbare. Ces enregistrements sont réalisés dans des tranches de cerveau de rats adultes de 300 à 400 μm prélevées au niveau du complexe solitaire du tronc cérébral (A) et de l'hippocampe (B). L'augmentation de pression dans la chambre est obtenue par injection d'hélium pur. L'augmentation de la PO_2 est obtenue par modification de la composition du perfusat à l'aide d'un cylindre à haute pression.

Du laboratoire aux études de terrain

Comme on peut le constater, l'essentiel de la connaissance des mécanismes de la narcose repose sur des modèles animaux et/ou des expérimentations menées en laboratoire. Malgré cette connaissance, expliquer comment la complexité du comportement humain émerge des activités au niveau synaptique et cellulaire, reste une gageure. Bien que de nombreuses ressources soient consacrées à cette question, le domaine des neurosciences est en grande partie mis en échec dès qu'il s'agit de répondre à une question ou développer des applications sur le terrain, en dehors du laboratoire [238].

Cette dernière observation est particulièrement vraie dans le cas de la narcose à l'azote. En effet, les mesures neurophysiologiques ou neurochimiques sont difficiles à évaluer directement sous l'eau, eu égard l'absence de moyens techniques et méthodologiques.

Un outil semble pouvoir répondre à ces difficultés techniques. En effet, en dehors du domaine de la plongée, malgré quelques limitations, plusieurs auteurs ont souligné les avantages de la fréquence critique de fusion du scintillement (CFFF) dans l'évaluation de la vigilance et éveil.

Il s'agit d'une méthode quantitative, objective, simple à mettre en œuvre [118, 178, 261, 262, 322, 388]. Ainsi, dans des études appliquées à l'anesthésie, le CFFF permet

d'identifier des altérations de la performance cérébrale bien antérieures à l'altération de certains tests comportementaux ou à l'apparition de symptômes subjectifs [344, 362].

L'utilisation de la CFFF dans le domaine de la recherche en plongée n'est pas neuve. Historiquement, certains auteurs ont démontré une corrélation entre la modification de l'état mental des plongeurs, la CFFF et l'électro-encéphalogramme (EEG) [57]. De plus, lors d'une plongée jusqu'à 62 ATA (6,28 MPa) aux mélanges hélium-oxygène (HELIOX), les variations de la CFFF sont systématiquement associées à celles de la pression. De plus, ces changements évoluent parallèlement aux modifications enregistrées sur l'EEG et sont capables de révéler des troubles neuropsychologiques qui n'apparaissent pas dans les rapports subjectifs [355].

Ainsi, la CFFF qui semble être en bonne corrélation avec l'EEG, reflet d'un large éventail d'activités cérébrales complexes, pourrait appréhender utilement les changements de la fonction cérébrale [65].

Malheureusement, d'autres investigateurs n'ont pu répliquer ces résultats. Une des explications possibles tient à la technologie des lampes à incandescence utilisées à l'époque qui ne permettent pas l'homogénéité et la stabilité du stimulus de scintillement. L'utilisation de la CFFF a donc été abandonnée car considérée comme peu fiable et non-spécifique. Cette affirmation, défendue entre autre par John Bevan neurophysiologiste et plongeur professionnel anglais, n'a cependant jamais fait l'objet de publication et est donc sujette à caution.

En effet, en dehors du domaine de la plongée, du fait de ses caractéristiques propres, en particulier l'aspect non invasif, l'utilisation d'une telle mesure est préconisée dans de nombreux champs.

Elle est utilisée dans la mesure de l'éveil cortical [208], de la fatigue cérébrale liée à la charge de travail physique et psychologique [118, 260-262], des effets cérébraux de l'administration de médicaments principalement les psychotropes [200, 209], de l'absorption d'alcool [252, 255, 350], de l'hypoxie [388], de la gravité de l'encéphalopathie hépatique ou post-traumatique [21, 89, 226, 227, 244] et enfin dans le domaine de l'anesthésie [344, 362, 405].

Du fait des similitudes entre l'anesthésie et la narcose, ces dernières études nous intéressent au plus haut point. Il semble en effet que la CFFF est plus appropriée et plus

fiable que l'approche comportementale (Trail-making A et B, épreuve de substitution de chiffre, traçage de ligne, etc). De plus tout en montrant une évolution parallèle à la dégradation de performance liée à l'anesthésie, le dépistage de cette dégradation par la CFFF est plus précoce que l'apparition des symptômes de l'anesthésie.

Ainsi, on trouve un certain nombre de travaux qui permettent d'affirmer que la CFFF est une mesure importante, objective et quantitative de la vigilance et de l'éveil [147]. Lorsqu'elle est exécutée dans des conditions normales, la CFFF permet de mesurer de façon longitudinale l'évolution de l'état d'excitation corticale chez les sujets subissant le test [262].

Même si l'approche électro-physiologique est conforme au modèle opérationnel ralenti, le mécanisme sous-jacent de déclenchement précoce, non spécifique ne peut pas expliquer le ralentissement lié à la réponse effectrice observé dans les études électro-physiologiques.

Cette observation demande donc une révision du modèle. À l'heure actuelle la cause principale de ralentissement est supposée être une diminution de l'état de vigilance. Cependant, utiliser la vigilance comme un processus unitaire unique est trop réducteur. A l'image de plusieurs auteurs [316, 389, 401], il est donc indispensable de proposer au moins deux dimensions de la vigilance qui influent sur les différents aspects du comportement. Une première dimension, appelée simplement vigilance capable d'influencer l'efficacité du traitement perceptuel. L'autre, l'attention qui contrôle la préparation motrice. Si la narcose agit sur ces deux dimensions, une altération de l'attention pourrait expliquer le ralentissement de la réponse effectrice. Bien entendu cette hypothèse doit tenir compte des stratégies comportementales possibles (augmenter le taux d'erreur pour maintenir le temps de réaction par exemple).

Néanmoins, quelle que soit l'approche choisie, comportementale ou électro-physiologique, l'ensemble des données actuellement disponibles, semble indiquer que l'état de vigilance et/ou de l'attention sont au cœur des phénomènes de narcose. Par contre, la capacité de ces différentes approches à informer, quant

aux régions anatomiques du cerveau impliquées dans les processus mesurés, est considérablement limitée [84, 293].

Elle permet par contre de confirmer que la narcose et l'anesthésie procèdent des mêmes mécanismes. Les études réalisées hors du champ de la plongée, concernant les phénomènes anesthésiques sont donc à considérer.

Enfin, cette approche permet d'identifier un élément resté dans l'ombre. En effet, à l'exception de rares études, l'étude des interactions de l'oxygène sur la narcose est laissée pour compte dans le champ de recherche dédié à ce sujet. Dans le cadre de la plongée, l'oxygène est surtout étudié pour ses effets propres à savoir la toxicité cérébrale et pulmonaire.

Cette approche permet enfin d'identifier un outil simple et versatile qui nous permettrait de quitter le laboratoire afin de retourner en condition de plongée réelle.

Aspects neurochimiques de la narcose

On connaît mal les mécanismes sous-jacents de la narcose. Cependant, deux théories fondamentales rendent compte des modifications comportementales rencontrées en cas d'exposition à la pression : la théorie des gaz inertes et celle du dioxyde de carbone.

La théorie de l'intoxication au dioxyde de carbone tout d'abord attribuée à Bean [46], puis à d'autres [357, 393], suggère que la narcose résulte d'une rétention de CO₂ qui s'explique par la dégradation de la ventilation en raison de la densité accrue des gaz respirés et des compressions relativement rapides.

Cependant, la mesure par gazométrie du sang artériel chez des plongeurs exposés à une pression de 91 ATA (90 m) et respirant de l'air ou un mélange hélium-oxygène tout en effectuant des tests psychomoteurs indique une dégradation de la performance psychométrique significative uniquement avec l'air mais sans augmentation de la PCO₂ [56].

La théorie du dioxyde de carbone est donc éliminée comme cause primaire au profit de l'hypothèse initiale de Behnke *et coll* portant sur les gaz inertes et par la théorie lipidique qui prévalait encore jusqu'au milieu des années 80. En effet, depuis cette

époque, la théorie protéique occupe de plus en plus l'avant-scène, en raison de preuves en faveur d'une interaction directe entre les protéines transmembranaires et les anesthésiques [167-170]. Reste à identifier le mécanisme de cette interaction, à savoir si, à pression élevée, les gaz inertes se lient directement à ces protéines. Les données obtenues par Abraini *et coll* [7] avec deux gaz inertes et un gaz anesthésique vont dans ce sens et indiquent que les gaz inertes se lient de manière directe et allostérique à un site modulateur de ces mêmes protéines.

Théorie lipidique

Selon les observations de Meyer [270, 271] et Overton [303], le pouvoir narcotique d'un gaz inerte ou des anesthésiques volatils est directement lié à ses propriétés physicochimiques, en particulier sa capacité de dissolution dans la bicouche lipidique constituant la membrane cellulaire (liposolubilité). On peut donc considérer que le gaz agit par diffusion passive.

L'accumulation de gaz dans la bicouche lipidique serait alors responsable d'une dilatation de la partie lipidique de la membrane des neurones. Bien que la règle de Meyer-Overton ne prend pas en compte les phénomènes de transport liés à l'activité des canaux ou pompes transmembranaires, qui étaient par ailleurs inconnus à l'époque de Meyer et Overton (fin XIX^{ème}, début XX^{ème}), elle fonctionne néanmoins relativement bien pour toutes les molécules qui traversent la matrice lipidique par diffusion préférentielle [275].

En conséquence, lorsque l'expansion des membranes est suffisante, on observerait une perturbation de la propagation de l'influx nerveux résultant d'une altération de la libération des neurotransmetteurs et/ou de l'activité des récepteurs sur lesquels se fixent ces molécules. Les symptômes de la narcose surviendraient quand la propagation de l'information est notablement réduite.

Au début des années 70, l'introduction de la théorie du « volume critique » [273] a donné plus de crédit à la théorie lipidique. Elle observe que la pression exerce une action antagoniste sur les effets narcotiques de l'azote. Dans cette hypothèse, de fortes pressions compriment la bicouche lipidique, ce qui augmenterait la transmission des

informations et l'activité des neurones. Ainsi, deux effets opposés se manifestent : le volume membranaire augmente à cause de la dissolution du gaz narcotique (l'effet narcotique se manifeste) et diminue sous l'effet des hautes pressions (l'effet mécanique de la pression l'emporte). Quand la variation résultante est positive, l'effet narcotique prédomine, quand elle est négative, l'effet excitateur l'emporte (Figure 11). Inversement, la préservation du volume de membrane à un seuil critique limiterait l'apparition de symptômes du syndrome nerveux des hautes pressions (SNHP) [338].

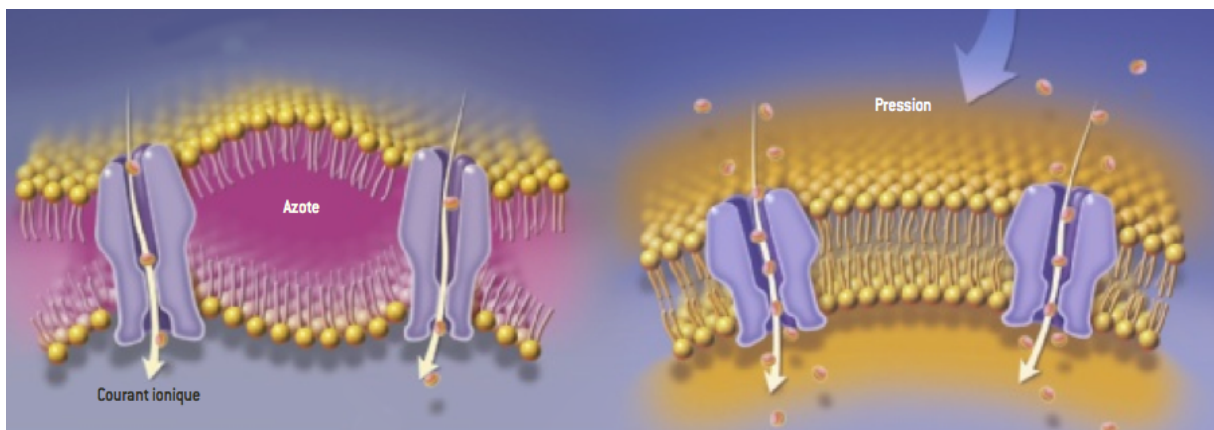


Figure 11. Théorie lipidique et hypothèse du "volume critique"

L'azote se dissout dans la partie lipidique de la membrane des neurones provoquant leur expansion et leur déformation. Les mouvements des ions de part et d'autre de la membrane des neurones seraient diminués, ce qui causerait un ralentissement de la propagation de l'influx nerveux. À l'inverse, une élévation de la pression hydrostatique comprimerait les bicouches lipidiques, augmenterait les échanges ioniques et faciliterait donc l'activation des neurones. Ces modifications du volume des bicouches lipidiques expliqueraient les troubles narcotiques et ceux qui dépendent de la pression. (Illustration de Delphine Bailly - Pour la Science n°346, Août 2006)

Cependant, en 1978, le laboratoire de biophysique de l'Imperial College de Londres a établi par utilisation de la diffraction des rayons x et neutrons que les gaz anesthésiques ne modifiaient pas le volume des membranes cellulaires, ce qui met à mal la théorie lipidique [166].

Cette théorie lipidique est aussi la raison de l'utilisation des mélanges ternaires, hélium-azote-oxygène (TRIMIX) ou hélium-hydrogène-oxygène (HYDRELIOX) en prévention du SNHP. Ces études, menées en collaboration avec la Marine Nationale française et la COMEX, ont montré en laboratoire que certains symptômes du SNHP, tel le tremblement hyperbare, diminuent voire disparaissent. Cependant, sous forte pression en caisson hyperbare et en utilisant ces mêmes mélanges, d'autres symptômes telle la somnolence, persistent voire s'aggravent.[172, 174, 339].

La théorie lipidique ne suffit donc pas à expliquer les troubles causés par les gaz sous pression et d'autres mécanismes interviendraient. Ainsi, plus récemment, Nicholas Franks et William Lieb de l'Imperial College de Londres, ont suggéré que le xénon, un gaz au fort potentiel narcotique, se lie aux protéines de membrane [170]. D'autres travaux portant sur les modifications comportementales à différentes vitesses de compression suggèrent eux-aussi une liaison spécifique gaz-protéine [5]. La cible principale des gaz inertes serait donc constituée de récepteurs cérébraux et de canaux ioniques impliqués dans la communication neuronale.

Théorie protéique

Au cours de ces cinquante dernières années, la connaissance des mécanismes neuronaux qui sous-tendent la régulation de l'excitation et l'attention des animaux de laboratoire a fortement progressé.

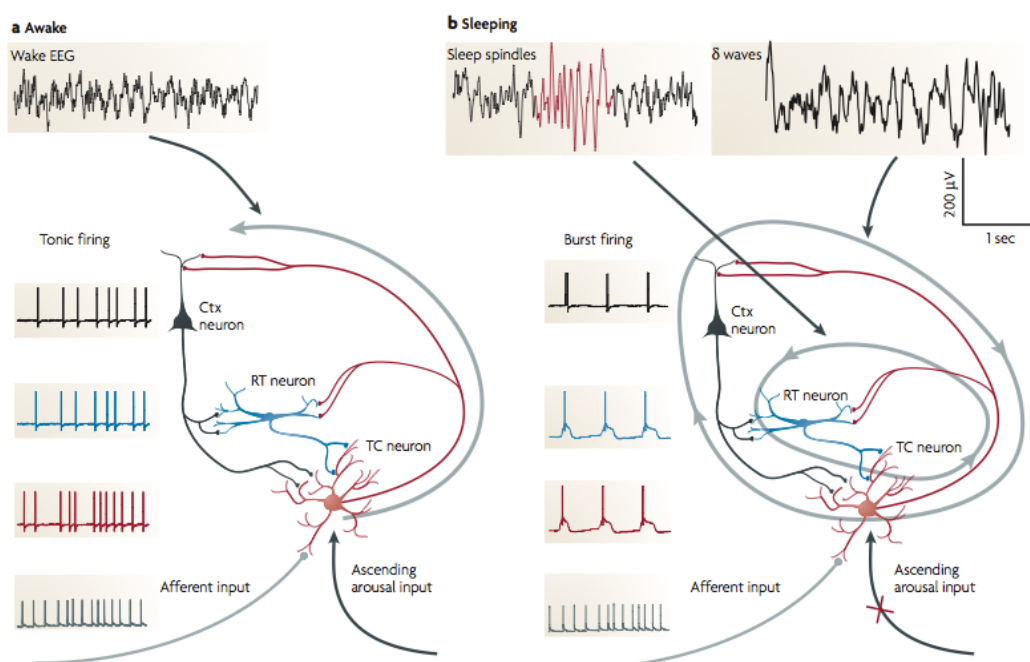


Figure 12. Oscillations thalamiques et circuits neuronaux (d'après Franks [165])

A. Au cours de l'éveil, l'influx ascendant des noyaux de la vigilance sur les neurones thalamo-corticaux (TC) (rouge) et réticulaires (RT) (bleu) permet le transfert d'informations de la périphérie jusqu'aux neurones corticaux (Ctx) (noir). Il est à noter que les neurones corticaux sont à l'origine d'une boucle de renforcement au niveau thalamique.

B. La perte de ces influx ascendants pendant le sommeil NREM, induit une hyperpolarisation des neurones TC. En raison de la grande inter-connectivité entre les neurones thalamiques et corticaux, de grandes quantités de neurones adoptent le même comportement à l'origine des ondes delta lentes qui sont la signature électroencéphalographique du sommeil profond.

Ces différentes composantes sont dépendantes de boucles de connexion entre le cortex et certaines structures sous-corticales, particulièrement les noyaux gris centraux, le thalamus et le cortex frontal (Figure 12). Ces connexions transfèrent des informations limbiques, cognitives ou motrices selon un schéma identique.

Les informations collectées dans différentes zones du cortex convergent vers les noyaux gris centraux puis vers le noyau du thalamus d'où elles sont redistribuées vers le cortex [20].

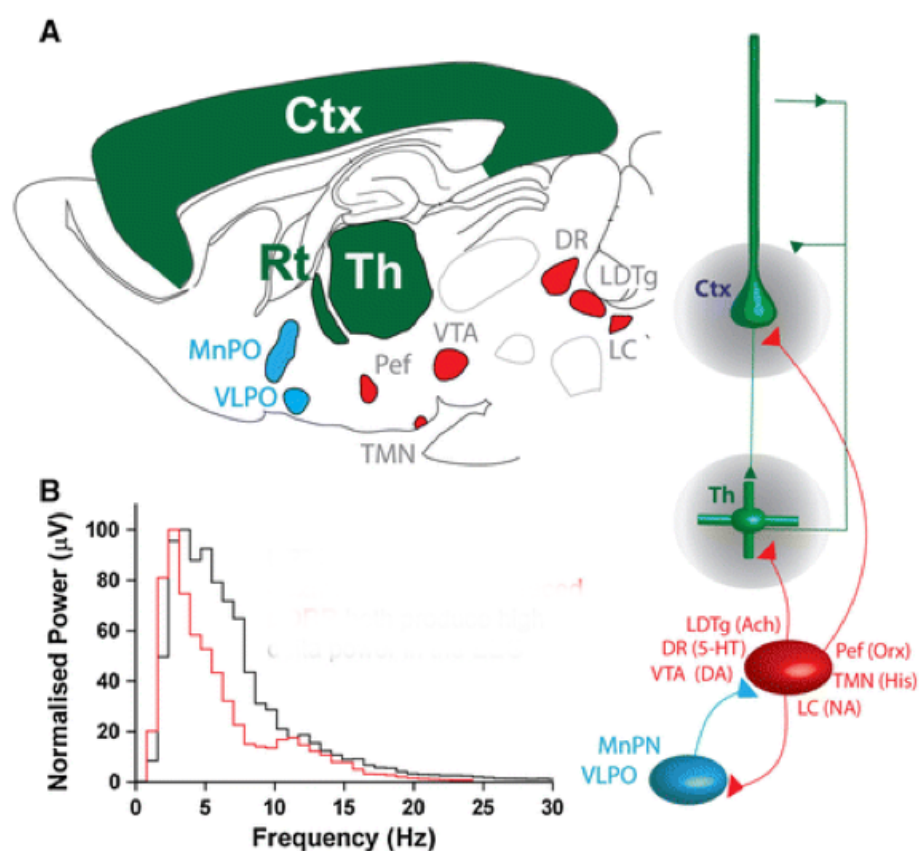


Figure 13. Structures impliquées dans le maintien ou l'inhibition de la vigilance

A. Section para-sagittale d'un cerveau de rat illustrant les boucles thalamo-corticales (vert). Les régions impliquées dans le maintien de la vigilance (rouge) libèrent des neurotransmetteurs qui dépolarisent ces structures et permettent les décharges toniques et l'activité désynchronisée. Les noyaux inhibiteurs (bleu) empêchent l'activation des structures ci-dessus grâce à la libération de l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

B. Caractérisation similaire des oscillations δ associées au sommeil NREM (noir) et à l'anesthésie par dexmédétomidine (rouge).

Ctx : Cortex, Rt : Substance nigra *pars reticulata*, Th : Thalamus, DR : Raphé dorsal, LDTg : Noyau tegmental latéro-dorsal, VTA : Aire visuelle tegmentale, Pef : région de peri-fornicale, TMN : noyau tubéro-mamillaire, MnPO : Aire pré-optique médiane, VLPO : Noyau pré-optique ventral.

Ach : Acétylcholine, DA : dopamine ; Glu : glutamate ; His : Histamine ; NA : noradrénaline ; 5-HT : sérotonine, Orx : Orexinine.

Ainsi, plusieurs structures importantes ont été identifiées (Figure 13) comme essentielles dans le maintien de l'éveil cortical dont : les noyaux pontiques, plus particulièrement le noyau tegmental dorso-latéral (LDTg), le *locus ceruleus* (LC) et le raphé dorsal (DR), les noyaux mésencéphaliques qui regroupent l'aire tegmentale ventrale (VTA) et la substance noire *pars compacta*, et enfin, l'hypothalamus et le prosencéphale basal, ensemble de structures hétérogènes caractérisées par des populations de neurones différents et des fonctions diverses. Les noyaux clés étant constitués du noyau tubéro-mamillaire (TMN), seule source d'histamine intracérébrale (excitatrice) et des neurones orexinergiques de la région de peri-fornicale (Pef) de l'hypothalamus latéral.

Sur base de ces modèles animaux disponibles (Figure 14), des études neurochimiques ont été effectuées sur les effets des gaz inertes et de la pression au niveau des noyaux gris centraux et en particulier au niveau de la voie nigro-striée. Ces études sont réalisées sur des rats mâles Sprague-Dawley, bio-instrumentés sous anesthésie générale, avec des électrodes voltamétriques dans le striatum, et des canules implantées bilatéralement dans la substance noire soit réticulée soit compacte ainsi que dans le striatum afin de recevoir ultérieurement une sonde de microdialyse.

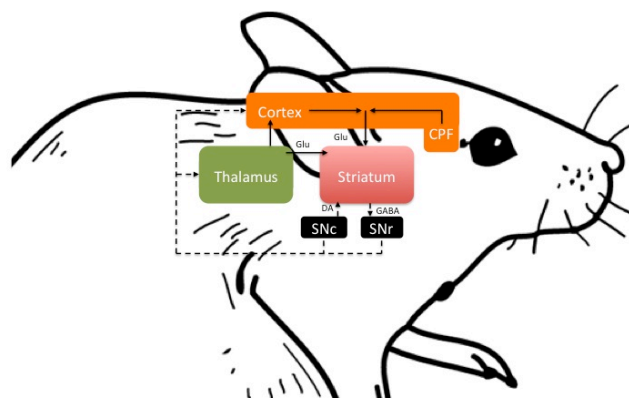


Figure 14. Principales projections striatales de l'éveil et de la vigilance (d'après Vallée [394])
 La substance noire *pars reticulata* (SNr) se projette sur la thalamus via des neurones GABA-ergique (GABA). Le thalamus riche en neurones glutaminergiques (Glu) se projette sur le cortex et le striatum. L'association de ces deux voies correspond à un circuit inhibiteur. Le cortex, principalement le cortex préfrontal (CPF), se projette sur le striatum via des neurones excitateurs (glutamate). Enfin la substance noire *pars compacta* (SNc) se projette sur le striatum en utilisant la dopamine (DA). Cependant, l'effet sur le striatum (inhibiteur ou exciteur) dépend du type de récepteur : D1-like (voie directe ; inhibitrice) ou D2-like (voie indirecte non illustrée : excitatrice). Les flèches en pointillés indiquent une action inhibitrice, tandis que les flèches solides indiquent une action excitatrice.

Ces recherches portent sur les effets des gaz inertes sur les neurotransmissions monoaminergiques (dopamine, sérotonine) et acides aminergiques (GABA, glutamate, aspartate) et leurs interactions au niveau des ganglions de la base.

Au niveau du striatum, la pression est responsable d'une augmentation de la libération de dopamine [43, 109, 110], de sérotonine, de glutamate et d'aspartate [111-113].

A l'inverse, on observe une réduction du taux de dopamine en cas d'exposition à l'azote, au protoxyde d'azote [34, 35, 390] ou à l'argon [33, 34]. Ces études illustrent, au minimum au niveau de la dopamine striatale, les effets antagonistes de la pression sur la narcose.

Ces modifications sont liées à l'action d'un neurotransmetteur particulier, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), comme l'ont démontré les études utilisant des agonistes des récepteurs GABA_A ou GABA_B injectés dans la substance noire *pars reticulata* (SNr) ou *pars compacta* (SNc) [37, 116, 237].

En effet, l'injection de muscimole, principal alcaloïde psychoactif des champignons du groupe des Amanites et agoniste du récepteur GABA_A, n'induit pas de modification de libération de la dopamine striatale à pression atmosphérique. En revanche, en pression avec respiration d'un mélange hélium-oxygène, l'injection de cette molécule, soit dans la SNc, soit dans la SNr, bloque l'augmentation de dopamine induite par la pression [36, 37].

À pression atmosphérique, l'injection de baclofène (agoniste GABA_B) induit une diminution de la libération de dopamine au niveau du striatum. En pression, cette injection dans la SNc bloque l'augmentation de la libération de dopamine induite par la pression. Lorsque le baclofène est injecté dans la SNr, la réduction du taux de dopamine persiste. En outre, l'hyperactivité locomotrice, signe de SNHP chez le rat en corrélation avec le changement de taux de dopamine, est réduite par l'activation des récepteurs GABA_B et augmentée par l'activation des récepteurs GABA_A [36-38].

La similitude entre les effets obtenus avec injection de GABA dans la SN (diminution de la libération de dopamine au niveau du striatum) et ceux obtenus avec de l'azote sous

pression, suggère que l'azote agit directement sur les récepteurs GABA_A des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée.

Pour résumer (Figure 15) [338]:

La pression active les récepteurs GABA des neurones GABAergiques de la substance noire *pars reticulata* et de la substance noire *pars compacta* qui sont alors inhibés. La libération de GABA dans la substance noire *pars compacta* et le thalamus diminue. Il en résulte une activation des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et des neurones glutaminergiques du thalamus d'où une libération abondante de dopamine dans le striatum. L'activité de la voie thalamo-corticale et, par conséquent, l'activité motrice sont augmentées.

L'azote, quant à lui, agit directement sur les récepteurs GABA des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* qui sont alors inhibés. Ils libèrent moins de dopamine dans le striatum et dans la substance noire *pars reticulata*. Or la dopamine inhibe les neurones GABA de la substance noire *pars reticulata* via une activation des récepteurs D2 inhibiteurs situés à leur surface. Comme il y a moins de dopamine, l'inhibition est levée et les neurones GABA sont activés et bloquent les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et les neurones glutaminergiques du thalamus. La libération de dopamine dans le striatum est donc diminuée ce qui expliquerait certains symptômes de la narcose à l'azote.

Par conséquent, la narcose et le SNHP résulteraient d'un équilibre entre ces différentes modifications chimiques, celles de la pression sur la voie GABAergique nigrothalamique et celles du gaz sur la voie dopaminergique nigrostriée.

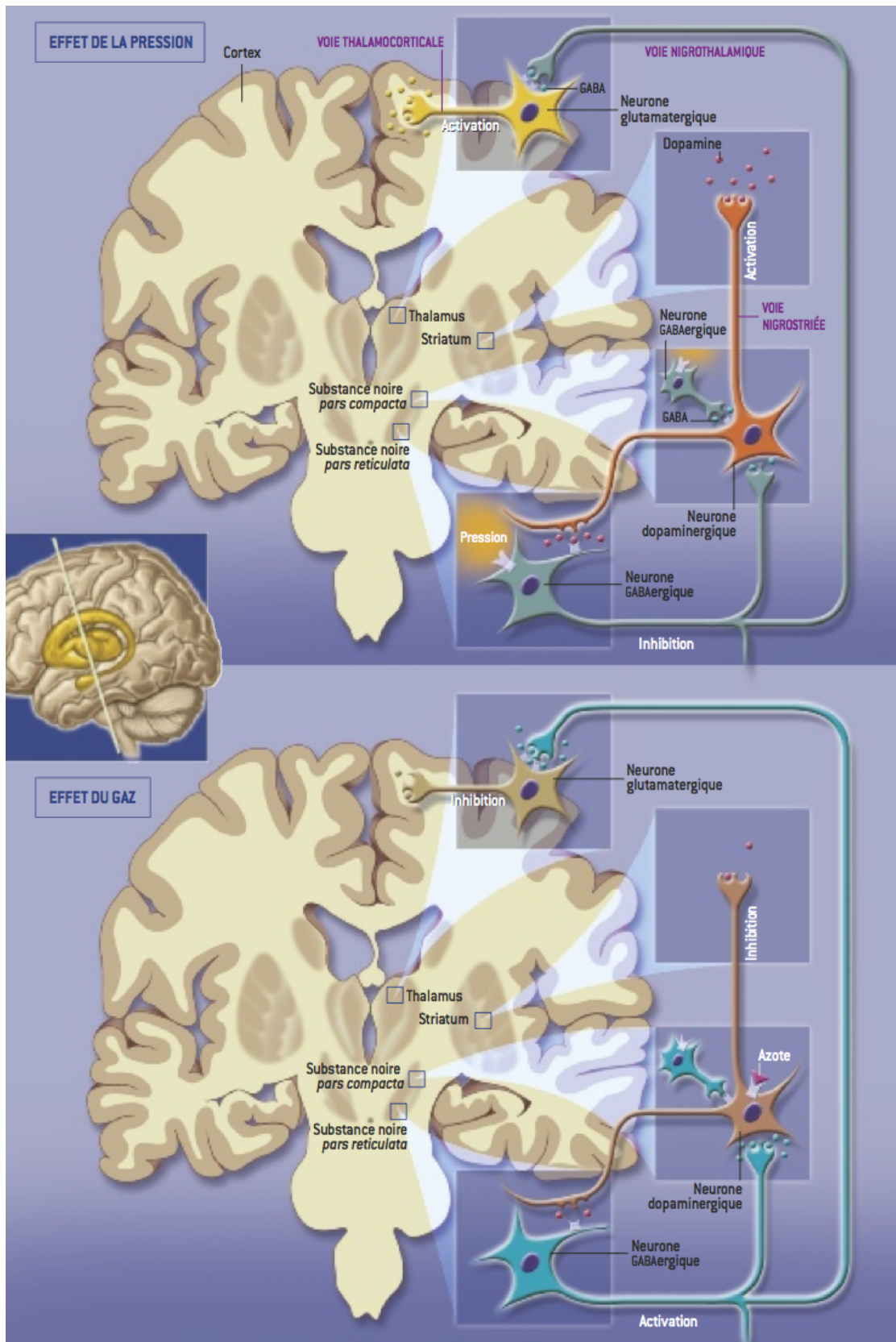


Figure 15. Mécanismes d'action spécifiques de la pression et de l'azote (d'après Rostain [336])
 Les principaux neurones impliqués sont GABAergiques inhibiteurs (vert), dopaminergiques excitateurs (récepteurs D₁) ou inhibiteurs (récepteurs D₂) (orange) et glutamatergiques excitateurs (jaune).
 (Illustration de Delphine Bailly - Pour la Science n°346, Août 2006)

Le GABA_A et l'oxygène

Au cours des années, un grand nombre de canaux ioniques différents, de récepteurs, d'enzymes et autres protéines ont été étudié comme cible potentielle de l'anesthésie [85, 170, 343, 367] et donc de la narcose. Cependant, un faisceau de preuves solides n'existe que pour une poignée d'entre eux dont le principal est le récepteur pour l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A). Ce récepteur ubiquitaire du SNC appartient à une superfamille comprenant également des récepteurs de l'acétylcholine, de la glycine et de la sérotonine dont plusieurs sont sensibles aux effets de l'anesthésie [170].

Il est démontré que la plupart des anesthésiques généraux potentialisent les courants négatifs induits par le GABA. De plus, à concentrations plus élevées, ces mêmes molécules peuvent activer directement les GABA_A en l'absence de GABA [121, 323].

Les effets fonctionnels de ces agents sur les récepteurs GABA_A dépendent donc de la structure (différences intrinsèques de sensibilité des sous-unités constitutives [198]), des propriétés biophysiques ainsi que de la distribution à la surface des cellules de ces récepteurs [144]. Néanmoins, malgré ces différences, il existe peu de doute sur l'importance du GABA_A dans la chaîne d'événements qui conduit à la perte de connaissance associée à l'anesthésie. Cependant le degré d'importance peut varier d'une substance à une autre.

C'est pourquoi les données les plus convaincantes proviennent d'expériences utilisant des animaux génétiquement modifiés. Il en résulte une étroite correspondance entre les stéréo-sélectivités observées chez l'animal *in vivo* et celles trouvées *in vitro* avec le GABA_A [133, 183, 385, 386, 416]. Par ailleurs, Abraini *et coll* ont également souligné le rôle important du GABA_A dans la narcose aux gaz inertes comme l'antagonisme sélectif de l'action narcotique de l'azote le suggère [6].

Ce dernier point démontre de manière claire que le système GABA, en particulier le GABA_A, est central dans les mécanismes responsables de la narcose.

Or l'oxygène est également connu pour interagir avec la neurotransmission GABA en agissant sur la synthèse, la sécrétion et la recapture de ce neurotransmetteur. Lorsque des coupes d'hippocampe de rat sont privées de glucose et d'oxygène, le niveau de

GABA augmente rapidement. Lors de la ré-oxygénation, il se normalise en moins de 15 minutes [320, 352].

Par ailleurs, lorsque 14 mâles Sprague-Dawley instrumentés sont exposés à 5 ATA d'oxygène on observe une diminution progressive du GABA extracellulaire [132]. En effet, après 75 minutes le taux de GABA se situe 37 ± 7 % sous ligne de base de pré-exposition. De plus, l'analyse de la teneur en acides aminés des échantillons de dialysat au niveau striatal montre une diminution du glutamate pendant les 45 premières minutes d'exposition suivi par un retour au niveau de pré-exposition à 60 minutes. Ce retour au niveau de la ligne de base est corrélé d'une part à l'apparition de la crise hyperoxique mesurée par EEG et une élévation importante de l'aspartate.

Chez les rats traités avec du 7-nitroindozol, un inhibiteur de la NO synthase neuronale (nNOS), la concentration de GABA reste stable lors des premières 60 minutes pour diminuer de 20 ± 6 % après 75 minutes d'exposition. Ces résultats suggèrent que l'action de l'oxygène sur la chaîne du GABA passerait par le NO.

Une autre hypothèse tient à l'action de l'oxygène sur la production d'ammoniac par désamination des catécholamines, ce qui tend à diminuer la concentration cérébrale du GABA [39].

En effet, ce constat fait suite à l'analyse du contenu en acides aminés et en ammoniac (NH_3) mesuré dans le corps strié, le tronc cérébral et le cortex cérébral de deux souches de souris (une sensible et une normale) exposées à 6 ATA d'oxygène [272]. Les souris sont exposées de telle sorte que 50 % des souris dans les deux souches développent une convulsion généralisée, soit 24 et 90 minutes respectivement.

Chez les souris n'ayant pas convulsées, on observe dans le cortex une augmentation des taux de taurine, glutamine et NH_3 tandis que celle du GABA diminue par rapport aux souris témoins. Après convulsion, le NH_3 augmente dans les deux souches. La différence se fait au niveau de l'aspartate qui reste bas dans la souche sensible. Des modifications semblables s'observent au niveau du striatum, si ce n'est que le GABA est significativement diminué particulièrement dans la souche sensible qu'il y ait convulsions ou non.

L'approche neurochimique démontre si cela était encore nécessaire, que l'anesthésie et la narcose partagent un grand nombre de points communs. Dans

les deux cas, un récepteur unique, le GABA_A est au cœur du mécanisme physiologique qui sous-tend l'apparition des symptômes de la narcose. Il est donc légitime de considérer ces deux phénomènes comme une entité unique.

Enfin, par ses effets sur le métabolisme du GABA, il est légitime de se pencher sur le rôle de l'oxygène dans les phénomènes de narcose.

OBJECTIFS DE LA THESE

Nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'idée qu'un agent narcotique peut agir sur une voie neuronale spécifique est difficile à admettre sauf à accepter que les gaz inertes et anesthésiques agissent sélectivement au niveau moléculaire.

Une des cibles principales est le récepteur pour l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A). Il est démontré que la plupart des anesthésiques généraux potentialisent les courants négatifs induits par le GABA. De plus, à concentrations plus élevées, ces mêmes molécules peuvent activer directement les GABA_A en l'absence de GABA [121, 323].

Bien que la plupart des études proviennent du champ de l'anesthésie, Abraini et coll. ont également souligné le rôle important du GABA_A dans la narcose aux gaz inertes comme l'antagonisme sélectif de l'action narcotique de l'azote le suggère [6].

Dans ce contexte, il faut se souvenir que l'oxygène est connu pour interagir avec la neurotransmission GABA en agissant sur la synthèse, la sécrétion et la recapture de ce neurotransmetteur [320, 352]. L'oxygène est également connu pour agir sur la production d'ammoniac par désamination des catécholamines, ce qui tend à diminuer la concentration cérébrale du GABA [39].

Enfin, l'hyperoxie est connue pour faciliter la conduction nerveuse, probablement à la suite du stress oxydatif [79]. En effet, une augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène (ROS) modifie la conductance des canaux potassiques des cellules excitables [233, 269].

L'association de tous ces mécanismes peut donc conduire à une inhibition accrue des voies inhibitrices cérébrales capable de moduler les effets de la narcose. En effet, des enregistrements électroencéphalographiques de sujets exposés à une atmosphère comprimée en chambre hyperbare dont les pressions partielles d'oxygène et d'azote sont contrôlées, ont montré que les changements observés sont principalement liés à la pression partielle d'oxygène. L'effet dépresseur de l'azote n'est révélé que lorsqu'un mélange contenant une pression partielle d'oxygène de 0,2 ATA est utilisé [306].

Si ces mécanismes ont été étudiés dans le cadre des convulsions hyperoxiques (probablement liées au déséquilibre entre les voies glutaminergiques et GABAergiques

[132]), il n'existe pas d'étude qui aborde cette problématique dans le cadre de la narcose.

Cette dernière observation est directement liée à la difficulté d'évaluer directement sous l'eau, eu égard l'absence de moyens techniques et méthodologiques, les variations neurophysiologiques ou neurochimiques associées à la narcose.

Cependant, un outil semble pouvoir répondre à ces difficultés techniques. En effet, en dehors du domaine de la plongée, malgré quelques limitations, plusieurs auteurs ont souligné les avantages du CFFF dans l'évaluation de la vigilance et éveil. Il s'agit d'une méthode quantitative, objective, simple à mettre en œuvre [118, 178, 261, 262, 322, 388]. Ainsi, dans des études appliquées à l'anesthésie, le CFFF permet d'identifier des altérations de la performance cérébrale bien antérieures à l'altération de certains tests comportementaux ou à l'apparition de symptômes subjectifs [344, 362].

Le premier objectif de cette thèse vise donc à évaluer la performance cérébrale à l'aide du CFFF et de comparer les résultats de cette dernière à ceux de tests comportementaux (psychométriques) afin de valider la possibilité de détecter des changements dans le cadre de la plongée sous-marine chez l'homme en conditions naturelles.

En cas de résultats favorables, il serait alors démontré que le CFFF peut être utilisé pour des études longitudinales portant sur l'excitation corticale et la performance cérébrale chez l'homme. Cette méthode pourrait alors être étendue à l'évaluation des performances dans diverses conditions environnementales de plongée.

Le deuxième objectif de cette thèse cherche, en jouant sur les conditions de pression (hyperbarie vs normobarie), sur les différents mélanges gazeux respirés (plus ou moins enrichis en oxygène), à intégrer le rôle de l'oxygène dans les phénomènes de narcose directement chez l'homme en situation de plongée et plus seulement dans le cadre exclusif de l'animal et du laboratoire.

METHODOLOGIE GENERALE

L'ensemble des procédures expérimentales a été mené conformément à la déclaration d'Helsinki et a été approuvé à intervalle régulier par le comité d'éthique universitaire de Bruxelles (Comités d'éthique CE2008/66 puis B 200-2011-5).

Par ailleurs, bien que le Nitrox soit un gaz utilisé de manière usuelle en plongée loisirs, le comité de protection des personnes de l'armée belge a estimé que l'utilisation de ce gaz, eu égard à l'enrichissement en oxygène, est assimilable à l'administration d'un traitement médical. En conséquence, les protocoles impliquant tout gaz autre que l'air ont en outre respecté toutes les règles de validation liées à la réalisation d'essais cliniques (EudraCT: 004596-2011-37).

Populations étudiées

L'ensemble des travaux expérimentaux a été mené chez des volontaires sains ne suivant aucun traitement médicamenteux et n'ayant aucun antécédent pathologique. Le test principal (Critical Flicker Fusion Frequency) impliquant la vision, les volontaires nécessitant une correction visuelle ont été exclus sauf pour les expérimentations réalisées en surface, pour autant qu'ils disposent de leur moyen de correction.

De plus, un examen clinique est réalisé systématiquement afin de s'assurer de l'absence préalable de contre-indications à la pratique de la plongée.

Selon les objectifs de l'étude, différentes populations de volontaires ont été sélectionnés en fonction de leur spécificité. Nous avons donc effectué des mesures chez des étudiants (n=20) afin de tester nos outils méthodologiques en normobarie. Pour les plongées expérimentales, nous avons inclus des plongeurs loisirs (n=40) répondant à des critères de sélection précis afin d'obtenir une population la plus homogène possible (Tableau 6). Ainsi en plus de répondre à un niveau d'expérience minimum (Certification minimum de "plongeurs autonomes" selon la norme européenne EN 14153-2 ou ISO 24801-2 et pouvant attester d'une expérience d'au moins 50 plongées), l'ensemble des volontaires a été recruté dans une population masculine afin d'obtenir un groupe d'âge [30–40 ans], de composition corporelle (IMC entre 20 et 25) et à l'état de santé comparable [non-fumeurs avec activité physique régulière mais pas excessive (exercice aérobie une à trois fois par semaine)].

De plus, lors des protocoles croisés nécessitant l'utilisation de gaz différents, air ou Nitrox, chaque candidat a été son propre contrôle toujours dans l'optique de réduire au minimum les risques de biais liés à la variation interindividuelle.

	Groupe étudiant (n=20)	Groupe expérimental (n=40)
Age	25,0 ± 6,6 ans	35,38 ± 3,59 ans
Poids	71,4 ± 9,5 kg	74,4 ± 10,5 kg
Taille	177 ± 6 cm	176 ± 5 cm
IMC	22,8 ± 2 kg/m ²	23,7 ± 1,15 kg/m ²
Expérience de plongée		202 ± 129 plongées

Tableau 6. Données démographiques du groupe étudiant et du groupe expérimental (Moyenne ± DS)

Il est à noter que lors de travaux préliminaires réalisés en Egypte à Sharm-El-Sheik, nous avons travaillé avec un groupe de plongeurs (n= 301) beaucoup plus hétérogène (Tableau 7) d'une part et sans imposer le profil d'autre part, sans que cela ne semble altérer les tendances au niveau des résultats.

Groupe préliminaire		
(n=301, dont 82 exclus pour données aberrantes, incompréhension, barrage de la langue)		
	Air (n=121)	EANx (n=98)
Ratio ♂/♀	77/44	68/30
Age	44,9 ± 11,8 ans	44,7 ± 11,1 ans
IMC	26,2 ± 1,1 kg/m ²	26,8 ± 1,2 kg/m ²
Expérience de plongée	352 ± 347 plongées	322 ± 524 plongées
Profondeur de plongée	20,4 ± 4,3 mètres	21,9 ± 3,8 mètres
Temps d'immersion	42,5 ± 7,9 minutes	44,2 ± 9,3 minutes

Tableau 7. Données démographiques du groupe préliminaire (Moyenne ± DS)

Afin de ne pas fausser les résultats, eu égard les effets démontrés de l'alcool et des amphétamines sur la narcose aux gaz inertes [156], il a été demandé aux participants de ne pas prendre des boissons alcoolisées dans les 72 heures qui précèdent et aucune

boisson contenant de la caféine pendant les 4 heures avant les expériences. De la même manière, afin d'éviter toute possibilité d'effet de cumul de la charge d'azote et obtenir une désaturation complète, il a été demandé aux volontaires de ne pas plonger pendant la semaine qui précède chaque plongée expérimentale.

Tous les volontaires ont été informés sur la méthodologie, les risques éventuels ainsi que sur les buts de l'étude. Avant d'être enrôlée dans un protocole donné, chaque personne a donné son consentement écrit.

Profil de plongée

En dehors, de l'expérimentation préliminaire où le profil était libre, nous avons opté pour un profil standardisé (Figure 16) à la profondeur de trente mètres afin de générer la condition nécessaire de la narcose soit une exposition à une pression minimum de 0,405 MPa.

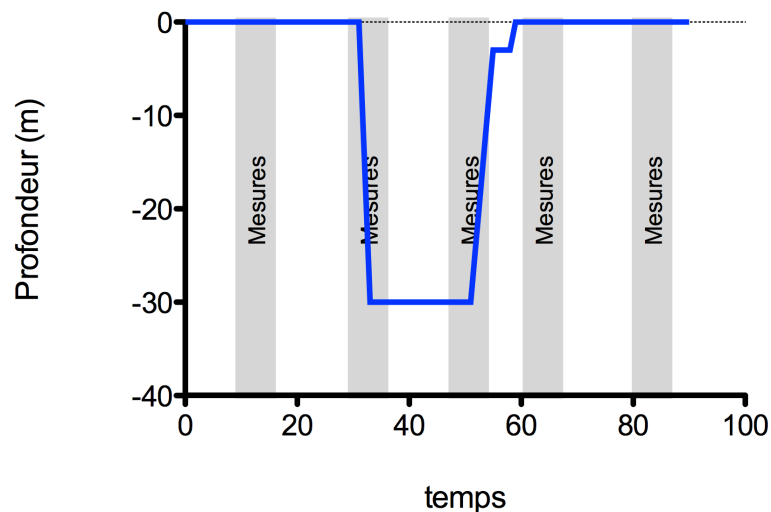


Figure 16. Profil de plongée standardisé

La vitesse de descente est fixée à 15 mètres par minute et la vitesse de remontée à 9 mètres par minute.

Par ailleurs, en prenant comme référence la dernière version disponible des tables de l'US NAVY (Figure 17), le temps en profondeur est limité à 20 minutes afin de tenir

compte de la courbe de non-décompression [290] et des limites de toxicité de l'oxygène [291].

Enfin bien que ce profil relève des limites autorisées de la plongée « sans décompression », du fait du caractère expérimental des procédures, un palier de sécurité (3 mètres (0,13MPa) – 3 minutes) est ajouté au profil.

Table 9-7. No-Decompression Limits and Repetitive Group Designators for No-Decompression Air Dives.

Depth (fsw)	No-Stop Limit	Repetitive Group Designation															
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	Z
10	Unlimited	57	101	158	245	426	*										
15	Unlimited	36	60	88	121	163	217	297	449	*							
20	Unlimited	26	43	61	82	106	133	165	205	256	330	461	*				
25	595	20	33	47	62	78	97	117	140	166	198	236	285	354	469	595	
30	371	17	27	38	50	62	76	91	107	125	145	167	193	223	260	307	371
35	232	14	23	32	42	52	63	74	87	100	115	131	148	168	190	215	232
40	163	12	20	27	36	44	53	63	73	84	95	108	121	135	151	163	
45	125	11	17	24	31	39	46	55	63	72	82	92	102	114	125		
50	92	9	15	21	28	34	41	48	56	63	71	80	89	92			
55	74	8	14	19	25	31	37	43	50	56	63	71	74				
60	60	7	12	17	22	28	33	39	45	51	57	60					
70	48	6	10	14	19	23	28	32	37	42	47	48					
80	39	5	9	12	16	20	24	28	32	36	39						
90	30	4	7	11	14	17	21	24	28	30							
100	25	4	6	9	12	15	18	21	25								
110	20	3	6	8	11	14	16	19	20								
120	15	3	5	7	10	12	15										
130	10	2	4	6	9	10											
140	10	2	4	6	8	10											
150	5	2	3	5													
160	5		3	5													
170	5			4	5												
180	5			4	5												
190	5			3	5												

Zone d'expérimentation

* Highest repetitive group that can be achieved at this depth regardless of bottom time.

Figure 17. Limites de non-décompression selon l'US Navy. (1 feet = 0,33 m)

Ce profil standardisé est ensuite utilisé en plongée simulée (n=8), en milieu naturel protégé (n=20) et enfin en mer (n=12).

Cependant eu égard à certaines contraintes techniques, en particulier liées à l'utilisation de la chambre hyperbare (vitesse maximale de compression par exemple), le profil a parfois dévié légèrement par rapport au profil de référence (cfr infra).

Toutes les plongées simulées ont été effectuées dans la chambre hyperbare du centre d'oxygénothérapie hyperbare de l'hôpital militaire « Reine Astrid » située à Bruxelles (Haux-Starmed 2800, Haux-Life-Support GmbH, Karlsbad-Ittersbach, en Allemagne).

La chambre est mise en pression avec de l'air à une profondeur équivalente de 30 mètres soit 0.405MPa. Cependant, eu égard à la vitesse de compression maximale du système, le temps fond est allongé à 25 minutes dont une compression de 7 minutes. Cette option permet de tenir compte des limitations de la chambre tout en adhérant aux limites de non-décompression de notre référentiel et en respectant l'exposition en profondeur de 18 minutes prévue par le profil standardisé. Cette exposition est suivie d'une décompression linéaire de 12 minutes (0.033MPa / min) et d'un palier de sécurité. La température de l'air de chambre a été maintenue à 27.37 ± 2.37 °C.

Dans ces conditions, chaque sujet effectue deux plongées, une à l'air, l'autre au EANx40 (40 % oxygène–60 % d'azote). Ces plongées sont réalisées à des occasions différentes et dans un ordre aléatoire. De plus, afin de ne pas biaiser les résultats, les sujets et accompagnateurs de la chambre sont aveuglés aux gaz respirés.

Les plongées en milieu naturel protégé sont réalisées à Ném033. Cette fosse de plongée, la plus profonde d'Europe, est composée de deux plateformes, à 1,3 m et à 2,5 m de profondeur, ainsi que de trois fosses contigües de 5, 10 et 33 mètres. Cette dernière se trouve au fond d'un puits dodécagonal et a servi de laboratoire à nos plongées expérimentales. Eu égard la profondeur de la fosse utilisée, une petite variation des paramètres de la plongée par rapport au profil standard est à craindre. Cependant afin de limiter les écarts, la profondeur à tenir est matérialisée par un repère et la durée de plongée est contrôlée depuis la surface (Figure 18).

L'eau faiblement chlorée est maintenue à une température constante de 33 °C.

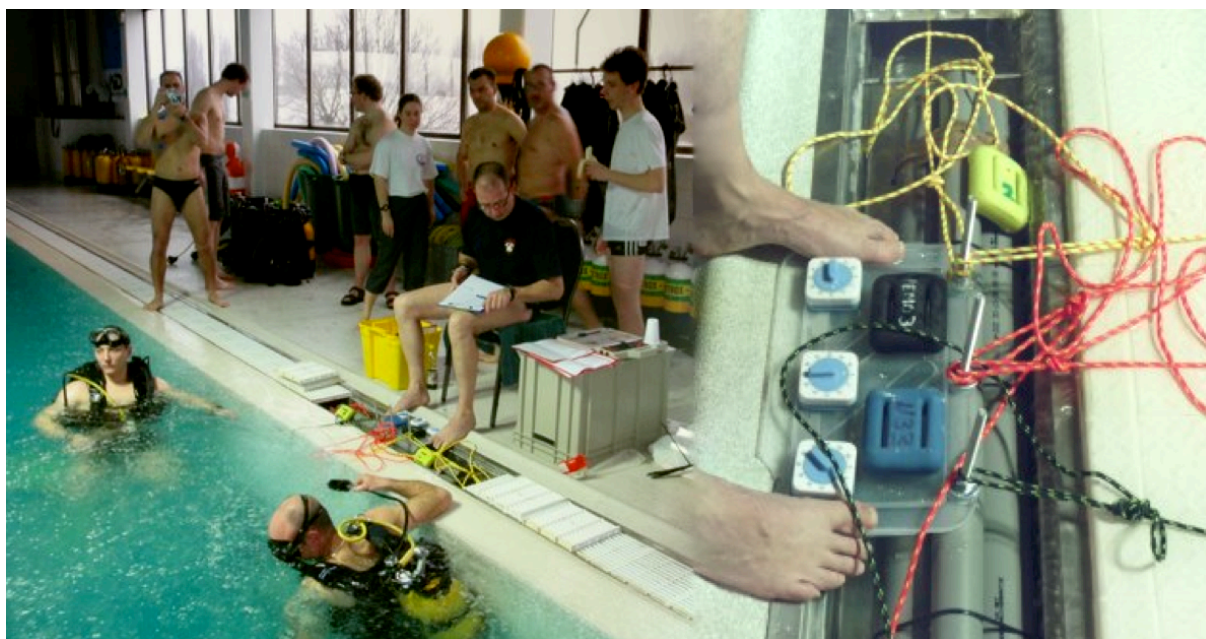


Figure 18. Dispositif de contrôle de la plongée depuis la surface.
 Chaque câble est mis à mesure pour que le repère soit à 30 mètres de profondeur. Lorsque le temps est écoulé, le contrôle de surface remonte le lest de 1m, ce qui marque le début de la remontée.

Enfin les plongées en milieu naturel ont été réalisées du 5 au 7 novembre 2011 sur l'île de Ténériffe. Au contraire, de NémO33 ou de la chambre hyperbare, l'utilisation du milieu marin ne permet pas de contrôler de manière aussi précise les paramètres de la plongée.

Dans cette situation, nous sommes très dépendants de la compétence des plongeurs et de leur capacité à suivre un profil défini à la fois sur le plan de la profondeur, du temps de plongée et des vitesses de descente ou de remontée.

Le choix délibéré de sélectionner des plongeurs d'expérience nous a permis de limiter les variations par rapport au profil standard. En effet l'enregistrement des paramètres de plongée par un ordinateur de plongée personnel (Scubapro-Uwatec digital depth gauge, Hallwil, Switzerland) donne une profondeur de $30,4 \pm 1,0$ mètres [28,5-32 mètres], un temps fond de $20,2 \pm 1,3$ minutes [18-23 minutes] et un temps total d'immersion de $29,2 \pm 1,6$ minutes [27-32 minutes]. Sans être nominaux, ces paramètres sont très proches du profil attendu.

La température de l'eau est constante pendant l'expérimentation et mesurée à $20,3^{\circ}\text{C}$. Afin de compenser cette différence par rapport aux autres milieux d'expérimentation chaque plongeur porte une combinaison en néoprène de 5 à 7mm.

Dans les conditions de plongée humide (NémO33 et Ténériffe), chaque plongeur réalise

une plongée expérimentale à l'air.

Matériels et outils méthodologiques

Critical Flicker Fusion Frequency (CFFF)

La fréquence de fusion du scintillement (CFFF en anglais) est un concept associé à la persistance rétinienne. Elle est définie comme la fréquence à laquelle une stimulation lumineuse intermittente semble être complètement stable pour l'observateur humain moyen [341, 392].



Figure 19. Dispositif de mesure sous-marin du CFFF construit par HBT.

Dans le cadre de ce travail, les plongeurs sont évalués à l'aide d'un dispositif étanche spécifique construit pour l'occasion par la firme Human Breathing Technology™ (HBT, Trieste, Italie).

Le dispositif se compose d'un anneau rotatif entourant un boîtier cylindrique étanche de 8 cm de diamètre contenant l'indicateur numérique de fréquence. Un câble souple est fixé sur ce boîtier avec à son extrémité une LED unique de couleur bleue (Light Emitting Diode, température de couleur 8000 K). Cette dernière est enfermée dans un

tube afin de protéger l'émission de lumière des phénomènes de réflexion et des lumières parasites.

Alors que le sujet à tester regarde directement la LED à une distance adaptée à sa vision personnelle (généralement autour de 50 cm), l'investigateur tourne lentement l'anneau rotatif dans le sens horaire ou antihoraire pour augmenter ou diminuer la fréquence de scintillement de la LED. Comme l'anneau rotatif n'est agrémenté d'aucun marquage et qu'il n'y a pas de position de départ fixe ou clairement identifiée, le sujet testé n'a aucune indication sur la fréquence réelle de scintillement. Le sujet est donc aveuglé quant à sa performance personnelle. Lorsque il perçoit la fusion du signal lumineux (ou l'inverse, passage de fusion à scintillement), il le signale à l'investigateur qui note la fréquence réelle, c'est à dire la CFFF telle que définie plus haut [341, 392].

Cette mesure est effectuée systématiquement trois fois afin de vérifier sa reproductibilité. La moyenne des trois mesures est enregistrée comme la CFFF individuelle réelle.

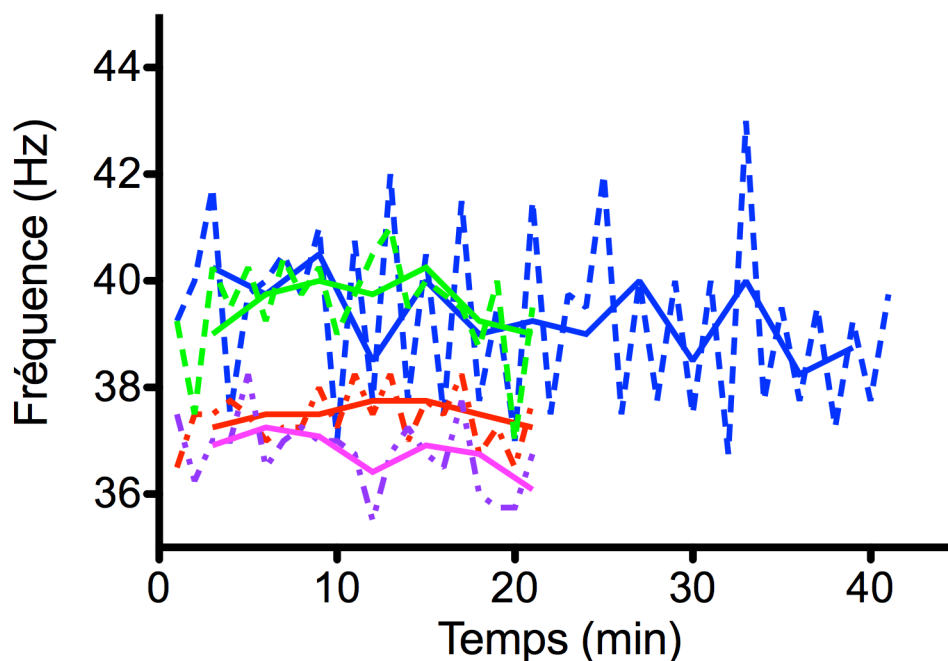


Figure 20. Reproductibilité de la mesure de la CFFF.

Chaque couleur représente un sujet différent. Les traits pointillés représentent une mesure continue de la CFFF tandis que les traits pleins correspondent à la méthodologie utilisée dans nos études. La variation en mesure continue est de $4,3 \pm 3,86\%$ contre $1,22 \pm 0,5\%$ avec notre méthodologie. Une variation inférieure à 2% est donc suspecte de n'être que la traduction de l'erreur intrinsèque de la mesure.

Il nous faut en effet admettre, que mal comprise, la mesure présente un plus grand caractère aléatoire (Figure 20). En effet, plus simple est l'explication, meilleure est la stabilité et la reproductibilité de la mesure. Il est donc absolument indispensable que le sujet testé ait bien compris le moment où il doit signaler la fusion. Bien que nous n'ayons pas testé spécifiquement cet aspect, une fois comprise la mesure ne semble pas s'améliorer du fait de l'apprentissage comme le confirme la reproductibilité des mesures de base avant chaque plongée chez un même individu. Dans le cadre de nos expérimentations, le fait que chaque plongeur soit son propre contrôle d'une part et que nous prenons la moyenne de trois mesures successives d'autre part a permis d'assurer la stabilité de la mesure.

Il convient aussi de prendre en compte un certain nombre de contraintes techniques. Bien que le scintillement soit détectable sur de nombreux types de modulation de l'intensité lumineuse au cours du temps, par convention, la modulation utilisée suit une fonction sinusoïdale.

A partir de cette onde spécifique, six paramètres déterminent la capacité à détecter le scintillement : la fréquence de modulation, l'amplitude de la modulation (c'est-à-dire le pourcentage de diminution maximale par rapport à la valeur crête de l'intensité lumineuse), l'intensité moyenne de l'illumination, la longueur d'onde ou couleur de la LED (ce paramètre et l'intensité de la lumière peuvent être combinés en un seul paramètre pour les humains car la sensibilité des cônes et bâtonnets est connue et on peut donc corriger la puissance du rayonnement en le pondérant par une fonction d'efficacité lumineuse spectrale), la position du stimulus sur la rétine, l'intensité de la lumière ambiante ou l'adaptation à l'obscurité, c'est-à-dire la durée et l'intensité d'une exposition lumineuse antérieure qui affecte la sensibilité de l'intensité et la résolution temporelle de la vision.

Tant que la fréquence de modulation est maintenue au-dessus du seuil de fusion, l'intensité perçue peut être modifiée en changeant les périodes relatives de lumière et d'obscurité. C'est la Loi de Talbot-Plateau [378]. Il en découle que, comme tous les seuils psycho-physiques, le seuil de fusion de scintillement est une statistique plutôt qu'une quantité absolue. Ainsi, au sein d'une gamme de fréquences données, le scintillement

sera détecté ou pas. Le seuil de fusion est alors défini comme la fréquence à laquelle le scintillement est détecté dans 50 % des essais.

Le système visuel est caractérisé par des fréquences de fusion différentes selon les zones anatomiques de la rétine. La fréquence globale du seuil de perception ne peut dépasser la plus basse d'entre elles pour une amplitude de modulation donnée. Ce point explique pourquoi la CFFF peut être utilisée dans le diagnostic de certains troubles visuels comme le glaucome [125, 256, 258].

Chaque type de cellule intègre les signaux différemment. Par exemple, les bâtonnets, qui sont extraordinairement sensibles et capables de détecter un photon unique, sont très lents avec des constantes de temps chez les mammifères d'environ 200 ms. Les cônes, en revanche, tout en ayant une sensibilité plus faible, ont une résolution temporelle nettement supérieure. Pour chaque type de cellule, la fréquence de fusion augmente en fonction de l'intensité de l'éclairage jusqu'à atteindre un plateau correspondant à la résolution temporelle maximale. Celle des bâtonnets se situe aux alentours de 15 Hz, tandis que les cônes atteignent leur plateau aux alentours de 60 Hz, pour autant que les conditions d'éclairage ambiant soient suffisantes [193].

Cet élément est particulièrement important dans le cadre des applications à la plongée, les conditions de visibilité et d'éclairage pouvant être limitées. Cela n'a pas été le cas dans nos expériences, la lecture des instruments étant possible sans lampe ni rétro-éclairage.

En plus d'augmenter avec l'intensité lumineuse moyenne, la fréquence de fusion augmente aussi avec l'intensité de la modulation (la diminution relative maximale de l'intensité lumineuse présentée). Pour chaque fréquence et intensité moyenne, il existe un seuil de modulation caractéristique au-dessus duquel le scintillement ne peut pas être détecté [147]. Il est aussi à noter que ces valeurs varient selon la longueur d'onde d'illumination en raison de la sensibilité des photorécepteurs.

C'est pourquoi nous avons choisi une lumière monochromatique bleue afin que la perception de la couleur ne soit pas altérée par les phénomènes d'absorption du spectre lumineux qui accompagnent la descente en profondeur.

Pour résumer, le seuil de fusion est proportionnel à l'amplitude de la modulation. A luminosité constante, un scintillement bref se détecte à une fréquence plus basse qu'un scintillement long. Le seuil varie également avec la luminosité, il est plus élevé lorsque la source de lumière est brillante. L'emplacement sur la rétine où se focalise l'image perçue influence aussi cette valeur d'où la nécessité de focaliser les deux yeux et d'être à distance d'accommodation. Nous rappelons à cet effet qu'un défaut d'accommodation fait partie des critères d'exclusion des populations testées.

The Psychology Experiment Building Language Battery Tests (PEBL)

Au cours des trois dernières décennies, l'ordinateur est devenu un outil omniprésent des sciences comportementales. L'administration de tests psychométriques à des participants humains a particulièrement bénéficié de cette avancée technologique. En effet, les instructions sont présentées de manière standardisée, éventuellement en plusieurs langues. De grands volumes de données sont ainsi collectés avec efficacité et avec une faible probabilité d'erreur de la part de l'expérimentateur. Enfin, les tests peuvent être administrés par diverses personnes après une brève formation.

Toutefois, les chercheurs intéressés par l'adoption de tests comportementaux informatisés sont confrontés à deux obstacles importants dont le premier est le coût. En effet, bien que le prix des tests pris individuellement semble raisonnable, de nombreux chercheurs préfèrent mesurer un large éventail de fonctions cognitives, sensorielles ou motrices par l'intermédiaire d'une batterie de tests [315]. Certaines, parmi les mieux étudiées telle que la batterie de tests neuropsychologiques automatisés de Cambridge (CANTAB [171]), nécessitent un investissement initial lors de l'installation mais aussi des droits de licence substantiels à l'année ou à l'utilisation afin de maintenir le logiciel opérationnel. Bien que le coût soit partiellement justifiable afin de compenser les frais de développement du test, un montant excessif peut limiter le potentiel des petits laboratoires ou des chercheurs isolés.

En second lieu, le code informatique des produits commerciaux n'est pas nécessairement disponible ou insuffisamment documenté. Dans les deux cas, il est difficile pour d'autres chercheurs d'interpréter les résultats ou de vérifier leurs exactitudes.

Le PEBL a été mis au point pour surmonter ces deux limitations. Premièrement, le logiciel est téléchargeable gratuitement (<http://pebl.sourceforge.net>). Ensuite, même avec des compétences limitées en programmation, il est suffisamment documenté pour pouvoir modifier les tests individuels afin de satisfaire des besoins expérimentaux particuliers [281].

La batterie PEBL actuelle (version 0.8) se compose de plus de 50 tests, dont de nombreux classiques de la psychologie expérimentale et de la neurologie comportementale [280, 282].

Compte tenu des altérations propres à la narcose, les tests PEBL ont été spécifiquement choisis pour suivre la détérioration de la perception visuelle, de l'organisation, de la coordination ainsi que l'intégration cérébrale et de la mémoire visuelle. Quatre tests sont sélectionnés : un test de vigilance psychomotrice (PVT), une épreuve de calcul mental (MathProc), un test de trail-making (PTrail) et enfin un test de décision non-verbal (Time-Wall).

Ces tâches sollicitent différents processus comme la capacité de substitution, l'inhibition de la réponse et la mémoire de travail. Lorsqu'elles sont appliquées à la résolution d'un problème nouveau, elles fournissent des indices de la fonction exécutive [176].

Test de vigilance psychomotrice (PVT)

À l'aide d'un clavier et d'un écran d'ordinateur, le participant doit appuyer sur la barre d'espace aussi rapidement que possible lorsqu'un stimulus (cercle rouge) apparaît sur un écran noir. Le délai d'apparition entre la marque d'avertissement (croix blanche) et le stimulus est de 2 et 12 secondes. Le test dure 2 minutes.

Le test de vigilance psychomotrice (PVT) est un test d'attention soutenue, pendant lequel on mesure la vitesse avec laquelle les sujets répondent à un stimulus visuel. Ce test permet de mesurer les variations dans la vitesse psychomotrice, les fautes d'attention, les états d'instabilité et d'impulsivité induits par la fatigue et d'autres facteurs de dégradation de performance communément trouvés dans des environnements opérationnels [134, 140].

Ce test est très populaire eu égard à sa simplicité de mise en œuvre, la simplicité des mesures (erreur et temps de réaction) et sa bonne corrélation avec le niveau de vigilance [219]. Il est entre autre utilisé sur l'ISS (International Space Station). Il fournit aux membres d'équipage une rétroaction objective quant à la dégradation de performance liée à diverses conditions rencontrées dans l'espace (fatigue, durée de séjour en apesanteur ou charge de travail liée aux opérations).

Cependant, ce test est sujet à un certain nombre de limitations.

Il est en effet influencé par les cycles circadiens. Les performances les moins bonnes sont enregistrées vers cinq heures du matin et s'améliorent au-delà de six heures du matin [242]. Nous avons limité l'influence du cycle circadien en réalisant l'ensemble des mesures lors de la même période de la journée entre 14 et 17 heures, ce qui correspond à l'acrophase de l'éveil, de la coordination et du temps de réaction.

Ensuite, compte tenu de la durée d'exposition en pression limitée à 20 minutes et du nombre de tests à réaliser, nous avons réduit la durée du test à 2 minutes alors que la version nominale prévoit une durée de 10 minutes.

De ce point de vue, les données de la littérature montrent que les baisses significatives de rendement sont détectées de manière équivalente pendant les 2 premières, 5 premières minutes ou la totalité du test (10 minutes). Cette affirmation s'applique à l'ensemble des paramètres mesurés. Par contre l'amplitude et la sensibilité du test diminuent en parallèle de la réduction de temps, particulièrement en ce qui concerne le taux d'erreur. Cette dernière affirmation est cependant sujette à caution. En effet, la méthodologie utilisée passe par un échantillonnage du test de 10 minutes. Il est dès lors possible que mis au courant de la durée du test, les candidats aient développé des stratégies alternatives pour maintenir le niveau d'attention pendant les 10 minutes du test biaisant ainsi les résultats [257].

Enfin, il a été démontré que la motivation peut contrecarrer les effets néfastes de la perte de sommeil jusqu'à 36 heures [207]. Cependant, cet effet peut être négligé du fait du design expérimental. En effet, chaque candidat étant son propre contrôle et la phase de test n'excédant pas 45 minutes (en fonction des expériences), l'effet de la motivation

est lissé par rapport à l'évolution dans le temps qui est notre critère d'analyse le plus important.

Un dernier point doit être abordé. Comme le test est limité dans le temps et contient une part aléatoire (délai avant stimulus), chaque sujet effectue un nombre différent d'opérations dans la période définie. Cette contrainte technique s'applique aussi pour l'épreuve de calcul mental (MathProc). Aussi avant analyse, nous avons calculé la moyenne pour chaque test et chaque participant afin d'obtenir un ensemble unique de mesures pour chaque condition de respiration.

Epreuve de calcul mental (MathProc)

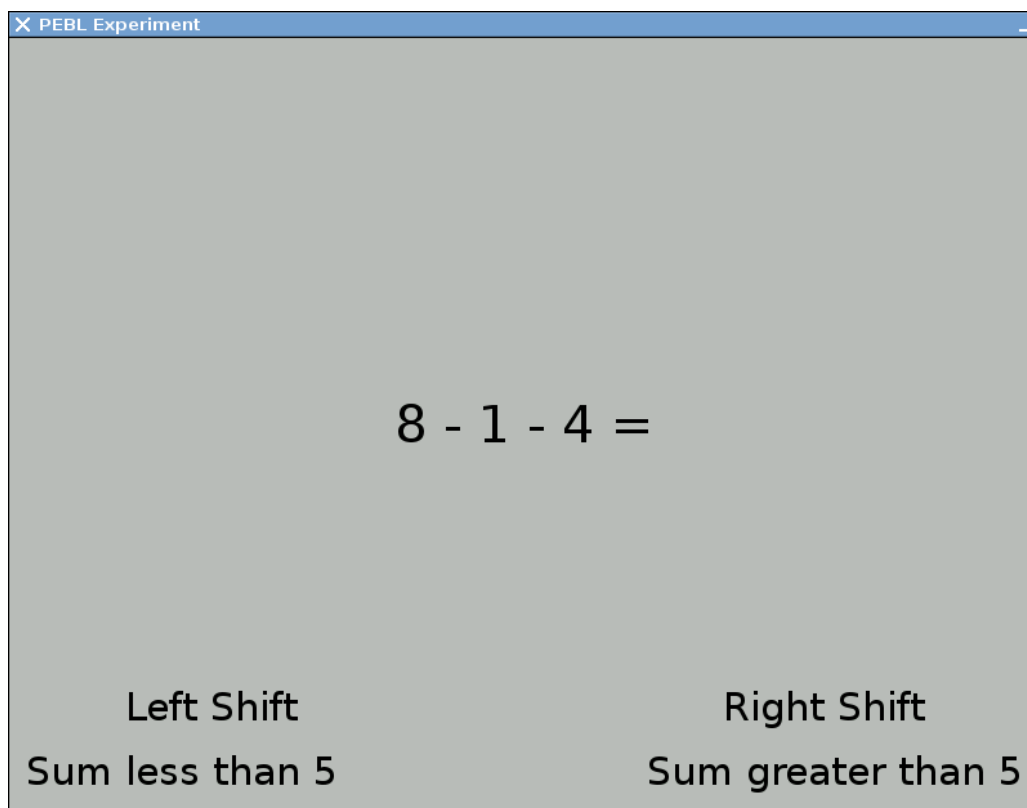


Figure 21. Capture d'écran du test de calcul mental (MathProc)

Dans cette épreuve, le sujet doit réaliser une opération d'addition ou de soustraction de trois termes à un ou deux chiffres présentée sur un écran. Il doit ensuite évaluer si le résultat est supérieur ou inférieur à cinq dans un délai maximal de 4 secondes. Cette procédure est limitée à 2 minutes.

Le temps d'exécution et le taux d'erreur (réponse fausse et dépassements de délai) sont enregistrés en vue d'analyse ultérieure.

Cette épreuve de calcul mental autocontrôlée vise à tester les processus de traitement d'information associés à la mémoire de travail. Plus précisément, le sujet doit récupérer des informations de sa mémoire à long terme, mettre à jour les informations de la mémoire de travail, exécuter en séquence différentes opérations arithmétiques et enfin réaliser des comparaisons numériques [309]. La latence de la réponse est fonction de ces processus successifs.

Par ailleurs, il est à noter que ces problèmes peuvent nécessiter deux ou plusieurs opérations de récupération au niveau de la MLT. Par exemple, un problème comme "9 + 8 - 5" génère une valeur de "17" comme premier résultat. Le deuxième calcul (17-5) peut être effectué en deux étapes (p. ex., 7-5 = 2, 2 + 10 = 12) et, par conséquent, l'ensemble du problème peut nécessiter jusqu'à trois opérations au niveau de la mémoire de travail [201]. Par conséquent, l'erreur de performance peut résulter d'un échec dans un (ou plusieurs) des quatre composantes du traitement de l'information.

Les données de fiabilité ne sont pas disponibles pour la version informatique de ce test. Toutefois des données similaires ont été obtenues pour les versions papiers des tests arithmétiques impliquant des opérations d'addition ou de soustraction de deux nombres à trois chiffres, de multiplication de deux nombres à deux chiffres et de division d'un nombre à quatre chiffres par un nombre à deux chiffres[91, 354]. Ces données montrent une stabilité de la performance sur le long terme, même en cas d'entraînement faible. Un entraînement de dix calculs est suffisant pour assurer la stabilité de la performance, tout au moins chez l'adulte.

Par contre, la sensibilité du test peut être altérée lorsque ce dernier est utilisé dans le domaine de la recherche appliquée aux effets de l'environnement. En effet, bien que l'on dispose de peu de recherches incluant ce cas de figure, l'association entre une tâche arithmétique et une tâche de résolution de problème (par exemple serrure à code) ou une tâche de suivi manuel, altère la performance mathématique. La tâche de suivi manuel a l'effet le moins marqué car elle puise dans les ressources associées au traitement de la réponse motrice [408, 409]. En revanche, deux tâches qui impliquent la mémoire de travail interfèrent entre elles. Nous avons donc veillé que lors de la

réalisation de ce test il n'y ait pas de facteurs perturbateurs autres que la narcose susceptibles d'influencer les résultats.

Tâche de trail-making (Ptrail)

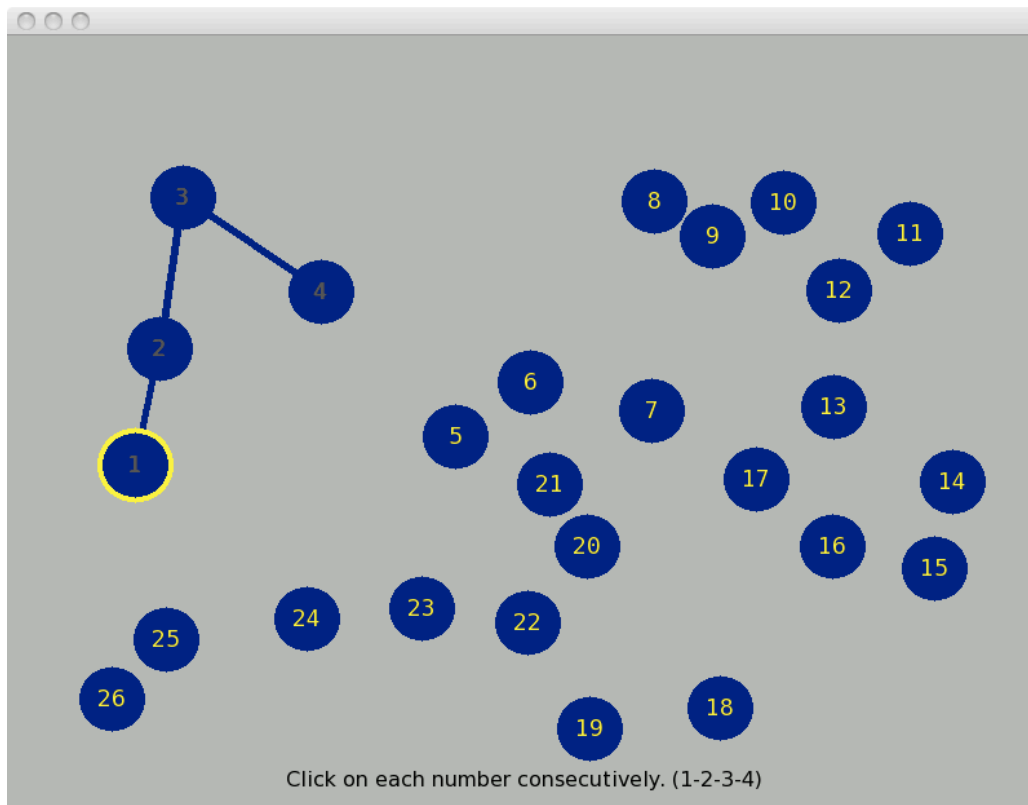


Figure 22. Capture d'écran du trail-making de type A (Ptrail)

Le test est divisé en deux parties. Dans la première partie (A), le sujet doit connecter des cercles numérotés (1, 2, 3, etc.) en les reliant dans l'ordre numérique croissant (1, 2, 3, etc.). Dans la deuxième partie (B), les cercles alternent des chiffres et des lettres que le sujet doit relier en respectant cette alternance, toujours dans l'ordre croissant (1-A, 2 B, 3-C, etc.).

Chaque épreuve comprend quatre séries de chaque type (A et B). Chaque épreuve de type A est mise en correspondance avec une épreuve de type B avec exactement la même configuration mais en sens inverse (symétrie verticale). Cette technique a pour effet de minimiser le transfert entre les deux versions, tout en permettant des longueurs de parcours et des niveaux de complexité comparables.

Pour chaque série, le temps d'exécution moyen et le nombre de clics pour terminer le test et de clics erronés (c'est à dire le taux d'erreur) sont enregistrés pour analyse ultérieure.

Les épreuves de trail-making sont des instruments neuropsychologiques populaires, utilisées soit seules comme un outil de dépistage des maladies neurologiques et/ou des troubles neuropsychologiques, soit dans le cadre de batterie de tests plus large. Elles sont entre autre utilisées dans la batterie de test individuel de l'armée américaine [298] et dans la batterie de Halstead-Reitan [327].

La performance sur le Ptrail est considérée comme un indicateur robuste de la mesure globale d'intelligence [370, 402] et un indicateur particulièrement sensible de l'altération neurologique [328]. En effet, ce test mesure la vitesse du processus de traitement de l'information, le séquençage, la flexibilité mentale et l'habilité perceptivo-motrice.

La partie A est généralement assimilée à un test de recherche visuelle couplée à la mesure de la vitesse de la réponse motrice. La partie B, quant à elle, est considérée comme une évaluation des fonctions cognitives supérieures et plus particulièrement de la flexibilité mentale. Eu égard sa bonne corrélation avec d'autres tests, certaines études assimilent la partie B comme une mesure de contrôle exécutif. Cependant, dans le domaine du fonctionnement exécutif, la partie B semble être une mesure de flexibilité cognitive, de l'adaptabilité, plutôt qu'une mesure de la capacité à maintenir un ensemble cognitif [74].

A l'image du test de vigilance psychomotrice, ce test est sous l'influence substantielle de la fatigue perçue au décours des différents moments de la journée. Cela traduit un affaiblissement de la fonction exécutive. Cependant, comme pour le PVT, ce sont les sessions de l'après-midi qui donnent les meilleurs résultats, soit le moment où sont programmées les séances expérimentales [23, 314].

L'effet de l'entraînement et de l'expérience est plus intéressant. Le temps moyen d'exécution nécessaire pour terminer le trail-making diminue régulièrement avec la pratique. De plus, la différence entre les tâches non commutatives (A) et de commutation (B) se réduit. Cependant, la partie A reste significativement plus rapide

que la partie B. Ceci indique que les fonctions cognitives associées à ce type de commutation sont assez résistantes à la pratique.

Heureusement pour nos expériences, l'effet tend à se stabiliser après le premier tour d'essais (8 tests) [23]. Une épreuve d'entraînement limitée a donc peu d'effets sur les résultats.

Test de décision non verbale (Time-Wall)

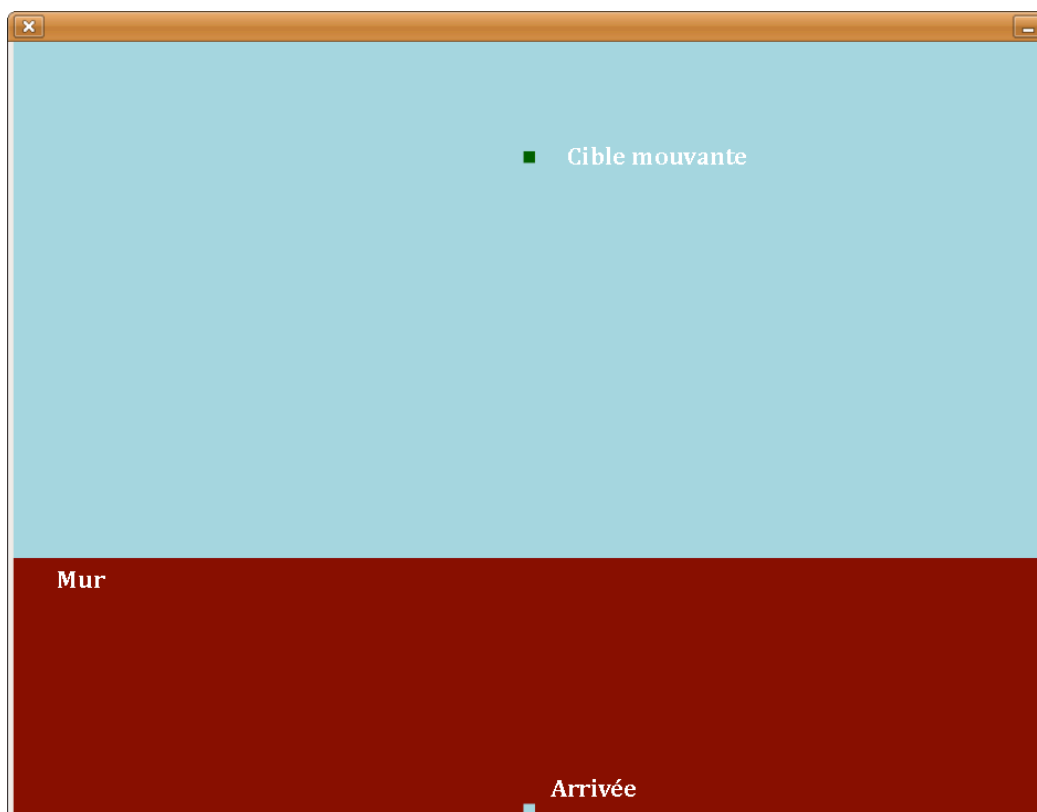


Figure 23. Capture d'écran du test de décision non-verbal (Time Wall)

Le test de décision non verbale Time-Wall est une épreuve d'estimation dans laquelle un petit objet se déplaçant à vitesse constante passe derrière une barrière opaque. Le sujet doit estimer le moment où l'objet touchera le point d'arrivée.

La principale mesure dépendante est la précision de l'estimation. Celle-ci est définie comme la différence entre l'estimation du sujet et le temps réel du parcours, rapportée à ce dernier. Les études antérieures utilisant ce test, montrent une tendance significative à donner une réponse trop précoce [217, 218]. De ce fait, le pourcentage de réponses tardives (c'est à dire supérieur au temps de parcours) est aussi déterminé. Ces deux valeurs rendent compte de manière objective quant à la performance du sujet. La

performance optimale se traduit dès lors par des valeurs de précision faible (idéalement 0.00), et par une proportion de réponses tardives proche de 50 % [315].

Le time-wall est un test récemment développé inspiré d'une tâche initialement incluse dans « l'Unified Multiservices Cognitive Performance Assessment Battery » [309] qui est utilisé par l'armée des États-Unis pour s'assurer de la stabilité mentale de ses personnels.

Dans cette épreuve, le sujet ne juge pas de la durée de l'intervalle de temps écoulé mais tente plutôt d'évaluer le taux ou la vitesse à laquelle la cible se déplace. De ces prévisions de taux, le sujet anticipe l'intervalle de temps car la distance à parcourir est connue.

Elle diffère donc d'un certain nombre d'autres tâches d'estimation du temps en particulier par l'annulation du bénéfice du chronomètre mental ou de l'utilité d'un métronome (battement du pied ou de la main par exemple). De plus, dans cette version, l'utilisation d'un mouvement vertical plutôt que horizontal annule les variations de performance liées à la symétrie du champ visuel.

Les ressources utilisées ne sont donc pas de l'ordre de la chronologie mais s'appuient plutôt sur les compétences relatives à deux perceptions, celle du mouvement et de la distance. C'est aussi un témoin de l'intégration corticale du mouvement [356].

Le grand intérêt de ce test repose sur le fait que la performance mesurée semble être une caractéristique stable qui ne s'améliore pas dans le temps [218], même avec une vaste pratique [309].

Par contre la signification des résultats est plus difficile à analyser. En effet, dans une étude appliquée au vieillissement, la tendance générale pour tous les âges est de répondre trop tôt. Cependant les seniors (50 ans et plus), et plus particulièrement les femmes, sont plus susceptibles que les adolescents ou adultes jeunes (20-49 ans) de répondre de manière tardive. Ces résultats peuvent suggérer que le ralentissement cognitif généralisé chez les personnes âgées peut conférer un avantage léger sur ce test simple de prise de décision [263]. Bien que cette constatation ne s'applique pas à notre échantillon du point de vue de l'âge, il faut néanmoins en tenir compte puisque nous cherchons à mesurer un ralentissement cognitif. Donc une amélioration des performances pourrait être le témoin de la narcose.

Echelle Visuelle Analogique (EVA) de la fatigue

A l'issue d'une immersion, il n'est pas rare d'entendre les plongeurs se plaindre d'un état de fatigue générale. C'est à dire un état en partie subjectif dans lequel le sujet se perçoit comme manquant d'énergie de façon non ciblée. Cette sensation peut être anecdotique ou, si elle est qualifiée d'inhabituelle, considérée comme un symptôme d'accident de décompression [212, 304].

Cette plainte récurrente est un des motifs qui pousse à l'utilisation de l'EANx. En effet, la communauté des plongeurs attribue plusieurs avantages non prouvés à son usage. Parmi ces derniers on trouve une consommation réduite de gaz (en raison du pourcentage plus élevé d'oxygène dans le mélange), une réduction de la sévérité des barotraumatismes (circulation auriculaire améliorée en raison d'une plus grande l'oxygénation sanguine et d'un niveau de bulles réduit eu égard une saturation en azote niveau plus basse) et surtout une réduction de la sensation de fatigue ou de la diminution de vigilance[243].

Bien que la fatigue en plongée soit certainement multifactorielle, il nous a donc paru intéressant, en plus des mesures externes, de s'attarder sur l'autoévaluation par le plongeur de sa sensation de fatigue/vigilance. L'assimilation de ces deux notions est possible compte tenu de la définition de la fatigue donnée par le dictionnaire médical. En effet, cette dernière est définie comme une sensation d'affaiblissement physiologique ou psychique qui survient dans la durée de l'état de veille ou à la suite d'efforts physiques et qui impose la mise au repos.

De nombreuses échelles psychométriques de la fatigue sont disponibles (Echelle de Pichot, Fatigue Severity Scale (FSS), Echelle révisée de Piper, Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)).

Il s'agit d'instruments connus dans ce domaine. Toutefois leurs noms ne sont pas tout à fait adéquats car ils rendent plus compte de l'impact sur différentes fonctions [179] (motivation, niveau d'activité, humeur, dimension affective par exemple) que de la fatigue elle-même. De plus, ces questionnaires sont habituellement basés sur une

échelle de Likert dont on a montré qu'elle n'était pas l'outil le plus approprié pour aborder l'intensité de ce symptôme. En effet, bien que ces échelles subjectives peuvent mesurer de manière reproductible la fatigue et sont capables de détecter l'effet d'une intervention médicamenteuse par exemple, la comparaison de cette échelle, de l'échelle de Borg et de l'EVA suggère que l'EVA est la mesure la plus reproductible (coefficients de reproductibilité jusqu'à 78 %) et la plus sensible [180]. Enfin, dès lors que la validité externe de ces questionnaires est évaluée à l'aide de l'EVA [179], nous avons opté pour cette méthode d'auto-évaluation de la fatigue.

Les EVA sont des dispositifs de mesure en continu décrits pour la première fois en 1921. Toutefois, ce type d'échelle n'a pas été sérieusement examiné avant 1969 [12]. À certains égards, les principaux résultats de Aitken sont toujours à la pointe car, contrairement aux autres instruments de mesure, peu de recherches ont été menées sur ce type d'échelle [149].

Une EVA est donc composée sur une face d'une ligne horizontale de 10 centimètres limitée et non graduée. Cette représentation graphique correspond à un continuum entre les deux extrémités opposées d'une même dimension sémantique. L'autre face, uniquement visible par l'expérimentateur est composée d'une échelle continue de 0 à 100.

On parlera d'échelle bipolaire si on oppose deux adjectifs (par exemple, bon et mauvais) alors qu'on parlera d'échelle unipolaire en cas de progression dans l'intensité du niveau le plus faible possible au niveau le plus fort possible ou inimaginable.

Dans chaque cas, le sujet déplace un curseur une ligne à travers ce continuum pour indiquer sa position dans l'échelle. La distance de cette marque depuis l'origine est mesurée afin de déterminer la valeur numérique de la dimension évaluée, dans notre cas le niveau de fatigue.

Les tests de validation de cette méthode ont été principalement menés dans l'évaluation d'une grande variété de constructions liées à la santé, principalement la douleur [49, 234-236, 353] et la fatigue [82].

La recherche montre que les EVA sont considérés comme un instrument de mesure fiable et valide particulièrement lorsque la détection de petits changements dans le

statut étudié est appréciée [406]. Les principaux avantages des EVA sont leur facilité d'utilisation et acceptation par les sujets testés. Cependant, bien que les EVA utilisent un langage simple et sont faciles à comprendre par la plupart des sujets, certaines populations peuvent les trouver trop abstraites. Il est donc indispensable de s'assurer de la compréhension de la dimension mesurée [141].

Il convient aussi de prendre en compte un certain nombre d'autres limites. Lors de l'évaluation d'une construction unique avec plusieurs gradations perceptibles, la recherche montre que les EVA unipolaires ("pas fatigué du tout" à « Très fatigué ») sont plus faciles à comprendre que les EVA bipolaires ("extrêmement énergique" à « Très fatigué ») [329, 412]. Il faut aussi tenir compte de l'orientation qui peut être verticale bien que la forme la plus courante est une ligne horizontale. En fait, les échelles horizontales ont démontré une distribution plus uniforme des scores et une meilleure sensibilité que les échelles verticales [353, 406]. Enfin, lors de l'analyse il y a lieu de tenir compte d'une distribution non-uniforme de la reproductibilité de la mesure. En effet, lors de tests itératifs, la meilleure reproductibilité se produit au milieu et aux extrêmes [135, 141, 326].

Ainsi, afin de tester l'attention et la compréhension du plongeur, nous avons utilisé deux échelles unipolaires horizontales mais de directions opposées afin d'évaluer le "niveau d'énergie" d'une part et le "niveau de fatigue" d'autre part. En cas d'incohérence entre les valeurs, les résultats étaient exclus de l'analyse.

Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

Le concept du NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) est basé sur la transparence des tissus biologiques à la lumière à proximité du spectre infrarouge (650 à 1000 nm). Brièvement, le NIRS utilise un émetteur pour émettre la source lumineuse (soit par une diode, soit par un laser pour une émission plus précise) et plusieurs récepteurs pour réaliser la mesure (Nimo [laser continuous wave near infrared tissue oximeter], NIROX srl, Brescia, Italie). La lumière émise pénètre les structures tissulaires étudiées (dans notre cas la boîte crânienne et le cerveau). Les photons émis vont se disperser dans les tissus traversés, mais certains vont être réfléchis dans les tissus pour revenir vers la

surface (mesure par réflectance). Le trajet de ces photons dessine artificiellement une forme dite en « banane ».

Ainsi, au sein des tissus, le flux lumineux subit une atténuation d'intensité qui est détectée au niveau des récepteurs. La mesure du rapport entre l'intensité émise et mesurée permet, via un algorithme propriétaire, la mesure de l'oxygénation tissulaire [334, 373].

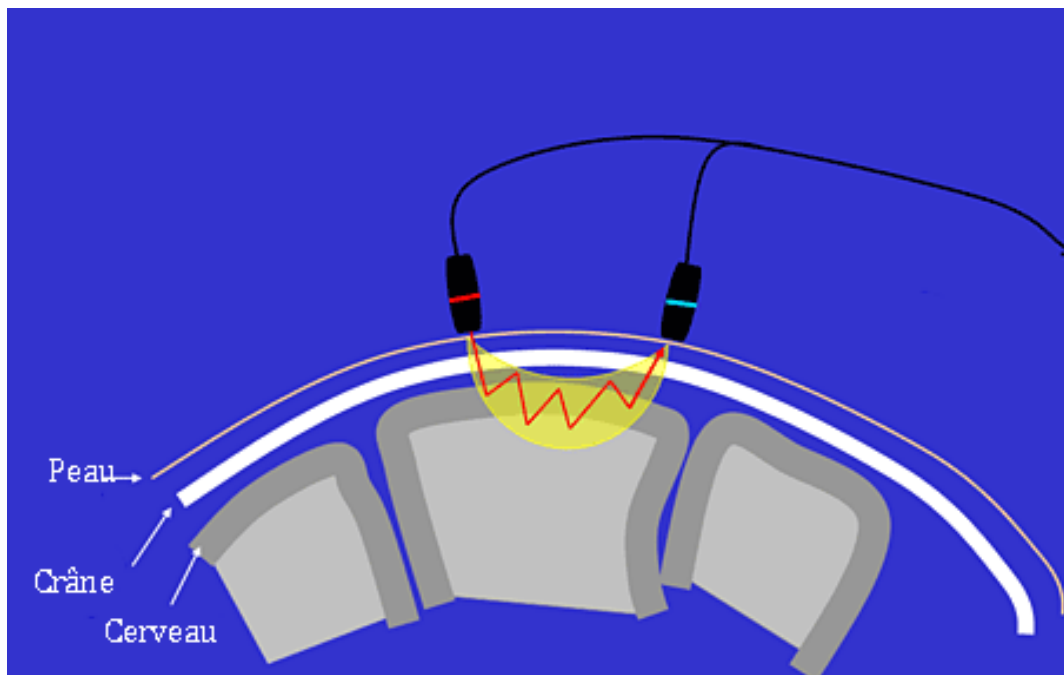


Figure 24. Représentation schématique de la lumière proche de l'infrarouge dans le cerveau.

Connue depuis de nombreuses années, cette technique n'a été appliquée au domaine de la médecine que relativement récemment, un des premiers usages établis étant l'oxymétrie de pouls périphérique [411].

Ces dernières décennies, l'utilisation du NIRS s'est particulièrement développé en vue de surveiller l'oxygénation, l'hémodynamique et le métabolisme cérébral [146, 297]. Dans ce champ particulier, le NIRS est assimilé à une technique d'imagerie optique non invasive qui mesure les changements de concentration d'oxyhémoglobine (HbO₂) et d'hémoglobine désoxygénée ou réduite (HHb) ainsi que l'hémoglobine totale (tHb) en réaction à l'évolution de l'activité neuronale.

Bien que semblable à l'IRM fonctionnelle (IRMf), le NIRS offre les avantages d'un faible coût, d'une grande portabilité et de la possibilité d'étendre la recherche au sein d'un environnement moins contraint. De plus, l'adaptation des analyses dynamiques

développées pour l'IRMf apporte des informations complémentaires sur les caractéristiques de la réponse hémodynamique du fait d'une meilleure résolution temporelle. Malheureusement, cet avantage se fait au détriment de la résolution spatiale, ce qui limite le NIRS à l'imagerie des structures corticales superficielles [223]. La profondeur moyenne de la mesure est le tiers de la distance entre l'émetteur et le récepteur. Ce qui représente une mesure entre 0,5 et 1,5 cm en fonction des électrodes utilisées [308].

Cette limitation est entre autre liée à la propagation de la lumière infra-rouge au sein des tissus qui reste mal comprise. Les principaux phénomènes qui régissent cette dernière sont la diffusion et l'absorption.

La diffusion est liée aux interférences induites par le passage de la lumière au travers de la peau, des os de la boîte crânienne et du liquide céphalorachidien. Elle induit une augmentation de la longueur du trajet optique et une augmentation conséquente de l'atténuation de la lumière. Okada et Delpy ont étudié l'effet de l'épaisseur du tissu superficiel sur la longueur du trajet optique dans le cerveau et sur le profil de sensibilité spatiale. La longueur moyenne du trajet optique augmente lorsque l'épaisseur du crâne augmente, alors que le profil de sensibilité spatiale est considérablement affecté par l'épaisseur du LCR [299-301]. Dans un milieu tel que les tissus biologiques, la quantification du signal NIRS est donc difficile et différentes méthodes ont été proposées pour contourner cet obstacle. Le dispositif que nous avons utilisé est basé sur une onde continue et une approche multi-distances. Sur base de la théorie de la diffusion des photons [375], il est possible de mesurer la pente d'atténuation de la lumière par rapport au point initial de l'illumination situé à une distance connue. Cette mesure permet ensuite le calcul du ratio entre HbO₂ et tHb, c'est à dire l'indice d'oxygénation tissulaire (TOI). Le TOI représente un équilibre dynamique entre l'apport et la consommation au niveau des capillaires, artérioles et veinules. En effet, dans les gros vaisseaux sanguins la lumière NIR est complètement absorbée du fait de la concentration élevée en hémoglobine. En l'absence de changements hémodynamiques, la sensibilité du TOI aux changements intra- et extra-crâniennes est de 87,5 % et 0 % respectivement et la spécificité est de 100 % et 0 % respectivement [14].

Bien que de manière simpliste, l'absorption peut s'expliquer par les lois de spectrophotométrie appliquée aux substances chromophores présentes dans le cerveau (loi de Beer-Lambert). En effet, cette loi suppose que la diffusion/dispersion de la lumière est quasi inexistante. Or comme Okada et Delpy l'ont montré le cuir chevelu, l'os et le LCR sont des facteurs importants de diffusion.

Néanmoins la loi de Beer-Lambert reste le meilleur modèle disponible pour décrire la relation entre les variables qui influent la transmission de la lumière dans les tissus [411]. En effet, cette loi exprime la relation entre l'intensité de la lumière, la longueur d'onde donnée, le coefficient d'extinction molaire (spécifique de chaque chromophore), le contenu de chaque chromophore dans le tissu considéré et la longueur de parcours du photon [3, 232].

Au sein de la substance du cerveau, il y a au moins trois chromophores : l'oxyhémoglobine, la désoxyhémoglobine et le cytochrome A3. Chacun de ceux-ci se caractérise par une concentration individuelle et un coefficient d'extinction molaire propre. Cependant, le contenu de l'hémoglobine dans le tissu cérébral est approximativement de 600mg pour 100mg de tissu ce qui représente plusieurs fois la concentration du cytochrome A3. On peut donc admettre que seule l'hémoglobine rend compte de la majorité des événements d'absorption au sein de la substance cérébrale [27].

En effet, lorsque l'oxygène se fixe sur l'hème, cela modifie son spectre d'absorption. Cette propriété permet d'individualiser deux courbes différentes du coefficient d'extinction pour l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine. La différence la plus grande entre ces courbes se situe autour de 650 nm, et les courbes se croisent à 810 nm. En utilisant au moins deux longueurs d'ondes, il est donc possible de calculer un ratio entre l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine dans un tissu donné [415].

Une troisième et dernière limitation à prendre en compte tient à l'analyse des résultats. En effet, la prise en charge des données NIRS est adaptée des données techniques établies pour l'IRMf. Il y a néanmoins des différences substantielles entre les deux modalités, en particulier l'impact du bruit spécifique au NIRS. Dans le contexte de l'imagerie fonctionnelle liée à l'exécution de tâche, l'erreur ou le « bruit » sont définis comme l'ensemble des activités non corrélées à la manipulation expérimentale. Cela inclut une combinaison d'événements hémodynamiques spontanés (reflétant l'activité

cérébrale en cours), diverses sources d'activité physiologique (par exemple la pulsation cardiaque) et d'artéfacts principalement liés aux mouvements de la tête.

Ces derniers représentent un obstacle critique à une inférence statistique fiable [223]. En effet, l'imagerie NIRS nécessite un placement correct et optimal des optodes contre le cuir chevelu des participants. Lors des mouvements de la tête, le contact entre les optodes et la peau est compromis. Cela peut modifier la constante de réfraction ainsi que la distance entre la source et le détecteur du faisceau NIR avec pour conséquence un biais statistique important de faux positifs [105, 106]. Il convient donc d'effectuer une inspection de la courbe obtenue dans le but d'éliminer les artéfacts pour réaliser une inférence statistique efficace. Ensuite, la moyenne de chacune des valeurs est calculée sur un échantillon de 120 secondes.

Une fois ce travail effectué, la réponse prévue d'une zone corticale activée consiste en une diminution de l'HHb accompagnée par une augmentation de l'HbO₂ dans un ordre de grandeur supérieur à deux à trois fois [229].

Compte tenu des mécanismes supposés de la narcose, nous nous sommes donc particulièrement intéressés au cortex préfrontal.

Analyses statistiques

Les tests statistiques sont réalisés avec le logiciel GraphPad Prism version 5.00 pour Mac OS X (GraphPad Software, San Diego, California, USA). La normalité de la distribution des variables étudiées est préalablement vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Les résultats sont présentés en moyenne \pm écart-type. Pour toutes les comparaisons statistiques, le seuil de significativité retenu est $p < 0.05$.

S'agissant de mesures longitudinales où chaque sujet est son propre contrôle, il nous a paru plus judicieux de convertir les données en pourcentage de variation. Pour se faire, tous les résultats sont rapportés aux valeurs initiales d'avant plongée (ligne de base, soit 100%).

Cette méthode nous permet d'appréhender l'amplitude de ces variations plutôt que l'évolution des valeurs absolues. Ainsi un résultat de 100% sera le témoin de l'absence

d'effet. Un résultat inférieur traduira une dégradation de performance et un résultat supérieur sera le témoin d'une amélioration. Il faut cependant noter une exception à cette règle. En effet, lors de l'analyse des temps de réaction/exécution, une augmentation est le témoin d'une altération de performance et inversement.

Trois analyses statistiques ont été utilisées pour comparer deux mesures.

Pour les variables intra-individuelles dont les valeurs ne sont pas distribuées de façon normale, le test des rangs appariés de Wilcoxon est employé. De même, pour des variables interindividuelles, le test statistique de Mann-Whitney a été utilisé pour effectuer des comparaisons entre les plongeurs air et les plongeurs au Nitrox (EANx40). Lorsque la distribution des variables est normale, la comparaison entre les résultats obtenus est réalisée avec le test *t* de Student pour séries appariées.

Une analyse de variance à un facteur pour mesures répétées (test de Friedman pour série non gaussienne) est utilisée lors de la comparaison entre les différentes phases d'analyses durant l'immersion. Le test post hoc de Bonferroni est utilisé par la suite en cas de significativité (Dunn's pour ANOVA non paramétrique).

Une deuxième analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) à deux facteurs (Pression * gaz ou Nature du test * gaz) est réalisée pour déterminer les effets de l'hyperoxie normobare et hyperbare.

Dans le cadre de la validation méthodologique du CFFF appliquée à la mesure de la performance cérébrale en plongée, nous avons calculé le coefficient *r* de Pearson ainsi qu'un calcul de régression linéaire afin d'identifier les corrélations possibles entre les différentes mesures de performance cérébrale.

RESULTATS

Protocole oxygène normobare

Tous les tests sont réalisés dans une salle isolée, au calme, à une température constante de 22 °C afin d'éviter toute perturbation de la concentration.

Après avoir établi la ligne de base (PEBL et CFFF), chaque sujet est invité à porter un masque Tru-fit avec une soupape à la demande (Life Support Products, USA). Il respire pendant dix minutes, soit de l'air, soit de l'oxygène dans un ordre aléatoire. Après 10 minutes pour chaque condition de respiration, trois tests de la batterie PEBL sont réalisés, suivis immédiatement par le CFFF.

Le temps de la procédure totale était de $16,5 \pm \text{min } 1,55$.

CFFF

La fréquence de fusion moyenne est significativement plus élevée en respirant de l'oxygène pur ($117,3 \pm 10,04 \%$, $P < 0,0001$) que lorsque les sujets respirent de l'air (niveau de référence, 100 %).

Tests PEBL

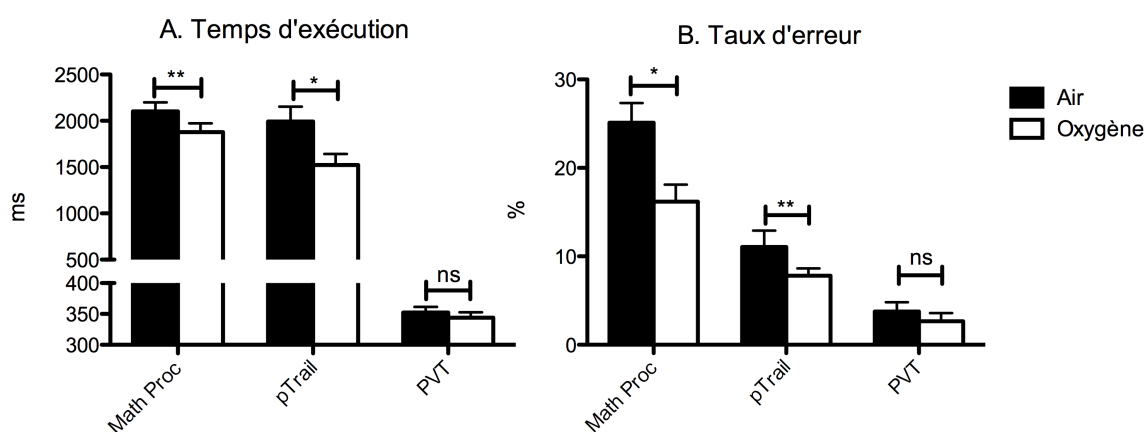


Figure 25. Résultats du PEBL en oxygène normobare et à l'air
Temps d'exécution du MathProc et Ptrail et temps de réaction (PVT). B. Taux d'erreur des trois tests du PEBL
(ns = non significatif, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$)

En général, la respiration d'oxygène pur améliore significativement tous les paramètres mesurés. A l'air, le temps moyen pour accomplir la tâche de calcul mental est de $2103 \pm$

432 ms et de 1992 ± 715 ms pour le trail-making. Après dix minutes d'oxygène, ces temps diminuent significativement à 1879 ± 418 ms ($P = 0.0091$) et 1524 ± 528 ms ($P = 0.0241$) respectivement (Figure 23 A).

Un effet comparable est observé sur les taux d'erreur. En effet, lors de l'épreuve de calcul mental le nombre d'erreurs passe de $25,1 \pm 10$ % à $16,2 \pm 8,6$ % ($P = 0,026$) et pour le trail-making de $11,06 \pm 8,29$ % à $7,8 \pm 3,7$ % ($P = 0,007$) (Figure 23 B).

Le temps de réaction simple n'a pas montré de différences significatives entre l'air et l'oxygène ($P > 0,4$).

L'ANOVA à deux facteurs (gaz * pression) montre 6,8 % de chances d'observer au hasard une interaction entre les tests du PEBL et la respiration d'oxygène. Par conséquent, les résultats de chaque test ne sont pas influencés par les autres ($F = 2,75$, $DFn = 2$, $DFd = 114$, $P = 0,068$).

L'oxygène affecte les deux mesures, à la fois le temps d'exécution (1,86 % de la variance totale) et le taux d'erreur de MathProc et Ptrail (4,58 % de la variance totale) car dans une expérience de cette taille, il y a respectivement 0,43 % ($F = 8.51$, $DFn = 1$, $DFd = 114$, $P = 0.0043$) et 0.008% ($F = 11.87$, $DFn = 1$, $DFd = 114$, $P = 0,0008$) de chance que l'effet observé soit dû au hasard.

Le type de test représente 72 % de la variance. Cela donne à penser que tous les tests ne sont pas égaux dans la détection d'une modification des performances cérébrales ($F = 164.29$, $DFn = 2$, $DFd = 114$, $P < 0,0001$). Cette hypothèse est logique puisque nous n'avons pas observé d'importants changements dans la tâche de vigilance psychomotrice.

Corrélation entre CFFF et PEBL

Les variations relatives (%) de la CFFF et du temps de traitement du MathProc et du Ptrail sont inversement corrélées (Pearson $r = -0.9695$ et -0.8731 respectivement, Figure 24). Comme $P < 0,0001$, nous pouvons rejeter l'idée que la corrélation est due à un échantillonnage aléatoire. Cette relation est confirmée par une régression linéaire.

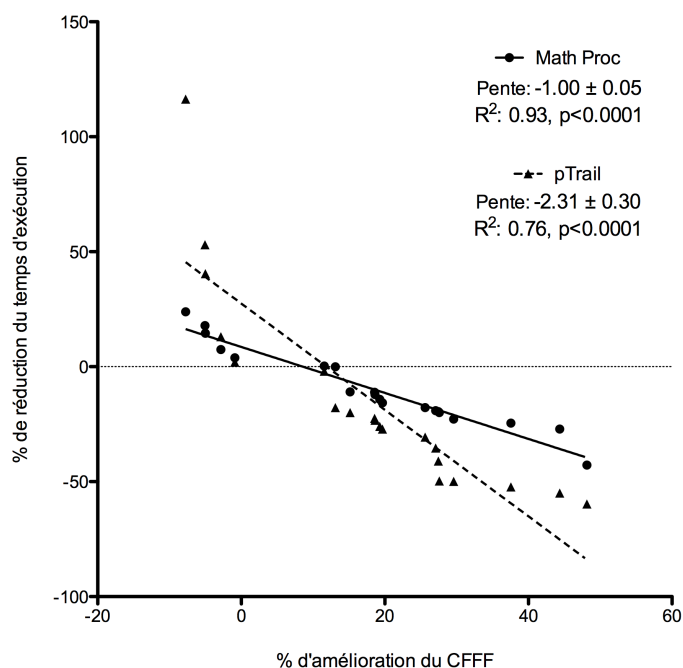


Figure 26. Calcul de corrélation et régression linéaire en oxygène normobare.

Protocole plongée sèche

Toutes les plongées simulées ont été effectuées dans la chambre hyperbare du centre d'oxygénothérapie hyperbare de l'hôpital militaire « Reine Astrid » située à Bruxelles (Haux-Starmed 2800, Haux-Life-Support GmbH, Karlsbad-Ittersbach, en Allemagne).

La chambre est mise en pression avec de l'air à une profondeur équivalente de 30 mètres soit 0.405 MPa. La température de l'air dans la chambre a été maintenue à 27.37 ± 2.37 °C.

Dans ces conditions, chaque sujet (n=8) effectue deux plongées, une à l'air, l'autre au EANx40 (40 % oxygène-60 % d'azote). Ces plongées sont réalisées à des occasions différentes et dans un ordre aléatoire. De plus, afin de ne pas biaiser les résultats les sujets et accompagnateurs de la chambre sont aveuglés aux gaz respirés.

Après avoir établi la ligne de base (PEBL et CFFF), chaque sujet est invité à porter un masque Tru-fit connecté à l'alimentation en gaz de la chambre hyperbare. Il respire le gaz étudié de la première à la dernière seconde d'immersion. Hors ces périodes, chaque candidat respire de l'air. La batterie de test PEBL, le CFFF, l'EVA et les paramètres hémodynamiques (tension artérielle et fréquence cardiaque) sont enregistrés à l'arrivée

en pression, à l'entame de la remontée, à l'issu de la plongée et trente minutes après la plongée. Le NIRS est enregistré en continu sur la totalité de l'expérience.

Evaluation subjective de la performance

Bien que les plongeurs soient en permanence aveuglés quant à la nature du gaz, nous avons demandé à chaque candidat, sur base de l'auto-évaluation de performance, leurs sensations personnelles ou tous autres éléments, s'ils étaient capables d'identifier le gaz utilisé ?

Aux fins d'analyse, nous avons réduit le nombre de réponses à trois possibilités. Soit il n'y a aucune hésitation et le plongeur est dans le vrai ou dans le faux. Si à l'issue de la deuxième plongée, le plongeur hésite ou inverse sa décision initiale, nous avons considéré que ces réponses se situaient quelque part entre le vrai et le faux. Elles ont été regroupées dans une proposition de niveau intermédiaire (Figure 27).

Un modèle logistique ternaire a été construit en utilisant une fonction cumulative appropriée pour les variables ordinales. Ces résultats suggèrent que la teneur en oxygène n'est pas associée de façon significative à la capacité d'identifier le gaz enrichi ($P = 0,74$). Aucun gaz n'est plus (ou moins) facilement identifiable que l'autre.

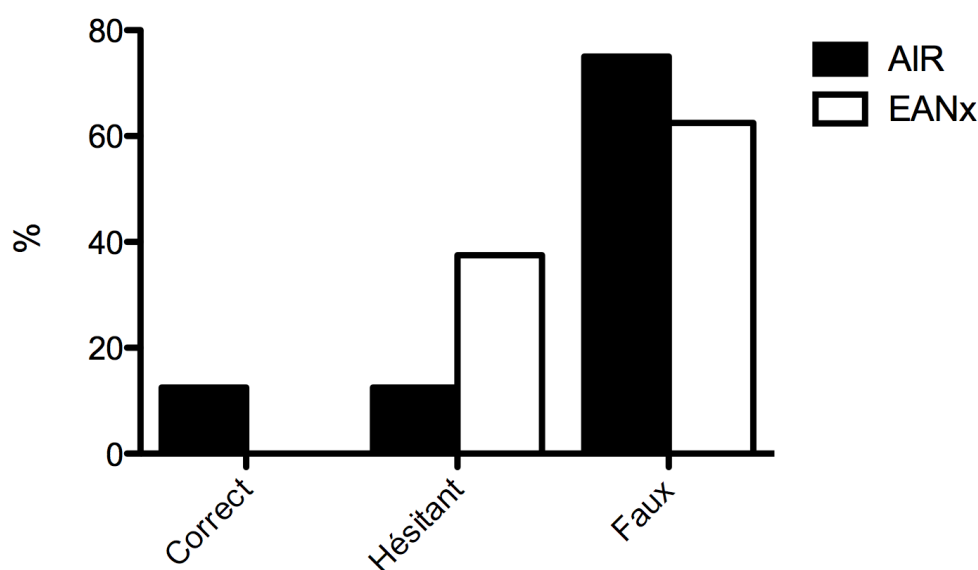


Figure 27. Capacité subjective d'identification du gaz respiré.

CFFF

L'évolution du CFFF au cours de la plongée est illustrée à la Figure 28. Lors des plongées à l'air, chaque mesure individuelle est statistiquement différente de la ligne de base ($P < 0,01$ ou inférieur), alors qu'avec le EANx, seule la première mesure est statistiquement différente de la mesure de référence ($P < 0,0001$).

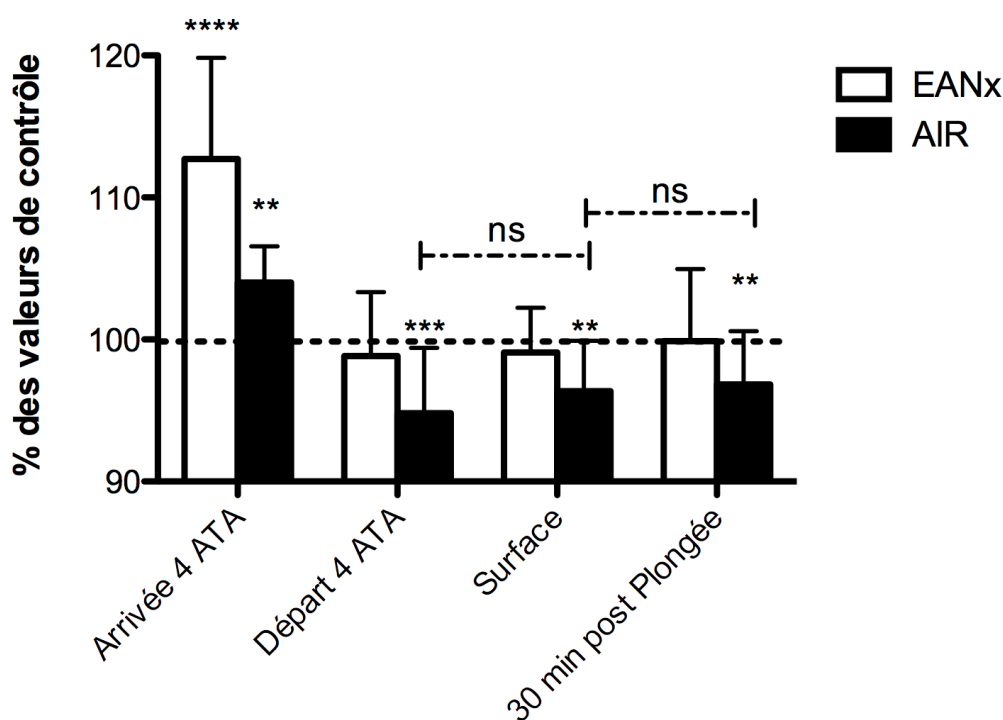


Figure 28. Variation du CFFF en pression(0.4MPa).

Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (***) $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) ($n = 8$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

En comparaison des valeurs pré-plongées (ligne de base), l'évolution est caractérisée par une augmentation du CFFF lors de l'arrivée à la pression maximale (Air : $104 \pm 3,27$ %; EANx : $112,7 \pm 7,13$ %) suivi de 15 min plus tard d'une baisse. Cette diminution correspond pour le EANx à un retour à la ligne de base ($98,96 \pm 3,27$ %) et pour l'air à une réduction franche ($94,82 \pm 4,6$ %). Dans cette configuration, cette altération de la CFFF persiste jusqu'au retour en surface ($96,4 \pm 3,54$ %) ainsi que 30 minutes après la fin de plongée ($96,84 \pm 3,75$ %). Des mesures répétées d'ANOVA suivi de comparaisons multiples de Bonferroni démontrent une différence statistique entre la première et

deuxième mesure subaquatique dans les deux conditions ($P < 0,0001$), mais aucune différence statistique entre les mesures suivantes ($P > 0,05$).

Une analyse à deux facteurs de la variance montre qu'il y a une interaction significative entre l'effet de la pression et la nature du gaz respiré. En effet, l'interaction représente 10.58 % de la variance totale ($F = 12.79$, $DFn=1$, $DFd=14$, $P = 0,003$). Étant donné que l'interaction est statistiquement significative, les valeurs de P liées à un possible effet gaz ou l'effet de la pression, sont difficiles à interpréter.

Tests PEBL

Lors des mesures pré-plongée, les temps moyens de référence pour accomplir la tâche de calcul mental est de 1738 ± 707 ms et de 1944 ± 919 ms pour le Trail-making. Il s'agit d'une moyenne globale qui regroupe l'ensemble des épreuves préalables aux plongées air et EANx réalisées chacune lors d'occasions différentes. En effet, la comparaison de la ligne de base avant chaque plongée ne montre pas de différence statistiquement significative (MathProc: 1795 ± 750 ms vs 1696 ± 697 ms ; pTrail: 1983 ± 964 vs 1905 ± 657 , $P > 0,05$).

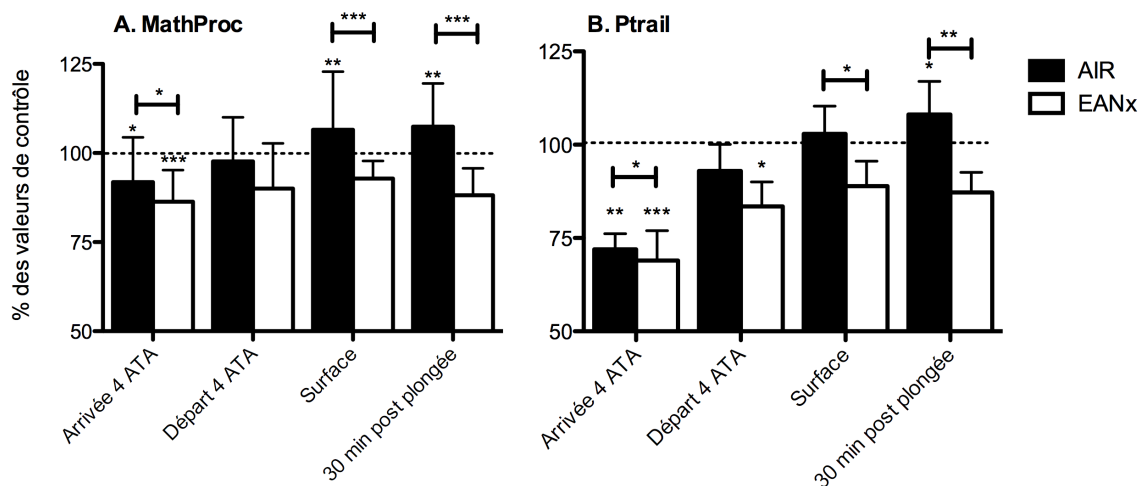


Figure 29. Variation du temps d'exécution (A) MathProc, (B) Ptrail en pression (0,4MPa). Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (***) $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) ($n = 8$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

L'arrivée à pression maximale est associée à une amélioration des performances qui se traduit par une diminution significative du temps d'exécution par rapport à la mesure

de base (100%) tant pour le MathProc (Air: $91.84 \pm 12,54$ %, $P < 0,05$; EANx: $86.36 \pm 8,83$ %, $P < 0,001$) que pour le pTrail (Air: $71,95 \pm 4,22$ %, $P < 0,01$; EANx: $68,99 \pm 7,97$ %, $P < 0,001$). Par la suite, l'évolution des performances suit un profil similaire à celui du CFFF. Elle se caractérise par un retour progressif à la ligne de base pour ce qui est de l'EANx. Pour l'air, on observe la mise en place d'une dégradation progressive des performances au cours de la plongée ($P < 0,0001$) qui affecte les deux tests indifféremment, MathProc (surface: $106.55 \pm 16,31$ % et post-plongée: 107.4 ± 12.11 % - Figure 29A) et Ptrail (surface: $102.9 \pm 7,42$ % et post-plongée: $108.1 \pm 8,86$ % - Figure 29B).

Le taux d'erreur est stable tout le long de l'expérimentation, quel que soit le test ou la condition considéré; Mathproc (Air : $8,43 \pm 1,04$ % vs EANx : $8.96 \pm 1,40$ %; $P = 0,995$) ou Ptrail (Air : $0.973 \pm 0,012$ % vs EANx : $0,966 \pm 0.004$ %; $p = 0,379$).

Ici encore, il n'est pas possible de distinguer les effets de la pression de ceux liés à la nature du gaz respiré, comme le montre l'analyse ANOVA à deux facteurs. En effet, on retrouve, comme pour le CFFF une interaction significative qui représente 12.36% de la variance totale ($F = 8.29$, $DFn=1$, $DFd=14$, $P = 0,0121$).

La tâche de vigilance psychomotrice ne montre pas de différence significative entre les gaz ou dans le décours chronologique de l'expérimentation ($P = 0.0584$).

Lors du Time-Wall (Figure 30), le taux d'imprécision par rapport à la valeur attendue (valeur de référence déterminée par le logiciel) est constant et similaire dans les deux conditions de respiration (Air : $7,9 \pm 0,8$ % vs EANx : $6,2 \pm 0,6$ %, $P > 0,05$)

Au cours du temps on observe par contre une inversion de tendance qui se traduit par l'augmentation constante et progressive du pourcentage de réponses tardives dans le groupe Air (Départ de 4 ATA : $43 \pm 7,5$ % Surface : $44,4 \pm 10,9$ %, 30 minutes post-plongée : $51,4 \pm 10,5$, $P < 0,001$)

Tant que le plongeur respire le EANx, la performance reste stable avec un taux de réponse tardive de $29,2 \pm 11,7$ %. Par contre en fin de plongée lors du retour en respiration d'air, on observe une dégradation progressive de la performance avec une augmentation du taux de réponses tardives (Surface : $38,7 \pm 12,4$ %, 30 minutes post-plongée : $44,7 \pm 11,4$, $P < 0,05$).

La différenciation entre les deux gaz n'est possible qu'à l'issue de l'exposition à 4 ATA avec une meilleure performance lors de la respiration d'EANx par rapport à l'air (Air : $43 \pm 7,5$ % vs EANx : $30,5 \pm 13,8$ %, $P < 0,05$).

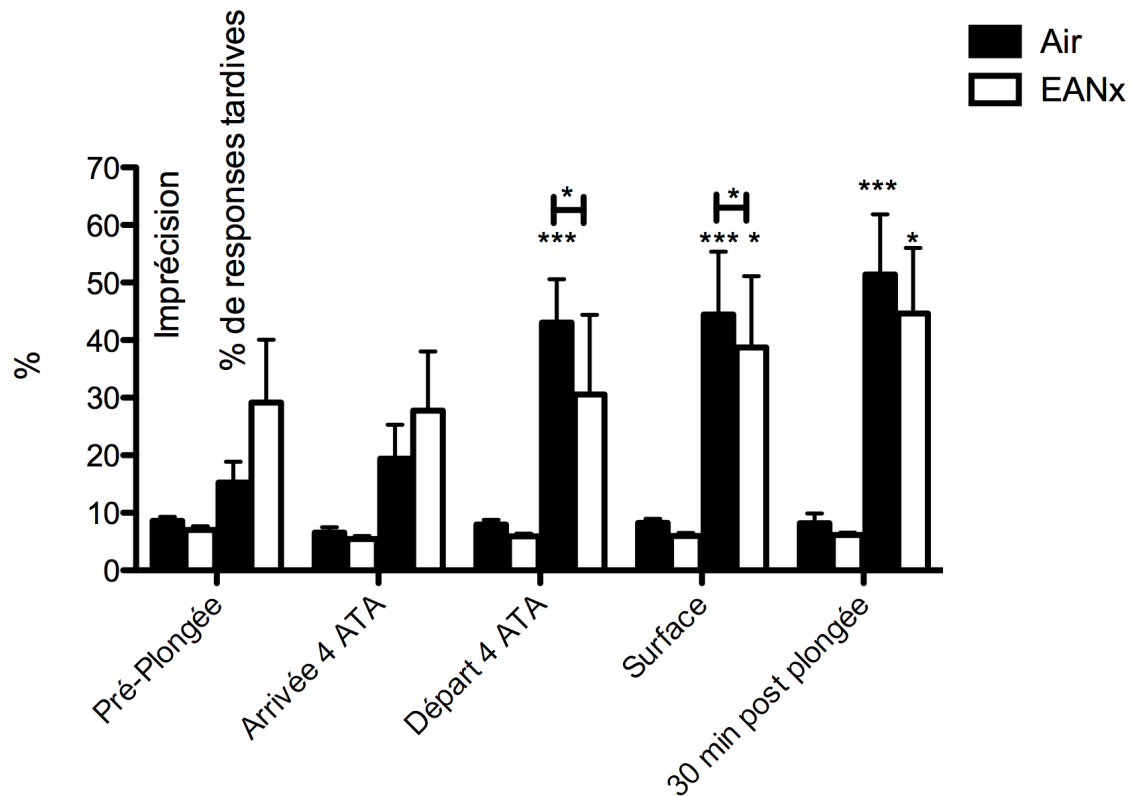


Figure 30. Imprécision et réponses tardives du Time-Wall en pression (0,4MPa). Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (***) $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) ($n = 8$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

Corrélation entre CFFF et PEBL

Les variations relatives (%) de la CFFF et du temps de traitement du MathProc et du Ptrail sont inversement corrélées à la fois en air (Pearson $r = -0,90$ et $-0,86$ respectivement, Figure 31A) comme avec le EANx (Pearson $r = -0,91$, Figure 31B). Comme $P < 0,0001$, nous pouvons rejeter l'idée que la corrélation est due à un échantillonnage aléatoire. Cette relation est confirmée par une régression linéaire.

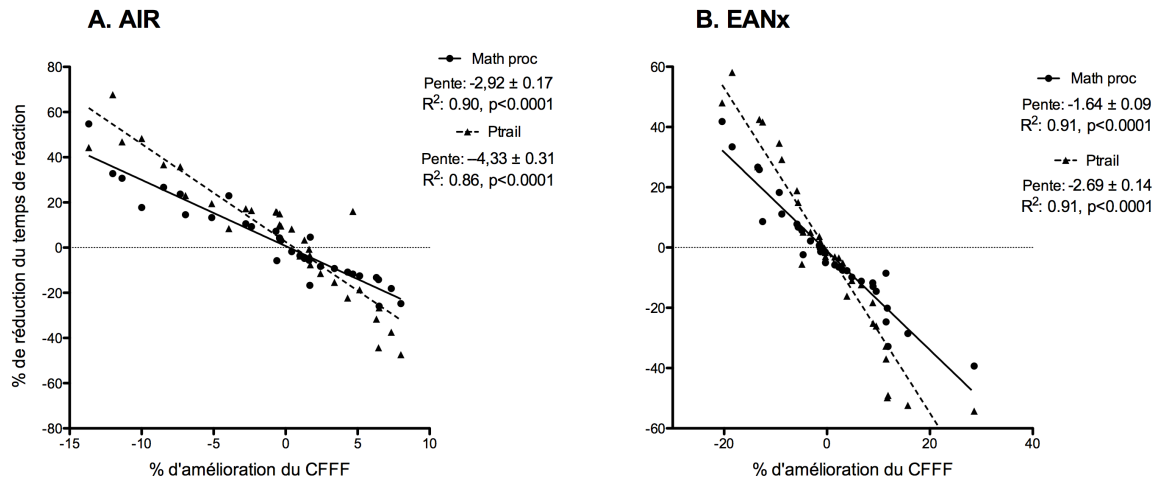


Figure 31. Calcul de corrélation et régression linéaire en pression (0,4MPa)

EVA

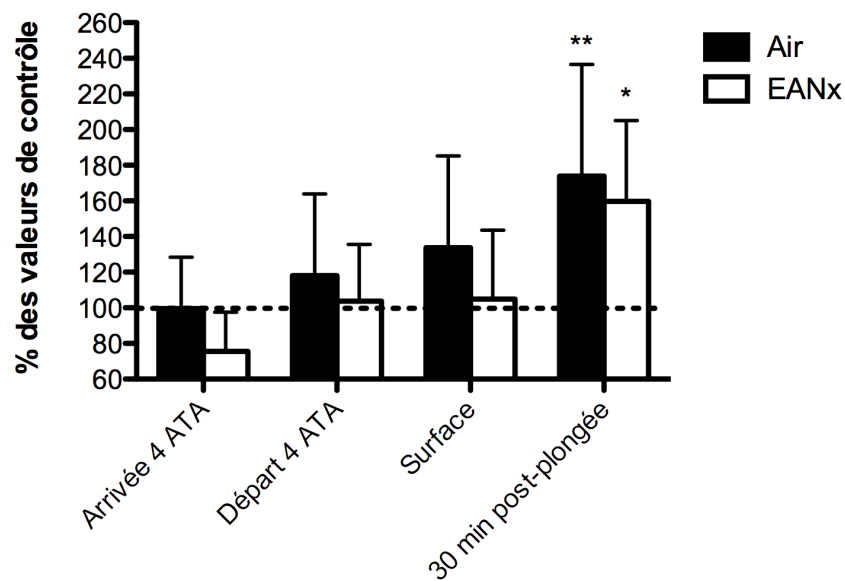


Figure 32. Variation de l'EVA en pression (0,4MPa).

Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (***) $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) ($n = 8$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

L'évolution est caractérisée par une tendance à l'augmentation progressive de la fatigue perçue. Cependant, seule la mesure effectuée 30 minutes après la plongée est statistiquement significative par rapport au niveau de base (Air : $P < 0,01$, EANx $P < 0,05$).

L'ANOVA à deux facteurs (gaz * chronologie) montre que l'interaction des variables est non significative (0,39 % de la variance totale, $F = 0,18$, $DFn = 3$, $DFd = 42$, $P = 0.9118$).

L'effet gaz est par contre considéré comme non significatif ($F = 1.80$, $DFn=1$, $DFd=14$, $P = 0.2006$). L'essentiel de la variance (32.71%) est à mettre sur le compte du temps d'exposition ($F = 14.71$, $DFn=3$, $DFd=42$, $P < 0.0001$)

NIRS

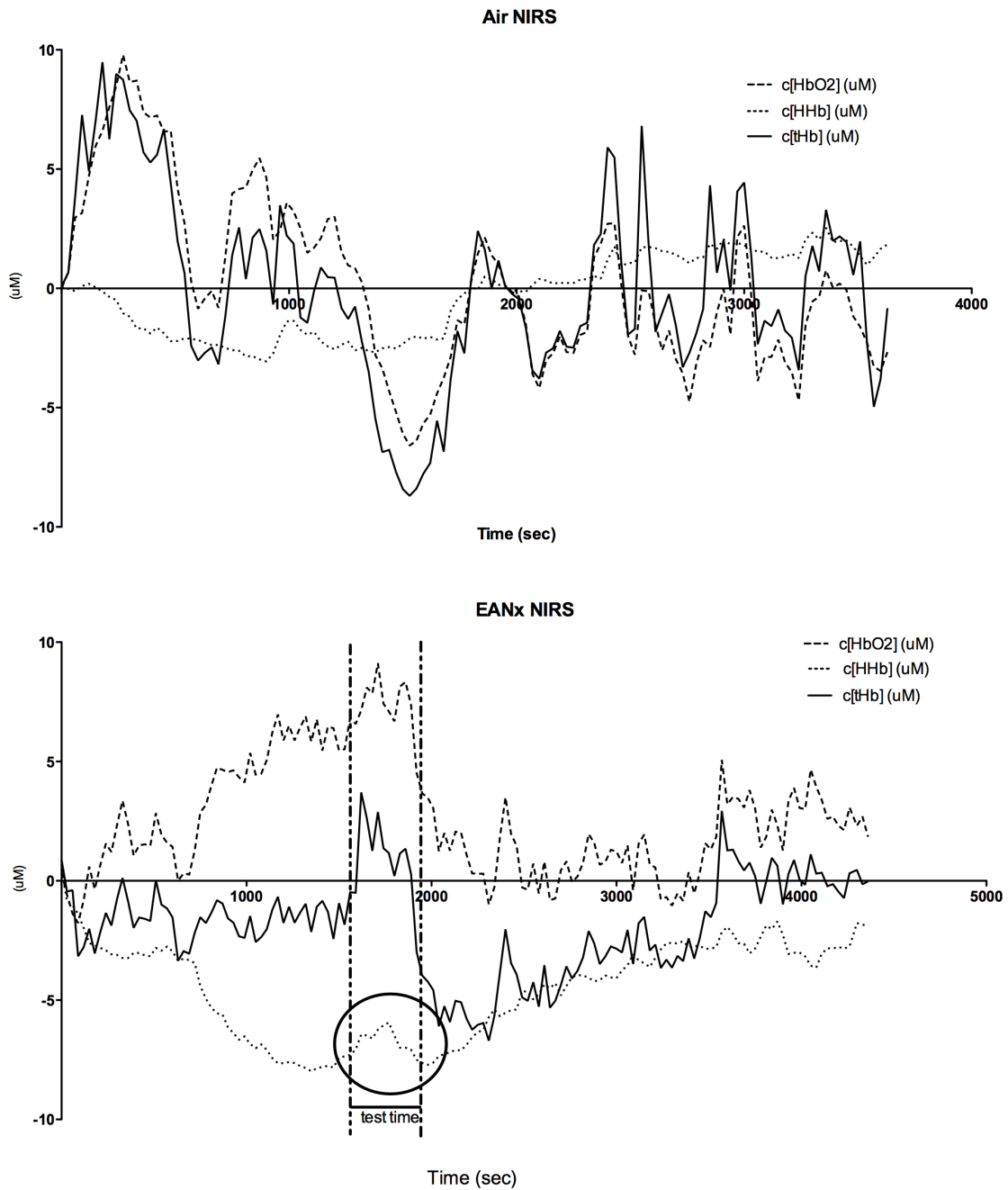


Figure 33. Courbe NIRS lissée après élimination des artéfacts (exemple).

Lors des mesures pré-plongées, les moyennes de référence sont respectivement de $0,49 \pm 3,13 \mu\text{M}$ pour l'HbO2 et de $-0,48 \pm 0,88 \mu\text{M}$ pour HHb. Il s'agit d'une moyenne globale qui regroupe l'ensemble des épreuves préalables aux plongées air et EANx réalisées chacune lors d'occasions différentes. En effet, la comparaison de la ligne de base avant chaque plongée ne montre pas de différence statistiquement significative ($P > 0,05$).

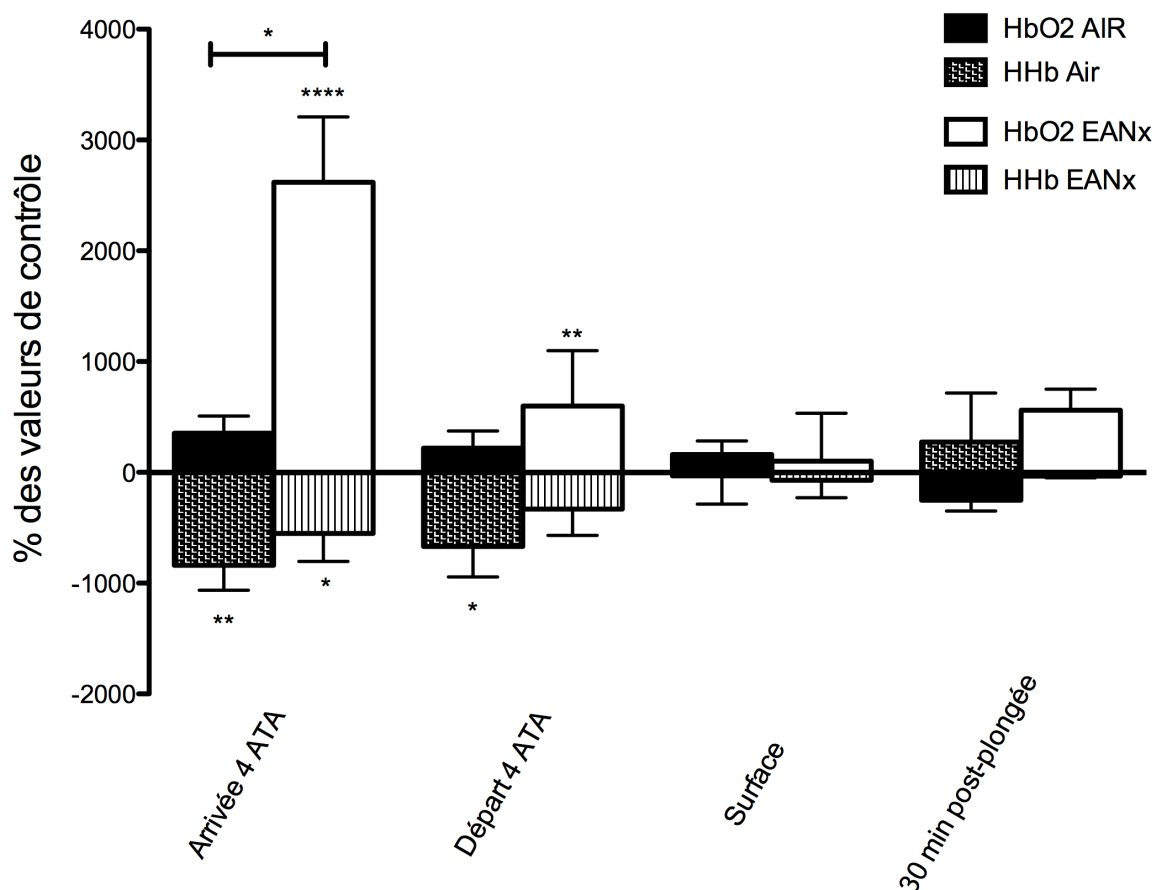


Figure 34. Variation de HbO2 et HHb en pression (0,4MPa).

Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (**** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) ($n = 8$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

L'arrivée à pression maximale est associée à une activation cérébrale très importante particulièrement avec l'EANx (HbO2 : $2619 \pm 590 \%$, $P < 0,0001$ /HHb : $-550 \pm 253 \%$, $P < 0,05$). Cette activation est aussi présente en air (HbO2 : $354 \pm 154 \%$ /HHb : $-836 \pm 225 \%$) néanmoins seule la baisse de l'Hb réduite est significative ($P < 0,001$).

La différence d'effet entre les deux gaz est par contre significative, le mélange enrichi étant responsable d'une activation bien plus importante que l'air ($P < 0,05$)

Par la suite on ne peut plus parler que de tendance. Premièrement le seuil de significativité n'est pas atteint. Deuxièmement, suite à une difficulté technique liée au tampon mémoire, la collecte de donnée est incomplète, particulièrement en ce qui concerne les mesures effectuées 30 minutes après la plongée (Perte de 60 % des données).

Cette tendance montre une diminution progressive de l'activation cérébrale au cours de l'exposition à la pression, avec pour l'air une inversion des valeurs 30 minutes après la plongée qui suggère une « désactivation » cérébrale.

Protocole plongée humide

Les plongées ont été réalisées :

- soit en milieu protégée (Némo 33, n = 20) dans une eau faiblement chlorée et maintenue à une température constante de 33°C. Les plongeurs ne portent donc qu'un simple maillot de bain.
- Soit en milieu ouvert (Ténériffe, n = 12), c'est à dire en mer. La température de l'eau est constante pendant l'expérimentation et mesurée à 20,3°C. Afin de compenser cette différence par rapport aux autres milieux d'expérimentation chaque plongeur porte une combinaison en néoprène de 5 à 7mm.

Chaque sujet effectue une plongée à l'air. Après avoir établi la ligne de base, la CFFF est enregistrée à l'arrivée en profondeur, à l'entame de la remontée, à l'issue de la plongée et trente minutes après la plongée.

En outre, lors des tests effectués à Némo 33, une fois la dernière mesure effectuée (30 minutes post-plongée), le plongeur respire de l'oxygène pur pendant 15 min à l'aide d'un masque 100% à un débit de 15 L/min. A la suite de cette période d'hyper-oxygénation, la CFFF est évaluée une dernière fois.

Par la suite, nous avons réalisé une expérience de contrôle, où les mêmes individus sont évalués par CFFF, avant et après 15 minutes d'oxygène en absence de toute plongée ou plongées préalables effectuées dans un délai de 3 jours avant le test afin d'évaluer les effets de l'oxygène en absence de sursaturation en azote.

L'évolution du CFFF pendant et après la plongée est illustrée à la Figure 35. Par rapport à la valeur pré-plongée (100 %), chaque mesure individuelle est statistiquement différente de la ligne de base ($P \leq 0,05$).

Une augmentation du CFFF (Milieu protégé : $107 \pm 1,32\%$, Milieu ouvert : $103,6 \pm 1,29\%$) est suivie après 15 minutes d'exposition en profondeur par une diminution (Milieu protégé : $93,17 \pm 1\%$, Milieu ouvert : $93,9 \pm 1,45\%$). Cette altération de CFFF persiste lors du retour en surface jusqu'à 30 minutes après la plongée (Milieu protégé : $95,56 \pm 1,27\%$ et $95,84 \pm 1,65\%$, Milieu ouvert : $95,35 \pm 1,23\%$ et $96,54 \pm 1,35\%$ respectivement).

L'ANOVA montre une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre la première série (arrivée en profondeur) et la deuxième mesure sous-marine (entame de la remontée). Cependant, aucune différence statistique n'a pu être trouvée pour les groupes de mesures suivantes ($p = 0,099$).

La comparaison intergroupe ne montre aucune différence statistique (P entre 0,541 et 0,8399).

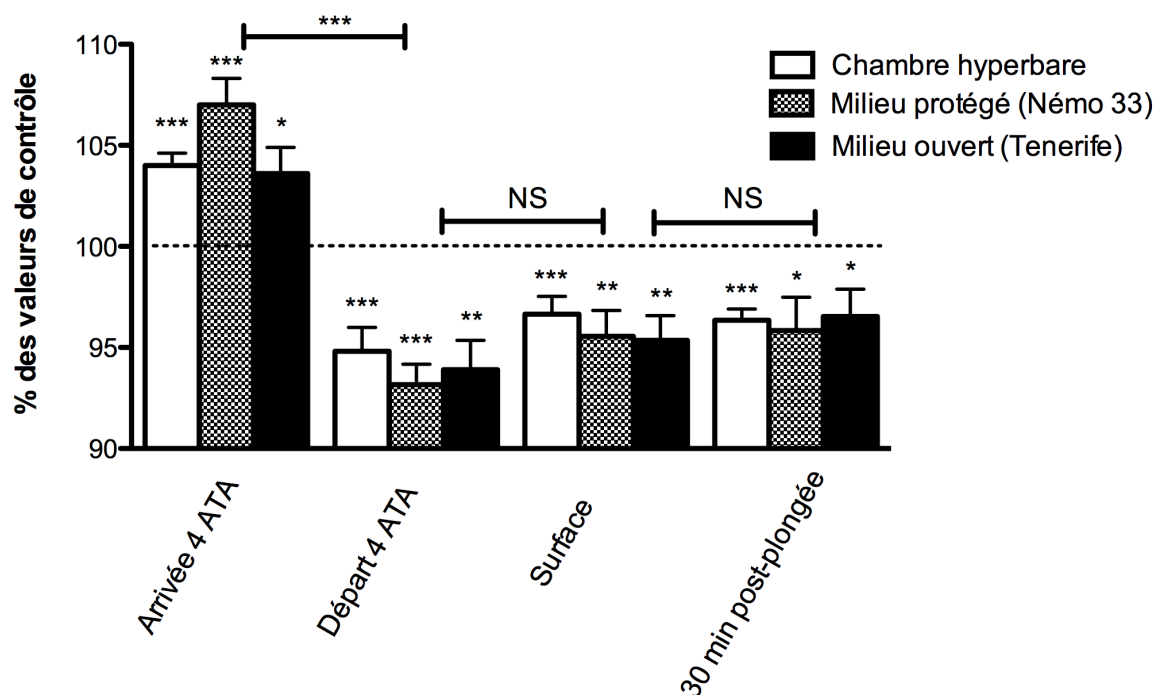


Figure 35. Variations du CFFF lors d'une plongée (30m/20 min). Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (**** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) (Ténériffe, $n = 12$; Nemo 33, $n = 20$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

En absence de sursaturation en azote (Figure 36), on observe une augmentation statistiquement significative de $24,2 \pm 3,9$ % de la CFFF comparativement à la valeur avant respiration d'oxygène (Test t, $P < 0,001$). Lors de la mesure en situation de plongée nous avons pris la valeur à 30 minutes post-plongée comme nouvelle ligne de base. Cela nous permet de comparer les situations et identifier un effet éventuel de l'oxygène en présence ou en absence de sursaturation en azote. Avec cette nouvelle ligne de base, l'augmentation observée après respiration d'oxygène de $24,4 \pm 10,8$ %, n'est pas statistiquement différente de l'augmentation observé en cas d'absence de sursaturation (Test t, $P = 0,72$). Ceci suggère que l'augmentation de CFFF après respiration oxygène, 30 minutes après la plongée, est due à un effet direct de l'oxygène plutôt qu'à un effet d'élimination de l'azote.

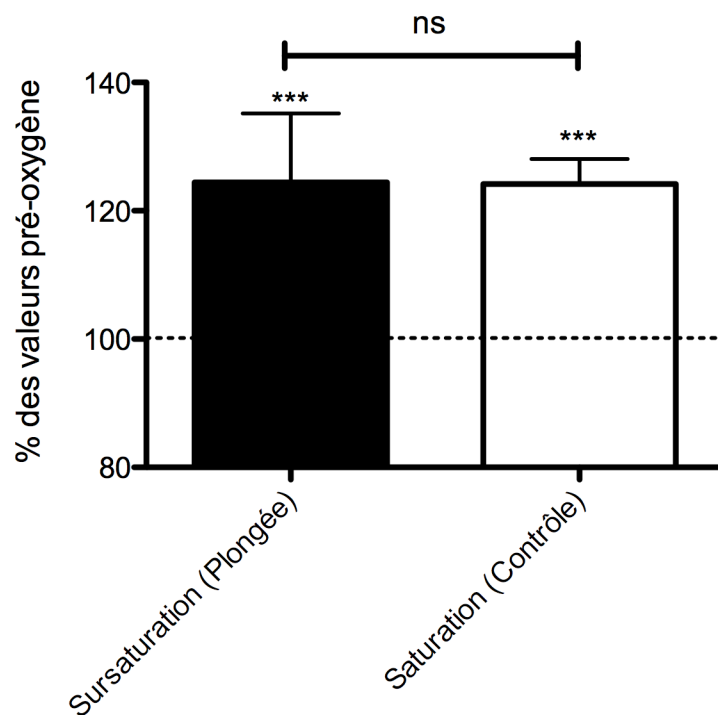


Figure 36. Variation de la CFFF après 15 min d'oxygène avec et sans plongée. Les valeurs pré-oxygène sont assimilées au 100 %. Lors de la plongée la valeur post-plongée est enregistré comme valeur pré-oxygène. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (**** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) (n=20)

Lors des travaux réalisés en Egypte, le CFFF et l'EVA sont mesurés juste avant l'immersion et 30 à 60 minutes après l'émersion.

La Figure 36 montre les résultats du CFFF, avec une différence hautement significative ($P < 0,001$). On observe en effet une diminution de 6 % dans le groupe air et une augmentation de 4 % dans le groupe EANx. ($P < 0,01$ et $P < 0,05$ respectivement).

La Figure 37 montre les résultats de l'évaluation de VAS. On voit que la fatigue perçue est significativement plus élevée après les plongées air ($P < 0,001$). En revanche, la différence entre les mesures pré- et post-plongées en cas d'utilisation d'EANx n'est pas significative.

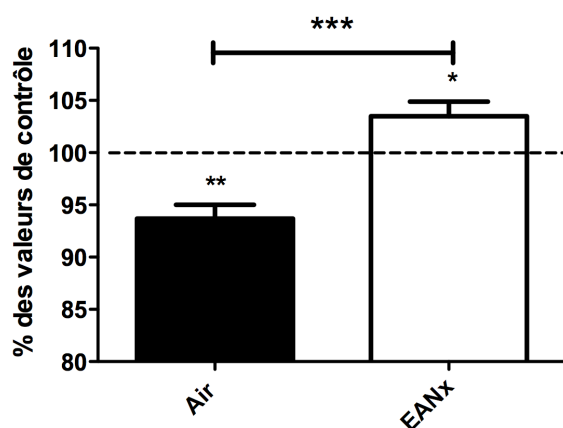


Figure 37. Variation du CFFF après plongée (20-22m/45 min).

Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (**** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) (Egypte, $n = 219$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

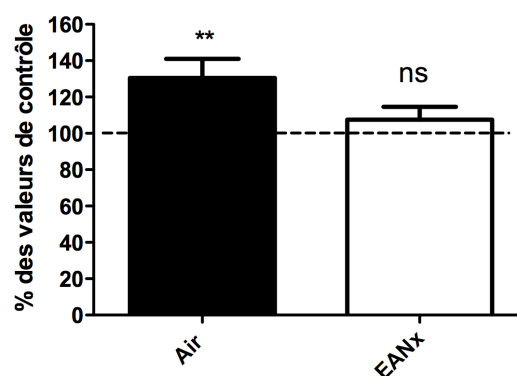


Figure 38. Variation de l'EVA après plongée (20-22m/45 min).

Les valeurs pré-plongées sont assimilées au 100 %. Chaque sujet est comparé à ses propres valeurs de référence. (**** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns non significatif) (Egypte, $n = 219$) (Les moyennes et déviations standards sont indiquées dans le graphique)

DISCUSSION

La narcose aux gaz inertes, principalement l'azote, affecte plusieurs fonctions neurologiques comme nous avons pu le voir dans l'introduction. Les symptômes de cette dernière ressemblent à ceux de l'intoxication alcoolique, aux premiers stades de l'anesthésie ou à ceux de l'hypoxie [123]. Lorsque la profondeur et la pression augmentent, les symptômes s'aggravent et peuvent conduire jusqu'à la perte de conscience [61]. Ces symptômes font souvent l'objet de plaisanterie. La communauté des plongeurs assimile, en effet, cette progression dans la gravité à la « loi de martini ». Cette « loi » stipule que les effets perçus de la narcose aux gaz inertes sont semblables à ceux de l'absorption d'un verre de martini tous les 10 à 15 mètres de profondeur. Cependant, les effets de la narcose sur la perception du temps, la vitesse de réaction et la capacité de penser, de calculer et de réagir est impliquée dans de nombreux accidents de plongée sous-marine [253].

Il résulte donc de ces constatations, un besoin de tester les performances neurocognitives en situation de plongée afin d'identifier des troubles cognitifs pré-symptomatiques. L'objectif final étant d'offrir au plongeur en profondeur un outil pour quantifier sa performance et donc améliorer sa sécurité.

Cependant, à l'aune des résultats de cette présente thèse (Figure 27), il semble évident que l'évaluation subjective ne répond absolument pas aux critères de fiabilité nécessaire pour répondre à l'objectif précité. Il est donc impossible de faire confiance à cette méthode.

En effet, lorsque il est en permanence aveuglé quant à la nature du gaz respiré, le plongeur, sur base de l'auto-évaluation du rendement de performance, est incapable d'identifier le gaz utilisé. Pourtant dans le même temps l'utilisation de techniques comme le CFFF (Figure 28, 35, 37) ou des techniques comportementales (Figure 29 et 30) montre différents niveaux de handicap selon le gaz utilisé pour chaque plongée expérimentale.

Il reste cependant à démontrer que le CFFF est un outil suffisamment performant pour être utilisé comme mesure unique de la performance cérébrale. Une fois cette démonstration effectuée nous pourrions alors nous pencher sur le rôle de l'oxygène dans les phénomènes de narcose aux gaz inertes.

Représentativité des échantillons

La première question qui nécessite une réponse sans équivoque concerne la représentativité de nos échantillons. Force est de constater que les scientifiques ont une vision floue de ce qu'est la communauté des plongeurs. En effet, la littérature médicale à tendance à inférer la composition de cette population à partir de base de données concernant les accidents de décompression [25, 289, 371] sans que l'on soit certain de la représentativité de ces groupes.

Pour avoir une vision plus fiable de ce qu'est la communauté des plongeurs, il vaut mieux se tourner vers le monde commercial. En effet, l'économie de marché suppose que l'on connaisse son public cible pour assurer sa réussite. Ainsi une étude américaine réalisée pour le compte de PADI et du Wall-Street journal [358] d'une part et d'autre part, deux études françaises, une spécifique réalisée pour le compte des organisations de plongée (FFESSM, FSGT, ANMP,...) [22] et une plus générale sur la pratique du sport en France réalisée par l'INSEE [286], nous donnent une vision plus claire de la composition de la population des plongeurs.

En croisant ces différentes sources d'information, il est possible d'estimer annuellement à environ 400000 le nombre de plongeurs qui pratiquent les diverses activités de la plongée de loisirs en France.

Il s'agit d'un généralement d'un homme jeune de $38,1 \pm 10,3$ ans (médiane de 37 ans), moyennement formé (seul un tiers à la moitié des plongeurs dépassent le Niveau 1), et relativement peu actif avec 8 ± 6 plongées annuelles (médiane de 12,5 plongée/an) malgré un temps dans la pratique subaquatique de $7,1 \pm 4,4$ années (médiane de 5,5 ans). Par ailleurs, les catégories socio-professionnelles concernées par la pratique de la plongée seraient centrées sur les cadres, les petits patrons ou les professions intermédiaires. Les diplômés de l'enseignement supérieur représenteraient 39,6% de l'effectif.

Selon l'enquête « Le sport et les femmes » réalisée en 2001 par le Ministère de la Jeunesse et des Sport, on observe une moyenne de 48% de pratiquantes dans l'ensemble des disciplines sportives confondues. Cependant, les chiffres de la plongée

sont légèrement différents. En effet, sur base des chiffres fournis par la FFESSM et l'ANMP (2000 à 2004), la population des plongeurs français était estimée à 68% d'hommes et 32% de femmes. C'est la proportion observée lors de nos tests préliminaires (36% de femmes dans le groupe air, 30,6% dans le groupe EANx et 33% au total).

Par contre, les femmes se satisfont plus facilement des premiers niveaux. Elles ne représentent en effet que 14 % des niveaux 4 et 11% des brevets de moniteurs. Or l'acquisition des brevets supérieurs est indispensable en vue de l'accès à un espace d'évolution plus profond [215] ce qui expose le pratiquant à la narcose au gaz inertes. Ainsi, au-delà de la nécessité de standardiser le plus possible les conditions expérimentales, le choix délibéré de ne prendre que des hommes lors des différents travaux ultérieurs, correspond donc à une réalité de terrain.

Il en va de même pour la tranche d'âge sélectionnée. Les 30-40 ans représentent en effet 35% de l'effectif total et 44,9% des plongeurs en possession d'un brevet qui permet l'accès aux profondeurs plus importantes et donc susceptibles de subir les effets de la narcose.

Notre échantillon se différencie par contre de manière importante du plongeur type tel que défini dans les rapports à visée commerciale en ce qui concerne le nombre de plongée annuelle et le niveau de diplôme.

Bien qu'il soit particulièrement délicat d'estimer le chiffre de la fréquence moyenne des plongées annuelles pour les pratiquants recensés, l'enquête AFIT (Agence Française de l'Ingénierie Touristique) de 1997 annonçait que 42 % des plongeurs en scaphandre pratiquaient de 1 à 5 fois par an, 37 % de 6 à 20 fois par an, et 21 % plus de 20 fois par an.

Avec une moyenne de 48 ± 25 plongées annuelles, notre échantillon est sélectionné parmi la minorité des plongeurs les plus actifs. On pourrait donc objecter qu'il s'agit d'un biais de sélection vu l'habituance potentielle de ces candidats. Il est en effet généralement admis par la communauté des plongeurs que la répétition des plongées permet une adaptation aux signes et symptômes de la narcose [153]. Cependant, les résultats d'études comportementales [61, 175, 186, 187] conduisent à la conclusion que

les rapports anecdotiques d'adaptation par les plongeurs sont probablement attribuables à la composante subjective plutôt qu'à la composante comportementale de narcose. L'adaptation subjective pouvant survenir sans amélioration parallèle de la performance. Cet aspect est aussi retrouvé dans nos résultats avec une dissociation entre la mesure objective qui est dégradée (CFFF et tests psychométrique) et l'incapacité à identifier le gaz respiré sur base de l'évaluation subjective (Figure 27). Ainsi, il semble raisonnable d'estimer que le fait d'avoir choisi des plongeurs actifs pour des raisons de sécurité n'a pas influencé nos résultats.

Concernant les classes sociales, le fait à retenir est la nette prédominance des cadres supérieurs (21%) et des professions intermédiaires (19%) qui représentent au total quatre plongeurs sur dix, pourcentage nettement supérieur au pourcentage de ces mêmes professions en France qui s'élevait en 1990 à 27%.

Dans notre échantillon cette prédominance est renforcée avec 75% de diplômés à BAC+5 ou supérieur. Cet élément a peut-être biaisé les résultats sans que l'on puisse correctement en évaluer les effets ou l'amplitude étant donné que les tests psychométriques utilisés font aussi partie des batteries de tests pour évaluer l'intelligence [309]. Néanmoins un effet potentiel est atténué par la méthode utilisée, chaque individu étant son propre contrôle. On peut cependant se poser la question d'une inférence à l'ensemble des plongeurs. La question reste ouverte !

Validation méthodologique du CFFF

Les tests psychométriques comme référence

Bien que l'approche comportementale confirme la détérioration progressive des performances cognitives en parallèle de l'augmentation de pression, beaucoup d'études utilisant ces méthodes ont été critiquées en raison de l'influence de la motivation, l'expérience et l'apprentissage qui peut améliorer les performances de la tâche au cours des tests [32, 77]. Le CFFF étant comparé à cette méthodologie, il serait alors possible qu'il souffre des mêmes critiques.

Nous rappellerons ici que du point de vue méthodologique, en dehors du Ptrail dont le temps moyen d'exécution nécessaire pour terminer le tracé diminue régulièrement avec la pratique, les autres tests sont choisis pour leur résistance à l'apprentissage et à la pratique. En effet, Les données publiées sur le MathProc montrent que l'effet tend à se stabiliser après le premier tour d'essais (8 tests) [23] et qu'une épreuve d'entraînement limitée a donc peu d'effets sur les résultats. Pour le PVT et le Time-Wall il a été démontré que la motivation peut contrecarrer les effets néfastes de la perte de sommeil jusqu'à 36 heures [207]. Cependant, cet effet peut être négligé du fait du design expérimental. En effet, chaque candidat étant son propre contrôle et la phase de test n'excédant pas 45 minutes (en fonction des expériences), l'effet de la motivation est lissé par rapport à l'évolution dans le temps qui est notre critère d'analyse le plus important.

Par ailleurs, nos résultats sont cohérents par rapport à ce qui précède. En effet, avant chaque séance expérimentale, les candidats disposent de deux essais afin de se familiariser avec la batterie PEBL.

Nos résultats indiquent que le deuxième essai et les résultats du test de référence réalisé avant le début de l'immersion ou de la respiration d'oxygène produisent des temps de réaction/exécution similaires ($P = 0,75$) quel que soit le sujet considéré.

De plus, lorsque l'on compare les tests de référence (pré-plongée) avant chaque condition expérimentale (Air et EANx) réalisés lors d'occasions distinctes et dans un ordre aléatoire, il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Ceci suggère que les tests de processus d'apprentissage a été soit terminée avant que la condition expérimentale a commencé ou n'a pas pris placent dans le contexte actuel. Dans tous les cas, il semble que cela n'ait pas influencé nos résultats.

Enfin, ces tests font aussi partie des batteries de tests visant à évaluer l'intelligence. Il s'agit donc peut-être d'un effet collatéral de la surqualification des candidats (\geq BAC+5) et de l'habitude de ces derniers à travailler avec un ordinateur portable.

Que mesure t'on avec le CFFF ?

La Fréquence Critique de Fusion du scintillement (CFFF), définie comme la fréquence à

laquelle une stimulation lumineuse intermittente semble être complètement stable pour l'observateur humain moyen [340, 392], a été utilisé dans l'étude de la vision, de la fatigue, de la charge de travail, de la vigilance, des effets des médicaments psychotropes et a aussi été utilisée dans le domaine de la recherche en plongée [240].

Il a été affirmé que le CFFF pouvait mesurer la fonction exécutive cérébrale (par exemple, réalisation de deux tâches simultanées, inhibition, capacité de planification, etc.) mais cela a été récemment contesté [117].

Néanmoins, la CFFF pourrait être un substitut pratique pour diverses mesures neuropsychométriques en évaluant l'état « d'excitation cérébrale » ou d'éveil dans différentes conditions environnementales.

Cependant, dans une communication personnelle de 2013, le docteur John Leach, des forces armées norvégiennes, impliqué dans un programme d'étude des processus psychobiologiques et cognitifs en situations d'urgence simulées et/ou de menace, fait remarquer qu'il y a deux éléments à considérer.

Tout d'abord, il convient d'évaluer les effets de l'environnement sur la mesure du CFFF et ensuite de déterminer la signification de ces modifications en ce qui concerne la fonction cognitive/cérébrale.

Effet de l'environnement sur la mesure du CFFF

La question des effets de l'environnement est de prime importance. En effet, il est bien admis que ce dernier est susceptible d'influencer en soi les performances du plongeur, vraisemblablement par une combinaison de facteurs. Et dans ce contexte, il y a donc un intérêt à analyser les risques environnementaux qui pourraient être présents lors des opérations de plongée afin d'améliorer la sécurité en plongée [155].

La communauté des plongeurs a identifié de nombreux facteurs qui contribuent à l'apparition et/ou à la gravité de la narcose aux gaz inertes. La consommation d'alcool, les situations de « gueule de bois » ou de fatigue (performances déjà réduites, renforçant les effets de la narcose), le travail respiratoire augmenté par exemple en cas de résistance intrinsèque au sein du dispositif respiratoire (accumulation de CO₂), le froid, l'anxiété, la peur, les effets des médicaments contre le mal des transports, un taux de

descente rapide, les vertiges ou la désorientation spatiale causée par l'absence de référence comme lors d'une descente dans le « bleu » ou en cas de visibilité fortement réduite, le stress physique et psychique (task loading) ou la pression de temps, sont autant de facteurs invoqués dans les manuels de formation de différentes organisations de plongée [1, 54, 139].

La communauté des plongeurs propose des solutions simples pour gérer ces risques, principalement l'évitement de ces facteurs ce qui contribuera évidemment à réduire le niveau de narcose. Malgré cela, la narcose peut frapper n'importe quel plongeur, à n'importe quelle profondeur, même s'il n'a aucun antécédents d'événement narcotique lors de ses plongées antérieures [177].

De plus, du point de vue scientifique, les preuves disponibles ne sont pas particulièrement solides et davantage de données sont de toutes évidences nécessaires. En effet, les affirmations qu'un facteur potentialise ou réduit la narcose, reposent souvent sur des critères flous. Du point de vue de l'EBM, seul l'éthanol et les amphétamines exacerbent ou atténuent respectivement les signes et symptômes de la narcose [156].

Les questions soulevées ci-dessus ne sont pas seulement d'intérêt académique. Le manque de clarté dans ce domaine a probablement contribué à l'émission de conseils discutables comme le fait de descendre en position verticale tête haute plutôt qu'en position horizontale.

Ainsi, l'argumentaire qui justifie l'élaboration des modèles adéquats quant à l'influence qu'un facteur peut avoir sur l'apparition ou la sévérité des symptômes est totalement justifié afin de fournir des conseils précis et utiles à la communauté des plongeurs [155].

De ce point de vue, les résultats présentés dans cette thèse sont uniques, car à notre connaissance, c'est la première fois que l'effet de la narcose aux gaz inertes est mesuré dans une population standard sous différentes conditions environnementales: plongée sèche vs plongée humide, eau chaude vs eau froide nécessitant le port d'une combinaison ou intégrant la présence ou l'absence d'une référence (Némo 33 vs Ténériffe). De plus, ces mesures sont réalisées pour une période de temps après le retour en surface.

L'observation la plus remarquable étant sans aucun doute que les résultats du CFFF sont identiques dans toutes les conditions (Figure 35), plongée sèche, plongée en milieu protégé et plongée en milieu ouvert.

Si l'on suppose que la CFFF est une mesure objective indépendante, il s'agit d'une observation logique et cohérente avec la théorie protéique de la narcose où l'azote agit directement comme une drogue sur les neurones dopaminergiques via les récepteurs GABA_A. Étant donné que ces neurones sont inhibés, ils libèrent moins de dopamine dans le striatum ce qui provoque l'inhibition des neurones GABA. Par conséquent, les activités motrices et cognitives sont ralenties, ce qui expliquerait certains des symptômes de la narcose d'azote [5, 6, 245-249, 396, 398].

Cependant, il est à noter qu'un poster proposé à la réunion scientifique conjointe de 2013 (Tricontinental Meeting) sur l'île de la Réunion présente des résultats sensiblement différents des nôtres. En effet, contrairement à nos résultats l'arrivée en profondeur est associée à une diminution du CFFF [342].

Bien que les données présentées soient insuffisantes pour élaborer une explication satisfaisante, il convient de mentionner quelques différences majeures entre les protocoles qui pourraient expliquer cette discordance comme l'utilisation de l'hélium dans le mélange fond, la température de l'eau, ou les conditions d'éclairage et de visibilité.

Ce dernier point nous semble très important. En effet, à luminosité constante, un scintillement bref se détecte à une fréquence plus basse qu'un scintillement long. Le seuil varie également avec la luminosité, il est plus élevé lorsque la source de lumière est importante. Dans notre cas, eu égard les bonnes conditions de visibilité lors des plongées, les conditions d'éclairage étaient similaires lors du test de référence et lors des tests en profondeur, ce qui ne semble pas être le cas dans le travail présenté par Rozloznik *et coll.*

Ainsi, pour autant que les conditions d'éclairage et de mesure soient identiques entre les différents moments de la plongée, l'environnement physique ne semble pas avoir d'influence sur la mesure du CFFF.

La température de l'eau pourrait avoir un effet, mais cela n'a pas été le cas dans nos expérimentations (température minimale de l'eau de 20,3°C contre 2 à 3°C dans l'expérience de Rozloznic *et coll*).

Il est en effet possible que les effets du froid sur la fonction cardio-vasculaire aient pu modifier la mesure de la CFFF. En effet, certains résultats suggèrent qu'il existe une relation positive entre la valeur de la pression artérielle systolique et la mesure de la CFFF [182]. C'est pourquoi, lors des plongées sèches, nous avons contrôlé l'évolution des paramètres cardio-vasculaires qui sont restés stables et inchangés tout au long de la plongée.

Signification du CFFF

Avant d'étudier toute corrélation éventuelle entre le CFFF et les tests du PEBL, il est nécessaire de se souvenir qu'en condition hyperbare, le compromis vitesse-précision établi par le sujet de l'expérience (Figure 6) est une variable stratégique [155]. Cela signifie que chaque exécutant doit trouver un équilibre entre rapidité et précision. Ce réglage du couple vitesse-précision, influencé par divers facteurs, peut avoir une grande portée sur le caractère des performances étudiées. Par conséquent, il y a donc un risque que la précision soit sacrifiée au profit du maintien du temps de réaction et de la vitesse d'exécution [319].

Lors des différentes conditions expérimentales relatives à cette thèse, les instructions données aux volontaires étaient très claires. Chaque participant devait être aussi rapide que possible, mais tout en maintenant un taux d'erreur minimal.

En dehors d'un candidat, orthopédiste de formation qui a délibérément privilégié la vitesse d'exécution au dépend de l'erreur, le taux d'erreur des autres candidats est resté faible. Il est à noter que le candidat unique ayant favorisé la vitesse d'exécution est resté cohérent et a adopté cette stratégie lors de toutes les plongées.

Le taux d'erreur reste donc constant quel que soit le test considéré ou le gaz respiré, aux alentours de 8,5% pour le MathProc, 1% pour le Ptrail et 6,5% pour le Time-Wall. La variable dépendante à analyser est donc le temps d'exécution pour le Mathproc et le Ptrail et le taux de réponse tardive pour le Time-Wall. Ces derniers résultats et les variations du CFFF plaident dans le sens de cette analyse.

De fait dans les deux conditions, Air et EANx, le graphe de régression montre une corrélation inverse significative entre le CFFF et le temps d'exécution du MathProc et du Ptrail. Cela suggère que ces tests fournissent une évaluation des fonctions corticales qui pourrait être considérée comme comparable. Nous rappellerons ici que ces tests ont pour objectifs d'évaluer le processus de traitement de l'information dont on a vu dans l'introduction qu'il était particulièrement important pour expliquer les effets de la narcose (cfr Le modèle opérationnel ralenti).

Concernant le Time-Wall, nous rappellerons juste que la signification des résultats de ce test est plus difficile à analyser [315]. Néanmoins, l'augmentation du nombre de réponse tardive en condition air s'approche des résultats de la personne âgée. Dans ce dernier cas de figure, cet élément est associé à l'existence d'un ralentissement cognitif. Ces résultats sont donc cohérents avec le principe de la narcose à l'azote d'une part et d'autre part avec ceux des autres tests du PEBL. Il en va de même de ceux du CFFF, bien que dans ce dernier cas, nous n'ayons pas trouvé de relation statistique les unissant.

La corrélation qui existe entre le CFFF et les tâches les plus complexes, MathProc et Ptrail pourrait être en relation avec les voies neurales impliquées dans ces processus. En effet, lorsqu'on combine dans des expériences la chronométrie nerveuse et mentale, la contribution des processus de la perception et des processus effecteurs (motricité) dans la durée totale et la variabilité du temps de réaction comportementale doit être prise en compte.

En effet, le processus de perception et de traitement d'un stimulus donné représente une durée relativement constante. Par contre, les processus d'analyse des stimuli particuliers et leur traduction vers un comportement approprié avec préparation d'une réponse motrice adaptée sont de durée variable. Cela permet d'introduire de la flexibilité mais avec un retard responsable de la variabilité dans le temps total de réaction/exécution [348]. Ceux-ci sont influencés par les mécanismes de l'attention dont on a vu dans l'introduction qu'ils étaient perturbés dans le décours de la narcose.

En effet, l'utilisation de l'onde P300 des PEV, un index de la fonction attentionnelle [230] dont l'amplitude augmente en situation de concentration [206] montre que l'effet de la narcose est plus marqué sur le RT que sur le P300. Cette observation suggère que celle-ci produit plusieurs sources de ralentissement, une première source associée à la

nature du stimulus et indexée par le P300. Une seconde associée à la réponse effectrice et indexée par la différence de RT-P300 [159].

Par conséquent, une des causes possibles des différences observées au niveau des temps de réaction ou d'exécution, pourrait être la nature de la tâche elle-même [369]. En effet, Il y a probablement moins d'étapes de traitement pouvant être influencées par l'attention dans les tâche simple voir simpliste come le test de vigilance psychomotrice (PVT) que dans les tâches complexes ou celles moins sensibles à l'attention automatique (MathProc & Ptrail). L'idée que des mécanismes très différents expliquent des tâches simples et complexes n'est certainement pas neuve [381].

Par ailleurs, les mécanismes de l'attention peuvent aussi fonctionner à un niveau de gain inférieur dans les tâches simples contrairement aux tâches complexes en raison d'exigences particulières relatives à ces tâches. On dispose en effet de preuves d'ajustement des mécanismes automatiques de l'attention aux demandes de tâche [150, 151]. Enfin, l'influence de l'attention automatique sur la réduction du temps de réaction/exécution pourrait être moindre dans les tâches simples que lors des tâches complexes en raison d'une préparation antérieure supérieure pour traiter le stimulus cible dans le premier cas que dans le second [196].

En termes simples, une quantité importante de synapses impliquées dans une tâche impliquera un temps de réponse augmenté, chaque connexion synaptique provoquant un retard d'environ 1 ms.

Ainsi, les voies neuronales impliquées dans le PVT pourraient impliquer moins de connexions neuronales. Par conséquent, même si la conduction entre les neurones est augmentée ou diminuée, selon la chronologie des mesures, cet effet ne sera pas perceptible puisque le nombre de connexions en cause est trop faible. Alternativement, si un grand nombre de connexions neuronales sont impliquées, l'intégration sur l'ensemble du processus donnera un temps plus ou moins long pour le test, comme indiqué pour le Ptrail, le MathProc ou le CFFF.

Cette vision est cohérente avec l'historique de l'utilisation de la CFFF. En effet, une corrélation entre la modification de l'état mental des plongeurs, la CFFF et l'EEG a déjà été rapportée [57]. De plus lors d'une plongée à 62 ATA à l'HELIOX, il existe une relation

entre les changements de la CFFF et la mise en pression. Ces variations sont grossièrement parallèles aux modifications de l'EEG [355].

Comme on l'a vu, le sommeil, la narcose à l'azote et l'anesthésie partagent des schémas électroencéphalographiques similaires. Comme l'EEG rend compte de la complexité des activités cérébrales, Cette corrélation possible avec le CFFF pourrait utilement refléter les changements dans la fonction cérébrale [65].

Les résultats présentés dans cette thèse semblent confirmer cette affirmation, même si le référentiel utilisé (tests psychométriques) est différent. Nous concluons donc à l'image de certains auteurs que la CFFF permet de mesurer de façon longitudinale de l'évolution de l'état d'excitation corticale chez les sujets d'expérimentation. Cependant, l'ANOVA à deux facteurs nous montre que la CFFF ne permet de différencier les effets de la pression et de la nature du gaz par exemple. Il faut donc considérer que cette méthode fournit une évaluation globale des fonctions cognitives qui sont similaire à certains tests de PEBL.

Cependant, sa mise en œuvre est moins compliquée. En effet, la construction d'un boîtier étanche par la société HBT™, spécifiquement conçu pour garder le sujet complètement aveuglé à l'affichage de la fréquence de scintillement de la LED, permet la mesure de la CFFF sous l'eau, tout au long de la plongée et pas seulement avant ou après cette dernière.

À l'aide de la CFFF il devient donc possible de mesurer facilement les performances cognitives sous l'eau comme cela peut se faire dans d'autres domaines. En effet, malgré quelques limitations (dans le cas de la plongée nous pouvons au minimum citer les conditions d'éclairage externe et la température de l'eau), plusieurs auteurs [32, 83, 89, 118, 200, 214, 226, 227, 244, 335, 344, 359-362, 384, 388] ont souligné les avantages de l'évaluation de CFFF comme une méthode quantitative simple et objective permettant de mesurer le niveau de vigilance chez l'homme.

Un rôle pour l'oxygène

Lors de nos travaux réalisés en Egypte, nous nous sommes tout d'abord focalisés sur la quantification de la fatigue perçue par le plongeur. Comme l'échelle visuelle analogique

est une mesure largement utilisée et validée des sensations subjectives, comme la douleur et la fatigue, nous avons estimé qu'il pourrait être l'outil idéal pour quantifier et comparer les niveaux de fatigue auto-rapportée [197, 228, 407]. Cette méthode a par ailleurs été utilisée dans deux études antérieures qui ont, cependant, produit des résultats contradictoires.

Dans une première étude, Harris *et coll* comparent l'effet sur la fatigue perçue de l'air ou de l'EANX lors d'une plongée simulée dans un caisson hyperbare et contrôlée pour la profondeur, le temps fond, la vitesse de décompression, la température et le niveau d'exercice [191]. Les sujets sont aveuglés quant au gaz respiré (EANx ou air). Après la plongée il n'y a aucune différence des niveaux de fatigue perçue. Cependant, même lors de la plongée air, la sensation de fatigue n'a absolument pas augmenté. Le fait d'avoir limité la profondeur à 18 mètres peut aussi avoir influencé les résultats. En effet, la fatigue est généralement rapportée après une plongée sous-marine récréative.

Ces auteurs, comme d'autres [203, 204, 310], admettent que les plongées simulées diffèrent à bien des égards de la plongée sous-marine réelle et que les possibilités d'inférence pourraient donc être limitées. Ils ont donc exprimé le besoin pour une mesure plus fiable, raison pour laquelle nous avons ajouté la mesure de la CFFF.

Dans la seconde étude, seule étude de terrain à notre connaissance, les plongeurs utilisant du EANx sont nettement moins fatigués que ceux utilisant de l'air [90]. Cette étude est malheureusement frappée d'un biais méthodologique important. En effet, les plongeurs EANx ont des temps d'immersion significativement plus courts que les plongeurs Air avec lesquels ils sont comparés. Comme la dépense d'énergie augmente en raison de l'effort physique, de la thermorégulation en eau froide, et/ou du temps de décompression, il semble logique que la fatigue perçue pourrait être plus élevée après une plongée plus longue qu'après une plongée plus courte.

Pour notre étude, les plongeurs des deux groupes font leurs plongées sur les mêmes sites de plongée en même temps. Les conditions de plongée en termes de visibilité, courant et température de l'eau sont donc similaires. Des variations météorologiques associées à la période d'étude (deux mois) ont pu se produire, mais eu égard la saison (été) et la stabilité du temps en Egypte, elle n'ont pas été documentées. Bien qu'il n'y a

aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, les valeurs absolues des paramètres plongées sont en défaveur du groupe EANx, qui a plongé légèrement plus profond et plus longtemps (EANx : $21,93 \pm 3,8$ mètres, $44,17 \pm 9,33$ minutes ; Air : $20,4 \pm 4,3$ msw, $42,48 \pm 7,89$ minutes). Par conséquent, les différences entre les deux groupes ne peuvent être attribuée aux conditions dans lesquelles l'expérience a été réalisée.

Que ce soit sur les EVA (Figure 38) ou la CFFF (Figure 37), les plongées EANx ne semblent pas provoquer d'augmentation de la fatigue perçue en post-plongée. En revanche, après une plongée air, la fatigue perçue augmente significativement. Ces résultats sont confirmés lors de la plongée en chambre hyperbare (Figure 32). De plus, bien qu'elles ne soient pas liées de façon statistiquement significative ($P = 0,333$), nous sommes frappés par la similitude d'évolution entre CFFF et EVA (Figure 28 et 32).

Ces résultats sont paradoxaux. En effet, d'un côté notre échantillon de plongeurs est incapable d'identifier le gaz respiré sur base des symptômes subjectifs et de l'autre ces résultats semblent étayer l'opinion répandue dans la communauté des plongeurs quant à l'effet bénéfique des mélanges enrichis en oxygène.

Afin d'expliquer les différences observées entre les plongées Air et EANx, trois hypothèses sont à considérer : un effet de l'azote, un effet de l'oxygène et un effet des bulles.

L'hypothèse des bulles circulantes doit être considérée en premier. En effet, même si la fatigue post-plongée est multifactorielle, elle est répertoriée comme un symptôme important dans la liste des manifestations du stress ou de l'accident de décompression [211, 304]. Une réduction de la fatigue après plongée par l'utilisation d'EANx suggère une origine pathologique de cette fatigue, attribuée à la présence de bulles d'azote asymptomatique dans le corps après la plongée [231]. En effet, les profils de décompression qui ont une valeur K élevée ($K = \text{vitesse de décompression}/\text{pression partielle inspirée en oxygène}$) génèrent plus de stress de décompression [325].

Compte tenu du fait que, dans notre étude, les vitesses de décompression sont similaires, l'utilisation d'EANx produirait une décompression moins « stressant » d'où une fatigue plus faible. Afin de contrôler cette hypothèse, lors des protocoles ultérieurs aux expériences égyptiennes, nous avons de manière accessoire vérifié la production

de bulles en post-plongée au moyen d'une échocardiographie. Ce contrôle est caractérisé par l'absence de bulles lors de chaque plongée. Il reste donc à explorer l'effet des gaz.

Avant d'explorer l'effet des gaz il nous semble important de rappeler que les effets de ces derniers sont conditionnés par la quantité de gaz dissous dans les tissus. Cette quantité dépend de la pression partielle de chaque gaz comme définie par la loi de Dalton [145] et de la durée d'exposition comme définie par la loi de Henry [24, 31, 73, 189, 400, 410].

Bien que cela reste essentiellement théorique, il y a moyen de modéliser [295, 413] l'évolution de ces pressions partielles (Figure 39). On constate alors de manière très claire que le seul moment où la PO_2 est supérieure à la PN_2 survient en début de plongée lors de l'arrivée en profondeur des plongées EANx. Bizarrement, ce moment correspond au pic de performance maximale toutes mesures confondues, ce qui suggère soit un effet de l'oxygène (PO_2 augmentée) soit une diminution des effets de l'azote (PN_2 diminuée).

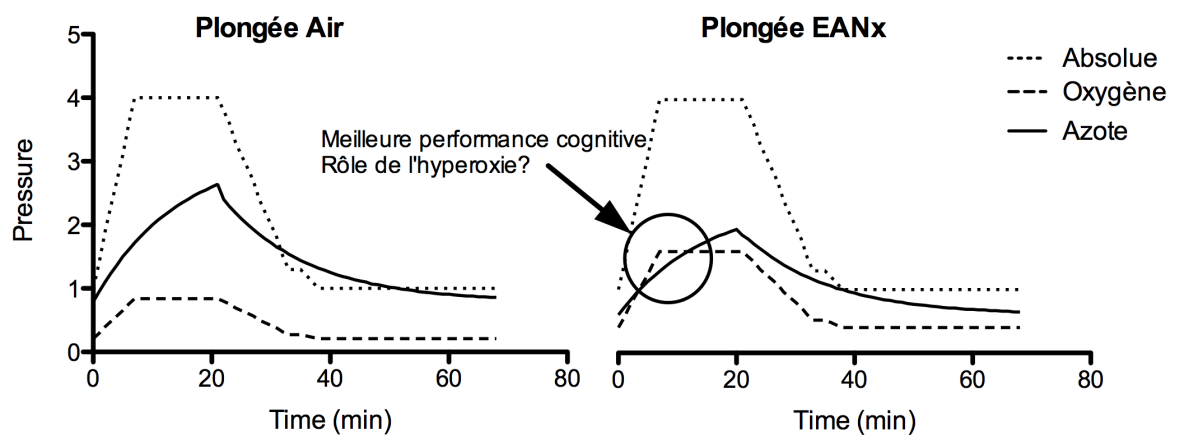


Figure 39. Modélisation des pressions lors d'une plongée à 30 mètres à l'Air et à l'EANx.

Le constat fait plus haut n'est possible que dans la mesure où résultats présentés dans cette thèse sont uniques. En effet, à notre connaissance, c'est la première fois que l'effet de la narcose à l'azote est mesuré pendant la totalité de la plongée ainsi que pendant une période de temps après le retour en surface.

Les deux observations les plus remarquables étant sans aucun doute que premièrement, l'installation de la dégradation de performance cognitive identifiée à la fois par le PEBL et la CFFF est précédée par une activation cérébrale et deuxièmement que la dégradation des performances observée en profondeur persiste au moins jusqu'à 30 minutes après le retour en surface.

Ce dernier point est capital pour la sécurité des plongeurs. En effet, sur base de la théorie lipidique [220, 414] les programmes de formation des plongeurs préconisent une remontée de quelques mètres en cas de narcose à l'azote narcose. Cette « petite » remontée suffirait à dissiper les effets narcotiques de l'azote [2, 139, 330]. Toutefois, nous montrons ici que, même si les sensations subjectives de narcose peuvent diminuer rapidement, l'atteinte cérébrale persiste au delà du retour en surface. Cela peut être une considération importante dans les situations où un jugement précis et exact ou une action rapide sont essentielles, telles que dans les situations dangereuses en plongée loisir ou professionnelle (industrielle, militaire) [32, 240].

Cette évolution apporte par ailleurs un questionnement quant à l'effet différencié éventuel de l'oxygène et de l'azote. Ce questionnement est en phase avec l'idée d'un effet « pharmacologique » de ces gaz, comme les études neurochimiques réalisées chez l'animal le suggèrent [338].

Dès lors que nous avons éliminé l'hypothèse des bulles (cfr supra), cet effet de compétition entre l'oxygène et l'azote est directement suggéré par les travaux menés en Egypte, la seule différence entre les groupes de plongeurs résidant dans les différentes proportions d'oxygène/azote dans le mélange respiré.

Nous rappellerons ici que lors d'enregistrements électroencéphalographiques de sujets exposés à une atmosphère comprimée en chambre hyperbare dont les pressions partielles d'oxygène et d'azote sont contrôlées, ont montré que les changements observés sont principalement liés à la pression partielle d'oxygène. L'effet dépresseur de l'azote n'est révélé que lorsqu'un mélange contenant une pression partielle d'oxygène de 0,2 ATA est utilisé [306].

L'oxygène semble donc être un gaz important. Dans ce contexte, il faut se souvenir que l'hyperoxie est connue pour faciliter la conduction nerveuse, probablement à la suite du

stress oxydatif [79]. En effet, une augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène (ROS) modifie la conductance des canaux potassiques des cellules excitables [233, 269].

L'oxygène est également connu pour interagir avec la neurotransmission GABA en agissant sur la synthèse, la sécrétion et la recapture de ce neurotransmetteur. Lorsque des coupes d'hippocampe de rat sont privées de glucose et d'oxygène, le niveau de GABA augmente rapidement. Lors de la ré-oxygénation, il se normalise en moins de 15 min [320, 352].

Enfin, l'oxygène agit sur la production d'ammoniac par désamination des catécholamines, ce qui tend à diminuer la concentration cérébrale du GABA [39].

L'association de tous ces mécanismes peut donc conduire à une inhibition accrue des voies inhibitrices cérébrales capable de moduler les effets de la narcose. En effet, l'activation (effet de l'oxygène conformément à la loi de Dalton ?) suivie par la réduction progressive de la CFFF au cours de la plongée semble suggérer une compétition entre l'effet de l'oxygène et l'effet de l'azote. Avec le temps en profondeur, la teneur en azote du cerveau augmenterait jusqu'à un niveau suffisant au site-effet (récepteur GABA_A ?) et la narcose s'installerait comme en témoigne la réduction de CFFF après 15 minutes d'exposition en profondeur (Figure 35) ou l'augmentation progressive du taux de réponse tardive dans le Time-Wall (Figure 30) qui, d'après la littérature [315], est assimilable à l'installation d'un ralentissement cognitif. S'agissant du Time-Wall nous constateront que cette effet est moins prononcé pour l'EANx sauf lors de la dernière mesure lorsque le plongeur respirant à nouveau de l'air aurait perdu l'effet « protecteur » de l'oxygène.

Lors du retour en surface les effets narcotiques se dissipent lentement comme en témoigne la réduction prolongée du CFFF. Ce dernier point semble accréditer le concept d'une interaction de gaz-protéine qui a sa dynamique propre.

Nous avons effectué plusieurs mesures pour démontrer l'effet activateur de l'oxygène. Premièrement, les mesures de la CFFF, avant et après respiration d'oxygène pur chez des non-plongeurs (étudiants) semblent confirmer l'effet de l'oxygène sur l'excitation cérébrale eu égard la corrélation qui existe entre ces mesures de CFFF et les résultats des tests PEBL (Figure 26) qui sont améliorés.

Il semble donc légitime de supposer que l'augmentation de CFFF observée au début de la plongée (Figure 35) soit liée aux mêmes mécanismes. En effet, à la profondeur de 33 mètres (Némo 33), du fait de la loi de Dalton ($PO_2 = 21\% \times 4.3 \text{ ATA} = 0,9$), qui équivaut presque à respirer de l'oxygène pur en surface ($PO_2 = 1$).

Deuxièmement, la comparaison, chez les mêmes individus, de l'effet de la respiration d'oxygène sur la CFFF et donc sur la fonction cérébrale après avoir plongée et indépendamment d'une plongée est très instructive (Figure 36). En effet, l'augmentation de la CFFF est similaire, au alentour de 24%, quel que soit le niveau de saturation en azote (saturation en absence de plongée, sursaturation en post-plongée). Bien qu'un effet de dénitrogénéation ne puisse formellement être exclu, la similitude dans l'augmentation de la CFFF est frappante et plaide pour un effet propre de l'oxygène.

Si les expérimentations discutées ci-dessus semblent accréditer la thèse d'un effet propre de l'oxygène indépendant de l'azote, elles ne le font que dans le cadre de la normobarie. Il reste donc à tenter de démontrer que l'activation des fonctions cognitives observée en début de plonger, c'est à dire en pression, sont bien le fait de l'oxygène et non pas du simple effet de la pression. En effet, chez l'animal, la pression via une action inhibitrice au niveau de la substance noire *pars reticulata* et *pars compacta* permet une libération abondante de dopamine dans le striatum. L'activité de la voie thalamo-corticale et, par conséquent, l'activité motrice sont augmentées [5, 337, 338].

Cette démonstration de l'effet propre de l'oxygène est apportée par les mesures de NIRS (Figure 34) réalisées en chambre hyperbare. En effet, l'arrivée à pression maximale est associée à une activation cérébrale très importante nettement plus marquée avec l'EANx.

On pourrait objecter que les résultats observés ne correspondent pas à une activation cérébrale, mais à une variation des paramètres hémodynamiques. Cependant deux arguments permettent de contredire cette vision. Tout d'abord, la mesure des paramètres hémodynamiques au cours des plongées qui n'a pas varié d'une plongée à l'autre, ni au cours de chaque plongée (Air : $125 \pm 7,1/79,2 \pm 6,5$ mmHg vs EANx : $125 \pm 7,9/74,5 \pm 6,2$ mmHg, $P = 0,452$). Ensuite la mesure du TOI (Air : $2,22 \pm 1,3$ μM vs EANx : $2,89 \pm 4$ μM , $P = 0,343$), qui, de la même manière, est resté stable tout au long de

l'expérimentation qui montre que l'hémoglobine totale n'est ni augmentée, ni diminuée ce qui infirme, là aussi, la possibilité d'une variation liée à l'hémodynamique.

Cependant, compte tenu des problèmes lors de la récolte de résultats, nous ne pouvons malheureusement que discuter les deux premières mesures. Néanmoins ces deux échantillons sont cohérents avec l'ensemble des autres mesures ce qui permet d'associer une amélioration des performances cognitives d'une part et une activation cérébrale d'autre part. Le fait que ces deux éléments soient significativement plus marqués lors de l'utilisation d'EANx comparativement à l'air permet d'évoquer comme nous l'avons fait jusqu'à présent un rôle propre de l'oxygène dans les phénomènes de narcose à l'azote.

Nous l'avons rappelé dans l'introduction, l'anesthésie et la narcose procède des mêmes mécanismes. Or, sur base de l'étude des caractéristiques de la liaison aux protéines du xénon et du protoxyde d'azote (2 anesthésiques), examinées à l'aide de la cristallographie aux rayons X, Colloc'h *et coll* [96] émettent l'hypothèse d'un mécanisme par étapes dans lequel l'effet gradué dose-réponse dépendrait de la taille des sites-effet et de l'ordre d'occupation de ces derniers. Le xénon et le N₂O se lieraient d'abord aux protéines intracellulaires du cerveau qui possèdent de grandes cavités hydrophobes et qui constituent des cibles faciles pour les anesthésiques gazeux. Ces liaisons sont responsables de l'activité de ces protéines d'une manière suffisante pour induire des dysfonctionnements neuronaux modérés et menant vers les premiers stades de l'anesthésie (hypnose et amnésie).

Si la concentration de gaz augmente, les sites-effet de plus petite taille sont alors touchés ce qui accroît la perturbation de la fonction des récepteurs NMDA ce qui conduit à une anesthésie chirurgicale.

Des mécanismes similaires à ceux décrits ci-dessus qui supposent un lien de causalité entre les effets comportementaux de l'anesthésie et l'occupation progressive des sites de liaison des protéines de membranes, peuvent se produire pour d'autres types d'anesthésiques inhalés ou gaz narcotiques et/ou de récepteurs, tels que le récepteur GABA_A, qui est considéré comme la cible moléculaire de l'azote et de l'oxygène [338].

La modélisation (Figure 40) de l'évolution des tensions de gaz en azote et en oxygène d'après l'algorithme utilisé par la table de plongée MT92 est conforme avec cette hypothèse.

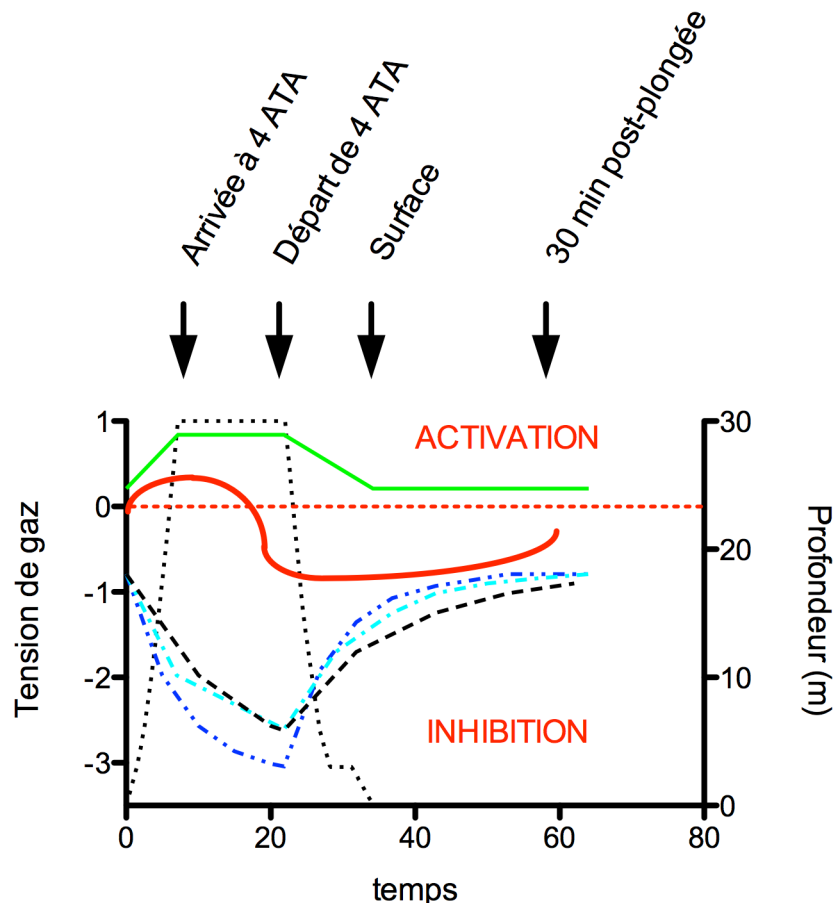


Figure 40. Rôle de l'oxygène, une hypothèse!

Modélisation des tensions de gaz en oxygène (vert) et en azote dans les compartiments rapides classiquement associés au cerveau [C5 (bleu), C7 (cyan) et C10 (noire)]. La courbe rouge représente l'effet net au niveau du comportement de la performance cognitive.

Dans notre hypothèse, l'oxygène agit en premier et est responsable d'une activation cérébrale. Dans un second temps la concentration en azote augmentant, les sites-effet sont de plus en plus occupés et l'effet de l'azote, c'est à dire narcotique finit par dominer.

L'effet net, c'est à dire ce qu'on mesure par la CFFF et le PEBL, dépendrait alors d'une balance entre deux actions antagonistes sur le $GABA_A$, celui de l'oxygène responsable d'une inhibition des mécanismes inhibiteurs du cerveau donc une activation et ceux de l'azote qui renforce l'action inhibitrice du GABA.

SYNTHESE ET PERSPECTIVES

Afin d'appréhender les contraintes subies par le système cognitif des plongeurs, il est nécessaire de prendre en compte de nombreux paramètres tels que la température de l'eau, l'activité du plongeur, ainsi que l'importance de l'exposition aux différents gaz du mélange utilisé.

Pour rendre compte de ces contraintes, ce travail poursuivait deux objectifs, d'une part la validation d'un outil méthodologique permettant l'évaluation de la performance cognitive de façon longitudinale tout long de la plongée et de l'après-plongée et d'autre part l'identification du rôle de l'oxygène dans les phénomènes de narcose à l'azote.

Jusqu'à présent, nous ne disposons d'aucun outil fiable pour évaluer la performance cognitive sous l'eau de manière quantitative et reproductible, indépendante de la subjectivité du plongeur. La CFFF semble répondre à cette exigence. Cependant, l'étude de l'activité de la plongée renvoie sans cesse à de nouvelles problématiques. Des études complémentaires à notre travail de thèse sont nécessaires pour améliorer la validation de cet outil. Dans nos études, le facteur "éclairage " n'est pas présent. Or, il s'agit d'un paramètre capable d'influencer le résultat absolu de la CFFF. Des investigations réalisées en milieu sombre (mesure de la lumière ambiante) sont à envisager, afin d'étayer les effets sur la variations de la CFFF.

De plus, nos investigations ont eu lieu au repos ou à lors d'exercice de faible intensité. L'exercice physique en modifiant les contraintes hémodynamiques devrait également être pris en considération dans l'aspect global d'une plongée.

Concernant le rôle de l'oxygène, même s'il nous semble évident que celui-ci est responsable d'une activation cérébrale qui permet de moduler l'effet délétère de la narcose à l'azote, nous sommes malheureusement restés au stade des hypothèses quant aux mécanismes exactes responsables de cet effet.

Bien que l'hypothèse de ions ammoniums ait été proposée [272], une revue de la littérature, suggère que l'oxygène exerce son action via le NO et de manière très cohérente.

En effet, à une extrémité du spectre principalement Demchenko *et coll* [126-132] démontrent que la crise hyperoxique liée à la réduction du GABA est retardée voir abolie lors de l'utilisation de 7-nitroindozol, un inhibiteur de la NO synthase neuronale

(nNOS). A l'autre extrémité du spectre, pour Vallée *et coll* [394] la synthèse de citrulline précurseur du NO et donc le NO est réduite en cas de narcose à l'azote.

Afin de rendre compte de cette possibilité, les taux de nitrites et nitrates plasmatiques, métabolites du monoxyde d'azote (NO), ont été déterminés par kits colorimétriques. (Fluka, Industriestrasse 25CHU9471 Buchs, Suisse ou Cayman, Ann Arbor, MI, USA) en suivant les protocoles établis par les fournisseurs. Malheureusement, les résultats de ces mesures sont inexploitable. Une première explication tient au fait que nous n'étions en mesure de réaliser que deux mesures, soit avant, soit après la pongée ce qui n'est pas représentatif du profil d'effet de l'oxygène mis à jour par les autres tests. Deuxièmement, la mesure des métabolite plasmatique n'est peut être pas la meilleure mesure de la fonction de la nNOS.

Il y a donc là un vaste champ d'exploration donc l'objectif est de préciser les mécanismes sous-jacents de l'oxygène dans le cadre de la narcose.

REFERENCES

- [1] Diving Physiology. In: Joiner JT, ed. *NOAA Diving Manual Diving for science and technology*. Falgstaff, AZ: Best Publishing Company 2001:20-2.
- [2] Proceedings of the DAN Nitrox workshop; 2000 Nov 3-4. Durham, NC, USA: Divers Alert Network 2001.
- [3] Abitan H, Bohr H, Buchhave P. Correction to the Beer-Lambert-Bouguer law for optical absorption. *Appl Opt*. 2008 Oct 10;47(29):5354-7.
- [4] Abou-khalil B, Musilus KE. *Atlas of EEG & Seizure Semiology*. Amsterdam: Elsevier 2006.
- [5] Abraini JH. Inert gas and raised pressure: evidence that motor decrements are due to pressure per se and cognitive decrements due to narcotic action. *Pflugers Arch*. 1997 Apr;433(6):788-91.
- [6] Abraini JH, Kriem B, Balon N, Rostain JC, Risso JJ. Gamma-aminobutyric acid neuropharmacological investigations on narcosis produced by nitrogen, argon, or nitrous oxide. *Anesth Analg*. 2003 Mar;96(3):746-9, table of contents.
- [7] Abraini JH, Rostain JC, Kriem B. Sigmoidal compression rate-dependence of inert gas narcotic potency in rats: implication for lipid vs. protein theories of inert gas action in the central nervous system. *Brain Res*. 1998 Oct 19;808(2):300-4.
- [8] Ackles KN, Fowler B. Cortical evoked response and inert gas narcosis in man. *Aerosp Med*. 1971 Nov;42(11):1181-4.
- [9] Adolfson J. Deterioration of mental and motor functions in hyperbaric air. *Scand J Psychol*. 1965(6):26-32.
- [10] Adolfson J, Fluor E. Hearing discrimination in hyperbaric air. *Aerosp Med*. 1967 Feb;38(2):174-5.
- [11] Adolfson JA, Goldberg L, Berghage T. Effects of increased ambient air pressures on standing steadiness in man. *Aerosp Med*. 1972 May;43(5):520-4.
- [12] Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med*. 1969 Oct;62(10):989-93.
- [13] Akerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci*. 1990 May;52(1-2):29-37.
- [14] Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2492-500.
- [15] Albano G, Ciulla C, Criscuoli PM. [The depth-induced neuropsychic syndrome. Experiments on man]. *Sicil Sanit*. 1962 Jun;15:391-4.
- [16] Albano G, Criscuoli PM. [The neuropsychic depth syndrome. IV. Electroencephalographic phenomenology in compression at 10 absolute atmospheres. Preliminary note]. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1962 Aug 15;38:754-5.
- [17] Albano G, Criscuoli PM, Ciulla C. [The neuropsychic depth syndrome. III. EEG changes in hyperpressure, during the respiration of mixtures with various oxygen concentrations. Preliminary note]. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1962 Aug 15;38:751-3.
- [18] Albano G, Criscuoli PM, Coppolino CB. [The depth-induced syndrome. Experiments on animals]. *Sicil Sanit*. 1962 Jun;15:395-7.
- [19] Albano G, Criscuoli PM, Coppolino CB. [The various stages of nitrogen narcosis in the albino rat. EEG study. Preliminary note]. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1962 Aug 31;38:776-8.
- [20] Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986(9):357-81.

- [21] Ali MR, Khaleque A, Khanam M, al-Shatti A, Ahmed RU. Critical flicker frequency of mentally retarded and normal persons. *Percept Mot Skills*. 1994 Dec;79(3 Pt 1):1235-8.
- [22] Altman G, Blanchard J-L, Breton P, Broner J-M, Cavallo R, Cheauveau M, et al. Etude socio-économique relative à la plongée sub-aquatique de loisirs en 2004 - 2005. Paris: Section Permanente du Comité Consultatif de l'Enseignement de la Plongée Subaquatique, Délégation à l'Emploi et aux Formations, Ministère de la jeunesse, des sports et de la vie associative; 2005.
- [23] Anderson K, Deane K, Lindley D, Loucks B, Veach E. The effects of time of day and practice on cognitive abilities: The PEBL Tower of London, Trail-making, and Switcher tasks 2012 [cited; Available from:
- [24] Arieli R. Heliox, nitrox, and trimix diving; hyperbaric oxygen treatment; and a flaw in Henry's law. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Apr;102(4):1323.
- [25] Arness MK. Scuba decompression illness and diving fatalities in an overseas military community. *Aviat Space Environ Med*. 1997 Apr;68(4):325-33.
- [26] Arora VM, Georgitis E, Woodruff JN, Humphrey HJ, Meltzer D. Improving sleep hygiene of medical interns: can the sleep, alertness, and fatigue education in residency program help? *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1738-44.
- [27] Ausman JI, McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Balakrishnan G, et al. Cerebral oxygen metabolism during hypothermic circulatory arrest in humans. *J Neurosurg*. 1993 Dec;79(6):810-5.
- [28] Ayas NT, Barger LK, Cade BE, Hashimoto DM, Rosner B, Cronin JW, et al. Extended work duration and the risk of self-reported percutaneous injuries in interns. *JAMA*. 2006 Sep 6;296(9):1055-62.
- [29] Baddeley AD. Diver performance. In: Woods JD, Lythgoe JN, eds. *Underwater science An introduction to experiment by divers*. London: Oxford 1971:33-67.
- [30] Baddeley AD, De Figueredo JW, Curtis JW, Williams AN. Nitrogen narcosis and performance under water. *Ergonomics*. 1968 Mar;11(2):157-64.
- [31] Balestra C, Germonpre P. Commentary on viewpoint "Heliox, nitrox, and trimix diving; hyperbaric oxygen treatment; and a flaw in Henry's law". *J Appl Physiol* (1985). 2007 Apr;102(4):1720.
- [32] Balestra C, Lafere P, Germonpre P. Persistence of critical flicker fusion frequency impairment after a 33 mfw SCUBA dive: evidence of prolonged nitrogen narcosis? *Eur J Appl Physiol*. 2012 Dec;112(12):4063-8.
- [33] Balon N, Kriem B, Dousset E, Weiss M, Rostain JC. Opposing effects of narcotic gases and pressure on the striatal dopamine release in rats. *Brain Res*. 2002 Aug 30;947(2):218-24.
- [34] Balon N, Kriem B, Rostain JC. Effects of different inert gases on the rat striatal dopamine release. *Undersea Hyperb Med*. 2000;27 (Suppl):25.
- [35] Balon N, Kriem B, Rostain JC. Implication of GABA receptors in regulation of the nigro striatal pathway of rats exposed to helium-oxygen pressure. *Undersea Hyperb Med*. 2001;26(Suppl):82.
- [36] Balon N, Kriem B, Weiss M, Rostain JC. GABA(A) receptors in the pars compacta and GABA(B) receptors in the pars reticulata of rat substantia nigra modulate the striatal dopamine release. *Neurochem Res*. 2002 May;27(5):373-9.
- [37] Balon N, Kriem B, Weiss M, Rostain JC. GABAergic modulation in the substantia nigra of the striatal dopamine release and of the locomotor activity in rats exposed to helium pressure. *Brain Res*. 2002 Sep 6;948(1-2):82-92.

- [38] Balon N, Risso JJ, Blanc F, Rostain JC, Weiss M. Striatal dopamine release and biphasic pattern of locomotor and motor activity under gas narcosis. *Life Sci.* 2003 May 2;72(24):2731-40.
- [39] Banister EW, Singh AK. The central role of Acmonia in OHD-induced Convulsions. In: Bachrach AJ, Matzen MM, eds. *Underwater physiology VII*. Bethesda: Undersea Med Soc Inc 1981:37-44.
- [40] Banks WW, Berghage TE, Heaney DM. Visual recognition thresholds in compressed air environment. *Aviat Space Environ Med.* 1979 Oct;50(50):1003-6.
- [41] Barger LK, Ayas NT, Cade BE, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, et al. Impact of extended-duration shifts on medical errors, adverse events, and attentional failures. *PLoS Med.* 2006 Dec;3(12):e487.
- [42] Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, et al. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med.* 2005;352(2):125-34.
- [43] Barthelemy-Requin M, Semelin P, Risso JJ. Effect of nitrogen narcosis on extracellular levels of dopamine and its metabolites in the rat striatum, using intracerebral microdialysis. *Brain Res.* 1994 Dec 19;667(1):1-5.
- [44] Bartus RT. Impairments in primate information processing resulting from nitrogen narcosis. *Physiol Behav.* 1974 May;12(5):797-804.
- [45] Bartus RT, Kinney JS. Effect of nitrogen narcosis on cortical and subcortical evoked responses in the cat. *Aviat Space Environ Med.* 1975 Mar;46(3):259-63.
- [46] Bean JW. Tensional changes of alveolar gas in reactions to rapid compression and decompression and question of nitrogen narcosis. *Am J Physiol.* 1950 Jun 1;161(3):417-25.
- [47] Bean JW, Lignell J, Coulson J. Regional cerebral blood flow, O₂ and EEG in exposure to O₂ at high pressure. *J Appl Physiol.* 1971(31):235-42.
- [48] Behnke AR, Thompson JC, Motley EP. Physiological effects from breathing air at four atmospheres pressure. *Am J Physiol.* 1935;112:554-8.
- [49] Bellamy N, Campbell J, Syrotuik J. Comparative study of self-rating pain scales in osteoarthritis patients. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(2):113-9.
- [50] Bennett PB. Neurophysiologic and neurpharmacologic investigations in inert gas narcosis. In: Lambertsen CJ, Greenbaum LJ, eds. *Proceedings of the 2nd symposium on Underwater Physiology*. Washington, DC: Natl Acad Sci-Natl Res Council 1963.
- [51] Bennett PB. The Effects of High Pressures of Inert Gases on Auditory Evoked Potentials in Cat Cortex and Reticular Formation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1964 Oct;17:388-97.
- [52] Bennett PB. Measurement and mechanisms of inert gas narcosis. *J Occup Med.* 1969 May;11(5):217-22.
- [53] Bennett PB. Inert Gas Narcosis. In: Bennett PB, Elliott DH, eds. *The physiology and medicine of diving and compressed air work*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co 1975:207-30.
- [54] Bennett PB. Inert gas narcosis and the high pressure nervous system. In: Davis JC, ed. *Hyperbaric and undersea medicine*. San Antonio, TX: Medical Seminars Inc 1981:Lesson No 16.
- [55] Bennett PB. Inert Gas Narcosis and High-Pressure Nervous Syndrome In: Bove AB, ed. *Bove and Davis' Diving Medicine* 4th ed. Philadelphia: Saunders 2004:225-40.
- [56] Bennett PB, Blenkarn GD. Arterial blood gases in man during inert gas narcosis. *J Appl Physiol.* 1974 Jan;36(1):45-8.

- [57] Bennett PB, Cross AVC. Alterations in the fusion frequency of flicker correlated with electroencephalogram changes at increased partial pressures of nitrogen. *J Physiol.* 1960(151):28-9.
- [58] Bennett PB, Dossett AN. EEG activity of rats compressed by inert gases to 700 feet and oxygen-helium to 4000 feet. *Aerosp Med.* 1973 Mar;44(3):239-44.
- [59] Bennett PB, Glass A. Electroencephalographic and other changes induced by high partial pressures of nitrogen. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1961(13):91-8.
- [60] Bennett PB, Hayward AJ. Electrolyte imbalance as the mechanism for inert gas narcosis and anesthesia. *Nature.* 1967 Mar 4;213(5079):938-9.
- [61] Bennett PB, Rostain JC. Inert Gas Narcosis. In: Brubakk A, Neuman TS, eds. *Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of Diving.* 5th ed. London: Saunders 2003:300-22.
- [62] Bente D, Frick K, Scheuler W, Zeller G. Psychophysiological studies of EEG, operational performance and the dynamics of vigilance regulation. I. The EEG during performance of Brickenkamp's attention-concentration test (test d 2). *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.* 1976;7(4):163-70.
- [63] Bente D, Hoffmann FA, Hartung H, Hartung ML. [Influence of Neuroleptics on Vigilance: Clinical Experience Concerning Their Effects on the E.E.G., the Gamma System and the Level of Performance]. *Encephale.* 1964;53:SUPPL:143-50.
- [64] Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* 1929;87(1):527-70.
- [65] Berka C, Levendowski DJ, Lumicao MN, Yau A, Davis G, Zivkovic VT, et al. EEG correlates of task engagement and mental workload in vigilance, learning, and memory tasks. *Aviat Space Environ Med.* 2007 May;78(5 Suppl):B231-44.
- [66] Berry C, Gelder MG, Summerfield A. Experimental analysis of drug effects on human performance using information theory concepts. *Br J Psychol.* 1965(56):255-65.
- [67] Bert P. *La pression barométrique.* Paris: Masson et Cie 1878.
- [68] Biersner RJ. Selective performance effects of nitrous oxide. *Hum Factors.* 1972 Apr;14(2):187-94.
- [69] Biersner RJ. Emotional and physiological effects of nitrous oxide and hyperbaric air narcosis. *Aviat Space Environ Med.* 1987 Jan;58(1):34-8.
- [70] Biersner RJ, Hall DA, Neuman TS, Linaweaver PG. Learning rate equivalency of two narcotic gases. *J Appl Psychol.* 1977 Dec;62(6):747-50.
- [71] Bitterman N, Grossman Y. Increased axonal excitability during exposure to hyperbaric oxygen. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987(65):2044-7.
- [72] Bitterman N, Laor A, Melamed Y. CNS oxygen toxicity in oxygen-inert gas mixtures. *Undersea Biomed Res.* 1987 Nov;14(6):477-83.
- [73] Boussuges A, Blatteau JE. Commentary on viewpoint "Heliox, nitrox, and trimix diving; hyperbaric oxygen treatment; and a flaw in Henry's law". *J Appl Physiol* (1985). 2007 Apr;102(4):1719.
- [74] Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc.* 2006;1(5):2277-81.
- [75] Boycott AE, Damant GC, Haldane JS. The Prevention of Compressed-air Illness. *J Hyg (Lond).* 1908 Jun;8(3):342-443.
- [76] Bradley ME, Dickson JG. The effect of nitrous oxide narcosis on the physiologic and psychologic performance of man at rest and during exercise. In: Lambertsen CJ, ed. *Underwater physiology V Proceedings of the fifth symposium on underwater physiology.* Bethesda: Federation of American Society for Experimental Biology 1976:617-26.

- [77] Braude D, Goldsmith T, Weiss SJ. Assessing air medical crew real-time readiness to perform critical tasks. *Prehosp Emerg Care*. 2011(15):54-60.
- [78] Brauer RW, Way RO. Relative narcotic potencies of hydrogen, helium, nitrogen, and their mixtures. *J Appl Physiol*. 1970 Jul;29(1):23-31.
- [79] Brerrow-Saby C, Delliaux S, Steinberg JG, Jammes Y. The changes in neuromuscular excitability with normobaric hyperoxia in humans. *Exp Physiol*. 2010 Jan;95(1):153-9.
- [80] Brookhuis KA, de Waard D. The use of psychophysiology to assess driver status. *Ergonomics*. 1993 Sep;36(9):1099-110.
- [81] Brookings JB, Wilson GF, Swain CR. Psychophysiological responses to changes in workload during simulated air traffic control. *Biol Psychol*. 1996 Feb 5;42(3):361-77.
- [82] Brunier G, Graydon J. A comparison of two methods of measuring fatigue in patients on chronic haemodialysis: visual analogue vs Likert scale. *Int J Nurs Stud*. 1996 Jun;33(3):338-48.
- [83] Burns JD. Hyperbaric gas effects on critical flicker frequency in the rhesus monkey. *Physiol Behav*. 1971 Aug;7(2):151-6.
- [84] Buzaki G. Rhythms of the brain. Oxford: Oxford university Press 2006.
- [85] Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348(21):2110-24.
- [86] Carpenter FG. Depressant action of inert gas narcosis gases on the central nervous system in mice. *Am J Physiol*. 1953(172):471-4.
- [87] Carpenter FG. Anaesthetic action of inert and unreactive gases on intact animals and isolated tissues. *Am J Physiol*. 1954(178):505-9.
- [88] Carter RC, Mewha MK, Lash LE. Nitrous oxide and Tremor. Panama City: US Navy Experimental Diving Unit 1975:Navxdivingu Report 10-75.
- [89] Chang TT, Ciuffreda KJ, Kapoor N. Critical flicker frequency and related symptoms in mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2007 Sep;21(10):1055-62.
- [90] Charlton WH. Diving at Bozburun. *Institute of Nautical Archaeology Quarterly*. Winter 1998;25(part 4):14-5.
- [91] Chiles WD, Jennings AE, Alluisi EA. The Measurement and Scaling of Workload in Complex Performance, Report No. FAA-AM-7834. In: U.S. Department of Transportation FAA, ed. Washington D.C., USA: Government Publishing Office 1978.
- [92] Cho SY, Shin AS, Na BJ, Jahng GH, Park SU, Jung WS, et al. Brain activity associated with memory and cognitive function during jaw-tapping movement in healthy subjects using functional magnetic resonance imaging. *Chin J Integr Med*. 2012:(Epub ahead of print).
- [93] Chun C. Effects of increased nitrogen pressure in spinal reflex activity. *Fiziol Zh SSSR*. 1959(45):605-9.
- [94] Coles MGH, Rugg MD. Event-related brain potentials: an introduction. In: Rugg MD, Coles MGH, eds. *Electrophysiology of Mind: Event-related brain potentials and cognition*. Oxford: OUP 1995:1-26.
- [95] Colladon M. Relation d'une descente en mer dans la cloche du plongeur. *Bibliothèque universelle des sciences, belles-lettres, et arts*. 1821;17:238-47.
- [96] Colloc'h N, Sopkova-de Oliveira Santos J, Retailleau P, Vivares D, Bonnete F, Langlois d'Estainto B, et al. Protein crystallography under xenon and nitrous oxide pressure: comparison with in vivo pharmacology studies and implications for the mechanism of inhaled anesthetic action. *Biophys J*. 2007 Jan 1;92(1):217-24.
- [97] Colvard DF. Nitrogen Narcosis. *X-Ray Mag*. 2006(10):60.
- [98] Connemann BJ, Mann K, Lange-Asschenfeldt C, Ruchow M, Schreckenberger M, Bartenstein P, et al. Anterior limbic alpha-like activity: a low resolution electromagnetic

- tomography study with lorazepam challenge. *Clin Neurophysiol.* 2005 Apr;116(4):886-94.
- [99] Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol.* 1998 Jul;55(4):343-61.
- [100] Cousteau J-Y, Malle L. Le monde du silence. 1956:86 min.
- [101] Craik FIM. Encoding and retrieval effects in human memory: A partial review. In: Long L, Baddeley AD, eds. *Attention and performance IX*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum 1981:383-401.
- [102] Craik FIM, Levy BA. The concept of primary memory. In: Estes WK, ed. *Handbook of learning and cognitive process*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum 1976:133-75.
- [103] Criscuoli PM, Albano G, Cuilla C. [Neuro-endocrine regulation in relation to hyperpressure. I. Narcotic threshold of the normal rat and the adrenalectomized rat, during respiration of nitrogen at high pressure. Preliminary note]. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1962 Aug 31;38:778-9.
- [104] Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol.* 2005 Dec 5;493(1):154-66.
- [105] Cui X, Bray S, Reiss AL. Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage.* 2010 Feb 15;49(4):3039-46.
- [106] Cui X, Bray S, Reiss AL. Speeded near infrared spectroscopy (NIRS) response detection. *PLoS One.* 2010;5(11):e15474.
- [107] Daly DD, Pedley TA. Current practice of clinical electroencephalography. 2d ed. New York: Raven Press 1990.
- [108] Damant GCC. Physiological effects of work in compressed air. *Nature, London.* 1930;126:606-8.
- [109] Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. A new system analysis of motor and locomotor activities associated with a microdialysis study of pressure-induced dopamine increase in rats. *Physiol Behav.* 1997 Aug;62(2):367-71.
- [110] Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. Pressure induces striatal serotonin and dopamine increases: a simultaneous analysis in free-moving microdialysed rats. *Neurosci Lett.* 1997 Nov 28;238(1-2):69-72.
- [111] Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. The full expression of locomotor and motor hyperactivities induced by pressure requires both striatal dopaminergic and N-methyl-D-aspartate receptor activities in the rat. *Neurosci Lett.* 1999 Jun 4;267(3):149-52.
- [112] Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. High pressure enhanced NMDA activity in the striatum and the globus pallidus: relationships with myoclonia and locomotor and motor activity in rat. *Brain Res.* 2000 Jan 3;852(1):62-7.
- [113] Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. Helium-oxygen pressure induces striatal glutamate increase: a microdialysis study in freely-moving rats. *Neurosci Lett.* 2001 Jan 5;297(1):37-40.
- [114] Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. Dopaminergic control of striatal 5-HT level at at normobaric condition and at pressure. *Undersea Hyperb Med.* 2010;37(3):159-66.
- [115] Davey CP. Physical exertion and mental performance. In: Welford AT, ed. *Man under stress*. London: Taylor & Francis 1974:29-33.
- [116] David HN, Phil M, Balon N, Rostain JC, Abraini JH. Nitrogen at raised pressure interacts with the GABA A receptor to produce its narcotic pharmacological effect in the rat. *Anesthesiology.* 2001 Oct;95(4):921-7.

- [117] Davis M. The Editor's offering. *DHM*. 2013;43(3):129.
- [118] Davranche K, Pichon A. Critical flicker frequency threshold increment after an exhausting exercise. *J Sport Exerc Psychol*. 2005;27(4):515-20.
- [119] De Gennaro L, Ferrara M, Vecchio F, Curcio G, Bertini M. An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *Neuroimage*. 2005;26(1):114-22.
- [120] De Gennaro L, Vecchio F, Ferrara M, Curcio G, Rossini PM, Babiloni C. Antero-posterior functional coupling at sleep onset: changes as a function of increased sleep pressure. *Brain Res Bull*. 2005;65(2):133-40.
- [121] de Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology*. 2000 Apr;92(4):1055-66.
- [122] Dean JB, Mulkey DK. Continuous intracellular recording from mammalian neurons exposed to hyperbaric helium, oxygen, or air. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Aug;89(2):807-22.
- [123] Dean JB, Mulkey DK, Garcia AJ, 3rd, Putnam RW, Henderson RA, 3rd. Neuronal sensitivity to hyperoxia, hypercapnia, and inert gases at hyperbaric pressures. *J Appl Physiol*. 2003 Sep;95(3):883-909.
- [124] Dedieu D, Balon N, Weiss M, Risso JJ, Kinkead R, Rostain JC. Microdialysis study of striatal dopaminergic dysfunctions induced by 3 MPa of nitrogen- and helium-oxygen breathing mixtures in freely moving rats. *Brain Res*. 2004 Feb 20;998(2):202-7.
- [125] Delaney SM, Dobson V, Mohan KM, Harvey EM. The effect of flicker rate on measured visual field extent in very young children. *Optom Vis Sci*. 2001 Nov;78(11):846-52.
- [126] Demchenko IT, Atochin DN, Boso AE, Astern J, Huang PL, Piantadosi CA. Oxygen seizure latency and peroxynitrite formation in mice lacking neuronal or endothelial nitric oxide synthases. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 19;344(1):53-6.
- [127] Demchenko IT, Boso AE, Bennett PB, Whorton AR, Piantadosi CA. Hyperbaric oxygen reduces cerebral blood flow by inactivating nitric oxide. *Nitric Oxide*. 2000 Dec;4(6):597-608.
- [128] Demchenko IT, Boso AE, Natoli MJ, Doar PO, O'Neill TJ, Bennett PB, et al. Measurement of cerebral blood flow in rats and mice by hydrogen clearance during hyperbaric oxygen exposure. *Undersea Hyperb Med*. 1998 Fall;25(3):147-52.
- [129] Demchenko IT, Boso AE, O'Neill TJ, Bennett PB, Piantadosi CA. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Apr;88(4):1381-9.
- [130] Demchenko IT, Boso AE, Whorton AR, Piantadosi CA. Nitric oxide production is enhanced in rat brain before oxygen-induced convulsions. *Brain Res*. 2001 Nov 2;917(2):253-61.
- [131] Demchenko IT, Boso AE, Zhiliaev S, Moskvin AN, Gutsaeva DR, Atochin DN, et al. [Involvement of nitrogen oxide in the cerebral vasoconstriction during respiration with high pressure oxygen]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2000 Dec;86(12):1594-603.
- [132] Demchenko IT, Piantadosi CA. Nitric oxide amplifies the excitatory to inhibitory neurotransmitter imbalance accelerating oxygen seizures. *Undersea Hyperb Med*. 2006 May-Jun;33(3):169-74.
- [133] Dickinson R, White I, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective loss of righting reflex in rats by isoflurane. *Anesthesiology*. 2000 Sep;93(3):837-43.
- [134] Dinges DF, Powell JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav Res Meth Instr*. 1985;17:652-5.

- [135] Dixon JS, Bird HA. Reproducibility along a 10 cm vertical visual analogue scale. *Ann Rheum Dis*. 1981 Feb;40(1):87-9.
- [136] Dolmierski R, Maslowski J, Matousek M, Petersen I. EEG changes measured by spectrum analysis under hyperbaric conditions. *Aviat Space Environ Med*. 1990 Jan;61(1):33-7.
- [137] Dolmierski R, Maslowski J, Matousek M, Petersen I, Droszcz J. EEG changes under hyperbaric conditions: spectral analysis during simulated diving. *Acta Neurol Scand*. 1988 Jun;77(6):437-9.
- [138] Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci*. 1988(11):355-72.
- [139] Doolette DJ. Chapter Two. Inert Gas Narcosis. In: Mount T, Dituri J, eds. *Exploration ad Mixed Gas Diving Encyclopedia The Tao of Survival Underwater*. Miami, FL: IAND Inc/IANTD 2008:33-40.
- [140] Dorrian J, Lamond N, Holmes AL, Burgess HJ, Roach GD, Fletcher A, et al. The ability to self-monitor performance during a week of simulated night shifts. *Sleep*. 2003 Nov 1;26(7):871-7.
- [141] Dr. Carolyn Waltz PhD RNF, Dr. Ora Lea Strickland PhD RNF, Dr. Elizabeth Lenz PhD RNF. *Measurement in Nursing and Health Research: Fourth Edition*: Springer Publishing Company 2010.
- [142] Edmonds C, Boughton J. Intellectual deterioration with excessive diving (punch drunk divers). *Undersea Biomed Res*. 1985 Sep;12(3):321-6.
- [143] Egstrom GH, Weltman G. Underwater work performance and work tolerance. Final Report UCLA School of Engineering and Applied Science. Los Angeles, California: O.N.R.; 1974.
- [144] Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Mar;6(3):215-29.
- [145] Feigl DM. A Dalton's law experiment for students in the health sciences. *J Chem Educ*. 1974 Apr;51(4):273-4.
- [146] Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004 Aug;29(4):463-87.
- [147] Feshchenko VA, Reinsel RA, Veselis RA. Optimized method of estimation of critical flicker frequency (CFF). *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1994:1006.
- [148] Fluor E, Adolfson J. Hearing in hyperbaric air. *Aerosp Med*. 1966 Aug;37(8):783-5.
- [149] Flynn D, Van Schaik P, Van Wersch A. A comparison of multi-item Likert and visual analogue scales for the assessment of transactionally defined coping function. *Eur J Psychol Assess*. 2004(20):49-58.
- [150] Folk CL, Remington RW, Johnston JC. Involuntary covert orienting is contingent on attentional control settings. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1992 Nov;18(4):1030-44.
- [151] Folk CL, Remington RW, Wright JH. The structure of attentional control: contingent attentional capture by apparent motion, abrupt onset, and color. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1994 Apr;20(2):317-29.
- [152] Fowler B. Effect of hyperbaric air on short-term and long-term memory. *Aerosp Med*. 1973 Sep;44(9):1077-22.
- [153] Fowler B. Managing Narcosis. *X-Ray Mag*. 2011(45):75-7.
- [154] Fowler B, Ackles KN. Does the evoked response measure inert gas narcosis? *Undersea Biomed Res*. 1977 Mar;4(1):81-7.

- [155] Fowler B, Ackles KN, Porlier G. Effects of inert gas narcosis on behavior--a critical review. *Undersea Biomed Res.* 1985 Dec;12(4):369-402.
- [156] Fowler B, Adams J. Dissociation of the effects of alcohol and amphetamine on inert gas narcosis using reaction time and P300 latency. *Aviat Space Environ Med.* 1993 Jun;64(6):493-9.
- [157] Fowler B, Granger S. A theory of inert gas narcosis effects on performance. In: Bachrach AJ, Matzen MM, eds. *Underwater physiology VII Proceedings of the seventh symposium on underwater physiology.* Bethesda: Undersea Medical Society 1981:403-13.
- [158] Fowler B, Granger S, Ackles KN, Holness DE, Wright GR. The effects of inert gas narcosis on certain aspects of serial response time. *Ergonomics.* 1983 Dec;26(12):1125-38.
- [159] Fowler B, Hamel R, Lindeis AE. Relationship between the event-related brain potential P300 and inert gas narcosis. *Undersea Hyperb Med.* 1993 Mar;20(1):49-62.
- [160] Fowler B, Hendriks P, Porlier G. Effects of inert gas narcosis on rehearsal strategy in a learning task. *Undersea Biomed Res.* 1987;14(6):469-76.
- [161] Fowler B, Kelso B, Landolt J, Porlier G. The effects of nitrous oxide on P300 and reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1988 Feb;69(2):171-8.
- [162] Fowler B, Pogue J, Porlier G. P300 latency indexes nitrogen narcosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990 Mar;75(3):221-9.
- [163] Fowler B, White PL, Holness DE, Wright GR, Ackles KN. The effects of inert gas narcosis on the speed and accuracy of movement. *Ergonomics.* 1982 Mar;25(3):203-12.
- [164] Fowler B, White PL, Wright GR, Ackles KN. Narcotic effects of nitrous oxide and compressed air on memory and auditory perception. *Undersea Biomed Res.* 1980 Mar;7(1):35-46.
- [165] Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci.* 2008 May;9(5):370-86.
- [166] Franks NP, Lieb WR. Where do general anaesthetics act. *Nature.* 1978;274(5669):339-42.
- [167] Franks NP, Lieb WR. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature.* 1982 Dec 9;300(5892):487-93.
- [168] Franks NP, Lieb WR. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature.* 1984 Aug 16-22;310(5978):599-601.
- [169] Franks NP, Lieb WR. Stereospecific effects of inhalational general anesthetic optical isomers on nerve ion channels. *Science.* 1991 Oct 18;254(5030):427-30.
- [170] Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature.* 1994;367(6464):607-14.
- [171] Fray PJ, Robbins TW. CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicol Teratol.* 1996 Jul-Aug;18(4):499-504.
- [172] Fructus X, Gardette B, Carliz M, Giran Y. Hydrogen Narcosis. In: Nome T, Susbielle G, Comet M, Jacquin M, Sciarli R, editors. *Proceeding of Xe congress of European Undersea Biomedical Society; 1984; Marseille: EUBS; 1984.* p. 87-96.
- [173] Garcia AJ, Henderson RA, Dean JB. 2002. FASEB J. Acute exposure to hyperbaric oxygen stimulates firing rate of CA1 neurons of the hippocampus (Abstract)(16):A1168.
- [174] Gardette B, Lemaire C, Rostain JC, Fructus X. The French deep diving scientific program on oxygen - helium - Trimix oxygen-hydrogen gas mixture. In: Shida KK, Lin YC, eds. *Man in the Sea.* Flagstaff (AZ): Best Publishing 1990.
- [175] Gardette B, Martin-Chave F, Cavenel P, Fructus X. NEREIDE 1: Air saturation dive to 15 m (49ft) with excursion to 42 m (138 ft), 60 m (199 ft) and 75 m (249 ft). In:

- Bachrach AJ, Matzen MM, eds. *Underwater Physiology VIII*. Washington D.C.: Undersea Medical Society 1984:673-82.
- [176] Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull*. 2008 Jan;134(1):31-60.
- [177] Gilliam BC. Nitrogen Narcosis: A Critical Conversation. *Diver Magazine*. 2012;37(4):<http://www.divermag.com/nitrogen-narcosis-a-critical-conversation/>.
- [178] Ginsburg N, Jurenovskis M, Jamieson J. Sex differences in critical flicker frequency. *Percept Mot Skills*. 1982 Jun;54(3 Pt 2):1079-82.
- [179] Gledhill JA, Rodary C, Mahe C, Laizet C. [French validation of the revised Piper Fatigue Scale]. *Rech Soins Infirm*. 2002 Mar(68):50-65.
- [180] Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, et al. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1208-17.
- [181] Green JB. Diving with and without armour. Countaining the submarine exploit of J. B. Green the celebrated submarine diver. Buffalo: Faxton's Steam Power Press 1859.
- [182] Guthrie AH, Hammond BR, Jr. Critical flicker fusion frequency: relation to resting systolic blood pressure. *Optom Vis Sci*. 2004 May;81(5):373-6.
- [183] Hall AC, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective and non-stereoselective actions of isoflurane on the GABAA receptor. *Br J Pharmacol*. 1994 Jul;112(3):906-10.
- [184] Hamilton K, Fowler B, Landolt J, Porlier G. Nitrogen narcosis and ethyl alcohol increase the gain of the vestibular ocular reflex. *Undersea Biomed Res*. 1989 Mar;16(2):129-37.
- [185] Hamilton K, Fowler B, Porlier G. Interaction of inert gas narcosis with alcohol and amphetamine. *Undersea Biomed Res*. 1984(11(Suppl)):22.
- [186] Hamilton K, Laliberte MF, Fowler B. Dissociation of the behavioral and subjective components of nitrogen narcosis and diver adaptation. *Undersea Hyperb Med*. 1995 Mar;22(1):41-9.
- [187] Hamilton K, Laliberte MF, Heslegrave R. Subjective and behavioral effects associated with repeated exposure to narcosis. *Aviat Space Environ Med*. 1992 Oct;63(10):865-9.
- [188] Hamilton K, Porlier G, Landolt J, Fraser W, Fowler B. Effects of inert gas narcosis on the vestibular ocular reflex. *Undersea Biomed Res*. 1986 Sep;13(3):355-9.
- [189] Hamilton RW. Commentary on viewpoint "Heliox, nitrox, and trimix diving; hyperbaric oxygen treatment; and a flaw in Henry's law". *J Appl Physiol* (1985). 2007 Apr;102(4):1718.
- [190] Hancock PA, Milner EK. Task performance under water. An evaluation of manual dexterity efficiency in the open ocean underwater environment. *Appl Ergon*. 1986 Jun;17(2):143-7.
- [191] Harris RJ, Doolette DJ, Wilkinson DC, Williams DJ. Measurement of fatigue following 18 msw dry chamber dives breathing air or enriched air nitrox. *Undersea Hyperb Med*. 2003 Winter;30(4):285-91.
- [192] Head H. The conception of nervous and mental energy II. A physiological state of the nervous system. *Br J Psychol*. 1923:125-47.
- [193] Hecht S, Schlaer SJ. intermittent stimulation by light: The relation between intensity and critical frequency for different part of the spectrum. *Gen Physiol*. 1936;19(6):965-77.
- [194] Hegerl U, Hensch T. The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Oct 22.

- [195] Hegerl U, Stein M, Mulert C, Mergl R, Olbrich S, Dichgans E, et al. EEG-vigilance differences between patients with borderline personality disorder, patients with obsessive-compulsive disorder and healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Apr;258(3):137-43.
- [196] Henderson L, Dittrich WH. Preparing to react in the absence of uncertainty: I. New perspectives on simple reaction time. *Br J Psychol*. 1998 Nov;89 (Pt 4):531-54.
- [197] Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr 15;57(3):429-39.
- [198] Hill-Venning C, Belelli D, Peters JA, Lambert JJ. Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Br J Pharmacol*. 1997 Mar;120(5):749-56.
- [199] Hillyard SA, Mangun GR, Woldorff MG, Luck SJ. Neural mechanisms mediating selective attention. In: Gazzaniga MC, ed. *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge MA: MIT Press 1995.
- [200] Hindmarch I. Critical Flicker Fusion Frequency (CFF): The Effects of Psychotropic Compounds. *Pharmacopsychiatry*. 1982 13.03.2008;15(S 1):44,8.
- [201] Hitch GJ. The Role of Short Term Working Memory in Mental Arithmetic. *Cognitive Psychol*. 1978(10):302-23.
- [202] Hobbs M. Subjective and behavioural responses to nitrogen narcosis and alcohol. *Undersea Hyperb Med*. 2008 May-Jun;35(3):175-84.
- [203] Hobbs M, Kneller W. Effect of nitrogen narcosis on free recall and recognition memory in open water. *Undersea Hyperb Med*. 2009 Mar-Apr;36(2):73-81.
- [204] Hobbs M, Kneller W. Anxiety and psychomotor performance in divers on the surface and underwater at 40 m. *Aviat Space Environ Med*. 2011 Jan;82(1):20-5.
- [205] Hockey R, Hamilton P. The cognitive patterning of stress state. In: Hockey GRJ, ed. *Stress and fatigue in human performance*. Chichester: John Wiley & Sons 1983:331-62.
- [206] Holdstock JS, Rugg MD. The effect of attention on the P300 detection elicited by novel sounds. *J Psychophysiol*. 1995(9):18-31.
- [207] Horne JA, Pettitt AN. High incentive effects on vigilance performance during 72 hours of total sleep deprivation. *Acta Psychol (Amst)*. 1985 Feb;58(2):123-39.
- [208] Hou RH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of diphenhydramine and modafinil on arousal and autonomic functions in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2007 Aug;21(6):567-78.
- [209] Hunter KM, Zacharias M, Parkinson R, Luyk NH. Effect of flumazenil on the recovery from intravenous midazolam. *N Z Dent J*. 1994 Mar;90(399):9-12.
- [210] Jakovljevic M, Vidmar G, Mekjavic IB. Psychomotor function during mild narcosis induced by subanesthetic level of nitrous oxide: individual susceptibility beyond gender effect. *Undersea Hyperb Med*. 2012;39(6):1067-74.
- [211] James T, Francis R, Mitchell SJ. Manifestations of the decompression disorders. In: Brubakk AO, Neuman TS, eds. *Bennet & Elliott's physiology and medicine of diving*. 5th ed. London: Saunders 2003:578-99.
- [212] James T, Francis R, Mitchell SJ. Manifestations of the decompressions disorders. In: Brubakk AO, Neuman TS, eds. *Bennett & Elliott's physiology and medicine of diving*. 5th ed. London: Saunders 2003:578-99.
- [213] James W. *The Principles of Psychology*. New York: Dover 1890.
- [214] Jansen AA, de Gier JJ, Slangen JL. Diazepam-induced changes in signal detection performance. A comparison with the effects on the Critical Flicker-Fusion Frequency and the Digit Symbol Substitution Test. *Neuropsychobiology*. 1986;16(4):193-7.

- [215] Jarrige B. Annexe III-16a et 16b de l'arrêté du 18 juin 2010 modifiant les dispositions réglementaires du code du sport. Texte 31. JORF. 2010;0150:11939.
- [216] Jarvis MJ, Lader MH. The effects of nitrous oxide on the auditory evoked response in a reaction time task. *Psychopharmacol Ser (Berlin)*. 1971(20):201-12.
- [217] Jerison HH, Arginteanu J. Time judgements, acoustic noise, and judgement drift (WADC-TR-57-454). Wright- Patterson Air Force Base, OH: Wright Air Development Center (AD-12093) 1958.
- [218] Jerison HH, Crannell CW, Pownall D. Acoustic noise and repeated time judgements in a visual movement protection task (Tech. Rep. WADC-TR-57-54). Wright-Patterson Air Force Base, OH: Wright Air Development Center 1957.
- [219] Jewett ME, Dijk D-J, Kronauer R, Dinges DF. Dose-response relationship between sleep duration and human psychomotor vigilance and subjective alertness. *Sleep*. 1999(22):171-9.
- [220] Jibu M. Theory of cell membrane organizers and pressure reversal of anesthesia. *Med Hypotheses*. 2001 Jan;56(1):26-32.
- [221] Jullien A, Jullien AP, Ripplinger J. [Development in the cuttle-fish of extensive lesions preceded by eschars, caused by a cancerigenic substance, dibenzanthracene]. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1953 Jan 5;236(1):156-7.
- [222] Junod T. Recherches sur les effets physiologiques et thérapeutiques de la compression et de la raréfaction de l'air, tant sur le corps que les membres isolés. *Arch Gen Med*. 1835;2nd Series(9):157-72.
- [223] Kekete T, Rubin D, Carlson JM, Mujica-Parodi R. The NIRS analysis package: Noise reduction and statistical inference. *PLoS One*. 2011;6(9):e24322.
- [224] Kinney JA, Hammond R, Gelfand R, Clark J. Visual evoked cortical potentials in men during compression and saturation in He-O₂ equivalent to 400, 800, 1200 and 1600 feet of sea water. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978 Feb;44(2):157-71.
- [225] Kinney JA, Mc Kay CL, Luria SM. Visual evoked responses and EEG's of 16 divers breathing air at 7 ATA. *Undersea Biomed Res*. 1977;4(1):55-66.
- [226] Kircheis G, Bode JG, Hilger N, Kramer T, Schnitzler A, Haussinger D. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec;21(12):1383-94.
- [227] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):357-66.
- [228] Kirwan JR, Hewlett S. Patient perspective: reasons and methods for measuring fatigue in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1171-3.
- [229] Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M, Merboldt KD, Dirnagl U, Villringer A, et al. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996 Sep;16(5):817-26.
- [230] Knight RT. Evoked potential studies of attention capacity in human frontal lobe lesions. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Frontal Lobe Function and Dysfunctio*. New York: OUP 1991.
- [231] Kobayashi K. [Experimental studies of the effects of enriched air nitrox dive on shortening of decompression time and reduction of risks of decompression sickness]. *Sangyo Igaku*. 1993 Jul;35(4):294-301.
- [232] Kocsis L, Herman P, Eke A. The modified Beer-Lambert law revisited. *Phys Med Biol*. 2006 Mar 7;51(5):N91-8.

- [233] Kovachich GB, Mishra OP, Clark JM. Depression of cortical Na⁺, K⁺-ATPase activity in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Brain Res.* 1981 Feb 9;206(1):229-32.
- [234] Kremer E, Atkinson JH, Igelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain.* 1981 Apr;10(2):241-8.
- [235] Kremer E, Atkinson JH, Jr. Pain measurement: construct validity of the affective dimension of the McGill Pain Questionnaire with chronic benign pain patients. *Pain.* 1981 Aug;11(1):93-100.
- [236] Kremer EF, Block A, Gaylor MS. Behavioral approaches to treatment of chronic pain: the inaccuracy of patient self-report measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1981 Apr;62(4):188-91.
- [237] Kriem B, Cagniard B, Rostain JC, Abraini JH. Modulation by GABA transmission in the substantia nigra compacta and reticulata of locomotor activity in rat exposed to high pressure. *Neuroreport.* 1998;9:1343-7.
- [238] Kruse AA. Operational neuroscience: neurophysiological measures in applied environments. *Aviat Space Environ Med.* 2007 May;78(5 Suppl):B191-4.
- [239] Ku PW, Stevinson C, Chen LJ. Prospective associations between leisure-time physical activity and cognitive performance among older adults across an 11-year period. *J Epidemiol.* 2012;22(3).
- [240] Lafere P, Balestra C, Hemelryck W, Donda N, Sakr A, Taher A, et al. Evaluation of critical flicker fusion frequency and perceived fatigue in divers after air and enriched air nitrox diving. *Diving Hyperb Med.* 2010 Sep;40(3):114-8.
- [241] Lafère P, Germonpré P. Rapport d'activité du Centre d'Oxygénation Hyperbare (COHB). Hôpital Militaire "Reine Astrid" 2011.
- [242] Lamond N, Dorrian J, Roach GD, McCulloch K, Holmes AL, Burgess HJ, et al. The impact of a week of simulated night work on sleep, circadian phase, and performance. *Occup Environ Med.* 2003 Nov;60(11):e13.
- [243] Lang M, ed. Proceedings of the DAN Nitrox workshop, 2000 Nov 3-4. Durham, NC, USA: Divers Alert Network 2001.
- [244] Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. A comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis.* 2011 Apr 12.
- [245] Lavoute C, Weiss M, Risso JJ, Rostain JC. Mechanism of action of nitrogen pressure in controlling striatal dopamine level of freely moving rats is changed by recurrent exposures to nitrogen narcosis. *Neurochem Res.* 2012 Mar;37(3):655-64.
- [246] Lavoute C, Weiss M, Rostain JC. Effects of repeated hyperbaric nitrogen-oxygen exposures on the striatal dopamine release and on motor disturbances in rats. *Brain Res.* 2005 Sep 14;1056(1):36-42.
- [247] Lavoute C, Weiss M, Rostain JC. Effects of NMDA administration in the substantia nigra pars compacta on the striatal dopamine release before and after repetitive exposures to nitrogen narcosis in rats. *Undersea Hyperb Med.* 2006 May-Jun;33(3):175-9.
- [248] Lavoute C, Weiss M, Rostain JC. The role of NMDA and GABAA receptors in the inhibiting effect of 3 MPa nitrogen on striatal dopamine level. *Brain Res.* 2007 Oct 24;1176:37-44.
- [249] Lavoute C, Weiss M, Rostain JC. Alterations in nigral NMDA and GABAA receptor control of the striatal dopamine level after repetitive exposures to nitrogen narcosis. *Exp Neurol.* 2008 Jul;212(1):63-70.

- [250] Lavoute C, Weiss M, Sainty JM, Risso JJ, Rostain JC. Post effect of repetitive exposures to pressure nitrogen-induced narcosis on the dopaminergic activity at atmospheric pressure. *Undersea Hyperb Med*. 2008 Jan-Feb;35(1):21-5.
- [251] Legge D. Analysis of Visual and Proprioceptive Components of Motor Skill by Means of a Drug. *Br J Psychol*. 1965 Aug;56:243-54.
- [252] Leigh G. The combined effects of alcohol consumption and cigarette smoking on critical flicker frequency. *Addict Behav*. 1982;7(3):251-9.
- [253] Levett DZ, Millar IL. Bubble trouble: a review of diving physiology and disease. *Postgrad Med J*. 2008 Nov;84(997):571-8.
- [254] Lins OG, Picton TW, Berg P, Scherg M. Ocular artefact in EEG and event-related potentials I: Scalp topography. *Brain Topography*. 1993;6(1):51-63.
- [255] Liu YC, Ho CH. Effects of different blood alcohol concentrations and post-alcohol impairment on driving behavior and task performance. *Traffic Inj Prev*. 2010 Aug;11(4):334-41.
- [256] Lobefalo L, Verrotti A, Mastropasqua L, Chiarelli F, Morgese G, Gallenga PE. Flicker perimetry in diabetic children without retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 1997 Aug;32(5):324-8.
- [257] Loh S, Lamond N, Dorrian J, Roach G, Dawson D. The validity of psychomotor vigilance tasks of less than 10-minute duration. *Behav Res Meth Instr*. 2004;36(2):339-46.
- [258] Loughman J, Davison P, Flitcroft I. Open angle glaucoma effects on preattentive visual search efficiency for flicker, motion displacement and orientation pop-out tasks. *Br J Ophthalmol*. 2007 Nov;91(11):1493-8.
- [259] Lowry C. Inert gas narcosis. In: Edmonds C, Lowry C, Pennefather J, Walker R, eds. *Diving and Subaquatic Medicine*. 4th ed. London: Hodder Arnold 2002:181-93.
- [260] Luczak A, Kurkus-Rozowska B, Sobolewski A. Flicker Test as a Load Measurement During the Combined Effect of Heat and Noise. *Int J Occup Saf Ergon*. 1995;1(2):160-6.
- [261] Luczak A, Sobolewski A. The relationship between critical flicker fusion frequency (CFFF) and temperamental characteristics. *Int J Occup Saf Ergon*. 2000;6(4):493-505.
- [262] Luczak A, Sobolewski A. Longitudinal changes in critical flicker fusion frequency: an indicator of human workload. *Ergonomics*. 2005 Dec 15;48(15):1770-92.
- [263] Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich MM. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res*. 2006;157:81-109.
- [264] Makeig S. Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Apr;86(4):283-93.
- [265] Makeig S, Inlow M. Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jan;86(1):23-35.
- [266] Makeig S, Jung TP. Tonic, phasic, and transient EEG correlates of auditory awareness in drowsiness. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996 Jul;4(1):15-25.
- [267] Marshall JM. Nitrogen Narcosis in Frogs and mice. *Am J Physiol*. 1951(166):699-711.
- [268] Marshall JM, Fenn WO. The narcotic effect of nitrogen and argon on the central nervous system of frogs. *Am J Physiol*. 1950(163):733.
- [269] Matalon S, Hardiman KM, Jain L, Eaton DC, Kotlikoff M, Eu JP, et al. Regulation of ion channel structure and function by reactive oxygen-nitrogen species. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003 Dec;285(6):L1184-9.
- [270] Meyer HH. Welche eigenschaft der anestetica bedingt inre narkotische wirkung. *Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1899;42(2-4):109-18.

- [271] Meyer HH. Zur theorie der alkoholnarkose. *Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1899;42(2-4):109-18.
- [272] Mialon P, Joanny P, Gibey R, Cann-Moisán C, Caroff J, Steinberg J, et al. Amino acids and ammonia in the cerebral cortex, the corpus striatum and the brain stem of the mouse prior to the onset and after a seizure induced by hyperbaric oxygen. *Brain Res*. 1995 Apr 10;676(2):352-7.
- [273] Miller KW, Paton WD, Smith RA, Smith ED. The pressure reversal of general anesthesia and the critical volume hypothesis. *Molecular Pharmacol*. 1973(9):131-43.
- [274] Minkwitz J, Trenner MU, Sander C, Olbrich S, Sheldrick AJ, Hegerl U, et al. Time perception at different EEG-vigilance levels. *Behav Brain Funct*. 2012;8:50.
- [275] Misner A, Pohl P. 110 Years of the Meyer-Overton Rule: Predicting Membrane Permeability of Gases and Other Small Compounds. *Chemophyschem*. 2009;10(9-10):1405-14.
- [276] Moeller G, Chattin CP. Situation-specific experience and nitrogen narcosis in the diving environment. *J Appl Psychol*. 1975 Feb;60(1):154-8.
- [277] Moeller G, Chattin CP, Rogers W, Laxar K, Ryack B. Performance effects with repeated exposure to the diving environment. *J Appl Psychol*. 1981(66):502-10.
- [278] Monteiro MG, Hernandez W, Figlie NB, Takahashi E, Korukian M. Comparison between subjective feelings to alcohol and nitrogen narcosis: a pilot study. *Alcohol*. 1996 Jan-Feb;13(1):75-8.
- [279] Morris LE, Knott JR, Pittinger CB. Electro-encephalographic and blood gas observations in human surgical patients during xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 1955 May;16(3):312-9.
- [280] Mueller ST. A partial implementation of the BICA cognitive decathlon using the Psychology Experiment Building Language (PEBL). *Int J Mach Con*. 2010(2):273-88.
- [281] Mueller ST. The PEBL manual: Programming and usage guide for the Psychology Experiment Building Language PEBL, Version 0.11. . Raleigh, NC: Lulu Press 2010.
- [282] Mueller ST. PEBL: The psychology experiment building language, Version 0.10. Retrieved from PEBL Website: <http://pebl.sourceforge.net>. 2010 [cited; Available from:
- [283] Mulkey DK, Dean JB. Hyperbaric oxygen and hyperbaric helium depolarize medullary neurons by separate mechanisms (Abstract). *FASEB J*. 2000(14):A713.
- [284] Mulkey DK, Henderson RA, 3rd, Dean JB. Hyperbaric oxygen depolarizes solitary complex neurons in tissue slices of rat medulla oblongata. *Adv Exp Med Biol*. 2000;475:465-76.
- [285] Mulkey DK, Henderson RA, 3rd, Putnam RW, Dean JB. Hyperbaric oxygen and chemical oxidants stimulate CO₂/H⁺-sensitive neurons in rat brain stem slices. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Sep;95(3):910-21.
- [286] Muller L. *La pratique sportive en France, reflet du milieu social*. Paris: INSEE; 2006.
- [287] Muren AM, Adolfson J, Hornhagen HG, Gennser M, Hamilton RW. Deep nitrox saturation with nitrox and trimix excursion. In: Bachrach AJ, Matzen MM, eds. *Underwater Physiology VIII*. Washington D.C.: Underwater Medical Society 1984:713-29.
- [288] Näätänen R. The inverted-U relationship between activation and performance: A critical review. In: Kornblum S, ed. *Attention and performance IV*. New York: Academic Press 1973:155-74.
- [289] Nakayama H, Smerz RW. Descriptive epidemiological analysis of diving accidents in Hawaii from 1983 to 2001. *Hawaii Med J*. 2003 Aug;62(8):165-70.

- [290] NAVSEA. Air decompression. In: NAVSEA, ed. *US Navy Diving Manual (Revision 6): SS521-AG-PRO-010/0910- LP-106-0957*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office 2008:1-84.
- [291] NAVSEA. Nitrogen-Oxygen Diving Operations. In: NAVSEA, ed. *US Navy Diving Manual (Revision 6): SS521-AG-PRO-010/0910- LP-106-0957*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office 2008:1-14.
- [292] Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol.* 1997;1(3):31-49.
- [293] Niedermeyer E, da Silva FL. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004.
- [294] Noda Y, McGeer PL, McGeer EG. Lipid peroxide distribution in brain and the effect of hyperbaric oxygen. *J Neurochem.* 1983 May;40(5):1329-32.
- [295] Nuckols ML, Clarke J, Grupe C. Maintaining safe oxygen levels in semiclosed underwater breathing apparatus. *Life Support Biosph Sci.* 1998;5(1):87-95.
- [296] O'Regan S, Faul S, Marnane W. Automatic detection of EEG artifacts arising from head movements. 2010 Annual International Conference of the IEEE; 2010; Buenos Aires, Argentina: Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2010. p. 6353-6.
- [297] Obrig H, Villringer A. Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003 Jan;23(1):1-18.
- [298] Office AGs. Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring. Washington D.C.: War department 1944.
- [299] Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Appl Opt.* 2003 Jun 1;42(16):2906-14.
- [300] Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt.* 2003 Jun 1;42(16):2915-22.
- [301] Okada E, Firbank M, Schweiger M, Arridge SR, Cope M, Delpy DT. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl Opt.* 1997 Jan 1;36(1):21-31.
- [302] Olbrich S, Mulert C, Karch S, Trenner M, Leicht G, Pogarell O, et al. EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage.* 2009 Apr 1;45(2):319-32.
- [303] Overton CE. *Studien über die narkose zugleich ein beitrag zur allgemeinen pharmakologie*. Jena, Switzerland: Gustav Fischer 1901.
- [304] Ozyigit T, Egi SM, Denoble P, Balestra C, Aydin S, Vann R, et al. Decompression illness medically reported by hyperbaric treatment facilities: cluster analysis of 1929 cases. *Aviat Space Environ Med.* 2010 Jan;81(1):3-7.
- [305] Pachella RG. The interpretation of reaction time in information-processing research. In: Kantowitz BH, ed. *Human information processing: Tutorials in performance ans cognition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum 1974:41-82.
- [306] Pastena L, Faralli F, Mainardi G, Gagliardi R. EEG patterns associated with nitrogen narcosis (breathing air at 9 ATA). *Aviat Space Environ Med.* 2005 Nov;76(11):1031-6.
- [307] Pastena L, Mainardi G, Faralli F, Gagliardi R. Analysis of cerebral bioelectrical activity during the compression phase of a saturation dive. *Aviat Space Environ Med.* 1999 Mar;70(3 Pt 1):270-6.

- [308] Patterson MS, Andersson-Engels S, Wilson BC, Osei EK. Absorption spectroscopy in tissue-simulating materials: a theoretical and experimental study of photon paths. *Appl Opt.* 1995 Jan 1;34(1):22-30.
- [309] Perez WA, Masline PJ, Ramsey EG, Urban KE. Unified tri-services cognitive performance assessment battery: review and methodology. In: Laboratory AAMR, ed. Fort Detrick, Ma, USA: US Army Medical Research & Development Command 1987:338.
- [310] Petri NM. Change in strategy of solving psychological tests: evidence of nitrogen narcosis in shallow air-diving. *Undersea Hyperb Med.* 2003 Winter;30(4):293-303.
- [311] Pfaff DW, Fisher HE. Generalized Brain Arousal Mechanisms and other Biological, Environmental and Psychological Mechanisms that Contribute to Libido. In: Fotopoulou A, Pfaff DW, Conway MA, eds. *From the Couch to the Lab: Trends in Neuropsychanalysis.* UK: Cambridge U. Press. 2012:65-84.
- [312] Philp RB, Fields GN, Roberts WA. Memory deficit caused by compressed air equivalent to 36 meters of seawater. *J Appl Physiol.* 1989;74(3):443-6.
- [313] Piantadosi CA, Tatro LG. Regional H₂O₂ concentration in rat brain after hyperoxic convulsions. *J Appl Physiol* (1985). 1990 Nov;69(5):1761-6.
- [314] Piper BJ, Hayes ED, Cagaoan CND, Wolfe SE, Davis A. A Comparison of the Halstead-Reitan and the PEBL Trail Making Tests in Adults. Retrieved from <http://sites.google.com/site/pebltechnicalreports/home/pebl-technical-report-2013-02>. 2013.
- [315] Piper BJ, Li V, Eiwaz MA, Kobel YV, Benice TS, Chu AM, et al. Executive function on the Psychology Experiment Building Language tests. *Behav Res Methods.* 2012 Mar;44(1):110-23.
- [316] Pribram KH, McGuinness D. Arousal, activation, and effort in the control of attention. *Psychol Rev.* 1975 Mar;82(2):116-49.
- [317] Prior PF, Maynard DE. Monitoring cerebral function. Long term monitoring of EEG and evoked potentials. Amsterdam: Elsevier 1986.
- [318] Putilov AA, Donskaya OG. Construction and validation of the EEG analogues of the Karolinska sleepiness scale based on the Karolinska drowsiness test. *Clin Neurophysiol.* 2013 Mar 5.
- [319] Rabbit PMA. Sequential reaction. In: Holding D, ed. *Human skills.* Chisester: John Wiley & Sons 1981:331-54.
- [320] Radomski MW, Watson WJ. Effect of lithium on acute oxygen toxicity and associated changes in brain gamma-aminobutyric acid. *Aerosp Med.* 1973 Apr;44(4):387-92.
- [321] Rahn H, Rokitka MA. Narcotic potency of N₂, A, and N₂O evaluated by the physical performance of mouse colonies at simulated depths. *Undersea Biomed Res.* 1976 Mar;3(1):25-34.
- [322] Railton RC, Foster TM, Temple W. A comparison of two methods for assessing critical flicker fusion frequency in hens. *Behav Processes.* 2009 Feb;80(2):196-200.
- [323] Raines DE, Claycomb RJ, Scheller M, Forman SA. Nonhalogenated alkane anesthetics fail to potentiate agonist actions on two ligand-gated ion channels. *Anesthesiology.* 2001 Aug;95(2):470-7.
- [324] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardised terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington D.C.: Government Printing Office 1968.
- [325] Reinertsen RE, Flook V, Koteng S, Brubakk AO. Effect of oxygen tension and rate of pressure reduction during decompression on central gas bubbles. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Jan;84(1):351-6.

- [326] Reips UD, Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. *Behav Res Methods*. 2008 Aug;40(3):699-704.
- [327] Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. 2nd ed. Tucson, AZ: Neuropsychology Press 1993.
- [328] Reitan RM, Wolfson D. The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Mar;19(2):281-8.
- [329] Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*. 1976 Nov;31(9):1191-8.
- [330] Richardson D, Kinsella D, Schreeves K. Gas Narcosis. In: Richardson D, Kinsella D, Schreeves K, eds. *The Encyclopedia of Recreational Diving*. Rancho Santa Margarita: PADI 2005:20-3.
- [331] Riedner BA, Hulse BK, Murphy MJ, Ferrarelli F, Tononi G. Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves.
- [332] Roger A, Cabarro P, Gastaut HH. EEG changes in humans due to changes in surrounding atmospheric pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1955(7):152.
- [333] Rogers WH, Moeller G. Effect of brief, repeated hyperbaric exposure on susceptibility to nitrogen narcosis. *Undersea Biomed Res*. 1989;16(3):227-32.
- [334] Rolfe P. In vivo near-infrared spectroscopy. *Annu Rev Biomed Eng*. 2000;2:715-54.
- [335] Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):879-85.
- [336] Rostain JC, Abraini JH, Risso JJ. La narcose aux gaz inertes. In: Broussolle B, Méliet J-L, Coullange M, eds. *Physiologie & Médecine de la Plongée*. 2e ed. Paris: ellipses 2006:313-29.
- [337] Rostain JC, Balon N. Recent neurochemical basis of inert gas narcosis and pressure effects. *Undersea Hyperb Med*. 2006 May-Jun;33(3):197-204.
- [338] Rostain JC, Lavoute C, Risso JJ, Vallee N, Weiss M. A review of recent neurochemical data on inert gas narcosis. *Undersea Hyperb Med*. 2011 Jan-Feb;38(1):49-59.
- [339] Rostain JC, Naquet R. High pressure nervous syndrome: characteristics and development as a function of different compression schedules. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1974 Jan-Mar;4(1):107-24.
- [340] Rota-Bartelink A. The diagnostic value of automated flicker threshold perimetry. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999 Apr;10(2):135-9.
- [341] Rota-Baterlink RA. The diagnostic value of automated threshold perimetry. *Cur Opin Ophtalmol*. 1999;10(2):135-39.
- [342] Rozloznik M, Balazova L, Hemelryck W, Balestra C. Can depression of Critical Fusion Frequency be modified by accelerated decompression with EAN50 during extreme deep cold water decompression dives? A Pilot study. In: Bennett M, Davis M, Brandt Corstius JJ, Germonpre P, editors. *Tricontinental Scientific Meeting on Diving and Hyperbaric Medicine; 2013; La Réunion: EUBS; 2013*. p. P17.
- [343] Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Sep;5(9):709-20.
- [344] Salib Y, Plourde G, Alloul K, Provost A, Moore A. Measuring recovery from general anaesthesia using critical flicker frequency: a comparison of two methods. *Can J Anaesth*. 1992 Dec;39(10):1045-50.

- [345] Sander C, Arns M, Olbrich S, Hegerl U. EEG-vigilance and response to stimulants in paediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2010 Sep;121(9):1511-8.
- [346] Sanders AF. Structural and functional aspects oh the reaction process. In: Dornic S, ed. *Attention and performance VI Proceedings of the sixth international symposium on attention and performance.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum 1977:3-25.
- [347] Sanders AF. Stage analysis of reaction processes. In: Stelmach GE, Requin J, eds. *Tutorials in motor behavior.* Amsterdam: Elsevier North-Holland 1980:331-54.
- [348] Schall JD, Bichot NP. Neural correlates of visual and motor decision processes. *Curr Opin Neurobiol.* 1998 Apr;8(2):211-7.
- [349] Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:105-18.
- [350] Schillaci C, Fazio O. [Critical fusion frequency. (Its changes after ingestion of alcohol)]. *Boll Ocul.* 1967 Oct;46(10):772-82.
- [351] Schreiner HR, Hamilton RW, Langley TD. Neon: an attractive new commercial diving gas. *Proceedings of the Offshore Technology Conference.* Houston, Tx 1972.
- [352] Schwartz-Bloom RD, Sah R. gamma-Aminobutyric acid(A) neurotransmission and cerebral ischemia. *J Neurochem.* 2001 Apr;77(2):353-71.
- [353] Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain.* 1976 Jun;2(2):175-84.
- [354] Seales DM, Kennedy RS, Bittner ACJ. Development of Performance Evaluation Tests for Environmental Research (PETER): arithmetic computation. *Percept Mot Skills.* 1980(51):1023-31.
- [355] Seki K, Hugon M. Critical flicker frequency (CFF) and subjective fatigue during an oxyhelium saturation dive at 62 ATA. *Undersea Biomed Res.* 1976;3(3):235-47.
- [356] Sekuler R, Watamaniuk SNJ, Blake R. Perception of Visual Motion. In: Pashler H, Yantis S, Medin D, R. G, Wixted J, eds. *Stevens' handbook of experimental psychology.* 3rd ed. New York: John Wiley and Sons 2002:121-76.
- [357] Seusing J, Drube HC. [The significance of hypercapnia for the occurrence of depth intoxication]. *Klin Wochenschr.* 1960 Nov 1;38:1088-90.
- [358] Shapiro S. *Diving Industry Consumer Study.* Dallas, TX: Cline Group; 2003.
- [359] Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007 Jul;47(1):67-73.
- [360] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010 Feb;9(1):27-32.
- [361] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Prevalence of abnormal psychometric tests and critical flicker frequency after clinical recovery of overt hepatic encephalopathy. *Neurol India.* 2010 Mar-Apr;58(2):220-4.
- [362] Sharma P, Singh S, Sharma BC, Kumar M, Garg H, Kumar A, et al. Propofol sedation during endoscopy in patients with cirrhosis, and utility of psychometric tests and critical flicker frequency in assessment of recovery from sedation. *Endoscopy.* 2011 May;43(5):400-5.
- [363] Shiffrin RM. Capacity limitations in information processing, attention and memory. In: Estes WK, ed. *Handbook of learning and cognitive process.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum 1976:177-236.
- [364] Shilling CW, Werts MF, Schandelmeier NR. *The underwater Handbook. A guide to physiology of underwater performance for the engineer.* New York: Plenum Press 1977.
- [365] Simon AJ, Torbati D. Effects of hyperbaric oxygen on heart, brain, and lung functions in rat. *Undersea Biomed Res.* 1982 Sep;9(3):263-75.

- [366] Smits MG, Nagtegaal JE, Swart AC. [Synchronization of the biological clock in a disordered sleep-wakefulness rhythm]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996 Jul 13;140(28):1429-31.
- [367] Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg.* 2003 Sep;97(3):718-40.
- [368] Sparrow L, Mathieu D, Wattel F, Lancry A, Neviere R. Effects of breathing air at 4 atm abs: evidence for a change in strategy. *Undersea Hyperb Med.* 2000 Fall;27(3):125-30.
- [369] Squella SA, Ribeiro-Do-Valle LE. Priming effects of a peripheral visual stimulus in simple and go/no-go tasks. *Braz J Med Biol Res.* 2003 Feb;36(2):247-61.
- [370] Steinberg BA, Bieliauskas LA, Smith GE, Ivnik RJ. Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Trail-Making Test, the Stroop Test, and MAE Controlled Oral Word Association Test. *Clin Neuropsychol.* 2005 Sep-Dec;19(3-4):329-77.
- [371] Stemberga V, Petaros A, Rasic V, Azman J, Sosa I, Coklo M, et al. Dive-related fatalities among tourist and local divers in the northern Croatian littoral (1980-2010). *J Travel Med.* 2013 Mar-Apr;20(2):101-6.
- [372] Sterman MB, Mann CA. Concepts and applications of EEG analysis in aviation performance evaluation. *Biol Psychol.* 1995 May;40(1-2):115-30.
- [373] Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry.* 2002 Oct 1;52(7):679-93.
- [374] Strijkstra AM, Beersma DG, Drayer B, Halbesma N, Daan S. Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8-12 Hz) and positively with central frontal theta (4-8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram. *Prog Brain Res.* 2011.
- [375] Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayshi Y. A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE.* 1999(3597):582-92.
- [376] Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2012(12):128.
- [377] Tahyer RE. Toward a psychological theory of multidimensional activation (arousal). *Motiv Emotion.* 1978(2):1-34.
- [378] Talbot WHF. Experiments on Light. *On Photometry. The London and Edinburgh Philosophical Magazine and Journal of Science, 3e série.* 1834;5(29):327-34.
- [379] Tanaka H, Hayashi M, Hori T. Statistical features of hypnagogic EEG measured by a new scoring system. *Sleep.* 1996;19(9):133-40.
- [380] Tanaka H, Hayashi M, Hori T. Topographical characteristics and principal component structure of the hypnagogic EEG. *Sleep.* 1997 Jul;20(7):523-34.
- [381] Tanaka Y, Shimojo S. Location vs feature: reaction time reveals dissociation between two visual functions. *Vision Res.* 1996 Jul;36(14):2125-40.
- [382] Tetzlaff K, Leplow B, Deistler I, Ramm G, Fehm-Wolfsdorf G, Warninghoff V, et al. Memory deficits at 0.6 Mpa ambient air pressure. 1998:161-6.
- [383] Thomas JR. Auditory discrimination under increased pressure. *Psychol Rep.* 1973(32):159-64.
- [384] Tomkiewicz RL, Cohen W. The effects of changes in arousal level on critical flicker fusion frequency and figural reversal tasks. *Psychophysiology.* 1970 Jan;6(4):421-8.

- [385] Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology*. 1998 Mar;88(3):708-17.
- [386] Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Preparation of barbiturate optical isomers and their effects on GABA(A) receptors. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1714-22.
- [387] Torbati D, Parolla D, Lavy S. Changes in the electrical activity and PO₂ of the rat's brain under high oxygen pressure. *Exp Neurol*. 1976 Feb;50(2):439-47.
- [388] Truszczynski O, Wojtkowiak M, Biernacki M, Kowalczyk K. The effect of hypoxia on the critical flicker fusion threshold in pilots. *Int J Occup Med Environ Health*. 2009;22(1):13-8.
- [389] Tucker DM, Williamson PA. Asymmetric neural control systems in human self-regulation. *Psychol Rev*. 1984 Apr;91(2):185-215.
- [390] Turle N, Saget A, Zouani B, Risso JJ. Neurochemical studies of narcosis: a comparison between the effects of nitrous oxide and hyperbaric nitrogen on the dopaminergic nigro-striatal pathway. *Neurochem Res*. 1998 Jul;23(7):997-1003.
- [391] Turle-Lorenzo N, Zouani B, Risso JJ. Narcotic effects produced by nitrous oxide and hyperbaric nitrogen narcosis in rats performing a fixed-ratio test. *Physiol Behav*. 1999 Sep;67(3):321-5.
- [392] Tytla ME, Trope GE, Buncic JR. Flicker sensitivity in treated ocular hypertension. *Ophthalmology*. 1990 Jan;97(1):36-43.
- [393] Vail EG. Hyperbaric respiratory mechanics. *Aerosp Med*. 1971 May;42(5):536-46.
- [394] Vallee N, Rissoe JJ, Blatteau JE. Effect of an hyperbaric nitrogen narcotic ambience on arginine and citrulline levels, the precursor and co-product of nitric oxide, in rat striatum. *Med Gas Res*. 2011;1(1):16.
- [395] Vallee N, Rostain JC, Boussuges A, Risso JJ. Comparison of nitrogen narcosis and helium pressure effects on striatal amino acids: a microdialysis study in rats. *Neurochem Res*. 2009 May;34(5):835-44.
- [396] Vallee N, Rostain JC, Risso JJ. How can an inert gas counterbalance a NMDA-induced glutamate release? *J Appl Physiol*. 2009 Dec;107(6):1951-8.
- [397] Vallee N, Rostain JC, Risso JJ. Low susceptibility to inert gases and pressure symptoms in TREK-1-deficient mice. *Neuroreport*. 2009 Feb 18;20(3):343-7.
- [398] Vallee N, Rostain JC, Risso JJ. A pressurized nitrogen counterbalance to cortical glutamatergic pathway stimulation. *Neurochem Res*. 2010 May;35(5):718-26.
- [399] Valley V, Broughton R. The physiological (EEG) nature of drowsiness and its relation to performance deficits in narcoleptics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;55(3):243-5&.
- [400] Van Liew HD, Flynn ET. Commentary on viewpoint "Heliox, nitrox, and trimix diving; hyperbaric oxygen treatment; and a flaw in Henry's law". *J Appl Physiol* (1985). 2007 Apr;102(4):1721.
- [401] Vanderwolf CH, Robinson TE. Reticulo-cortical activity and behavior. A critique of the arousal theory and new synthesis. *Behav Brain Sci*. 1981(4):458-514.
- [402] Waldmann BW, Dickson AL, Monahan MC, Kazelskis R. The relationship between intellectual ability and adult performance on the Trail Making Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Psychol*. 1992 May;48(3):360-3.
- [403] Walter G. The location of cerebral tumors by electroencephalography. *Lancet*. 1936(8):305-8.
- [404] Welslau W. Physics of hyperbaric pressure. In: Mathieu D, ed. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Dordrecht: Springer 2006:15-24.

- [405] Wernberg M, Nielsen SF, Hommelgaard P. A Comparison Between Reaction Time Measurement and Critical Flicker Fusion Frequency Under Rising Nitrous Oxide Inhalation in Healthy Subjects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1980;24(2):86-9.
- [406] Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990 Aug;13(4):227-36.
- [407] Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jan;37(1):107-28.
- [408] Wickens CD. Processing Resources in Attention, Dual Task Performance, and Workload Assessment. Technical Report EPL-81-3. Urbana-Champaign: Engineering Psychology Research Laboratory; 1981.
- [409] Wickens CD, Sandry O. Task-Hemispheric Integrity in Dual Task Performance. *Acta Psychol* 1982(52):227-47.
- [410] Wienke BR. Commentary on viewpoint "Heliox, nitrox, and trimix diving; hyperbaric oxygen treatment; and a flaw in Henry's law. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Apr;102(4):1722.
- [411] Williams IM, Mortimer AJ, McCollum CN. Recent developments in cerebral monitoring--near-infrared light spectroscopy. An overview. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Oct;12(3):263-71.
- [412] Williams VS, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:57.
- [413] Winklewski PJ, Kot J, Frydrychowski AF, Nuckowska MK, Tkachenko Y. Effects of diving and oxygen on autonomic nervous system and cerebral blood flow. *Diving Hyperb Med*. 2013 Sep;43(3):148-56.
- [414] Wlodarczyk A, McMillan PF, Greenfield SA. High pressure effects in anaesthesia and narcosis. *Chem Soc Rev*. 2006 Oct;35(10):890-8.
- [415] Yoshiya I, Shimada Y, Tanaka K. Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip. *Med Biol Eng Comput*. 1980 Jan;18(1):27-32.
- [416] Zeller A, Arras M, Lazaris A, Jurd R, Rudolph U. Distinct molecular targets for the central respiratory and cardiac actions of the general anesthetics etomidate and propofol. *FASEB J*. 2005 Oct;19(12):1677-9.

Résumé

Le plongeur subit de nombreuses contraintes issues du milieu dans lequel il évolue. La narcose à l'azote par ses effets sur la performance cognitive en fait partie. Elle est impliquée dans de nombreux accidents de plongée sous-marine. Il est donc nécessaire de développer un outil fiable pour évaluer la performance cognitive sous l'eau de manière quantitative, reproductible et indépendante de la subjectivité du plongeur.

Ensuite, après validation de cet outil (fréquence critique de fusion du scintillement - CFFF) préciser le rôle des facteurs modulateurs de la narcose en particulier celui de l'oxygène.

Nos investigations sont réalisées chez des volontaires sains sélectionnés spécifiquement pour obtenir une population homogène (genre, âge, BMI, condition physique et expérience en plongée). L'analyse de la performance cérébrale est réalisée au moyen de tests psychométriques, d'échelles visuelles analogique et de la CFFF dans différentes conditions (normobarie, plongées simulées et réelles à 30 mètres de profondeur pendant 20 minutes) et avec différents gaz (air et Nitrox 40%). L'effet propre de l'oxygène est appréhendé par l'utilisation de la spectroscopie proche de l'infrarouge (NIRS).

Nos mesures confirment d'une part la dégradation progressive de la performance cognitive tant par les tests psychométriques que par la CFFF avec un bon degré de corrélation (Pearson de 0,86 à 0,93) entre eux et d'autre part l'incapacité du plongeur à s'auto-évaluer.

L'évolution de la performance cognitive est caractérisée par une amélioration lors de l'arrivée en profondeur d'autant plus marquée que la quantité d'oxygène dans le mélange respiré est importante, suivie par une dégradation qui persiste au moins jusqu'à 30 minutes après le retour en surface, surtout en respiration d'air.

L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle cérébrale (NIRS) permet d'associer l'amélioration des performances cognitives à une activation cérébrale dépendante de l'oxygène.

L'oxygène semble donc être un élément important de la modulation des symptômes de la narcose à l'azote. De manière très cohérente avec la théorie neurochimique de la narcose nous suggérons que l'effet net sur la performance cérébrale dépend d'une balance entre les effets activateurs de l'oxygène et les effets inhibiteurs de l'azote

Mots-Clefs : Fréquence critique de fusion, tests psychométriques, plongée sous-marine, narcose à l'azote, oxygène

Abstract

During a dive subjects undergo many environmental stressors. Nitrogen narcosis through its effects on cognitive performance is one of them. Narcosis is indeed involved in many scuba diving accidents. It is therefore mandatory to develop a quantitative, reliable, reproducible tool to evaluate underwater diver's cognitive performance. This tool should not be dependent on diver's subjectivity.

Once this tool (critical flicker fusion frequency - CFFF) is validated, we could then clarify the role of narcosis modulating factors in particular that of oxygen.

Our investigations were performed in healthy volunteers specifically selected in a large group of recreational diver to obtain a standard population (gender, age, BMI, fitness and experience in diving). Cerebral performance analysis is carried out using psychometric tests, visual analogic scale and CFFF in different conditions (normobaria, simulated and open-water dives to a depth of 30 meters of fresh or salt water for 20 minutes) and with different gases (air and EANx 40%). The specific effect of oxygen is apprehended by use of near infrared spectroscopy (NIRS).

On one hand, our measurements confirm the gradual deterioration of cognitive performance by both psychometric tests and CFFF, which share a good degree of correlation (Pearson from 0.86 to 0.93) and on the other hand diver's inability to assess themselves.

The evolution of cognitive performance is characterized by an improvement when arriving at depth followed by a progressive impairment that persists for at least 30 minutes after surfacing.

The more oxygen in the breathing mixture, the better improvement in the early part of the dive and the less impairment in the following measurements are observed.

Brain functional imaging (NIRS) allows us to pair the observed cognitive performance improvement with oxygen-dependent brain activation.

It seems that Oxygen is an important modulator of the symptoms of nitrogen narcosis. In accordance with the neurochemical theory of narcosis we suggest that the net effect on cerebral performance depends on a balance between the activating effects of oxygen and the inhibitory effects of nitrogen

Key-words: Critical Flicker fusion frequency, psychometric tests, scuba diving, nitrogen narcosis, oxygen