



HAL
open science

Influence de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire

Willy-Paul Westphal

► **To cite this version:**

Willy-Paul Westphal. Influence de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire. Médecine humaine et pathologie. Université de Poitiers, 2020. Français. NNT : 2020POIT1405 . tel-03164737

HAL Id: tel-03164737

<https://theses.hal.science/tel-03164737>

Submitted on 10 Mar 2021

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

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

THESE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté Médecine et Pharmacie)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : Neurosciences

Présentée par :

Willy-Paul WESTPHAL

INFLUENCE DE LA PRIVATION DE SOMMEIL SUR L'ENDURANCE INSPIRATOIRE

Directeurs de Thèse : Xavier DROUOT, Pierre-Olivier FERNAGUT

Soutenue le 7 décembre 2020

devant la Commission d'Examen

JURY

Pr Thomas SIMILOWSKI, UMR-S 1158, Président
Pr Marie-Pia D'ORTHO, INSERM U 1141, Rapportrice
Pr Fabien SAUVET, IRBA - EA 7330 VIFASOM, Rapporteur
Dr Véronique FABRE, INSERM U1130 - CNRS UMR 8246, Examinatrice
Pr Xavier DROUOT, CIC INSERM 1402, Directeur
Dr Pierre-Olivier FERNAGUT, LNEC INSERM U1084, Directeur

Remerciements

Pour commencer, je remercie mes directeurs de thèse, Xavier Drouot et Pierre-Olivier Fernagut, pour m'avoir proposé ce sujet, avoir accepté de m'encadrer, et m'avoir soutenu, encouragé et guidé au cours de ces trois années.

Je remercie Pierre-Jean Saulnier et René Robert du CIC, et Mohamed Jaber du LNEC, pour m'avoir accueilli au sein de leurs laboratoires et pour avoir soutenu ce projet de thèse.

Je remercie Jean-Philippe Neau pour son soutien à mon projet professionnel, pour m'avoir permis une si longue pause dans mon internat.

Je remercie toute l'équipe ALIVE du CIC pour m'avoir accepté dans leurs réunions et pour leur intérêt envers ce projet.

Je remercie l'ensemble du LNEC, pour son accueil et son ambiance (de travail et de festivités). Merci pour le soutien, la formation et les conseils pour les manips, Maureen, Anaïs, Éric, Catherine, Marie-Laure, Émilie, Virginie, Marianne, Marcello, Nathalie, POF évidemment... Merci aussi pour ces contacts en dehors du cadre professionnel, Emmanuel, Obélia, Adélie, Stevenson, Anaïs, Mathieu, Matthieu, Valentine, Maëlig, Alexandre, Mejda, Josette, Konstantin, POG, Pauline, Mélina, Audrey, Laure, Amandine, Sébastien, Hammam, Nabila, Linette, Jean-Emmanuel... Merci à tous pour les échanges à la cafétéria et ailleurs, et merci au directeur qui propose tous les ans la journée du LNEC.

Je remercie Élodie Migault et Valérie Ouvrard pour leur aide et leur disponibilité. (Et leur patience).

Je remercie le personnel de la plateforme Prébios, Isabelle, Cloé, Laurence, Anne-Lise, Thomas, Stella, Laeticia... pour leur travail et leurs conseils.

Je remercie Denis Couratin du Service technique du PBS pour son immense aide et son expertise dans la réalisation de petit et de gros matériel.

Je remercie les personnels du Pôle Biologie-Santé de l'Université de Poitiers pour leur aide dans les tracas administratifs, informatiques... qui surviennent nécessairement.

Je remercie le CRNL et son directeur, Pierre-Hervé Luppi, pour avoir accepté durant quelques jours ma présence au sein de leurs locaux. Merci à Sébastien Arthaud pour sa formation, et à Paul-Antoine Libourel pour ses conseils, sa disponibilité, et sa mise en place physique et informatique de la privation de sommeil dans nos locaux.

Je remercie DSI, en particulier Solenn, Yann et Kimberly, pour leurs échanges autour de l'installation de leurs dispositifs, leurs venues à Poitiers, et leur capacité de souplesse commerciale.

Je remercie Sébastien Giraud de l'IRTOMIT pour son aide et sa centrifugeuse dans la courte aventure des glucocorticoïdes.

Je remercie l'École Doctorale Biosanté, et en particulier Sophie Bergeronneau et Frédéric Becq, pour leur aide dans les processus administratifs et leurs réponses aux questions même les plus insignifiantes.

Je remercie les financeurs de ce projet, la Région Poitou-Charentes, la société Isis Atlantique et le CHU de Poitiers.

Plus largement, je voudrais remercier Renaud, Béa et Mathieu, et l'ensemble de ma famille, pour leur soutien, (parfois) leur intérêt, et pour être ce qu'ils sont.

Je remercie aussi mes amis, Corentin, Pierre, Flavie, Louis, Éléonore, Kévin, Alexandra, Arthur, Vincent, Clément, Simon, pour les mêmes raisons.

Je remercie grandement Lynn, pour sa relecture, et sa présence.

Je remercie l'École de l'Inserm – Liliane Bettencourt et ses membres, encadrants, personnels et étudiants, pour l'opportunité offerte aux étudiants en médecine et en pharmacie et pour leur implication dans la transmission du goût de la recherche biomédicale.

Je remercie pour leur présence plus ou moins proche tous les membres du service de neurologie du CHU de Poitiers, les internes et anciens internes, les chefs et anciens chefs. Une petite pensée pour les personnels du service de neurophysiologie clinique, qui m'ont supporté dans les phases finales de la rédaction, merci à vous.

Je souhaite également remercier les enseignants et vulgarisateurs, scientifiques ou non, de l'esprit critique, pour leur attachement à une démarche scientifique rigoureuse, propre à s'interroger elle-même sur ses limites et à se renouveler pour toujours essayer de décrire du mieux qu'il nous est possible le monde qui nous entoure, et pour leurs productions dans ce domaine. Merci l'Association Française pour l'Information Scientifique, La Tronche en Biais, le Laboratoire de Zététique de l'Université de Nice Sophia-Antipolis, Hygiène Mentale, et tant d'autres.

Je remercie Sci-Hub pour son travail visant à rendre la science réellement universelle, et sa participation à la compréhension du fonctionnement du système éditorial dans le domaine scientifique.

Résumé

Introduction : Le manque de sommeil, un trouble fréquent dans nos modes de vie actuels, est de plus en plus étudié et ses effets sur l'organisme humain sont de mieux en mieux connus. Cependant, même si l'impact négatif de la privation de sommeil sur les capacités d'endurance face à l'exercice physique commencent à être établies, très peu d'études ont porté spécifiquement sur l'endurance des muscles inspiratoires. Celles l'ayant fait ont systématiquement mis en évidence une diminution de l'endurance inspiratoire après une privation expérimentale de sommeil. Le mécanisme de ce phénomène n'a pas été élucidé, même si récemment il a été observé des indices forts d'altération de la commande centrale, pouvant être à l'origine du déficit d'endurance inspiratoire lié à la privation de sommeil. Ces éléments ont des implications cliniques potentielles, notamment en réanimation où le sevrage de la ventilation assistée nécessite une endurance suffisante des muscles inspiratoires, alors que les patients concernés souffrent de privation de sommeil sévère.

Objectifs : Explorer les mécanismes de l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire, par deux approches : étudier les corrélats neurophysiologiques de la fatigue inspiratoire chez l'être humain et créer un modèle animal pour explorer la commande cérébrale lors d'une tâche d'endurance inspiratoire.

Méthodes : Chez l'être humain, la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) a été mesurée comme reflet de l'activité du système nerveux autonome durant une tâche d'endurance inspiratoire, les hautes fréquences (HF) étant considérées comme reflétant l'activité parasympathique cardiaque et les basses fréquences (LF) l'activité sympathique. Chez le rat de laboratoire, il a été mis en place un modèle d'endurance inspiratoire par contrainte mécanique externe, appliquée sur rat vigile contraint dans un pléthysmographe, précédée d'une privation de sommeil automatisée, pour évaluer l'existence d'un effet d'une privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire.

Résultats : L'analyse de l'HRV chez l'être humain a permis de retrouver une absence d'augmentation de la puissance des HF lors de la tâche d'endurance inspiratoire chez les sujets en privation de sommeil par rapport à la condition de sommeil normal, la puissance des LF n'étant pas affectée. Le modèle mis en place chez le rat de laboratoire a permis d'obtenir une privation de sommeil satisfaisante, avec une diminution de moitié de l'efficacité de sommeil. Lors de l'épreuve d'endurance inspiratoire, les rats en privation de sommeil ont atteint plus rapidement le critère d'arrêt déterminant une fatigue inspiratoire que les rats en condition de sommeil normal.

Conclusion : Chez l'être humain, nos résultats indiquent que la privation de sommeil induit une absence d'adaptation du système nerveux parasympathique cardiaque à l'effort imposé par une contrainte inspiratoire, ce qui pourrait participer à la diminution d'endurance inspiratoire observée. Nous avons reproduit chez le rat de laboratoire l'effet de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire obtenu chez l'être humain, ouvrant la voie à une exploration plus précise des mécanismes mis en jeu, en particulier celui d'un défaut de la commande ventilatoire cérébrale.

Mots-clefs : endurance inspiratoire, privation de sommeil, variabilité de la fréquence cardiaque, télémétrie, pléthysmographie.

Abstract

Introduction : Insufficient sleep, a frequent disturbance associated with our current lifestyles, is increasingly studied and its consequences on human organism are known better and better. The negative effect of sleep loss on endurance capacity during physical exercise is now well established, however very few studies have dealt specifically with inspiratory muscles endurance. Those which have done so have systematically found a decrease of inspiratory endurance after experimental sleep deprivation. The mechanism of this relationship has not been elucidated, but recently it has been observed clues of central drive alteration which may explain the decrease of inspiratory endurance after sleep deprivation. Those findings have potential clinical implications, in particular in intensive care units where weaning from assisted ventilation requires sufficient endurance of the inspiratory muscles, while involved patients display severe sleep loss.

Objectives : To explore mechanisms of the effect of sleep loss on inspiratory endurance with two approaches : to study the neurophysiological correlates of inspiratory fatigue in humans and to develop an animal model to explore central drive during an inspiratory endurance task.

Methods : In humans, heart rate variability (HRV) was used as surrogate marker of autonomic nervous system activity during an inspiratory endurance task, where high frequencies (HF) are considered as representing cardiac parasympathetic activity and low frequencies (LF) sympathetic activity. In laboratory rats, a model of inspiratory endurance was developed, using an external mechanical load applied to awake animal restrained in a plethysmograph and preceded by automated sleep deprivation, to assess the effect of sleep loss on inspiratory endurance.

Results : HRV analysis in humans revealed a lack of HF increase during inspiratory endurance task under sleep deprivation conditions compared to normal sleep conditions, LF being unaffected. The model developed in laboratory rat succeeded to obtain a satisfactory sleep deprivation, with decrease by half of the sleep efficiency. During the inspiratory endurance task, sleep-deprived rats reached more quickly the criteria considered as fatigue of the ventilatory system than rats under normal sleep conditions.

Conclusion : In humans, our results point to the fact that sleep loss is associated with an absence of cardiac parasympathetic nervous system adaptation to the work induced by inspiratory load, which might contribute to the observed decrease of inspiratory endurance. We have managed to replicate in laboratory rats the effect of sleep loss on inspiratory endurance observed in humans, allowing to precisely explore the underlying mechanisms, in particular the hypothesis of an impaired cerebral ventilatory drive.

Keywords: inspiratory endurance, sleep deprivation, heart rate variability, telemetry, plethysmography.

Préambule

Le travail présenté dans ce document a été permis par le financement de la Région Poitou-Charentes et de la société Isis Atlantique (bourse de doctorat mixte région-industrie 2017) et celui du CHU de Poitiers (achat de matériel).

Du fait de sa dimension translationnelle, ce travail a été effectué par le doctorant au sein de deux structures de recherche : le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Poitiers (Inserm 1402) pour la partie contractuelle et le support financier, et l'équipe 3 (Neurodéveloppement, Neuro-adaptation, Neurodégénérescence) du Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques (LNEC) de l'Université de Poitiers (Inserm U1084) pour l'infrastructure nécessaire aux expérimentations animales, et qui a participé au financement des consommables.

Parmi les procédures expérimentales décrites dans ce travail, celles réalisées chez l'être humain (Première partie : Exploration des mécanismes de la fatigue inspiratoire en conditions de privation de sommeil chez l'être humain) l'ont été au CIC du CHU de Poitiers par Christophe Rault et Xavier Drouot. L'auteur de ce travail n'a pas participé à leur élaboration, à leur mise en place et à l'analyse des résultats, en dehors de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque. Dans la mise en place du modèle animal chez le rat de laboratoire (Seconde partie : Mise en place d'un modèle d'endurance inspiratoire en conditions de privation de sommeil chez le rat de laboratoire), Denis Couratin du Service technique du Pôle Biologie-Santé (Université de Poitiers) a grandement contribué à la conception du pléthysmographe réalisé sur mesure. L'impression des prototypes et des pièces de ce pléthysmographe a été effectuée par Denis Couratin, par l'Atelier biomédical du CHU de Poitiers, et par l'atelier associatif Toucan Studio (Poitiers).

Table des matières

Liste des abréviations	v
I. INTRODUCTION	1
I.1. Généralités sur le sommeil.....	1
I.1.1 Organisation du sommeil chez l'être humain	2
I.1.1.1 États de vigilance, stades de sommeil.....	2
I.1.1.2 Cycles du sommeil	3
I.1.1.3 Régulation du sommeil.....	4
I.1.2 Contrôle central du sommeil.....	5
I.1.3 Fonctions du sommeil	7
I.1.4 Focus : Privation de sommeil.....	9
I.1.4.1 Chez l'être humain	9
I.1.4.2 Privation de sommeil chez le rat de laboratoire	11
I.1.4.2.1 Sommeil normal chez le rat de laboratoire.....	11
I.1.4.2.2 Privation de sommeil.....	12
I.2. Généralités sur la ventilation	13
I.2.1 Physiologie du système ventilatoire.....	13
I.2.1.1 Fonction du système ventilatoire.....	13
I.2.1.2 Organisation du système ventilatoire	13
I.2.1.3 Fonctionnement du système ventilatoire	14
I.2.2 Paramètres ventilatoires	15
I.2.3 Régulation du système ventilatoire.....	18
I.2.4 Contrôle central du système ventilatoire.....	20
I.2.5 Focus : réponse à une contrainte inspiratoire	24
I.2.5.1 Modèles de contraintes inspiratoires.....	24
I.2.5.2 Contrainte inspiratoire chez l'être humain	25
I.2.5.2.1 Adaptation des paramètres ventilatoires à la contrainte inspiratoire.....	25
I.2.5.2.2 Mécanismes de l'adaptation à une contrainte inspiratoire	29
I.2.5.3 Chez le rat de laboratoire.....	35
I.2.5.3.1 Adaptation des paramètres ventilatoires	35
I.2.5.3.2 Mécanismes de l'adaptation	37
I.3. Sommeil et ventilation : impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire.....	40
I.4. Environnement particulier : la réanimation.....	45
I.4.1 Le sommeil en réanimation.....	46

I.4.1.1 Description du sommeil en réanimation	46
I.4.1.2 Facteurs de perturbation du sommeil en réanimation	48
I.4.1.3 Conséquences des troubles du sommeil en réanimation	48
I.4.2 La ventilation assistée en réanimation.....	49
I.4.2.1 Généralités	49
I.4.2.2 La problématique du sevrage.....	50
I.4.3 Sommeil et sevrage de la ventilation assistée en réanimation.....	51
II. OBJECTIFS	53
III. PREMIERE PARTIE : EXPLORATION DES MÉCANISMES DE LA FATIGUE INSPIRATOIRE EN CONDITIONS DE PRIVATION DE SOMMEIL CHEZ L'ÊTRE HUMAIN.....	54
Résumé.....	55
Introduction.....	56
Méthodes	57
Résultats	61
Discussion	63
Références.....	68
IV. SECONDE PARTIE : MISE EN PLACE D'UN MODÈLE D'ENDURANCE INSPIRATOIRE EN CONDITIONS DE PRIVATION DE SOMMEIL CHEZ LE RAT DE LABORATOIRE	71
IV.1. Démarche expérimentale : protocole de l'expérimentation	71
IV.2. Mise en place du modèle	73
IV.2.1 Mesures générales entourant les animaux.....	73
IV.2.2 Privation de sommeil	74
IV.2.2.1 Préparation de l'enregistrement des signaux de sommeil : implant et procédure chirurgicale	75
IV.2.2.2 Acquisition des tracés de sommeil : habituations à l'environnement de privation de sommeil	79
IV.2.2.3 Réalisation de la nuit finale d'enregistrement (privation de sommeil)	81
IV.2.2.4 Scorage manuel du sommeil et analyse.....	81
IV.2.3 Endurance inspiratoire.....	83
IV.2.3.1 Choix du pléthysmographe	83
IV.2.3.2 Réalisation de la contrainte inspiratoire	88
IV.2.3.3 Sessions d'endurance inspiratoire	89
IV.2.4 Analyse des données.....	91
IV.2.4.1 Sommeil.....	91
IV.2.4.2 Endurance inspiratoire	92
IV.2.4.3 Analyse statistique	93
IV.3. Résultats du modèle animal.....	94

IV.3.1 Description des animaux.....	94
IV.3.2 Privation de sommeil	95
IV.3.3.1 Lot W	95
IV.3.3.2 Lot IL	98
IV.3.3 Endurance inspiratoire.....	99
IV.3.3.1 Session d’habituatoin 2	99
IV.3.3.2 Endurance inspiratoire	102
IV.4. Discussion.....	107
IV.4.1 Interprétation des résultats	107
IV.4.1.1 Description des animaux.....	107
IV.4.1.2 Privation de sommeil	107
IV.4.1.3 Endurance inspiratoire	109
IV.4.2 Implications mécanistiques.....	118
IV.4.3 Perspectives	120
V. CONCLUSION GÉNÉRALE	122
Références bibliographiques	123

Liste des abréviations

AMS : aire motrice supplémentaire

ANOVA : *analysis of variance*

ATP : adénosine tri-phosphate

ATS : *ANOVA-type statistics*

ARN : acide ribonucléique

BötC : *Bötzing complex*, complexe Bötzing

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CDAP : *compound diaphragmatic action potentials*

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CO₂ : dioxyde de carbone

CRH : *corticotropin releasing hormone*

CRNL : Centre de recherche en neurosciences de Lyon

CV : capacité vitale

cVRG : *caudal ventral respiratory group*, groupe respiratoire ventral, portion caudale

DMH : *dorsomedial hypothalamus*, aire dorsomédiane de l'hypothalamus

DRG : *dorsal respiratory group*, groupe respiratoire dorsal

DRN : *dorsal raphe nucleus*, noyau dorsal du raphé

FC : fréquence cardiaque

FeCO₂ : fraction expirée de dioxyde de carbone

FetCO₂ : *CO₂ end-tidal fraction*, fraction télé-expiratoire en dioxyde de carbone

FiO₂ : fraction inspirée de dioxygène

FR : fréquence respiratoire

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EEGf : électroencéphalogramme frontal

EEGp : électroencéphalogramme pariétal

EOG : électro-oculogramme

EMG : électromyogramme

EMGdi : électromyogramme diaphragmatique

ENGph : électroneurogramme phrénique

ES : efficacité de sommeil

GH : *growth hormone*, hormone de croissance

GHRH : *growth hormone releasing hormone*

H⁺ : ion hydrogène (proton)

HSV-1 : *herpes virus simplex* de type 1

ICU : *intensive care unit*

IEL : *inspiratory elastic loading*, contrainte inspiratoire élastique

IL : condition expérimentale *inspiratory load* (contrainte inspiratoire)

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRL : *inspiratory resistive loading*, contrainte inspiratoire résistive

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ITL : *inspiratory threshold loading*, contrainte inspiratoire à seuil

KF : noyau de Kölliker-Fuse

LC : locus coeruleus

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDT : *laterodorsal tegmental nucleus*, noyau tegmental latérodorsal

MnPO : *median preoptic nucleus*, aire pré-optique médiane de l'hypothalamus

NA : noyau ambigu

NaCl : chlorure de sodium

NL : condition expérimentale *no load* (pas de contrainte inspiratoire)

NS : condition expérimentale *normal sleep* (pas de privation de sommeil)

nTS : noyau du tractus solitaire

O₂ : dioxygène

PAG : *periaqueducal grey matter*, substance grise périaqueducale

PaO₂ / PaCO₂ : pression artérielle en dioxygène / dioxyde de carbone

PAO₂ / PACO₂ : pression alvéolaire en dioxygène / dioxyde de carbone

P_{atm} : pression atmosphérique

PBC : *parabrachial complex*, noyau parabrachial

Pch : pression chambre, mesure recueillie par le capteur de pression dans la chambre du pléthysmographe

Pdi : pression transdiaphragmatique

Pdi_{max} : pression transdiaphragmatique maximale sous effort maximal

Pdi_{tw,s} : pression transdiaphragmatique obtenue par stimulation surimposée (*superimposed twitch*)

PEMI : potentiel évoqué moteur inspiratoire

PEPMI : potentiel évoqué pré-moteur inspiratoire

Pes : pression œsophagienne

PetCO₂ : *CO₂ end-tidal pressure*, pression télé-expiratoire en dioxyde de carbone

PetO₂ : *O₂ end-tidal pressure*, pression télé-expiratoire en dioxygène

PFA : *perifornical area*, aire périfornicale de l'hypothalamus

pFRG : *parafacial respiratory group*, groupe respiratoire parafacial

Pga : pression gastrique

pH : potentiel hydrogène

Pi : pression inspiratoire, à la bouche

Pi_{max} : pression inspiratoire maximale sous effort maximal

Pi_{o,max} : pression inspiratoire maximale sous occlusion complète

PiCo : *postinspiratory complex*, complexe postinspiratoire

PLH : *posterolateral hypothalamus*, hypothalamus postérolatéral

Pm : pression museau, mesure recueillie par le capteur de pression de la valve à deux voies

Pmus : pression musculaire (calcul théorique)

Po_{0.1} : pression inspiratoire à 0,1 seconde d'une occlusion complète

PPT : *pedunculopontine tegmental nucleus*, noyau pédonculopontin du tegmentum

préBötC : *preBötzinger complex*, complexe pré-Bötzinger

PS : *paradoxical sleep*, état de sommeil paradoxal

PTIdi : *diaphragmatic pressure-time index*, index temps-pression du diaphragme

PTPdi : *diaphragmatic pressure-time product*, produit pression-temps du diaphragme

PVN : *paraventricular nucleus*, noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

PZ : *parafacial zone*, zone parafaciale

RPO : noyau *reticularis pontis oralis*

RTN : *retrotrapezoidal nucleus*, noyau rétrotrapézoïdal

rVRG : *rostral ventral respiratory group*, groupe respiratoire ventral, portion rostrale

SaO₂ : saturation de l'hémoglobine en dioxygène

SCN : *suprachiasmatic nucleus*, noyau suprachiasmatique

SD : condition expérimentale *sleep deprivation* (privation de sommeil)

SN : substance noire

SL : sommeil lent

SLL : sommeil lent léger

SLN : *sublaterodorsal nucleus*, noyau sublatérodorsal

SLP : sommeil lent profond

SP : sommeil paradoxal

SRAA : système réticulaire activateur ascendant

SWS : *slow wave sleep*, état de sommeil lent

Te : durée de l'expiration

Ti : durée de l'inspiration

Tt : durée totale d'un cycle ventilatoire

TMN : *tuberomammillary nucleus*, noyau tubéromamillaire

TRH : *thyrotropin releasing hormone*

TSH : *thyroid stimulating hormone*

USI : unité de soins intensifs

VAS : voies aériennes supérieures

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

VLPO : *ventrolateral preoptic nucleus*, aire pré-optique ventrolatérale de l'hypothalamus

VM : ventilation-minute (ventilation externe)

VRC : *ventral respiratory column*, colonne respiratoire ventrale

Vt : volume tidal (volume courant)

VTA : *ventral tegmental area*, aire tegmentale ventrale

VVM : ventilation volontaire maximale

W : condition expérimentale *witness* (témoin, sans pléthysmographie)

WK : *wake*, état de veille

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités sur le sommeil

Le sommeil correspond à un comportement qu'adopte une importante proportion des organismes vivants. On peut donc en donner une définition d'abord comportementale : il s'agit d'un état d'inactivité motrice, associé à une diminution de la perception de l'environnement intérieur et extérieur caractérisée par une diminution de la réponse aux stimuli externes (ce qui distingue le sommeil d'un état de veille calme), mais restant réversible (spontanément ou par le biais d'un stimulus externe, ce qui le distingue d'un état de coma) (Cirelli et Tononi 2008; Peter-Derex 2018).

Tout être humain fait l'expérience personnelle de ce comportement, qui s'accompagne alors d'une modification de la conscience de soi et de l'environnement. Le sommeil ayant d'abord été caractérisé et étudié par l'expérience qu'en ont les êtres humains, on peut se demander à quelles autres espèces le concept de sommeil peut être étendu ; en effet, selon la définition que l'on donne au terme, celui-ci peut englober une plus ou moins grande variété de comportements. Il existe un certain niveau de consensus pour limiter ce terme aux animaux disposant d'un système nerveux ; ainsi pour les espèces végétales ou microbiologiques, on utilisera préférentiellement le terme de dormance pour qualifier certains états pouvant évoquer un « sommeil ».

Il n'est pas anodin d'avoir restreint le terme de sommeil aux espèces possédant un système nerveux : l'étude du sommeil, chez l'être humain puis chez des espèces phylogénétiquement de plus en plus éloignées, a grandement avancé depuis l'apparition de l'électrophysiologie, et notamment de l'électroencéphalogramme (EEG). En permettant de lier les comportements de veille et de sommeil à des activités électriques cérébrales spécifiques (cf. I.1.1.1 *États de vigilance, stades de sommeil*), ces techniques ont conduit à découvrir le rôle central du cerveau dans l'organisation et l'alternance de ces comportements (cf. I.1.2 *Mécanismes cérébraux du sommeil*).

L'étude du sommeil s'est d'abord centrée sur l'être humain. C'est par comparaison avec les observations effectuées chez l'être humain que le comportement de sommeil a été décrit chez d'autres espèces animales. Si aujourd'hui l'existence d'un comportement de sommeil n'a pas été étudiée chez toutes les espèces animales disposant d'un système nerveux, celles qui l'ont été semblent toutes disposer de cette capacité à entrer dans un comportement de sommeil : mammifères et oiseaux, et possiblement reptiles, amphibiens, poissons et certains invertébrés (pieuvres, drosophiles, cafards, abeilles, nématodes...) (Cirelli et Tononi 2008). Notre travail étant limité dans ses ambitions à décrire le sommeil, nous n'avons considéré que la littérature concernant des espèces de mammifères pour caractériser ce comportement, en nous concentrant sur l'être humain et le rat de laboratoire.

1.1.1 Organisation du sommeil chez l'être humain

1.1.1.1 États de vigilance, stades de sommeil (AASM 2014; Peter-Derex 2018)

Le sommeil n'est pas un état uniforme : il existe chez l'être humain plusieurs étapes dans le sommeil, distinguées par des corrélats comportementaux et électrophysiologiques distincts. Ces étapes sont regroupées sous le terme de stades de sommeil : sommeil lent léger 1, sommeil lent léger 2, sommeil lent profond, sommeil paradoxal. Bien que pour le scoring formel des états de conscience de l'être humain sur l'enregistrement électrophysiologique du sommeil (AASM 2014), la veille soit considérée comme un « stade de sommeil », nous réserverons ce terme aux seuls états appartenant au comportement sommeil ; pour inclure à la fois l'état de veille et les états de sommeil, nous emploierons le terme général d'états de vigilance.

Ces états de vigilance sont principalement définis sur des critères électrophysiologiques, obtenus par polysomnographie, soit l'association de trois informations : l'électroencéphalogramme (EEG) pour l'activité cérébrale, l'électromyogramme (EMG) pour le tonus musculaire, et l'électro-oculogramme (EOG) pour les mouvements oculaires.

La veille (V) correspond, de manière opposée au sommeil, à un état d'activité motrice. L'individu est conscient, et peut réagir aux stimuli internes et externes. On distingue parfois la veille active où l'individu poursuit une activité motrice, gardant les yeux ouverts, et la veille calme, où l'individu est dans un état de repos, généralement les yeux fermés. L'EEG est composé de fréquences rapides, dans les bandes bêta et gamma (plus de 13 Hz), et alpha (8-13 Hz) lors de la fermeture des yeux, de bas voltage. L'EMG varie selon l'activité de l'individu, le tonus musculaire est présent. L'EOG montre des mouvements oculaires rapides ou lents. **(Figure 1)**

Le sommeil lent (SL) se distingue par plusieurs stades. Le sommeil lent léger (SLL) 1 (ou stade N1) est le premier stade de l'inconscience liée au sommeil (endormissement), le sujet est inactif et le plus souvent yeux fermés, ses perceptions de l'environnement sont diminuées, mais la sortie du sommeil (réveil) reste aisée. L'EEG est caractérisé par la disparition du rythme alpha ; on observe des fréquences plus lentes appartenant à la bande thêta (4-7 Hz), et des graphoéléments spécifiques (pointes vertex). Le tonus musculaire à l'EMG reste similaire à celui de la veille calme ou est légèrement diminué. Il peut exister des mouvements oculaires lents. **(Figure 1)**

Le sommeil lent léger 2 (stade N2) reste un état de sommeil facilement réversible. Il se distingue du stade N1 principalement par l'évolution des graphoéléments spécifiques : disparition des pointes vertex et apparition de complexes K et de fuseaux de sommeil. Il est possible de retrouver l'apparition d'ondes lentes de la bande de fréquences delta (0,5-2 Hz), mais en faible nombre. **(Figure 1)**

Le sommeil lent profond (SLP) (stade N3, anciennement divisé en stade 3 et stade 4) correspond à un stade de sommeil plus avancé, le plus difficilement réversible : le seuil d'éveil aux stimuli externes est augmenté. Il est caractérisé à l'EEG par la présence sur plus de 20% du tracé d'ondes de la bande de fréquences delta, très amples. Le tonus musculaire peut être diminué mais sans être aboli. **(Figure 1)**

Le sommeil paradoxal (SP, également désigné par R) est distinct du sommeil lent. Le sujet est éveillable par des stimuli significatifs. L'EEG redevient rapide et de faible amplitude, similaire à celui de la veille calme et du stade N1 ; on peut y retrouver des trains d'ondes thêta « en dents de scie », assez caractéristiques. Les mouvements oculaires sont rapides, mais le tonus musculaire sur l'EMG est de très faible amplitude ou aboli, en dehors de très courtes bouffées d'activité phasique (*twitches*). **(Figure 1)**

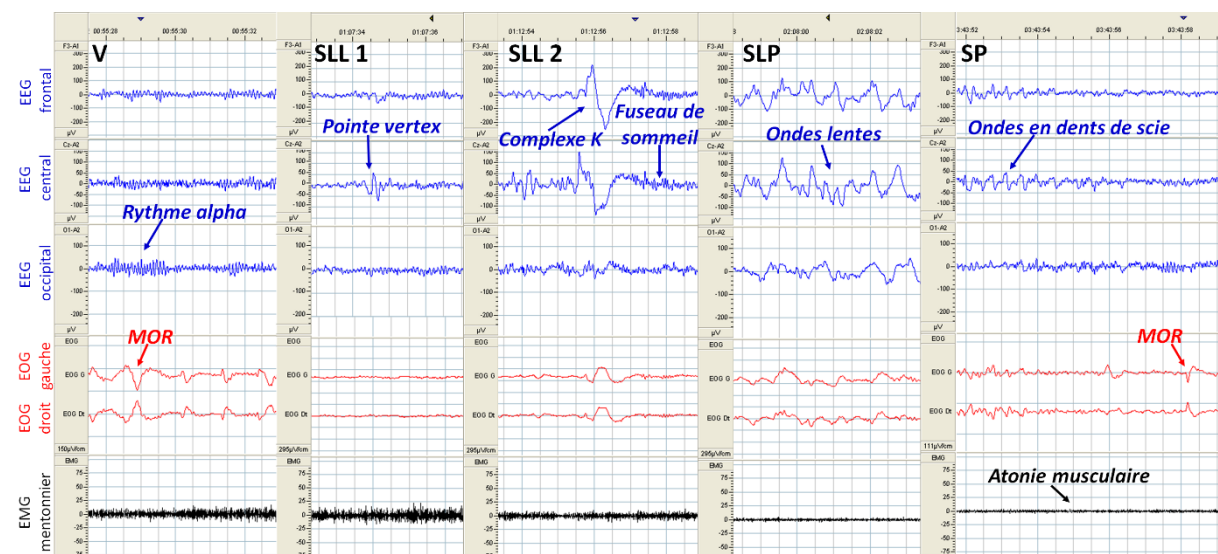


Figure 1 : Tracés électrophysiologiques des différents états de vigilance chez l'être humain, avec leurs graphoéléments caractéristiques. V : veille, SLL 1 : sommeil lent léger stade 1, SLL 2 : sommeil lent léger stade 2, SLP : sommeil lent profond, SP : sommeil paradoxal, MOR : mouvements oculaires rapides. Images aimablement fournies par le Pr. Drouot (Neurophysiologie clinique, CHU Poitiers).

1.1.1.2 Cycles du sommeil (Peter-Derex 2018)

Chez l'être humain, l'alternance des états de vigilance n'est pas anarchique, mais suit une organisation cyclique.

Le premier cycle de l'alternance des états de vigilance est circadien, suivant une répartition sur le nyctémère : la phase active de l'être humain correspondant à la période diurne, et la phase inactive à la période nocturne. L'état de veille est majoritairement présent au cours de la période diurne, et le sommeil au cours de la période nocturne. Sur les 24h du cycle nyctéméral, l'être humain passe en moyenne 7 à 8 h dans un état de sommeil, le plus souvent de manière quasi-continue sur la période nocturne, sans résurgence de sommeil au cours de la période diurne.

Les stades de sommeil suivent également une organisation cyclique ultradienne, au cours de la période nocturne. Un cycle de sommeil est constitué de la succession organisée des différents stades de sommeil : SLL 1 puis SLL 2 puis SLP puis SP. On observe en conditions physiologiques au cours d'une seule nuit la survenue successive de 4 à 6 de ces cycles de sommeil, souvent séparés de courtes périodes d'éveils ou de microéveils. Les premiers cycles d'une nuit de sommeil contiennent plus de SLP que de SP (voir pas de SP du tout), la balance entre la durée du SLP et du SP s'inversant progressivement avec la succession des cycles, pour aboutir à un SP prédominant. En conditions physiologiques, les transitions entre les stades de sommeil suivent généralement un schéma fixe : on n'observe pas de transition directe de la veille vers le SLP ni vers le SP, ni de passage direct du SLP vers le SP ; ces transitions sont médiées par des phases de SLL.

La répartition des états de vigilance et des stades de sommeil au cours d'une nuit d'enregistrement polysomnographique peut se représenter sur un hypnogramme (**Figure 2**).

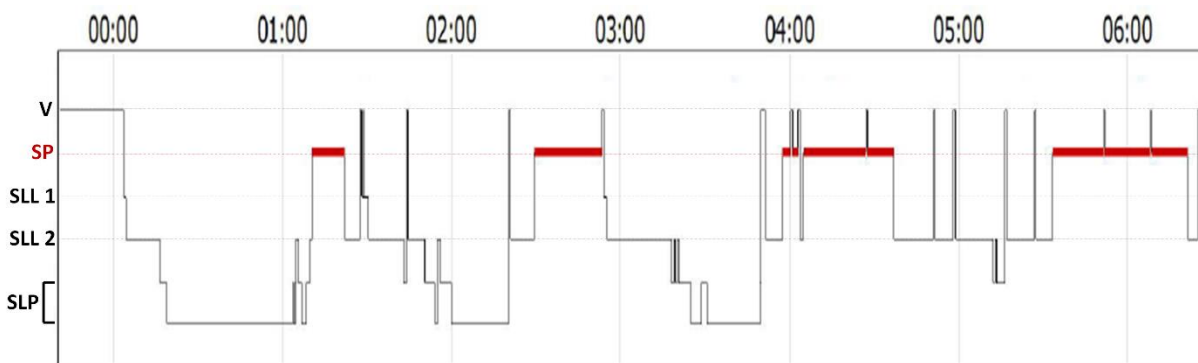


Figure 2 : Hypnogramme d'une nuit de sommeil normale chez un sujet sain. Chaque hauteur de la courbe correspond à un état de vigilance. On observe 4 cycles de sommeil au cours de cette nuit entre minuit et 06h20. V : veille, SP : sommeil paradoxal, SLL 1 : sommeil lent léger stade 1, SLL 2 : sommeil lent léger stade 2, SLP : sommeil lent profond. Sur l'hypnogramme le sommeil lent profond est divisé en stades 3 et 4 selon l'ancienne classification des états de sommeil. Image aimablement fournie par le Pr. Drouot (Neurophysiologie clinique, CHU Poitiers).

1.1.1.3 Régulation du sommeil (Peter-Derex 2018)

L'organisation cyclique nyctémérale et les transitions entre les différents états de vigilance sont régulées par deux facteurs majeurs : le facteur circadien et le facteur homéostatique.

Le facteur circadien correspond à l'horloge biologique, un processus cérébral disposant d'une période d'un peu plus de 24h chez l'être humain. Du fait de ce décalage entre la période endogène de l'organisme et celle de 24h du cycle nyctéméral, l'horloge biologique se synchronise quotidiennement sur le cycle nyctéméral sous l'influence de différents synchroniseurs, dont le principal est l'alternance lumière-obscurité. Ce facteur de régulation du sommeil permet ainsi d'ajuster les états de vigilance au cycle nyctéméral.

Le facteur homéostatique correspond au facteur d'équilibre entre les états de vigilance : c'est un processus cumulatif, qui induit une pression de sommeil d'autant plus grande que la période d'éveil sans sommeil est prolongée. Ainsi, en fin d'une phase diurne passée en état de veille, le passage vers le sommeil est facilité par la pression de sommeil exercée par cette régulation homéostatique, processus qui se couple à celui de l'horloge biologique. Dans des conditions où l'on empêche la survenue du sommeil au moment opportun (période nocturne), réalisant une privation de sommeil, le facteur homéostatique continue d'augmenter la pression de sommeil pour faciliter la survenue du sommeil même dans les conditions où le rythme circadien y est impropre (période diurne).

1.1.2 Contrôle central du sommeil (Schwartz et Kilduff 2015) (Figure 3)

Tout comme la vigilance, le sommeil est un comportement qui est généré et contrôlé par des structures du tronc cérébral, du diencephale et du télencéphale. L'état d'éveil nécessite pour être maintenu correctement un réseau mésencéphalo-pontique appelé le système réticulaire activateur ascendant (SRAA), appartenant à la formation réticulée, et incluant le noyau tegmental latérodorsal (LDT), le noyau pédonculopontin (PPT), le locus coeruleus (LC), le noyau dorsal du raphé (DRN), l'aire ventrale tegmentale (VTA), la substance noire (SN) et la substance grise périaqueducule (PAG). Cet ensemble de structures projette vers l'hypothalamus, le prosencéphale basal, le thalamus et le cortex, envoyant vers ces structures un signal d'éveil.

Le sommeil n'est pas un état par défaut du système nerveux central, mais un comportement actif. La zone parafaciale (PZ), localisée dans le bulbe rachidien, est une structure nécessaire à la survenue du sommeil, qui agit en inhibant les projections activatrices du noyau (ou complexe) parabrachial (PBC) vers le prosencéphale basal.

Le prosencéphale basal et les aires pré-optiques médiane (MnPO) et ventrolatérale (VLPO) de l'hypothalamus contiennent des neurones inhibant les différentes structures du SRAA, étant eux-mêmes en retour inhibés par ces mêmes structures. Le prosencéphale basal et l'hypothalamus ne sont pas des structures purement pro-sommeil : le prosencéphale basal contient également des neurones pro-veille projetant vers le cortex, et le noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus (TMN) est également promoteur de l'éveil, projetant vers le cortex et vers les structures du SRAA, et recevant des projections inhibitrices du VLPO. L'hypothalamus postérolatéral (PLH) contient également les neurones à orexine (ou hypocretine), qui ont une action éveillante, projetant vers le TMN, le prosencéphale basal, le DRN, le LC, le LDT, le PPT, la VTA, et le cortex ; cette action centrale conduit à penser le PLH et ses neurones à orexine comme le modulateur de l'éveil, d'autant que cette population de neurones reçoit des projections inhibitrices du VLPO et du MnPO.

Certaines régions impliquées dans la veille le sont également dans le sommeil paradoxal. Dans le tegmentum dorsal, le LDT et le PPT participent au sommeil paradoxal via des projections activatrices sur le noyau sublatérodorsal (SLN) et le noyau *reticularis pontis oralis* (RPO). Ces noyaux, considérés comme le centre générateur du SP, provoquent l'atonie musculaire observée en SP, en projetant vers les motoneurones spinaux via la portion ventrale du bulbe rachidien. Cette région du tegmentum dorsal reçoit des afférences des neurones à mélanocortine de l'hypothalamus latéral, qui sont ainsi suspectés de contrôler le SP.

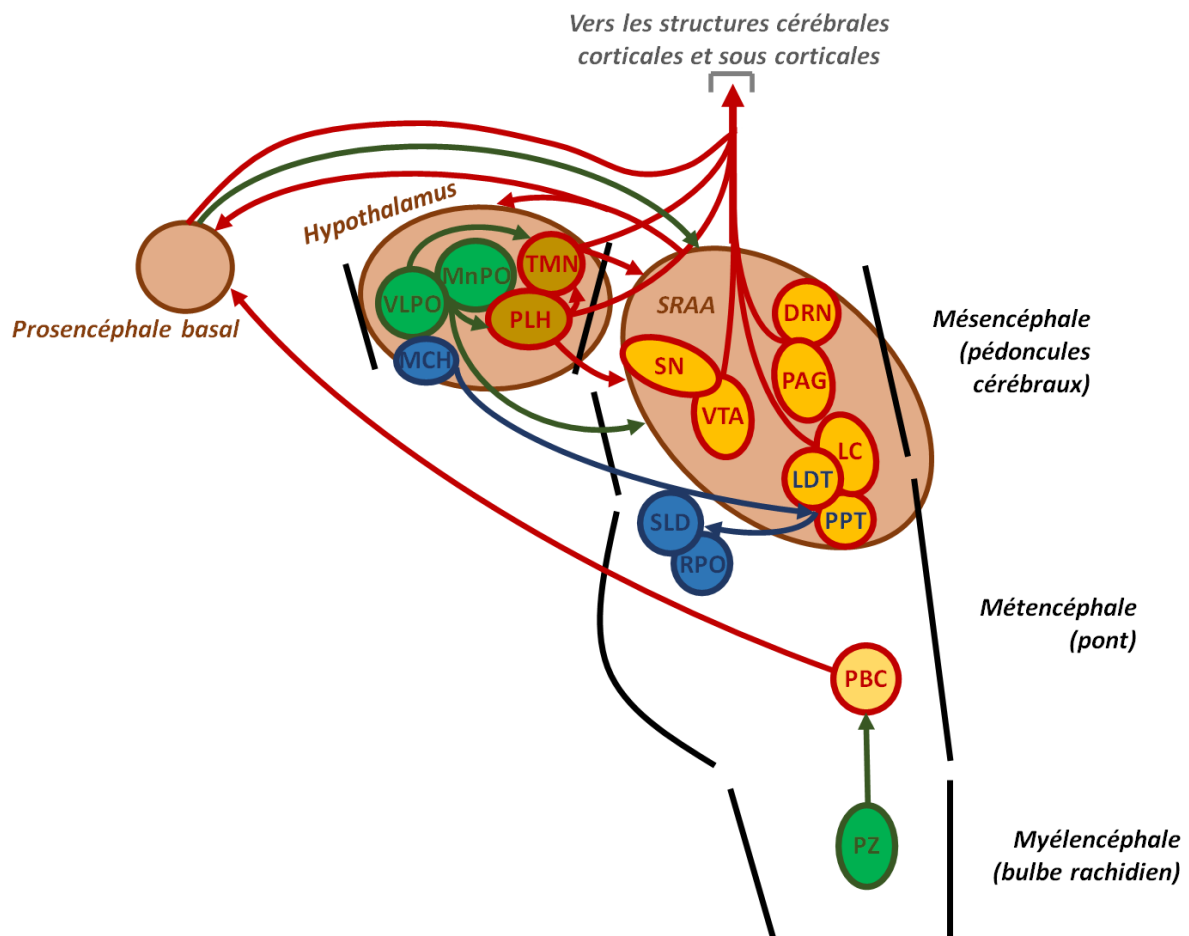


Figure 3 : Schéma simplifié des noyaux du tronc cérébral et du diencéphale participant au contrôle du cycle veille-sommeil. Flèches rouges : projections favorisant la veille, flèches vertes : projections favorisant le sommeil lent, flèches bleues : projections favorisant le sommeil paradoxal. DRN : noyau du raphé dorsal, LC : locus coeruleus, LDT : noyau tegmental latérodorsal, MCH : neurones à mélanocortine, MnPO : aire pré-optique médiane, PAG : substance grise périaqueducule, PBC : noyau parabrachial, PLH : hypothalamus postérolatéral, PPT : noyau pédonculopontin, PZ : zone parafaciale, RPO : noyau reticularis pontis oralis, SLD : noyau sublatérodorsal, SN : substance noire, TMN : noyau tubéromamillaire, VLPO : aire pré-optique ventrolatérale, VTA : aire tegmentale ventrale.

Ces structures pro-veille et pro-sommeil étant fortement interconnectées entre elles, le modèle actuel du contrôle central du cycle veille-sommeil est celui d'une balance entre un système éveillant et un système pro-sommeil, passant d'un état vers l'autre et inversement. Ce modèle est également appliqué au passage SL – SP.

Dans ce modèle, les éléments déterminants du passage de la balance vers un état ou l'autre sont les deux processus majeurs de régulation du sommeil, homéostatique et circadien.

Le processus circadien est contrôlé par le noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus, centre de l'horloge biologique. Lors des périodes circadiennes propices au sommeil (phase nocturne), le SCN stimule la sécrétion par la glande pinéale de la mélatonine, une hormone favorisant le sommeil (Peter-Derex 2018).

Le mécanisme de régulation du processus homéostatique sur le système de veille-sommeil est moins bien connu. Les neurones du MnPO, région promotrice du sommeil, s'activant lors d'une privation de sommeil avant la survenue effective du sommeil, il a été proposé que cette région est sensible à la privation de sommeil. Le rôle de l'adénosine a également été mis en avant : ce produit final de la dégradation de l'ATP s'accumule dans l'espace extracellulaire suivant la durée passée sans sommeil, et est connu pour favoriser le sommeil. Le prosencéphale basal, le VLPO et les neurones à orexine (entre autres) étant sensibles à l'adénosine, l'accumulation progressive de ce produit pourrait participer à la perception de la pression de sommeil.

1.1.3 Fonctions du sommeil

Plusieurs hypothèses sur les fonctions du sommeil coexistent, sans être nécessairement mutuellement exclusives. On peut distinguer deux grands types de théories sur les fonctions du sommeil : celles où le sommeil a une fonction sur l'ensemble de l'organisme (théories somatiques) et celles où le sommeil ne sert que les besoins du cerveau (théories neurales) (Frank 2010). La description détaillée des fonctions supposées du sommeil n'étant pas un objectif de notre travail, nous donnerons un résumé des théories les plus soutenues scientifiquement, en débutant par les théories somatiques, mais en prenant plus de temps pour discuter de la théorie de la fonction restaurative du sommeil qui est en lien avec les hypothèses ayant conduit à notre travail.

Fonction immunologique

Il a été proposé que le sommeil aide à combattre les infections, et/ou à récupérer d'une maladie infectieuse. En effet, la survenue d'une infection ou l'exposition à des substances endogènes de régulation de l'inflammation modifient le sommeil, et la qualité du sommeil influence la réponse à une infection (Frank 2010; Krueger *et al.* 2016).

Fonction métabolique

Le sommeil servirait à limiter la dépense énergétique globale d'un organisme. En effet, au cours du sommeil, le métabolisme diminue et la consommation d'énergie est moindre. Les stocks énergétiques de l'organisme, diminués au cours de la veille, seraient restaurés au cours du sommeil (Krueger *et al.*

2016). Certaines hormones ayant une action sur le métabolisme agissent aussi sur le sommeil (GH, CRH...), et le sommeil modifie le profil de sécrétion de systèmes hormonaux également impliqués dans le métabolisme (GH, GHRH-CRH, prolactine, TRH, leptine, ghreline...) (Frank 2010).

Fonction glymphatique

Cette théorie neurale est celle d'un « nettoyage » du cerveau au cours du sommeil : l'activité cellulaire de veille provoquerait l'accumulation de déchets (H^+ , CO_2 , lactate), qui seraient évacués au cours du sommeil. En effet, le ratio volumique espace extracellulaire/espace cellulaire augmente au cours du sommeil, ce qui favorise le passage de liquide de l'espace interstitiel vers le liquide céphalo-rachidien (LCR), ce qui pourrait donc contribuer à augmenter l'élimination des déchets cellulaires. L'observation d'une augmentation du nettoyage des peptides β -amyloïdes extracellulaires au cours du sommeil peut soutenir cette théorie, de même que la découverte de l'existence d'un système lymphatique cérébral (Krueger *et al.* 2016). Cette théorie propose également une fonction neuroprotectrice du sommeil, en particulier contre l'excitotoxicité glutamatergique ou le stress oxydatif qui surviennent durant la veille, mais sans que les données ne soient concluantes en ce qui concerne l'effet du sommeil sur le stress oxydatif (Frank 2010).

Fonction plastique

Selon cette théorie, le sommeil permettrait un modelage de la connectivité au sein des neurones et des cellules gliales, permettant la plasticité cérébrale. Le sommeil éviterait une « rigidité » synaptique liée au renforcement permanent et exclusif de certaines synapses sollicitées par l'activité de l'individu. Le sommeil favorise la potentialisation à long terme, le trafic de récepteurs post-synaptiques, la formation d'épines dendritiques. Cet effet sur la plasticité au travers de l'action du sommeil sur la connectivité cellulaire aurait plusieurs conséquences sur le fonctionnement cérébral : consolidation des circuits neuromusculaires, consolidation de nouveaux souvenirs au détriment de souvenirs peu sollicités. (Frank 2010; Krueger *et al.* 2016)

Fonction restaurative cérébrale

Dans la lignée de l'idée de restauration des stocks énergétiques, il a été proposé que la restauration apportée par le sommeil pourrait concerner spécifiquement le cerveau. En effet la consommation cérébrale de glucose diminue au cours du sommeil lent, sans qu'il n'y ait de diminution de l'apport de glucose vers les structures cérébrales (Krueger *et al.* 2016).

La synthèse de glycogène dans le cerveau est plus rapide durant la veille, mais sans augmentation de sa concentration, indiquant un *turn-over* plus rapide que durant le sommeil ; le glycogène glial serait déplété durant la veille et restauré au cours du sommeil. Cependant la littérature sur le glycogène cérébral est équivoque, montrant soit une diminution, soit une augmentation, soit une stabilité du

glycogène après privation de sommeil, données qui ne permettent pas de considérer le glycogène comme un substrat régénéré systématiquement lors du sommeil (Frank 2010; Krueger *et al.* 2016).

L'adénosine est connue pour être un promoteur du sommeil. Une privation de sommeil induit une augmentation de la concentration d'adénosine dans le cerveau ; étant donné que la déplétion d'ATP est corrélée avec une augmentation de l'adénosine extracellulaire, il a été proposé que la diminution des stocks d'ATP au cours de la veille favorise le sommeil via l'accumulation d'adénosine extracellulaire (Krueger *et al.* 2016; Zhou et Lazarus 2019). Le sommeil pourrait ainsi servir à favoriser la restauration des stocks d'ATP intracellulaires (Frank 2010).

L'idée d'une restauration cérébrale ne concerne pas que les éléments « énergétiques » des cellules. L'activité de gènes impliqués dans diverses fonctions (synthèse protéique, système vésiculaire cellulaire, synthèse du cholestérol), ainsi que la synthèse d'ARN et de protéines, augmentent dans le cerveau lors du sommeil (plus précisément le SL) ou diminuent lors d'une privation de sommeil. La prolifération cellulaire hippocampique est diminuée lors d'une privation de sommeil (Frank 2010).

Fonction cognitive

Basée sur la constatation que la privation de sommeil entraîne une dégradation progressive des performances cognitives, et que le sommeil restaure un fonctionnement cognitif optimal (chez un individu sain), cette hypothèse propose un rôle du sommeil dans le maintien d'un fonctionnement cérébral optimal. La fonction cérébrale serait concernée de manière globale (pas uniquement dans ses fonctions cognitives supérieures). Le travail fourni par un réseau de neurones pour exécuter sa tâche spécifique fatiguerait ce réseau, et la dégradation de la performance de ce réseau au cours de la privation de sommeil résulterait d'un état de « sommeil » local du réseau de neurones, généré par le relargage d'ATP extracellulaire au cours de la tâche active (Krueger *et al.* 2016).

Cette théorie a encore peu de données expérimentales pour la soutenir, mais elle peut être reliée conceptuellement à celle de la fonction restaurative cérébrale.

1.1.4 Focus : Privation de sommeil

Nous avons déjà abordé quelques aspects spécifiques liés à la privation de sommeil (*cf. 1.1.3 Fonctions du sommeil*) ; en effet, l'étude du rôle physiologique du sommeil passe le plus souvent par l'évaluation de l'impact de son absence. Nous allons ici résumer les principales conséquences connues de la privation expérimentale de sommeil.

1.1.4.1 Chez l'être humain

L'impact du manque de sommeil sur diverses fonctions biologiques a été considérablement étudié : immunité (Faraut *et al.* 2012), système cardio-vasculaire (Tobaldini *et al.* 2017), métabolisme

(Nedeltcheva et Scheer 2014; Zhu *et al.* 2019)... En conséquence nous n'allons pas détailler l'ensemble des résultats obtenus chez l'être humain, mais nous focaliser sur les éléments qui nous semblent pertinents dans le cadre de ce travail.

Le manque de sommeil est bien connu pour impacter diverses fonctions cognitives ; la première d'entre elle est la vigilance. Le manque de sommeil entraîne une somnolence et augmente la propension au sommeil, selon le processus homéostatique de régulation du sommeil que nous avons décrit plus haut (*cf. 1.1.1.3 Régulation du sommeil*) (Durmer et Dinges 2005; Basner *et al.* 2013). L'humeur est également affectée, avec l'apparition de sensations de fatigue et de confusion, et la facilitation d'états d'irritabilité, d'anxiété et de dépression (Durmer et Dinges 2005). Parmi les fonctions cognitives supérieures, le manque de sommeil est associé à une diminution de l'attention, de la mémoire de travail, de la performance cognitive, de l'apprentissage, de la flexibilité, du jugement, et de la métacognition (Durmer et Dinges 2005; Basner *et al.* 2013; Goel 2017). En particulier, la motivation des individus à effectuer une tâche cognitive semble diminuée, avec une préférence pour la réalisation de tâches perçues comme moins coûteuses et une minimisation des efforts investis dans la tâche (Engle-Friedman 2014; Massar *et al.* 2019). La performance de tâches cognitives peut être améliorée temporairement par la stimulation motivationnelle des sujets privés de sommeil. Cette diminution de la motivation pourrait être en partie liée à une augmentation de la perception de l'effort demandé par une tâche cognitive donnée.

La privation de sommeil a également un impact sur la capacité physique face à un exercice musculaire. Chez les athlètes de haut niveau, le manque de sommeil entraîne une diminution des capacités d'endurance et de la durée avant épuisement, alors que la force musculaire sur des exercices brefs mais intenses semble préservée (bien que certaines études la retrouvent altérée) (Vitale *et al.* 2019). Chez les militaires, la privation de sommeil entraîne une diminution des capacités d'endurance musculaire et de la capacité aérobie, et a un effet plus équivoque sur la capacité anaérobie et la force musculaire (les muscles des membres supérieurs semblant plus sensibles au manque de sommeil que ceux des membres inférieurs) (Grandou *et al.* 2019). Parmi des sujets non sélectionnés sur leurs capacités athlétiques antérieures, un profil similaire est observé : le manque de sommeil semble n'avoir que pas ou peu d'effet sur la force musculaire (force maximale et maintien bref d'une tâche répétitive menée au maximum des capacités musculaires) et les exercices anaérobiques, tandis que la performance est diminuée face à des exercices de longue durée faisant appel aux capacités d'endurance musculaires (Thun *et al.* 2015; Knowles *et al.* 2018).

Il existe une certaine variabilité interindividuelle face à la privation de sommeil : l'impact du manque de sommeil est plus ou moins marqué, en particulier en ce qui concerne les fonctions cognitives (Durmer et Dinges 2005; Basner *et al.* 2013; Goel 2017). Si des facteurs génétiques (en particulier impliqués dans la régulation circadienne) semblent générer cette variabilité (Goel 2017), la variabilité

de la motivation des sujets à accomplir la tâche évaluée, selon la présence ou l'absence de facteurs motivationnels lors de l'exécution de la tâche, pourrait également y participer (Engle-Friedman 2014). L'impact spécifique de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire sera abordé plus loin (cf. *1.3 Sommeil et ventilation*)

1.1.4.2 Privation de sommeil chez le rat de laboratoire

1.1.4.2.1 Sommeil normal chez le rat de laboratoire

L'organisation du sommeil est relativement peu différente entre l'être humain et le rat, si ce n'est que chez ce dernier, les différents états de sommeil n'ont pas d'équivalent des règles de scoring du sommeil de l'être humain. Une différence majeure est que le rat est un animal nocturne, l'obscurité correspondant à sa période d'activité et la luminosité étant associée à l'inactivité. La survenue du sommeil se concentre ainsi dans la période lumineuse d'un cycle lumière/obscurité de 12h-12h, alors que la période obscure est majoritairement passée en veille (Trachsel *et al.* 1986). La persistance d'une répartition circadienne des états de vigilance lors du passage à une obscurité totale sur 24h et le rebond de sommeil observé après privation de sommeil indiquent la présence chez le rat des deux mécanismes de régulation du sommeil identifiés chez l'être humain (circadien et homéostatique) (Trachsel *et al.* 1986).

Concernant l'architecture du sommeil, certains ont pu décrire jusqu'à sept états de vigilance différents chez le rat : deux stades de veille, deux stades de SL, un état intermédiaire entre SL et SP, et deux stades de SP (Gottesmann 1992). On observe une progression dans ces différents états : la veille correspond à une activité de fréquences rapides (jusqu'à 40 Hz en frontal, dans la bande thêta en temporo-occipital, 5 à 9 Hz), avec apparition d'ondes plus lentes en temporo-occipital en veille calme, puis la survenue du SL est caractérisée par l'apparition d'ondes lentes plus continues, d'amplitude progressivement croissante. L'approfondissement du sommeil est associé à l'apparition de fuseaux antérieurs. L'association de rythmes lents avec des fuseaux antérieurs et des rythmes thêta temporo-occipitaux marque l'état de sommeil intermédiaire entre le SL et le SP. Le SP ressemble à la veille, avec une activité frontale rapide et un rythme thêta temporo-occipital, et est caractérisé par l'atonie musculaire (en général enregistrée aux muscles cervicaux) ; il est également associé à des mouvements oculaires rapides (qui sont souvent corrélés avec les contractions phasiques (*twitches*) à l'EMG). (Timolaria *et al.* 1970; Gottesmann 1992)

Le sommeil du rat semble organisé de manière similaire à celui de l'être humain, en cycles plus ou moins régulièrement répétitifs. Après la veille, le SL débute, et peut être suivi de SP, qui est la plupart du temps suivi d'une période de veille. La durée des cycles est plus irrégulière. (Timolaria *et al.* 1970)

Plus prosaïquement, les besoins de notre projet n'impliquaient pas l'identification de toutes les nuances entre les différents états de vigilance. Dans le reste de notre travail, nous nous contenterons donc de décrire le sommeil chez le rat selon 3 états : la veille (WK, *wake*), le sommeil lent (SWS, *slow wave sleep*) et le sommeil paradoxal (PS, *paradoxical sleep*). La distinction entre ces trois états se fait de manière opérante, elle correspond à des états reconnaissables par un algorithme automatisé de lecture du sommeil chez le rat (Libourel *et al.* 2015). La description de ces états est effectuée dans la section Mise en place du modèle animal de ce travail (cf. IV.2.2.4 *Scorage manuel du sommeil et analyse*).

I.1.4.2.2 Privation de sommeil

La privation de sommeil chez le rat peut s'effectuer par différents paradigmes (Alkadhi *et al.* 2013; Colavito *et al.* 2013). Les épreuves de marche forcée (disque rotatif au dessus d'une surface d'eau, moulin rotatif, plateformes s'immergeant alternativement dans l'eau) sont très efficaces mais induisent une activité locomotrice chez l'animal, ainsi qu'un niveau de stress non négligeable, pouvant être des facteurs confondants surajoutés à la privation de sommeil. Les modèles de manipulation douce (stimuli tactiles, visuels, olfactifs) et d'environnement élargi (animal placé dans un environnement inconnu) sont moins stressants, mais ils reposent sur des stimuli provoquant un effet de nouveauté chez l'animal, et ces paradigmes ne peuvent être appliqués que sur de courtes périodes. Il n'existe pas de paradigme parfait de privation de sommeil chez le rat, les privations de sommeil de plus de quelques heures semblant nécessairement associées à des stimuli amenant un facteur confondant.

Il peut donc être difficile d'interpréter les conséquences de la privation de sommeil prolongée chez le rat. Cependant, les expériences les plus longues, conduisant au décès des animaux, ont retrouvé des symptômes cliniques différents de ceux rapportés chez le rat stressé, ce qui amenait les auteurs à considérer que l'impact du stress était négligeable devant celui de la privation de sommeil (Rechtschaffen et Bergmann 2002). Dans ces études sur l'impact de la privation de sommeil, Rechtschaffen et Bergman (2002) retrouvaient des altérations métaboliques (augmentation de la dépense énergétique), hormonales et immunitaires. Les fonctions cognitives sont également atteintes, notamment chez le rat l'apprentissage et la consolidation en mémoire, y compris pour des durées de privation de sommeil plus restreintes (<24h) (Colavito *et al.* 2013). L'impact sur l'humeur semble moins bien établi, une méta-analyse ayant retrouvé un effet plutôt anxiolytique de la privation de sommeil, mais avec une certaine disparité selon les méthodes d'évaluation de l'anxiété (Pires *et al.* 2016).

Nous n'avons pas identifié d'étude portant sur les capacités musculaires et/ou l'endurance à l'exercice suite à une privation de sommeil chez le rat.

I.2. Généralités sur la ventilation

I.2.1 Physiologie du système ventilatoire

I.2.1.1 Fonction du système ventilatoire

Le rôle du système ventilatoire chez les mammifères est d'assurer l'échange de gaz entre le milieu externe aérien et le milieu interne liquidienn. Le but de cet échange appelé respiration est double : éliminer l'un des produits finaux du catabolisme des molécules oxycarbonées, le dioxyde de carbone (CO_2), et apporter le substrat oxydatif nécessaire à la synthèse mitochondriale de molécules à potentiel énergétique, le dioxygène (O_2 , souvent abrégé en « oxygène »)*.

L'augmentation du CO_2 dans le sang (hypercapnie) ou la diminution de la concentration en O_2 (hypoxie) ayant des effets rapidement délétères sur le métabolisme cellulaire et le fonctionnement de l'organisme, jusqu'à provoquer le décès, le système ventilatoire occupe une place essentielle dans la survie à très court terme de l'organisme et doit donc être fonctionnel en permanence, tout au long de la vie de l'individu.

I.2.1.2 Organisation du système ventilatoire

Le système circulatoire (vaisseaux sanguins et leur contenu) est l'organe qui apporte l' O_2 vers les tissus et en élimine le CO_2 . L'échange entre ces gaz contenus dans la circulation sanguine et le milieu extérieur (hématose) est effectué au sein d'un système ventilatoire dédié à cette tâche, constitué de plusieurs organes.

De l'extérieur vers l'intérieur de l'organisme, le trajet de l'air franchit dans le système ventilatoire plusieurs organes creux, formant les voies aériennes : voies aériennes supérieures (VAS), comprenant les cavités buccale et nasale et le pharynx, partagées avec le système digestif, puis le larynx ; voies aériennes inférieures, comprenant la trachée puis les voies aériennes intrapulmonaires : bronches, bronchioles et enfin alvéoles, où s'effectue l'hématose. (Degano 2013)

Les poumons, constitués de conduits aériens (bronches, bronchioles et alvéoles) et de tissus où circulent les vaisseaux sanguins, sont contenus dans la cage thoracique. Cette dernière est formée de structures osseuses solides, les côtes et le rachis, où se fixent de nombreux muscles. En particulier, le diaphragme, qui sépare la cavité thoracique de la cavité abdominale. Entre la cage thoracique et les poumons on retrouve une séreuse (la plèvre), c'est-à-dire une double membrane, dont le feuillet interne tapisse les poumons et le feuillet externe la paroi thoracique. Entre ces deux feuillets il existe ainsi une cavité, virtuelle en conditions physiologiques. (Degano 2013)

* Le terme de respiration se réfèrera dans notre travail uniquement à la ventilation (respiration « externe »), puisqu'il n'y est pas question de respiration cellulaire.

1.2.1.3 Fonctionnement du système ventilatoire

L'hématose s'effectue au niveau des alvéoles pulmonaires par gradient de pression : la pression en dioxygène dans les alvéoles (PAO_2) est plus élevée que la pression sanguine (PaO_2), le dioxygène passe ainsi des alvéoles vers le système sanguin. A l'inverse la pression alvéolaire en dioxyde de carbone ($PACO_2$) est plus faible que celle du sang ($PaCO_2$), le CO_2 transite donc vers les alvéoles. Cependant, dans un système statique, les pressions sanguines et alvéolaires en gaz finiront par s'équilibrer, empêchant tout échange par simple diffusion. Le sang est renouvelé continuellement par la circulation sanguine. L'air des alvéoles doit donc être renouvelé également : un air stagnant dans les alvéoles deviendrait pauvre en O_2 et riche en CO_2 , et ne permettrait plus d'échange gazeux. Or, entre les alvéoles et l'air atmosphérique, nous avons vu qu'il existe tout un système de conduits aériens, qui ne participent pas à l'hématose. Le larynx, la trachée et les bronches sont des conduits rigides non déformables, ils contiennent donc un volume d'air qui n'échange pas avec l'organisme. Ce volume est appelé espace mort, et pour pouvoir renouveler l'air alvéolaire par de l'air atmosphérique, il sera nécessaire de mobiliser l'ensemble de cet espace mort. En effet, en conséquence de la taille des mammifères, la diffusion passive d'air atmosphérique au travers de cet espace mort jusqu'aux alvéoles est trop lente pour assurer un renouvellement de l'air alvéolaire permettant de maintenir une PAO_2 suffisamment élevée et une $PACO_2$ suffisamment basse pour assurer une hématose compatible avec la survie de l'organisme. (Degano 2013)

Ainsi, le système ventilatoire doit à la fois apporter l'air atmosphérique aux alvéoles, pour maintenir la PAO_2 plus élevée que la PaO_2 , et expulser l'air alvéolaire pour maintenir la $PACO_2$ plus basse que la $PaCO_2$. On notera que cette expulsion de l'air alvéolaire devra être complète jusqu'à l'air atmosphérique. En effet, si l'air alvéolaire n'est pas expulsé au-delà de la cavité buccale, cet air riche en CO_2 persistera dans l'espace-mort, et retournera aux alvéoles sans être renouvelé, augmentant la $PACO_2$ et donc empêchant la régulation de la $PaCO_2$; cet effet est appelé « *rebreathing* ». Le *rebreathing* apparaît si un volume d'air supérieur au volume mobilisé par une expiration (donc un nouvel espace-mort) est intercalé entre les voies aériennes supérieures et l'air atmosphérique (exemple : respiration par la bouche dans un long tuyau d'arrosage).

Ainsi, pour maintenir l'hématose, le système ventilatoire a un fonctionnement en deux phases : l'inspiration qui permet l'apport d'air atmosphérique aux alvéoles, et l'expiration qui permet le retour de l'air alvéolaire vers l'air ambiant.

Pour déplacer l'air ambiant (atmosphérique) vers les alvéoles (réalisant une inspiration), le système ventilatoire doit générer une pression alvéolaire inférieure à la pression atmosphérique (P_{atm}). C'est un phénomène actif qui permet de générer cette pression négative, d'origine musculaire. Le diaphragme est le principal et le plus volumineux des muscles inspiratoires. Sa contraction, qui provoque son

raccourcissement, entraîne un abaissement de ses coupoles, qui refoulent la cavité abdominale dans le sens crânio-caudal et distendent la cavité thoracique. Cette contraction induit une diminution de la pression pleurale, entre les deux feuillets de la plèvre ; comme la cavité pleurale est virtuelle en conditions physiologiques, la plèvre pulmonaire est maintenue accolée à la plèvre pariétale lors de la distension thoracique, provoquant ainsi l'expansion des poumons ; cette expansion permet l'augmentation du volume des alvéoles, et donc une diminution de la pression intra-alvéolaire, qui provoque ainsi l'aspiration d'air atmosphérique. Le diaphragme n'est pas le seul muscle actif au cours de cette phase : en effet, pour distendre la cage thoracique sous l'effet de l'action du diaphragme, il est nécessaire de maintenir une certaine rigidité de cette paroi, pour éviter qu'elle ne s'affaisse sous l'effet de la diminution de la pression pleurale. La contraction à chaque inspiration des muscles intercostaux externes (reliant les côtes entre elles à chaque étage) et les muscles scalènes (reliant les premières côtes au rachis cervical) permet de contrer l'effet de la baisse de pression pleurale sur la paroi thoracique et de renforcer cet effet sur les poumons. De même, lors de l'inspiration, les muscles pharyngés et laryngés sus-glottiques se contractent pour maintenir l'ouverture du pharynx : contrairement à la cavité nasale et à la trachée, le pharynx est constitué de parois molles, qui en l'absence de contraction des muscles dilatateurs au cours de l'inspiration s'affaisseraient et se collaberaient sous l'effet de la pression négative générée dans les voies aériennes. (Degano 2013)

En conditions physiologiques de repos (respiration eupnéique), l'expiration est considérée comme un phénomène passif. Les tissus pulmonaires et pleuraux possèdent des propriétés élastiques, qui leur permettent de revenir à leur position de repos dès lors que cesse la génération de la pression pleurale négative, lors de l'arrêt de la contraction des muscles inspiratoires. Le volume alvéolaire diminuant lors du retour passif à la position d'équilibre, la pression alvéolaire augmente et l'air est expulsé vers l'air ambiant. Dans des circonstances physiologiques actives (expiration volontaire, exercice physique nécessitant une augmentation de l'apport d'O₂ et de l'élimination de CO₂) ou pathologiques (obstruction bronchique lors de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme...), la pression pulmonaire peut être majorée activement par la mise en jeu des muscles expiratoires : muscles abdominaux (grands droits, obliques internes, obliques externes et transverses) et muscles intercostaux internes (Degano 2013). Certains de ces muscles expiratoires peuvent cependant être actifs au cours d'une expiration au repos, selon la posture par exemple (en position proclive notamment pour les abdominaux) (Pilarski *et al.* 2019).

1.2.2 Paramètres ventilatoires

Le fonctionnement et les capacités du système ventilatoire sont appréciés par différentes grandeurs physiques quantitatives, dont les normes varient en fonction des espèces.

Pressions

Nous avons vu que le système ventilatoire fonctionne sur un déséquilibre de pressions (cf. 1.2.1.3 *Fonctionnement du système ventilatoire*). Les pressions générées par les contractions musculaires sont quantifiables : la pression inspiratoire (P_i) correspond à la pression générée lors de l'inspiration (en général, il s'agit du pic de pression pour un cycle ventilatoire donné), et la pression expiratoire à celle générée lors de l'expiration, ces deux pressions étant mesurées à la sortie de la cavité buccale. La P_i étant la conséquence de la contraction des muscles inspiratoires, certains l'ont utilisée pour représenter la force de contraction de ces muscles ; notamment, la pression durant les 100 premières millisecondes d'une inspiration réalisée sous une occlusion complète des VAS (à la bouche) ($P_{0,1}$) a été proposée pour refléter la puissance de la contraction sous dépendance du contrôle volontaire (Whitelaw *et al.* 1976). Alternativement, il est possible de représenter la force de contraction générée par le diaphragme en calculant la pression transdiaphragmatique (P_{di}), différentiel entre la pression œsophagienne (P_{es}) supra-diaphragmatique et la pression gastrique (P_{ga}) (sous-diaphragmatique).

Volumes (Figure 4)

Un certain nombre de volumes sont utilisés pour décrire les capacités du système ventilatoire, nous nous limiterons à donner la description de ceux qui seront abordés dans ce travail. La quantité d'air qui est mobilisée à chaque cycle ventilatoire est appelée volume courant (ou tidal, V_t). Le V_t est

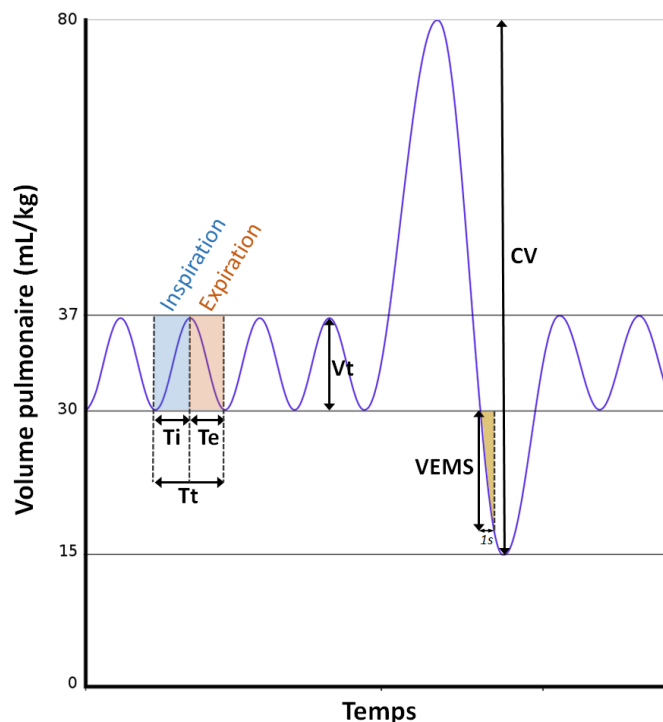


Figure 4 : Volume pulmonaire en fonction du temps. Echelle temporelle non respectée. CV : capacité vitale, T_e : durée expiratoire, T_i : durée inspiratoire, T_t : durée d'un cycle ventilatoire, V_{EMS} : volume expiratoire maximal par seconde, V_t : volume courant. Image originale avant adaptation : source: Wikipedia, auteur : rscottweekly, licence Creative Commons.

variable selon les conditions ventilatoires (effort physique, contrainte inspiratoire, ventilation volontaire...), selon la durée et l'intensité de l'effort inspiratoire fourni. Le volume total d'air mobilisable par les poumons lors d'un cycle ventilatoire est la capacité vitale (CV), qui correspond au volume d'air mobilisé par une inspiration volontaire complète suivie par une expiration volontaire complète (Degano 2013). Lors d'une inspiration forcée maximale suivie d'une expiration forcée maximale, le volume d'air déplacé lors de la première seconde de l'expiration est appelé volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Ce volume est le reflet de la capacité de mobilisation et de la force de contraction des muscles expiratoires, mais également de la capacité des voies aériennes (distales principalement : alvéoles et bronchioles) à laisser s'écouler l'air vers l'extérieur (Mahut *et al.* 2013).

Durées (Figure 4)

Chaque cycle ventilatoire (constitué d'une inspiration et d'une expiration) est défini par le volume mobilisé (V_t), mais également par la durée durant laquelle ce volume est mobilisé. On définit ainsi la durée de l'inspiration T_i et celle de l'expiration T_e , dont la somme T_t est la durée d'un cycle ventilatoire (Degano 2013).

Paramètres calculés

La fréquence respiratoire (FR) correspond au nombre de cycles ventilatoires par unité de temps (conventionnellement, la minute) (Degano 2013).

La ventilation-minute (ou ventilation externe, VM) correspond à la quantité d'air mobilisée par le système ventilatoire en une minute. Elle est le produit du volume courant V_t et de la fréquence respiratoire FR (Degano 2013).

Paramètres gazeux

Nous avons déjà vu que la PaO_2 et la $PaCO_2$ étaient la conséquence directe du fonctionnement du système ventilatoire. Ces paramètres n'étant cependant pas aisément accessibles à la mesure (nécessitant une ponction artérielle), d'autres paramètres sont employés pour donner un reflet de leur valeur : la saturation de l'hémoglobine en O_2 (SaO_2), et la concentration télé-expiratoire en CO_2 de l'air expiré, exprimée soit en pression partielle ($P_{et}CO_2$), soit en concentration fractionnelle ($F_{et}CO_2$). Également, selon la condition expérimentale ou thérapeutique, on peut être amené à modifier la concentration fractionnelle d' O_2 dans l'air inspiré (FiO_2).

1.2.3 Régulation du système ventilatoire

Les paramètres ventilatoires (V_t , T_t , FR...) ne sont pas fixes dans le temps : le système ventilatoire possède des capacités d'adaptation à différentes conditions, internes et externes à l'organisme, dont le but est de maintenir l'hématose.

Ci-après sont listés un ensemble de stimuli qui provoquent une modification de la mécanique du système ventilatoire (Pendry 1993; Haji *et al.* 2000; Dempsey *et al.* 2011; Degano 2013; Dempsey et Smith 2014).

Stimuli mécaniques

La distension pulmonaire, en stimulant les récepteurs bronchiques à adaptation lente (dits sensibles à l'étirement), inhibe l'inspiration et augmente la durée expiratoire, réalisant le réflexe inhibiteur d'Hering-Breuer. A l'inverse, la déflation pulmonaire induit le réflexe excitateur d'Hering-Breuer, qui limite l'expiration et stimule l'inspiration.

Les irritants aériens (mécaniques mais aussi chimiques), en stimulant les récepteurs bronchiques à adaptation rapide, augmentent la FR et diminuent le V_t .

La pression du liquide interstitiel pulmonaire, en augmentant, provoque les mêmes effets (ventilation rapide et superficielle) par stimulation des récepteurs alvéolaires juxta-capillaires.

L'ensemble de ces récepteurs nerveux projette vers le tronc cérébral par le nerf vague (ou pneumogastrique, X).

L'augmentation du travail des muscles inspiratoires, par application d'une contrainte, est captée par les mécanorécepteurs tendineux des muscles respiratoires qui permettent l'adaptation de la force de contraction par le réflexe myotatique.

De même, la stimulation des mécanorécepteurs tendineux des muscles périphériques (non respiratoires), lors d'une activité physique notamment, augmente la ventilation ; les afférences musculaires impliquées projettent dans le tronc cérébral sur le noyau du tractus solitaire.

Stimuli chimiques

Gaz

Le CO_2 est le principal régulateur du système ventilatoire. La réponse du système ventilatoire à une augmentation de la PaCO_2 est médiée par deux types de capteurs. Les chémorécepteurs du glomus carotidien, périphériques, sont considérés comme secondaires (on estime à 20% leur contribution à la réponse à l'hypercapnie). Les chémorécepteurs centraux, localisés dans le tronc cérébral (plusieurs sites dans le pont et le bulbe rachidien, mais avec un rôle central du noyau parafacial/rétrotrapézoïdal), ne sont pas directement sensibles à la PaCO_2 mais à la concentration en ions H^+ dans le LCR, directement corrélée à la PaCO_2 (Le CO_2 diffuse facilement du sang vers le LCR, où il est converti en

acide carbonique H_2CO_3 (par l'anhydrase carbonique), qui se dissout spontanément en H^+ et HCO_3^-). L'acidité du LCR étant un facteur régulateur prédominant de la ventilation, celle-ci peut donc être modifiée également lorsque cette modification de l'acidité du LCR est due à une modification de l'acidité du système sanguin non secondaire à une modification de la PaCO_2 . Les deux systèmes de chémoréception du CO_2 interagissent, puisque le taux de CO_2 détecté par les chémorécepteurs périphériques module la rapidité de la réponse à la chémoréception centrale.

L' O_2 participe également à la régulation du système ventilatoire. Les chémorécepteurs sensibles à l' O_2 sont périphériques et situés dans les glomus aortiques et carotidiens. Une baisse de la PaO_2 induit une augmentation de la ventilation. Le bulbe rachidien reçoit les afférences du glomus carotidien par le nerf glossopharyngien (IX), et du glomus aortique par le nerf vague.

Hormones

La progestérone (endogène et exogène) augmente la VM (par augmentation du V_t) et favorise la diminution de PaCO_2 dans divers contextes, l'effet premier semblant être l'augmentation de la ventilation qui favorise l'hypocapnie, sans que le mécanisme n'en soit connu. Les œstrogènes pourraient moduler positivement l'action de la progestérone, mais ne semblent pas avoir d'effet direct sur la ventilation.

La TSH augmente également la VM par augmentation du V_t (et plus modestement de la FR), sans impact significatif sur la PaCO_2 , mais possiblement plutôt par l'hypermétabolisme qu'elle entraîne que par une action directe sur les centres respiratoires.

L'angiotensine diminue la VM, possiblement par une activité sur les glomus carotidiens, les barorécepteurs vasculaires et l'activité parasympathique.

Autres substances

Il existe d'autres substances qui sont connues pour impacter la ventilation, souvent exogènes. Beaucoup sont des dépresseurs centraux de la ventilation, tels les opioïdes, les anesthésiques, les benzodiazépines, l'éthanol, mais certaines ont des effets stimulants, tels les analeptiques, les agonistes nicotiques ou l'almitrine.

Effecteurs

Les adaptations induites par ces différents stimuli sur la mécanique du système ventilatoire s'appliquent par le biais d'effecteurs, qui sont musculaires (en ce qui concerne l'aspect purement mécanique).

Les muscles lisses des parois des voies aériennes inférieures, dont l'innervation est assurée par le système parasympathique au travers du nerf vague et le système sympathique de manière plus diffuse à partir des ganglions cervicaux, régulent principalement le diamètre des bronches (Pendry 1993).

Une revue récente a identifié 63 muscles striés différents (soit 20% des muscles striés du corps humain) qui participent ou peuvent participer à l'activité ventilatoire (Pilarski *et al.* 2019). Il est possible de les classer en grands groupes : muscles participant à la respiration eupnéique, muscles sollicités uniquement lors de conditions particulières, muscles dont la contraction participe aux variations de la pression intrathoracique, muscles dont la contraction ne joue pas directement sur la pression intrathoracique mais sur le passage de l'air dans les voies aériennes, muscles actifs durant l'inspiration, muscles actifs durant l'expiration. On distingue classiquement : le muscle inspiratoire principal (unique, le diaphragme) ; les muscles inspiratoires accessoires qui comprennent des muscles assistant le diaphragme pour faire diminuer la pression intrathoracique (essentiellement muscles intercostaux externes et scalènes) et des muscles qui maintiennent l'ouverture des voies aériennes pouvant se collaber durant l'inspiration (pharyngés principalement), et les muscles expiratoires qui soutiennent plus ou moins l'expiration selon les circonstances. Ce travail s'intéressant principalement à la phase inspiratoire et peu aux muscles dilatateurs des voies aériennes, nous emploierons le terme muscles inspiratoires pour désigner les muscles qui participent à la baisse de la pression intrathoracique, soit le diaphragme et les muscles accessoires (intercostaux externes, scalènes), ces derniers étant regroupés sous l'appellation muscles inspiratoires accessoires. Les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures ne seront pas inclus dans cette appellation de muscles inspiratoires accessoires. Le diaphragme (ou muscle phrénique) est innervé par les nerfs phréniques (au nombre de 2, un droit un gauche), dont les corps des motoneurones se trouvent aux niveaux C3-C5 de la moelle épinière. Les intercostaux externes sont innervés par les nerfs intercostaux issus des nerfs spinaux T1-T11, le scalène par des projections des nerfs spinaux C3-C8, les autres muscles participant à la ventilation selon leur position anatomique par des nerfs spinaux cervicaux, thoraciques ou abdominaux, ou des nerfs crâniens (V, VII, IX, X, XI, XII) (Pilarski *et al.* 2019).

1.2.4 Contrôle central du système ventilatoire (Figure 5)

Nous nous limiterons pour rendre compte du fonctionnement du contrôle de la ventilation à décrire les différentes structures nerveuses qui y contribuent et les principales interconnexions qui existent entre elles.

Rappelons que les complexes décrits ne sont pas des entités clairement définies avec frontières nettes anatomiques et histologiques : il existe des chevauchements de certaines populations de neurones qui les constituent (Ramirez et Baertsch 2018).

Le contrôle neural du système ventilatoire s'effectue en 3 phases : inspiration, post-inspiration, et expiration. La post-inspiration correspond à la première étape de l'expiration : afin de prolonger les échanges gazeux au sein des poumons, le diaphragme se contracte légèrement pour réduire la vitesse

de compression passive de la cage thoracique sous l'effet de son élasticité, et les muscles adducteurs des voies aériennes supérieures se contractent pour rétrécir le diamètre des conduits aériens, générant un ralentissement de l'expiration passive (Feldman *et al.* 2013; Richter et Smith 2014; Ramirez et Baertsch 2018).

Contrôle myélocéphalique

Le groupe de structures le plus décrit, et celui qui semble responsable de la genèse du rythme respiratoire et de son exécution, correspond à la colonne respiratoire ventrale (VRC), située ventralement dans le bulbe rachidien. Il comporte, de manière crânio-caudale : le noyau rétrotrapézoïdal/groupe respiratoire parafacial (RTN/pFRG), le complexe postinspiratoire (PiCo), le complexe Bötzing (BötC), le complexe préBötzing (préBötC), et le groupe respiratoire ventral avec ses deux portions rostrale et caudale (rVRG et cVRG) (Feldman *et al.* 2013; Ramirez et Baertsch 2018).

- Le complexe appelé RTN/pFRG a été décrit initialement par deux équipes différentes pour deux fonctions distinctes, mais semble ne constituer qu'une localisation unique. Le RTN contient des chémorécepteurs centraux sensibles aux H⁺ (Dempsey et Smith 2014). Le pFRG est nécessaire à la survenue de l'expiration (Ramirez et Baertsch 2018), et serait principalement un oscillateur contrôlant l'expiration active, sollicité par les activités demandant un recrutement des muscles expiratoires (activité physique, émotions...) (Feldman *et al.* 2013). Le RTN/pFRG projette sur le BötC et le préBötC, participant au contrôle de l'expiration et à la réponse chémosensible (CO₂/pH et O₂) (Molkov *et al.* 2017).

- Le PiCo est nécessaire et suffisant pour la survenue de la phase de post-inspiration, et donc probablement le générateur direct de cette phase du cycle ventilatoire. Il envoie des projections vers le préBötC, et reçoit des afférences de cette même structure (Anderson *et al.* 2016; Ramirez et Baertsch 2018).

- Le BötC contient des neurones inhibants l'inspiration, actifs durant la post-inspiration et l'expiration (Molkov *et al.* 2017). Il serait ainsi directement impliqué dans l'expiration passive, indirectement dans l'expiration active sous le contrôle du pFRG (Feldman *et al.* 2013). Le BötC projette vers le préBötC, le VRG et certains noyaux de nerfs crâniens (VII, XI, X, XI) (Alheid et McCrimmon 2008), ainsi que vers le groupe respiratoire dorsal (*cf. infra*) (Bartlett et Leiter 2012).

- Le préBötC est nécessaire et suffisant à l'inspiration. Cette structure est considérée comme le générateur du rythme ventilatoire de par son activité de pacemaker (Feldman *et al.* 2013; Ramirez et Baertsch 2018). Le préBötC contrôle directement les neurones pré moteurs du rVRG (Molkov *et al.* 2017).

- Le rVRG contient des neurones prémoteurs bulbosпинаux, à destination des motoneurones spinaux des muscles inspiratoires, dont le diaphragme (Lane 2011; Molkov *et al.* 2017). Les projections sont soit directes sur les motoneurones, soit indirectes via des interneurones spinaux.

- le cVRG contient des neurones prémoteurs bulbosпинаux, principalement expiratoires (Lane 2011).

Également au sein du bulbe rachidien, plus postérieur, le noyau du tractus solitaire (nTS) a plusieurs rôles dans le contrôle du cycle ventilatoire :

- Il reçoit les afférences mécanosensorielles et chémosensorielles périphériques, servant de relai vers le RTN et le pont (Molkov *et al.* 2017).

- Son sous-noyau ventrolatéral contient le groupe respiratoire dorsal (DRG), principalement constitué de neurones prémoteurs inspiratoires, dirigés vers les motoneurones inspiratoires spinaux (Alheid et McCrimmon 2008; Lane 2011).

Contrôle métencéphalique

Il existe plusieurs sites pontiques qui participent au contrôle de la ventilation :

Le groupe respiratoire pontique comporte le noyau de Kölliker-Fuse (KF) et le noyau (ou complexe) parabrachial (PBC) (Alheid et McCrimmon 2008) ; il est possiblement impliqué dans la genèse du rythme respiratoire, participant au contrôle de la post-inspiration (Alheid *et al.* 2004; Molkov *et al.* 2017).

- Le KF projette sur le BötC, le rVRG et directement vers les motoneurones spinaux, ainsi que vers des noyaux de nerfs crâniens participant au contrôle musculaire de la ventilation (IX, X, XII) (Alheid et McCrimmon 2008).

- Le PBC pourrait être impliqué dans la réponse aux stimuli mécaniques (fibres sensibles à l'étirement) et chimiques (CO₂) via le NTS, et dans celle aux stimuli nociceptifs car il reçoit également des afférences nociceptives viscérales et somatiques (Alheid *et al.* 2004).

La portion ventrolatérale du pont contient des neurones participant à l'expiration (notamment lors de la réponse à l'hypoxie), qui se situent dans le prolongement des neurones du RTN (Alheid et McCrimmon 2008).

Le noyau sérotoninergique du raphé est une zone possédant des récepteurs sensibles au CO₂, et projette vers le RTN (Molkov *et al.* 2017).

Contrôle mésencéphalique

La substance grise périaqueducale (PAG) a été impliquée dans plusieurs fonctions vis-à-vis de la ventilation : elle participe au relai d'informations sensibles vers les structures cérébrales sus-jacentes

(Davenport et Vovk 2009), et participe au contrôle (voire dans certains cas à la genèse) des vocalisations (Bartlett et Leiter 2012).

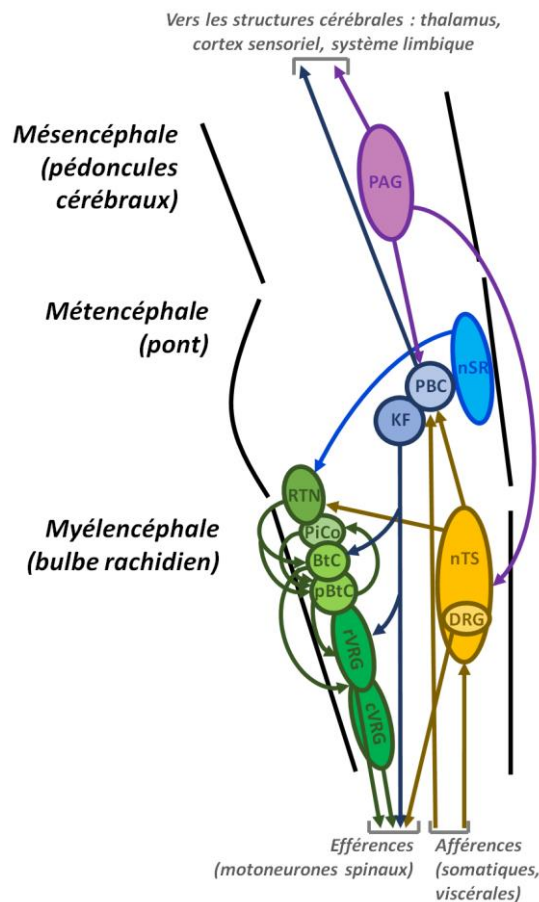


Figure 5 : Schéma simplifié des noyaux du tronc cérébral participant au contrôle du système ventilatoire et de leurs projections. PAG : substance grise périaqueducale, nSR : noyau sérotoninergique du raphé, PBC : noyau parabrachial, KF : noyau de Kölliker-Fuse, nTS : noyau du tractus solitaire, DRG : groupe respiratoire dorsal, RTN : noyau rétrotrapézoïdal/groupe parafacial, PiCo : complexe postinspiratoire, BtC : complexe Bötzing, pBtC : complexe pré-Bötzing, rVRG : groupe respiratoire ventral rostral, cVRG : groupe respiratoire ventral caudal.

Contrôle diencéphalique et télencéphalique

Par la voie lemniscale et le NTS, les afférences sensorielles concernant différents aspects de la ventilation (mécanorécepteurs musculaires, mécanorécepteurs pulmonaires...) sont relayées par le thalamus vers le cortex sensorimoteur pour la composante discriminative des sensations respiratoires, et vers le cortex limbique pour la composante émotionnelle associée (Davenport et Vovk 2009).

L'hypothalamus (plus précisément : le noyau paraventriculaire PVN, l'aire périfornicale PFA, l'aire dorsomédiane DMH, l'hypothalamus postérieur et latéral) a des projections vers le RTN, le préBötC, le PCB, le KF, le NTS, la PAG, le raphe dorsal, le noyau ambigu (NA) et le LC, et en reçoit du préBötC, du PBC, du NTS, de la PAG ; il a un effet stimulant sur l'activité respiratoire, et participe à la réponse à l'hypoxie et aux stimuli stressants (Fukuchi et Tsuda 2017).

Le système limbique participe à la régulation émotionnelle de la ventilation ; l'amygdale a un effet stimulant sur l'inspiration, possiblement par une voie distincte de la voie corticospinale (Hudson *et al.* 2011).

Le contrôle volitionnel de la ventilation recrute des zones corticales qui ne sont pas actives lors de la respiration eupnéique calme : le cortex moteur et l'aire motrice supplémentaire (AMS). Il existe une voie descendante corticobulbaire, qui a un effet inhibiteur sur les neurones bulbaire inspiratoires, et une voie corticospinale activatrice, dont l'activité ne nécessite pas directement celle des neurones respiratoires bulbaire. (Hudson *et al.* 2011; Butler *et al.* 2014)

1.2.5 Focus : réponse à une contrainte inspiratoire

1.2.5.1 Modèles de contraintes inspiratoires

Divers modèles de contrainte inspiratoire ont été utilisés au fil du temps, avec de nombreuses différences dans les paramètres d'application des résistances, rendant difficile la comparaison de certaines études et la synthèse de leurs résultats. L'une des techniques de contrainte les plus employées, chez l'humain et les modèles animaux, consiste en l'application d'une résistance mécanique externe sur l'air entrant dans les voies aériennes supérieures, ce qui oblige les muscles inspiratoires à fournir un travail supplémentaire à chaque inspiration.

L'*Inspiratory Resistive Loading* (IRL) (Roussos et Macklem 1977) est la technique de contrainte mécanique la plus employée, consistant en l'ajout d'une résistance à l'écoulement de l'air entrant dans les voies aériennes supérieures, généralement par un rétrécissement artificiel du diamètre à l'entrée des VAS (ajout à la cavité buccale d'un tube de diamètre et de longueur prédéfinis) ou par obstacle partiel (treillis métallique fin ou papier-filtre).

Certaines équipes ont également utilisé l'*Inspiratory Elastic Loading* (IEL) (voir par exemple (Altose *et al.* 1979)), où le sujet respire dans une poche de volume fixe contenant l'air nécessaire à une inspiration. Au fur et à mesure de l'inspiration, la pression dans la poche diminue et le sujet est forcé d'augmenter sa pression inspiratoire pour continuer à inspirer l'air de la poche vers les poumons.

L'*Inspiratory Threshold Loading* (ITL*) (Nickerson et Keens 1982) est un modèle où l'arrivée d'air aux VAS passe par une valve qui est fermée au repos, et ne peut s'ouvrir que lorsque la pression à l'intérieur des VAS augmente jusqu'à un seuil prédéterminé. Une fois ce seuil de pression atteint, la valve s'ouvre et l'écoulement de l'air se fait sans résistance, tant que le différentiel de pression entre l'air ambiant et les VAS est maintenu. Le seuil peut être généré de différentes manières : par un poids fermant la valve par simple gravité et dont la masse détermine la pression nécessaire à son ouverture (Nickerson et Keens 1982), par une valve solénoïde dont l'ouverture est commandée électriquement dès que la pression souhaitée est captée (Bardsley *et al.* 1993), ou par une valve maintenue par un ressort dont

* Dans la littérature, le sigle ITL se rapporte à l'*Incremental Threshold Loading*, où la contrainte est appliquée de manière progressive incrémentale jusqu'au seuil souhaité. Dans le présent travail nous réserverons l'abréviation ITL à l'*Inspiratory Threshold Loading*, précisant le caractère incrémental si nécessaire.

il faut vaincre la résistance en générant une pression donnée, déterminée par de degré de compression du ressort (Johnson *et al.* 1996).

1.2.5.2 Contrainte inspiratoire chez l'être humain

1.2.5.2.1 Adaptation des paramètres ventilatoires à la contrainte inspiratoire (Tableau 1)

Effet immédiat (sur les premiers cycles contraints, de 1 à 5)

L'ajout d'une contrainte inspiratoire provoque une modification immédiate des paramètres ventilatoires. Chez l'être humain vigile (Read *et al.* 1974; Altose *et al.* 1979; Iber *et al.* 1982; Daubenspeck et Bennett 1983), lors du premier cycle respiratoire contraint par IRL, on observe une augmentation du Ti et du Te (donc du Tt) et une diminution de la VM, du Vt, et du rapport Vt/Ti. Lors des cycles suivants, les volumes ventilatoires ré-augmentent, mais restent en dessous de leurs valeurs de base ; la FR diminue, et la Po_{0.1} (reflet du travail des muscles inspiratoires) augmente. La charge mécanique générée par l'IEL induit cependant une réponse différente : Daubenspeck et Bennett (1983) rapportent une augmentation de la FR et une diminution du Te (ainsi que du Vt et de la VM) sur les

	ÊTRE HUMAIN						RAT DE LABORATOIRE					
	Vigile			Sommeil			Anesthésie	Vigile	Décérébration		Anesthésie	
	Initiale	Prolongée	Échec	SL Initiale	SL Prolongé	SP			Prolongée	Échec	Prolongée	Échec
Po _{0.1} (humain) Pi (rat)	↑			↔↑			↔	↑	↑	↓	↑	↓
FR	↑	↔↓	↑	↔↑	↑		↓	↔↓	↓	↓	↔↑↓	↓
Ti	↑↓	↑↓	↓	↔↑	↔	↔↑	↑	↔	↔↑↓	↑	↔	↓
Te	↔↑	↔↑	↓	↔	↔↓	↔↓						
Tt	↑↓	↑		↔	↔↓	↔↓						
Ti/Tt	↑	↔↑↓		↑			↔	↔	↔↑↓	↑	↔	↓
Vt		↔↑	↓	↓	↔	↓	↔↓	↑	↓	↓		
VM	↓	↔↑↓	↓	↓	↑	↓		↔				
SaO ₂ /SpO ₂ / PaO ₂	↓	↔	↓	↓					↓	↓	↔↓	↓
PetCO ₂		↔↑	↑	↔↑				↔	↑	↑	↓	↓

Tableau 1 : Résumé des modifications des paramètres respiratoires sous contrainte inspiratoire, chez l'être humain et chez le rat, selon différentes conditions de vigilance : veille, sommeil, anesthésie, décérébration intercolliculaire. Parmi les différentes conditions présentées, « Initiale » indique le début de l'application de la contrainte (premiers cycles), « Prolongée » indique un maintien de la contrainte, « Échec » indique le moment de l'échec de maintien de la cible par le sujet (ou l'arrêt ventilatoire pour les rats). SL : sommeil lent, SP : sommeil paradoxal. Pour chaque paramètre, est indiquée la stabilité (↔), l'augmentation (↑) et/ou la diminution (↓) par rapport à la respiration eupnéique dans le même état de vigilance. (Orthner et Yamamoto 1974; Iber *et al.* 1982; Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990; Eastwood *et al.* 1994, 1998; Mizusawa *et al.* 1995; Ciuffo *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997; Bisschop *et al.* 1997; Rollier *et al.* 1998; Morrell *et al.* 2000; Guleria *et al.* 2002; Smith-Blair *et al.* 2003; Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006; Locher *et al.* 2006; Raux *et al.* 2007; Tremoureux *et al.* 2010; Raux *et al.* 2013; Medeiros da Fonseca *et al.* 2019)

premiers cycles contraints, sans augmentation du Ti (également constaté par Read *et al.* (1974)). Ces différences entre IRL et IEL ne proviennent pas de différences d'intensités de la contrainte, elles sont constatées à la fois pour des contraintes faibles (Daubenspeck et Bennett 1983) et plus élevées (Read *et al.* 1974). Les auteurs concluent ainsi que l'adaptation à la contrainte inspiratoire apparaît dès le second cycle contraint, indiquant une réponse indépendante des processus de régulation chimique (O_2/CO_2) de la ventilation, probablement neurale, réagissant aux informations perçues lors du cycle précédent (Altose *et al.* 1979). Cependant, la direction des changements des paramètres ventilatoires constatés sous IRL par Altose *et al.* (1979) étant la même au premier cycle et lors des suivants, il est possible de penser que l'adaptation s'effectue dès le premier cycle, possiblement de manière disproportionnée avant l'obtention d'une adaptation plus précise à l'effort demandé.

Effet prolongé

La diversité des protocoles utilisés dans les nombreuses études avec contrainte inspiratoire rend difficile une synthèse précise : IRL ou ITL, contrainte constante dès le début de l'effort ou incrémentale, intensité de contrainte fixe ou adaptée à la Pdi_{max} , critère d'arrêt de l'épreuve...

Sur de courtes durées de contrainte IRL avec des intensités légères à modérées, il a été observé en réponse à la contrainte (par rapport à une situation de repos) une FR stable (Iber *et al.* 1982; Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990) ou diminuée (Iber *et al.* 1982; Locher *et al.* 2006; Medeiros da Fonseca *et al.* 2019), un Ti augmenté (Iber *et al.* 1982; Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990; Morrell *et al.* 2000; Raux *et al.* 2007; Medeiros da Fonseca *et al.* 2019), un Tt augmenté (Iber *et al.* 1982; Badr *et al.* 1990; Morrell *et al.* 2000; Raux *et al.* 2007; Medeiros da Fonseca *et al.* 2019), un rapport Ti/Tt stable (Locher *et al.* 2006) ou augmenté (Wiegand *et al.* 1988; Raux *et al.* 2007), un rapport Vt/Ti stable (Locher *et al.* 2006; Raux *et al.* 2007) ou diminué (Wiegand *et al.* 1988), un Vt stable (Iber *et al.* 1982; Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990; Locher *et al.* 2006; Raux *et al.* 2007) ou augmenté (Iber *et al.* 1982; Morrell *et al.* 2000; Medeiros da Fonseca *et al.* 2019), une VM stable (Iber *et al.* 1982; Badr *et al.* 1990) ou augmentée (Medeiros da Fonseca *et al.* 2019), associés à une SaO_2 stable (Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990) et une $PetCO_2$ stable ou non significativement augmentée (Wiegand *et al.* 1988; Locher *et al.* 2006; Raux *et al.* 2007). L'ITL avec des intensités faibles à modérées produit un profil similaire, notamment dans Raux *et al.* (2007) qui retrouvait un profil identique sous IRL et sous ITL : FR diminuée (Raux *et al.* 2013), Ti augmenté (Raux *et al.* 2007, 2013), Te stable (Raux *et al.* 2013), Tt augmenté (Raux *et al.* 2007, 2013), rapport Ti/Tt augmenté (Raux *et al.* 2007, 2013), rapport Vt/Ti stable (Raux *et al.* 2007) ou diminué (Raux *et al.* 2013), Vt stable (Raux *et al.* 2007, 2013), VM stable (Raux *et al.* 2013), et $PetCO_2$ stable (Raux *et al.* 2007, 2013).

Pour des durées plus prolongées sous ITL (60 min (Tremoureux *et al.* 2010) ou jusqu'à échec de maintien d'une Pi cible (Eastwood *et al.* 1994, 1998; Guleria *et al.* 2002)), il a également été rapporté

une FR stable (Eastwood *et al.* 1994, 1998) ou diminuée (Tremoureux *et al.* 2010), un Ti augmenté (Eastwood *et al.* 1998; Guleria *et al.* 2002; Tremoureux *et al.* 2010) ou diminué (Eastwood *et al.* 1994), un Te stable (Tremoureux *et al.* 2010) ou augmenté (Eastwood *et al.* 1994), un rapport Ti/Tt stable (Eastwood *et al.* 1998; Tremoureux *et al.* 2010), augmenté (Guleria *et al.* 2002) ou diminué (Eastwood *et al.* 1994), un rapport Vt/Ti stable (Tremoureux *et al.* 2010) ou augmenté (Eastwood *et al.* 1994, 1998), un Vt augmenté (Eastwood *et al.* 1994, 1998; Tremoureux *et al.* 2010), une VM stable (Tremoureux *et al.* 2010), augmentée (Eastwood *et al.* 1998) ou diminuée (Guleria *et al.* 2002), et une PetCO₂ stable (Tremoureux *et al.* 2010) ou augmentée de manière parallèle à l'intensité de la contrainte (Guleria *et al.* 2002). En fin d'épreuve où le sujet déclarait ne plus pouvoir maintenir sa ventilation sous contrainte inspiratoire, il a été observé (par rapport aux valeurs au cours de la tâche sous contrainte) une augmentation de la FR (Eastwood *et al.* 1994, 1998), une diminution du Ti (Eastwood *et al.* 1998) et du Te (Eastwood *et al.* 1994, 1998), une diminution du rapport Vt/Ti (Eastwood *et al.* 1998), une diminution du Vt (Eastwood *et al.* 1994, 1998) et de la VM (Eastwood *et al.* 1998), une diminution de la SaO₂ (Eastwood *et al.* 1994, 1998), et une augmentation de la PetCO₂ (Eastwood *et al.* 1994, 1998).

On constate que certaines études (Wiegand *et al.* 1988; Eastwood *et al.* 1998; Tremoureux *et al.* 2010) n'incluaient que des hommes, alors que d'autres (Eastwood *et al.* 1994; Guleria *et al.* 2002; Locher *et al.* 2006; Raux *et al.* 2007, 2013) avaient des sujets mixtes. Une étude utilisant une ITL appliquée sur des durées de 5 min (Niérat *et al.* 2017) a constaté de légères différences de réponse ventilatoire selon le sexe : la FR était retrouvée diminuée uniquement chez les hommes et pas chez les femmes, pour des contraintes à 10 et 20% de la $P_{i_{max}}$ (mais pas à 30% de la $P_{i_{max}}$). Le Vt était augmenté pour les deux sexes dès 20% de la $P_{i_{max}}$ (plus chez l'homme que chez la femme pour 30% de la $P_{i_{max}}$). La PetCO₂ était diminuée pour les 3 intensités de contrainte.

En résumé, les résultats obtenus chez l'être humain vigile indiquent que la réponse à une contrainte inspiratoire provoque, pour les niveaux de contrainte faibles à modérés, une augmentation du Ti et du Ti/Tt, conduisant à une stabilité ou à une augmentation du Vt, avec une FR plutôt maintenue ou diminuée, une SaO₂ préservée et une PetCO₂ stable ou légèrement augmentée. Pour des intensités de contrainte modérées à sévères, il semble plutôt exister une augmentation ou une diminution du Ti, un Vt pouvant être augmenté ou diminué, et une FR augmentée, avec une PetCO₂ plutôt élevée, mais le profil de réponse est probablement dépendant de la manière dont la contrainte est appliquée (progressivement ou d'emblée) et du niveau de fatigue du sujet. Il ne semble pas exister de différence majeure dans le profil de réponse ventilatoire à la contrainte inspiratoire entre les hommes et les femmes, bien qu'il ait été démontré par ailleurs que si le niveau de fatigue diaphragmatique lors de l'échec de maintien d'une tâche d'endurance inspiratoire est le même entre hommes et femmes, ces

dernières maintiennent la tâche sur une durée plus prolongée (Guenette *et al.* 2010; Welch *et al.* 2018; Mitchell *et al.* 2018; Geary *et al.* 2019).

Il faut également prendre en compte que les études dont il est question ont été effectuées avec un faible nombre de sujets (6 pour Iber *et al.* (1982) et Locher *et al.* (2006), 18 pour Eastwood *et al.* (1998), le plus souvent en dessous ou aux alentours de 10), et qu'il existe une variabilité inter-individuelle dans l'intensité de la réponse, indiquée par des écarts-types plus larges sous contrainte qu'au repos dans les études citées. Certaines disparités entre études (stabilité ou diminution de la FR, stabilité ou augmentation du Vt) pourraient n'être que le reflet de ces éléments, empêchant parfois d'atteindre la significativité statistique.

Effets chez l'être humain non vigile

Les études précédemment citées ont été réalisées avec des sujets vigiles, disposant de toutes les facultés cognitives accompagnant l'état de conscience chez l'être humain. Une interrogation de certains chercheurs a porté sur la possible différence de réponse à une contrainte inspiratoire chez des sujets non vigiles.

Comme nous l'avons vu, l'état non vigile spontané chez l'être humain correspond au sommeil. Au cours du sommeil lent (stades N2 et N3), l'application d'une IRL est associée à une FR stable (Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990) ou légèrement augmentée (Iber *et al.* 1982), un Ti inchangé (Iber *et al.* 1982) ou augmenté (mais moins qu'en veille) (Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990; Morrell *et al.* 2000), un Te et un Tt stables (Badr *et al.* 1990; Morrell *et al.* 2000) pouvant diminuer si la contrainte est maintenue (Morrell *et al.* 2000), un Vt et une VM diminués (Iber *et al.* 1982; Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990; Morrell *et al.* 2000). Seuls le Te est inchangé (Badr *et al.* 1990; Morrell *et al.* 2000) et le Ti/Tt augmenté (Iber *et al.* 1982) de manière similaire entre veille et SL. De même, la $P_{O_{0.1}}$, augmentée en réponse à la contrainte lors de la veille, n'est pas modifiée lors du SL (Iber *et al.* 1982), ou bien augmente mais de manière moins importante qu'en veille (Wiegand *et al.* 1988). La SaO_2 diminue légèrement mais rapidement en SL, et la $PetCO_2$ est inchangée en veille et en SL (Badr *et al.* 1990) ou augmentée légèrement dès l'application de la contrainte en SL (Wiegand *et al.* 1988). Le réveil des sujets sous contrainte inspiratoire provoque le retour à un profil de ventilation observé en veille (Iber *et al.* 1982), mais le maintien de la contrainte sans éveil entraîne un retour du Ti et du Vt à leurs valeurs initiales en SL, associés à une légère augmentation de la FR et de la VM (Badr *et al.* 1990). Sous IRL au cours du SP, la FR est variable (Wiegand *et al.* 1988), le Ti est augmenté (Wiegand *et al.* 1988) ou inchangé (Morrell *et al.* 2000), le Te et le Tt ne sont pas modifiés initialement mais diminuent ensuite (Morrell *et al.* 2000), le Vt et la VM sont diminués (Wiegand *et al.* 1988; Morrell *et al.* 2000), et la $P_{O_{0.1}}$ est variable selon les sujets (Wiegand *et al.* 1988).

L'absence de vigilance peut également être provoquée artificiellement. Sous anesthésie, l'application d'une IRL provoque une augmentation du T_i (moins importante que durant la veille) (Whitelaw *et al.* 1976), avec un T_t stable (Read *et al.* 1974; Whitelaw *et al.* 1976), une légère diminution de la FR (Whitelaw *et al.* 1976) et un V_t stable (Read *et al.* 1974) ou diminué (Read *et al.* 1974; Whitelaw *et al.* 1976). La $P_{o_{0.1}}$ n'est pas modifiée par l'ajout de la contrainte (Whitelaw *et al.* 1976).

Même si ces études conduites chez l'être humain non vigile n'ont porté que sur de faibles durées de maintien de contrainte, en particulier à cause du problème de l'éveil provoqué par l'ajout de la contrainte, et qu'il existe une variabilité de la réponse ventilatoire selon les études, il est possible de conclure à une différence de la réponse à la contrainte inspiratoire entre des sujets humains vigiles et des sujets non vigiles, affectés par le sommeil ou une anesthésie. Notamment, si comme en veille le T_i et le T_i/T_t augmentent en réponse à une contrainte inspiratoire, cette augmentation semble moins importante. La FR est plutôt stable ou augmentée en condition non-vigile. Le V_t et la VM, à quelques exceptions près, sont retrouvés diminués dès l'application de la contrainte. Ces éléments indiquent pour les différents auteurs une altération de la réponse efficace à la contrainte inspiratoire dans les situations où le sujet n'est pas vigile, d'autant que la $P_{o_{0.1}}$ n'augmente pas ou moins qu'en veille en réponse aux besoins d'augmentation du travail musculaire induits par la contrainte. En conséquence, les rares études à avoir mesuré les gaz du sang ont retrouvé un impact de la contrainte sur la SaO_2 et la P_{etCO_2} . La réponse ventilatoire sous anesthésie semble similaire à celle sous sommeil spontané. Ces résultats sont importants à prendre en compte pour pouvoir interpréter ceux obtenus dans les modèles animaux, notamment chez le rat de laboratoire, puisque les études de contrainte inspiratoire ont majoritairement porté sur des animaux anesthésiés (*cf.* 1.2.5.3 *Chez le rat de laboratoire*).

1.2.5.2.2 Mécanismes de l'adaptation à une contrainte inspiratoire

L'évaluation du diaphragme sous stimulation unique surimposée consiste à délivrer une stimulation supramaximale au diaphragme au cours d'une contraction de ce dernier ; par rapport à la P_{di} générée par la contraction avant l'envoi de la stimulation (le *twitch*), l'augmentation de la P_{di} générée par le *twitch* surimposé ($P_{di_{tw,s}}$ pour *superimposed twitch Pdi*) permet d'évaluer le pourcentage de recrutement du diaphragme lors de sa contraction avant stimulation. Lors de contractions volontaires du diaphragme, la $P_{di_{tw,s}}$ diminue avec l'augmentation de l'intensité de l'effort, jusqu'à être nulle pour un effort maximal, indiquant que le sujet est capable d'un recrutement phrénique complet (Bellemare et Bigland-Ritchie 1984). Il semblerait que face à une contrainte inspiratoire, le profil de recrutement des motoneurons phréniques évalué par cette technique soit assez spécifique et adaptatif (Raux *et al.* 2016) : face à une IRL imposée sur plusieurs cycles ventilatoires, la diminution de la $P_{di_{tw,s}}$ pour des intensités croissantes de contrainte inspiratoire est moindre que lorsque la contrainte est présentée

de manière impromptue sur un seul cycle, ou bien lors d'inspirations volontaires forcées. De plus, en évaluant le ratio P_{di}/P_{ga} , Raux *et al.* (2016) ont également montré que la participation du diaphragme à l'inspiration était de seulement 19 ± 9 % sous IRL constante, contre 22 ± 16 % lorsqu'un seul cycle est contraint et 31 ± 17 % lors des inspirations volontaires forcées, ce qui indique une forte participation des muscles accessoires, également recrutés par la contrainte inspiratoire (Roussos et Macklem 1977; Roussos *et al.* 1979; Moxham *et al.* 1980; Basoudan *et al.* 2020; Derbakova *et al.* 2020). Il existe donc une adaptation du contrôle neuronal central du système moteur ventilatoire pour répondre à la contrainte inspiratoire.

Dans cette optique, Read *et al.* (1974) formulent l'hypothèse que les adaptations ventilatoires à la contrainte incluent un contrôle volontaire. Ils constatent en effet une augmentation du T_i sous IRL mais une diminution sous IEL, avec une certaine variabilité interindividuelle, et l'augmentation de T_i est moindre sous anesthésie et présente moins de variabilité interindividuelle que chez un sujet vigile. Ces observations sont soutenues par le calcul de la P_{mus} , pression théorique développée par les muscles calculée à partir du volume d'air déplacé, de l'élastance et de la résistance du système ventilatoire (incluant l'effet de la contrainte inspiratoire ajoutée) : la P_{mus} chez le sujet vigile présente une variabilité inter et intra-individuelle, qui n'est pas retrouvée sous anesthésie. Pour Whitelaw *et al.* (1976), l'augmentation de T_i observée sous anesthésie reflète le réflexe excitateur d'Hering-Breuer, dont la durée est prolongée par la limitation d'augmentation du volume pulmonaire engendrée par la contrainte inspiratoire. La $P_{0.1}$ n'étant pas modifiée par l'ajout d'une contrainte, contrairement à ce qui est observé en veille (Altose *et al.* 1979), seuls des mécanismes réflexes concourraient à l'adaptation chez un sujet non vigile. Cependant, lors du sommeil spontané, les données sont équivoques : sous contrainte inspiratoire, le T_i a été retrouvé allongé en SL (Badr *et al.* 1990; Morrell *et al.* 2000) et en SP (Badr *et al.* 1990) ou non modifié en SL (Iber *et al.* 1982; Wilson *et al.* 1984; Wiegand *et al.* 1988) et en SP (Morrell *et al.* 2000). Malgré cela, on observe assez systématiquement lors des premiers cycles contraints en SL et en SP une diminution du V_t et de la VM, qui semble due à l'absence d'adaptation à la contrainte, puisque la $P_{0.1}$ et l'EMG diaphragmatique (EMG_{di}) n'augmentent pas (Iber *et al.* 1982; Wilson *et al.* 1984; Wiegand *et al.* 1988; Badr *et al.* 1990). Pour les cycles suivants, il a été observé une ré-augmentation de V_t et de VM, associées à une augmentation de la $P_{0.1}$ (Wiegand *et al.* 1988) et de l'EMG_{di} (Badr *et al.* 1990), mais pas de l'EMG des scalènes (Badr *et al.* 1990). L'ascension concomitante de la P_{etCO_2} a mené à l'hypothèse que dans ces conditions de sommeil, l'augmentation du travail inspiratoire était secondaire à la stimulation chimique induite par la diminution de la ventilation (Wiegand *et al.* 1988), cependant une autre étude n'a pas rapporté de modification de la P_{etCO_2} ni de la P_{etO_2} dans des conditions similaires (Badr *et al.* 1990). Durant le sommeil, l'adaptation ventilatoire à la contrainte est donc réduite, et retardée par rapport à un sujet

vigile, chez qui l'adaptation à la contrainte survient dès le second cycle contraint, indépendamment de la PaO₂ et de la PaCO₂ qui ne sont pas altérées (Altose *et al.* 1979).

Daubenspeck et Bennett (1983) ont questionné la nécessité d'une participation volontaire du sujet dans l'adaptation à la contrainte inspiratoire. En effet, la réponse ventilatoire n'était pas retrouvée différente dans leur étude, que la contrainte soit perceptible par le sujet ou subliminale. Cependant, les auteurs concluaient ne pas pouvoir exclure une participation volontaire même pour les contraintes supposées être subliminales : ces contraintes étaient parfois détectées par les sujets, et il existait une grande variabilité dans les profils de réponse ventilatoire, pouvant indiquer une participation volontaire fluctuante.

Un point d'intérêt de la littérature est le mécanisme de la fatigue qui limite l'endurance du système ventilatoire face à une contrainte inspiratoire. Certains auteurs (Roussos et Macklem 1977; Roussos *et al.* 1979) ont constaté que les sujets déclaraient être en échec d'une tâche d'IRL 2 à 5 cycles après que leur Pdi n'atteigne plus le seuil cible de la contrainte, indiquant que la faiblesse contractile du diaphragme était un élément déterminant dans l'échec de la tâche d'endurance inspiratoire. Divers auteurs ont fait l'hypothèse que cette fatigue contractile était due à une fatigue musculaire du diaphragme et des muscles inspiratoires accessoires (Roussos et Macklem 1977; Gross *et al.* 1979; Roussos *et al.* 1979; Moxham *et al.* 1980, 1981, 1982; Aubier *et al.* 1981). Cette hypothèse repose sur la diminution de la force de contraction du diaphragme et de certains muscles inspiratoires accessoires en réponse à des stimulations supramaximales de hautes et basses fréquences, suite à l'application d'une contrainte inspiratoire (Aubier *et al.* 1981; Moxham *et al.* 1981, 1982), ainsi que sur le décalage du spectre de l'EMG diaphragmatique et de muscles accessoires vers les basses fréquences (Roussos et Macklem 1977; Gross *et al.* 1979; Roussos *et al.* 1979; Jardim *et al.* 1981; Moxham *et al.* 1982). Cependant, la valeur de ce deuxième indice a été remise en question, puisque le décalage de l'EMG vers des basses fréquences survient précocement durant l'effort et non pas à la fin de l'épreuve, et pourrait représenter la charge de travail du muscle et non pas sa fatigue (Gross *et al.* 1979; Gallagher *et al.* 1985). De plus, se basant sur une autre méthode d'analyse (moyenne quadratique de l'EMG) qui n'est pas modifiée lors de l'échec de maintien d'une tâche d'endurance inspiratoire, d'autres auteurs ne considèrent pas les muscles accessoires comme fatigués par une contrainte inspiratoire au moment où survient l'échec de tâche (Basoudan *et al.* 2020; Derbakova *et al.* 2020). S'il peut donc exister une fatigue musculaire diaphragmatique voire des muscles inspiratoires accessoires, elle n'est possiblement pas le seul mécanisme de la fatigue contractile.

Il a été proposé l'existence d'une fatigue de transmission (entre le centre de commande central et le muscle, au niveau du nerf ou de la jonction neuromusculaire) pour expliquer l'échec de maintien de la tâche de contrainte inspiratoire (Aldrich *et al.* 1986; Aldrich 1987). Chez l'être humain, l'intégrité de

l'amplitude des CDAP (*Compound Diaphragmatic Action Potentials*) (Aubier *et al.* 1981, 1985) et des ondes M (Bellemare et Bigland-Ritchie 1987) sous contrainte inspiratoire n'est pas en faveur de l'existence d'un tel mécanisme.

Une autre vision de la fatigue contractile diaphragmatique a été apportée par l'application de la $Pdi_{tw,s}$ au cours d'une tâche de contrainte inspiratoire, qui a pu fournir plusieurs informations : sous contrainte, la $Pdi_{tw,s}$ diminue, indiquant une augmentation du recrutement diaphragmatique pour répondre à l'effort inspiratoire, mais n'est jamais nulle, signifiant que l'effort inspiratoire n'est pas maximal, et correspond donc bien à un travail d'endurance et non pas de force (Bellemare et Bigland-Ritchie 1987). Cependant, une fois le point de fatigue atteint (correspondant au moment où la Pdi délivrée par le sujet n'arrive plus à atteindre la Pdi cible imposée par la tâche), la $Pdi_{tw,s}$ ré-augmente. Il y a donc une baisse du recrutement diaphragmatique alors que le muscle reste capable de délivrer des Pdi supérieures à celles observées spontanément (mais restant cependant inférieures à la Pdi_{max}), indiquant un certain degré de fatigue musculaire, évalué comme participant à 50% du déclin de la Pdi (Bellemare et Bigland-Ritchie 1987). Ces données ont amené à l'hypothèse que la fatigue inspiratoire lors d'une épreuve d'endurance n'était pas uniquement due à une fatigue musculaire, mais également à une fatigue de la commande centrale. Les premiers éléments de fatigue musculaire survenant assez précocement dans l'effort, l'augmentation du recrutement par la commande centrale pourrait être un mécanisme de compensation, jusqu'à ce qu'elle atteigne elle-même un état de fatigue empêchant le maintien de l'effort (Bellemare et Bigland-Ritchie 1987).

L'origine de cette « fatigue centrale » reste assez équivoque. Il est notamment souvent évoqué le problème de la motivation des sujets, qui pourrait expliquer une diminution volontaire de la commande centrale (Bellemare et Bigland-Ritchie 1987). Les publications rapportent souvent s'être affranchies du potentiel impact de la motivation, en incluant des sujets motivés à réaliser l'épreuve et encouragés tout au long de celle-ci, ce qui peut effectivement améliorer les performances d'individus en manque de sommeil (Engle-Friedman 2014). Cependant, en l'absence de mesure d'un tel élément, il est difficile de l'écartier totalement d'une participation à la diminution de la commande centrale.

Il a été rapporté, dans une étude où la limite de l'endurance est déterminée par l'incapacité perçue par le sujet à poursuivre la tâche, des arrêts de tâche sans fatigue musculaire ni centrale (McKenzie *et al.* 1997). En effet, sur une IRL de 20 min, les sujets qui arrêtaient avant la durée prévue ne montraient pas de modification de la Pi_{max} ni des $Pdi_{tw,s}$. Par rapport aux sujets qui atteignaient la durée prévue sans fatigue, ceux qui arrêtaient l'épreuve avant avaient une augmentation de la $PetCO_2$ et une diminution de la SaO_2 au cours de l'épreuve. Au moment de l'arrêt, les sujets scoraient leur dyspnée par une note sous-maximale sur l'échelle de Borg, contre une note médiane pour les sujets ayant atteint les 20 min prévues. De plus, sous hypercapnie induite par *rebreathing*, la durée de contrainte inspiratoire était diminuée et le score de Borg augmenté. Il semblerait donc que la cause de l'arrêt de

l'épreuve par ces sujets soit plutôt liée aux conséquences de l'hypoventilation et/ou à la pénibilité perçue de la tâche (McKenzie *et al.* 1997). Les facteurs motivationnels entourant l'épreuve n'ont pas été rapportés dans l'étude.

Les stimuli chimiques ne semblent cependant pas les moteurs majeurs de l'adaptation à la contrainte inspiratoire (Altose *et al.* 1979), même s'ils peuvent la moduler. L'hypoxie induite par un faible apport d'O₂ au cours d'une épreuve d'endurance sous contrainte inspiratoire est associée à une diminution de la durée d'effort soutenue par les sujets (Jardim *et al.* 1981). Il n'a pas été constaté de modification de la durée d'endurance sous IRL dans des conditions d'hyperoxie (McKenzie *et al.* 1997). Une hypercapnie et une hyperoxie hypercapnique appliquées durant le SL ne modifiaient pas la réponse ventilatoire à une IEL (Wilson *et al.* 1984), alors que l'hypercapnie réduisait la durée soutenue sous IRL (McKenzie *et al.* 1997).

L'étude des mécanismes de réponse à une contrainte inspiratoire a également bénéficié de l'étude fonctionnelle des structures anatomiques potentiellement impliquées. Gozal *et al.* (1995) ont utilisé l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) pour comparer l'activité encéphalique avec et sans IRL, en se limitant au tronc cérébral, au cervelet et au télencéphale basal. Sous IRL (par rapport à la condition de repos), une augmentation de l'activité a été observée dans les parties dorsales (aires parabrachiales et locus coeruleus) et ventrales du pont, et dans le mésencéphale au niveau de l'aire tegmentale ventrale ; ces aires contiennent les structures neuronales de la génération et de la régulation automatique de la ventilation (*cf.* 1.2.4 *Contrôle central du système ventilatoire*). Certaines aires du cervelet ainsi que le putamen étaient également activées, de même que des portions (non précisées) du télencéphale basal. En incluant l'étude des aires corticales, Isaev *et al.* (2002) ont réalisé une scintigraphie cérébrale de perfusion (tomographie par émission de positrons avec marquage du flux sanguin par H₂¹⁵O) durant une IRL. Comparativement à une ventilation non contrainte, une augmentation de la perfusion a été détectée dans le mésencéphale, près du noyau rouge et dans la substance grise périaqueducule, s'étendant vers le thalamus. L'activité dans la PAG est possiblement secondaire à l'activation des centres de régulation cardiovasculaires selon les auteurs ; pour rappel la PAG participe également au transfert d'informations sensibles viscérales vers les structures cérébrales sus-jacentes (Davenport et Vovk 2009), ce qui correspond à l'interprétation que font les auteurs (Isaev *et al.* 2002) de l'activité du thalamus. L'augmentation de perfusion dans le noyau rouge s'inscrit probablement dans la continuité de celles observées dans plusieurs sites du cervelet, qui participe à la coordination des mouvements volontaires : l'une des voies cérébello-corticale passe par le noyau rouge puis fait relai dans le thalamus avant d'aboutir au cortex moteur. Une augmentation de la perfusion a été observée dans les ganglions de la base (putamen, claustrum et globus pallidus), ce qui pourrait représenter un rôle dans le contrôle de l'exécution de la ventilation. Au niveau cortical, une activité a été observée dans le cortex pariétal, le lobule pariétal inférieur droit

et le gyrus supramarginal gauche, qui sont des aires somatosensorielles associatives. Dans le cortex frontal, la perfusion a augmenté dans l'aire prémotrice, qui est impliquée dans la réponse motrice aux stimuli externes ; l'activité de cette aire est un argument en faveur de l'hypothèse du recrutement des aires corticales motrices lors de l'adaptation à une contrainte inspiratoire. Les auteurs (Isaev *et al.* 2002) constatent l'absence d'augmentation de perfusion dans des structures où on aurait pu en attendre une, notamment le pont, le cortex pariétal somatosensoriel et le cortex moteur ; d'après eux, la technique employée n'est peut-être pas assez sensible pour rendre compte d'activités de faible ampleur au sein de ses structures. Une étude plus récente en IRMf montre des données similaires (Raux *et al.* 2013) : lors de l'application d'une ITL sur un seul cycle respiratoire, une augmentation de l'activité sous ITL par rapport à la ventilation non contrainte a été observée dans la formation réticulée et l'aire pédonculopontine, le cervelet et les ganglions de la base (putamen, globus pallidus), les thalami, les cortex insulaires et le gyrus pariétal postcentral droit, les aires motrices supplémentaires, les cortex prémoteurs et les cortex moteurs. Une diminution du signal était observée dans le gyrus cingulaire antérieur, le gyrus frontal supérieur gauche, et les cortex pariétaux et temporaux, des régions participant au réseau du mode par défaut, ensemble de structures cérébrales actives lorsque l'individu est au repos, non focalisé sur la perception du monde extérieur. Cette diminution d'activité du réseau du mode par défaut a pu résulter de l'engagement et de la concentration des sujets sur la tâche inspiratoire, et/ou de la perception de la sensation de dyspnée. Cependant, durant l'application d'une ITL continue sur 3 minutes, le profil d'activation différait : l'augmentation de signal n'était plus retrouvée dans les cortex insulaires (pouvant indiquer une habituation à la sensation dyspnéique), dans les cortex prémoteurs (compatible avec le rôle adaptatif du cortex prémoteur face aux stimuli nouveaux) ni dans les structures sous-corticales précédemment citées. L'activité était maintenue dans les AMS, les cortex moteurs primaires, et les cortex pariétaux. Cette évolution pourrait indiquer une habituation face à la contrainte inspiratoire, avec une automatisation de la réponse cérébrale.

L'hypothèse de la participation corticale motrice dans la réponse ventilatoire à une contrainte inspiratoire est également soutenue par des études électrophysiologiques. Notamment, la recherche de potentiels évoqués par l'inspiration, par moyennage de l'activité électrique cérébrale obtenue par EEG sur un grand nombre d'inspirations, a permis de montrer l'existence de potentiels évoqués inspiratoires moteurs (PEMI) et prémoteurs (PEPMI) lorsque le sujet respire sous IRL et ITL. Ces potentiels évoqués par la contrainte inspiratoire sont similaires à ceux évoqués lors de sniff-tests (inspiration volontaire forcée), alors qu'ils ne s'observent qu'exceptionnellement en ventilation calme au repos (Raux *et al.* 2007; Tremoureux *et al.* 2010). Les PEPMI, obtenus par une technique similaire à celle des potentiels évoqués dits *Bereitschaftspotential* (potentiels pré-moteurs évoqués par le mouvement), peuvent effectivement être qualifiés de *Bereitschaftspotential*, et sont probablement comme ces derniers une conséquence de l'activation de l'AMS, soit les témoins d'une préparation du

mouvement (Raux *et al.* 2007). Les PEMI sont les témoins d'une activité du cortex moteur, ce qui renforce fortement l'hypothèse de la participation corticale à l'adaptation à la contrainte inspiratoire. Les PEPMI (systématiquement suivis de PEMI) persistent sans modification entre le début et la fin d'une épreuve d'ITL de 60 min (sans échec de tâche déclaré), ce qui indique un recrutement continu des structures corticales lors de l'adaptation à une contrainte inspiratoire (Tremoureux *et al.* 2010). Le caractère volontaire de ce recrutement cortical n'est cependant pas avéré : il pourrait s'agir d'une activité automatique, ne nécessitant pas de contrôle volitionnel cycle à cycle de la part du sujet (Tremoureux *et al.* 2010), d'autant que nous avons vu qu'il existe des indices d'automatisation des processus cérébraux impliqués dans l'adaptation à la contrainte inspiratoire (Isaev *et al.* 2002; Raux *et al.* 2013).

Plus spécifiquement, le rôle de l'AMS dans l'adaptation à la contrainte inspiratoire a été confirmé par des épreuves d'inhibition et d'excitation par stimulation magnétique transcrânienne (Niérat *et al.* 2015). Après excitation préalable de l'AMS, il a été observé sous ITL, par rapport à une ITL sans stimulation de l'AMS, une diminution du T_i , du V_t et de la VM, associée à une augmentation de la P_{etCO_2} . L'inhibition préalable de l'AMS n'a généré qu'un allongement du T_e . Ces données sont surprenantes, puisque l'hypothèse de départ était celle d'un rôle facilitateur de l'AMS dans la réponse à la contrainte inspiratoire. Cependant, les effets de la stimulation magnétique transcrânienne ne s'appliquent pas nécessairement qu'à la structure cible, et peuvent concerner d'autres réseaux qui lui sont connectés, ce qui peut rendre difficile l'interprétation de résultats comportementaux. L'apport de cette étude est de montrer que des manipulations de l'activité de l'AMS ont un impact sur la réponse ventilatoire à une contrainte inspiratoire.

1.2.5.3 Chez le rat de laboratoire

Les principes de contrainte mécanique externe employés chez l'être humain sont également utilisés chez le rat pour générer une contrainte inspiratoire. L'ITL n'a cependant été employé que pour effectuer de l'entraînement musculaire, et l'IEL n'a pas été utilisé dans les études que nous avons identifiées. Seule l'IRL a donc été employée dans les études que nous allons décrire.

1.2.5.3.1 Adaptation des paramètres ventilatoires (Tableau 1)

Parmi les études que nous avons identifiées, la quasi-totalité des études portant sur l'impact de la contrainte inspiratoire chez le rat ont été effectuées chez des animaux anesthésiés ou décérébrés. Les résultats sont assez reproductibles : sous anesthésie, l'application d'une contrainte inspiratoire entraîne une augmentation de la P_i (Orthner et Yamamoto 1974; Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006), sans impact initial sur la FR, le T_i ni le T_i/T_t (Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006). Le T_i

et le Ti/Tt diminuent rapidement lorsque la Pi diminue en dessous de la Pi cible imposée par la contrainte lorsque celle-ci est maintenue jusqu'à fatigue du système ventilatoire (Simpson *et al.* 2004), la FR a été observée diminuée soit progressivement tout au long de l'épreuve (Orthner et Yamamoto 1974; Simpson et Iscoe 2006) soit plus brutalement en fin d'épreuve (Simpson *et al.* 2004), soit augmentée progressivement (Smith-Blair *et al.* 2003). Le Vt et la VM n'ont pas été rapportés, mais les gaz du sang subissent une évolution assez reproductible : la PaO_2 ou la SaO_2 diminuent, parfois dès le début de la tâche (Simpson *et al.* 2004), en cours d'épreuve (Simpson et Iscoe 2006) ou seulement à la fin (Morales *et al.* 1994), et la $PaCO_2$ augmente progressivement en cours d'épreuve (Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006).

Les études réalisées sous décérébration intercolliculaire rapportent des données légèrement différentes. La Pi augmente systématiquement en réponse à l'application de la contrainte, de manière proportionnelle à l'intensité de celle-ci, atteignant un plateau avant de décliner progressivement jusqu'à l'arrêt du système ventilatoire (apnée terminale) (Ciuffo *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997). Le Ti et le Ti/Tt ont été rapportés augmentés progressivement au cours de l'épreuve (Supinski *et al.* 1997), seulement en fin d'épreuve (Ciuffo *et al.* 1995) ou diminués comme la FR progressivement au cours de l'épreuve (Ciuffo *et al.* 2001). Le Vt diminuait progressivement dès le début de l'application de la contrainte (Ciuffo *et al.* 1995; Supinski *et al.* 1997). La PaO_2 diminuait et la $PaCO_2$ augmentait de manière progressive en cours d'épreuve (malgré une FiO_2 à 100%) (Ciuffo *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997).

De rares études ont utilisé une contrainte inspiratoire chez le rat vigile indemne de lésion cérébrale. Dans une série d'études utilisant l'IRL comme une méthode d'entraînement musculaire, une équipe a constaté en réponse à l'application de la contrainte (sans fatigue du système ventilatoire) sur des rats contentionnés une augmentation de la Pi , sans modification du Ti ni du Ti/Tt (Bisschop *et al.* 1997; Rollier *et al.* 1998). La FR était diminuée en réponse à l'application de la contrainte, mais seulement après plusieurs sessions avec augmentation progressive de l'intensité de la contrainte de session en session, ce qui ne permettait pas de distinguer un effet de l'intensité de la contrainte ou de l'habituation (Bisschop *et al.* 1997; Rollier *et al.* 1998). La $PetCO_2$ n'était pas modifiée à la fin des sessions d'entraînement (Bisschop *et al.* 1997; Rollier *et al.* 1998). À l'inverse, il a été rapporté, chez des rats vigiles trachéotomisés et laissés libres de leurs mouvements, où la contrainte résistive était placée à l'extrémité de la sonde de trachéotomie, une réponse qui semblait plus adaptative (Mizusawa *et al.* 1995) : durant les 5 premières minutes d'application de la contrainte, la FR, le Vt et la VM étaient augmentées, ce que les auteurs ont interprété comme conséquence de l'anxiété associée à la contention effectuée pour mettre en place la contrainte (contention levée une fois la contrainte en place) ; 10 minutes après l'application de la contrainte, la VM était retournée à une valeur similaire à la VM au repos, mais était accompagnée par une augmentation du Vt et une diminution de la FR.

En résumé, on constate que la réponse à la contrainte inspiratoire semble assez similaire entre rats anesthésiés, décérébrés ou vigiles. Dans les trois cas il existe une adaptation de la P_i , reflet de l'augmentation de la contraction des muscles inspiratoires, mais pas de modification initiale des paramètres ventilatoires, ce qui conduit (dans le cas des animaux décérébrés) à une diminution immédiate du V_t . Les modifications de T_i et FR observées lorsque la contrainte est maintenue pourraient refléter une adaptation tardive, ou une fatigue du système ventilatoire, mais n'amènent pas à une augmentation de la ventilation ni à une altération du déclin des gaz du sang. Comparativement à l'être humain, l'adaptation à la contrainte semble être moins efficace, mais il existe cependant bien une adaptation (visible sur les modifications de la P_i), et dans les rares études menées chez le rat vigile ce dernier est capable de maintenir sa VM et donc de compenser la contrainte inspiratoire.

I.2.5.3.2 Mécanismes de l'adaptation

On peut d'abord constater que la durée de maintien de la ventilation sous contrainte inspiratoire avant arrêt du système ventilatoire (apnée terminale) est proportionnelle à l'intensité de la contrainte inspiratoire, ce qui semble bien confirmer la mise en jeu de l'endurance du système face à une condition anormale (Ciufo *et al.* 1995).

L'absence de participation initiale des stimuli chimiques dans l'adaptation ventilatoire à la contrainte semble se confirmer chez le rat : en s'affranchissant de l'effet de la chémoréception en perfusant l'aorte d'un rat soumis à une contrainte par du sang aortique d'un rat libre de contrainte ventilatoire, Orthner et Yamamoto (1974) observent que l'augmentation de la P_i en réponse à la contrainte est présente dès le premier cycle ventilatoire sous contrainte, ne se modifie pas durant les cycles suivants (et persiste lors du premier cycle ventilatoire non contraint après retrait de la contrainte), alors que chez un rat sans modification circulatoire, la P_i augmente au premier cycle sous contrainte puis continue d'augmenter jusqu'à atteindre un plateau. Il semble donc bien, comme théorisé chez l'être humain, que la première réponse ventilatoire à une contrainte inspiratoire ne soit pas sous la dépendance des stimuli chimiques, et que ces derniers participent à l'adaptation à la contrainte après quelques cycles.

Les études ayant porté sur l'origine de la fatigue du système ventilatoire chez le rat se sont surtout concentrées sur le rôle du diaphragme. De manière similaire à la fatigue musculaire observée chez l'être humain, le diaphragme du rat présente en fin d'épreuve d'IRL une diminution de sa force de contraction *ex vivo* pour des basses et hautes fréquences de stimulation (Anzueto *et al.* 1992; Ciufo *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997), bien que cette diminution ne soit pas retrouvée systématiquement (Morales *et al.* 1994). Il a été constaté, sur des épreuves conduites jusqu'à fatigue

sans apnée terminale (diminution de la P_i en dessous de la P_i cible), une augmentation de l'électroneurogramme phrénique (ENGph) tout au long de l'épreuve, sans diminution lorsque le critère d'arrêt était atteint, avec en fin d'épreuve une diminution du ratio $P_{di}/ENGph$. Les auteurs en concluaient que dans leur protocole, il n'existait pas de fatigue de la commande centrale, la diminution de la P_i en fin d'épreuve devant être due à une fatigue uniquement musculaire (Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006). Ces études ayant été conduites chez des rats anesthésiés, il est possible que la réponse à la contrainte n'ait pas été complète, étant donné l'impact des anesthésiques sur le système ventilatoire (Epstein 2011; Saraswat 2015), ce qui a pu masquer une éventuelle participation centrale.

Une étude lésionnelle, avec une IRL effectuée sur des rats vigiles, a montré qu'une lésion du noyau de Kölliker-Fuse n'avait pas d'impact sur la FR, le V_t et la VM en réponse à une contrainte inspiratoire, alors que chez des rats avec une lésion du noyau parabrachial, l'adaptation à la contrainte était diminuée (absence d'augmentation du V_t et de diminution de la FR, sans impact sur la VM) (Mizusawa *et al.* 1995). La réponse ventilatoire à la contrainte inspiratoire est donc bien dépendante de l'intégration de stimuli internes, sans que l'on puisse différencier lesquels, le PCB participant à l'intégration des afférences mécaniques pulmonaires, nociceptives somatiques et viscérales, et chémosensorielles (Alheid *et al.* 2004).

Nous mentionnerons une étude d'intérêt, bien que le protocole de contrainte soit différent de ceux présentés auparavant. Dans cette étude (Pate et Davenport 2012), la contrainte a été réalisée, sur rats anesthésiés, par occlusions trachéales transitoires internes, consistant à gonfler un ballonnet placé dans la trachée durant 2-3 cycles respiratoires tous les 15 cycles. L'occlusion était donc complète et réalisait une contrainte inspiratoire et expiratoire. Ce protocole conduisait à un allongement de T_i , T_e et T_t , avec augmentation de la P_{es} et de l'EMGdi. L'intérêt majeur de cette étude est le marquage par immunohistochimie c-Fos (marqueur d'activité neuronale) du tronc cérébral. Par rapport à des animaux non contraints, l'activité neuronale était augmentée dans le noyau ambigu (contrôle moteur de la ventilation), la portion caudale du noyau du tractus solitaire (afférences sensibles et contrôle moteur de la ventilation), la portion dorsolatérale du noyau parabrachial (intégration de circuits montants (via le NTS) et descendants (via la PAG)), et la portion caudo-ventrale de la substance grise périacqueducale (modulation de la ventilation) (Pate et Davenport 2012).

Zhang et Davenport (2003) ont montré que la stimulation du nerf phrénique chez le rat anesthésié provoquait une activation de neurones du thalamus ventropostérolatéral controlatéral, de même que l'occlusion inspiratoire (dans une moindre mesure), ce qui suggère que les afférences diaphragmatiques subissent un traitement dans le thalamus. La même constatation a été effectuée chez le chat (Zhang et Davenport 2003), une espèce chez laquelle il a également été montré qu'une stimulation du nerf phrénique déclenchait des potentiels évoqués dans le cortex somatosensoriel S1

(Davenport *et al.* 1985, 2010), dont les neurones reçoivent des projections du thalamus ventropostérolatéral (Yates *et al.* 1994). Il a également été montré chez le rat qu'une occlusion trachéale intermittente chronique provoquait une modification de l'expression génique dans le thalamus (Bernhardt *et al.* 2011), et que le traçage neuronal rétrograde d'afférents trachéaux par infection à l'HSV-1 (*Herpes Virus Simplex*) marquait des neurones du thalamus et du cortex somatosensoriel (McGovern *et al.* 2012). Il est donc possible que les informations sensorielles issues des afférences diaphragmatiques (et possiblement des autres muscles inspiratoires) soient traitées jusqu'au niveau cortical chez le rat. Nous n'avons pas identifié dans la littérature d'étude portant sur la possibilité d'une commande corticale motrice ventilatoire chez le rat. Cependant, le cortex moteur secondaire (M2) du rat reçoit des projections entre autres du thalamus et du cortex somatosensoriel et est connecté avec le cortex moteur primaire (M1), et fonctionnellement est impliqué dans la préparation de tâches motrices, particulièrement celles guidées par les stimulus sensoriels, ce qui pourrait en faire une aire pré-motrice (Barthas et Kwan 2017). Le cortex moteur du rat est organisé somatotopiquement, comme l'ont montré les études de stimulation permettant d'identifier les zones liées aux membres, vibrisses, yeux et paupières, langue, mandibule, cou (Hall et Lindholm 1974; Neafsey *et al.* 1986). Ces études ont montré que les membres peuvent être stimulés par deux zones distinctes l'une de l'autre, la seconde se trouvant placée antérieurement aux autres zones de la somatotopie motrice, conduisant à caractériser cette zone rostrale comme une possible AMS ou cortex pré-moteur (Neafsey *et al.* 1986; Kunori et Takashima 2016). Il semble donc bien que le rat dispose de circuits moteurs corticaux destinés aux muscles striés, interconnectés avec les aires cérébrales sensorielles pour permettre une adaptation aux stimuli externes. Sur ces éléments, il est possible de proposer l'hypothèse de l'existence chez le rat d'un système dédié aux muscles respiratoires au sein de cette organisation sensorimotrice, utilisant les informations des afférences des muscles respiratoires et des voies aériennes pour adapter la motricité ventilatoire.

La réponse du système ventilatoire des rats à une contrainte inspiratoire présente donc quelques similitudes avec celle des êtres humains. Chez des animaux non vigiles, mis à part la réponse contractile du diaphragme, il n'y a pas d'adaptation des paramètres ventilatoires à la contrainte, notamment pas d'allongement du T_i initial comme il a pu être observé chez l'être humain en sommeil spontané ou sous anesthésie. Les modifications du T_i , de T_t et de la FR ne surviennent que tardivement, sans que l'on puisse faire la distinction entre une adaptation tardive à la contrainte ou une conséquence de la fatigue du système ventilatoire. Les conséquences semblent cependant similaires à ce qui a été observé chez l'être humain, consistant en une hypoventilation, se répercutant sur les gaz du sang.

Il y a très peu d'études chez l'animal vigile ; cependant, il semblerait qu'il puisse exister chez le rat une adaptation ventilatoire à la contrainte inspiratoire, similaire à celle qui est observée chez l'être humain

(ralentissement du rythme respiratoire avec augmentation des volumes déplacés à chaque cycle). Les études n'ont pas porté sur des durées prolongées sous contrainte, mais il n'a pas été rapporté d'altération de la $P_{et}CO_2$ chez les rats vigiles soumis à une contrainte inspiratoire, ce qui pourrait plaider pour une adaptation efficace.

Il ne semble pas exister de fatigue de la commande motrice centrale lors de l'échec d'une tâche d'endurance inspiratoire chez le rat, contrairement à ce qui a été décrit chez l'être humain (participation d'une fatigue musculaire et d'une fatigue centrale). Il est possible que le rat soit plus sensible à la fatigue musculaire et que celle-ci provoque une défaillance du système ventilatoire avant la survenue d'un déficit de la commande centrale.

Les différences d'adaptation face à une contrainte inspiratoire entre les rats vigiles et les rats anesthésiés ou décérébrés, ainsi que le parallèle des profils de réponse entre le rat et l'être humain, peuvent nous interroger sur la possibilité d'un contrôle moteur cortical de la ventilation chez le rat, hypothèse qui découle également de l'existence d'une organisation corticale sensorimotrice adaptée à la régulation des efférences motrices par les afférences sensorielles. Plusieurs études ont en tout cas montré que l'adaptation à la contrainte inspiratoire chez le rat impliquait des structures du tronc cérébral connues pour leur participation à la commande ventilatoire.

I.3. Sommeil et ventilation : impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire

S'il existe une littérature détaillée sur la fonction musculaire respiratoire au cours du sommeil, peu d'études se sont intéressées à l'influence du sommeil sur les muscles ventilatoires à l'état de veille. Cette influence est surtout étudiée par celle de l'absence de sommeil. Ainsi, il est déterminé que la privation de sommeil courte ne modifie pas les fonctions du système ventilatoire à l'état basal : chez l'être humain, en conditions eupnéiques, on n'observe pas de modification de la ventilation (V_t , T_i , T_e , T_t , FR, CV, VEMS), ni des échanges gazeux (SaO_2 et $P_{et}CO_2$) (Schiffman *et al.* 1983; White *et al.* 1983; Leiter *et al.* 1985; Chen et Tang 1989; Spengler et Shea 2000; Rault *et al.* 2020).

En revanche, la privation de sommeil pourrait avoir un impact sur le système ventilatoire lorsque celui-ci est soumis à des conditions nécessitant une adaptation, comme lors de la modification de la composition gazeuse de l'air inspiré ; la littérature est cependant assez équivoque sur le sujet. Ainsi plusieurs études ont retrouvé chez l'être humain une altération de la réponse (ajustement de la ventilation) à l'hypercapnie (Cooper et Phillips 1982; Schiffman *et al.* 1983; White *et al.* 1983), et à l'hypoxémie (White *et al.* 1983) suite à une privation de sommeil aiguë. Cependant, plusieurs auteurs (Leiter *et al.* 1985; Espinoza *et al.* 1991; Spengler et Shea 2000) n'ont pas retrouvé cet effet sur la réponse à l'hypercapnie. En particulier, Spengler et Shea (2000) n'ont pas mis en évidence de

modification de la réponse à l'hypercapnie par la privation de sommeil lors d'un protocole de constante routine, permettant de s'affranchir de l'effet des facteurs environnementaux sur la réponse à l'hypercapnie (apports alimentaires, activité physique) et de la variabilité circadienne de cette réponse (Stephenson *et al.* 2000) non contrôlée dans certaines des études précédentes. Les différences de réponse à l'hypercapnie observées initialement pourraient ainsi résulter non pas de la privation de sommeil elle-même, mais de facteurs confondants associés.

En ce qui concerne l'effet de la privation de sommeil sur la fonction musculaire elle-même à l'état de veille, les études sont moins nombreuses mais semblent plus concluantes.

On notera n'avoir trouvé qu'une seule étude (Schiffman *et al.* 1983) ayant conclu à l'absence d'effet du manque de sommeil sur la réponse ventilatoire à une contrainte inspiratoire, mais l'épreuve de contrainte inspiratoire était réalisée au cours d'une épreuve d'hypercapnie, et la durée de maintien de la contrainte n'était pas précisée ; ainsi il est possible que l'épreuve ait été interrompue avant l'apparition d'une fatigue du système ventilatoire, l'épreuve d'hypercapnie ne pouvant être maintenue sur une longue durée, empêchant ainsi d'atteindre le point où apparaissent les différences ventilatoires dans la réponse à une épreuve d'effort inspiratoire.

La première étude à s'être intéressée à l'endurance de la fonction musculaire ventilatoire est celle de Cooper et Philips (1982), de manière assez limitée cependant. Dans cette étude menée sur 15 sujets de sexes mixtes, où chaque sujet était son propre contrôle en ce qui concerne la condition sommeil, la durée de la privation de sommeil était d'environ 27 h. Les auteurs retrouvaient un VEMS non significativement affecté par la privation de sommeil, mais une CV légèrement diminuée. Les auteurs mesuraient également la ventilation volontaire maximale (VVM), soit le volume total d'air expiré en 12 secondes (rapporté à la minute) d'une respiration volontairement forcée pour être maximale. Après privation de sommeil, la VVM se trouvait diminuée à 80% de sa valeur sous sommeil normal, l'amplitude de la différence étant faible mais significative. Les auteurs concluaient que la privation de sommeil n'affectait pas ou peu les paramètres ventilatoires dépendant d'efforts brefs (VEMS, CV), la VVM étant plus affectée car légèrement plus prolongée. Il est à noter qu'une épreuve de réponse à l'hypercapnie était également pratiquée, retrouvant après privation de sommeil une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie provoquée, mais qu'il n'existait pas de corrélation entre la baisse de la réponse à l'hypercapnie et celle de la VVM. L'ensemble des modifications observées après privation de sommeil était réversible après une nuit de récupération de sommeil.

La VVM constitue une tâche ventilatoire plus longue que les tâches ponctuelles de mobilisation des muscles inspiratoires que sont la mesure de la $P_{i_{max}}$, du VEMS ou de la CV, mais il s'agit toujours d'un effort bref et maximal pour les muscles. L'endurance correspondant plutôt à une situation de travail faible à modéré sur un plus long terme, l'étude de Chen et Tang (1989) est plus informative sur ce point. Sur 30 sujets masculins (adultes jeunes), Chen et Tang (1989) conduisaient plusieurs tests

ventilatoires après une privation de sommeil de 30 h (où encore une fois les sujets étaient leurs propres contrôles sur la condition sommeil). Les mesures d'effort intense ponctuel (VEMS, CV) n'étaient pas affectées par la privation de sommeil, alors que la VVM était retrouvée diminuée significativement (mais toujours avec une faible amplitude de l'effet). L'apport majeur de cette étude consistait en la réalisation d'une épreuve d'endurance inspiratoire à proprement parler, avec une contrainte inspiratoire par ITL, la cible de P_i étant à 60% de la $P_{i_{max}}$. Le critère d'échec de la tâche était l'impossibilité pour le sujet d'atteindre sa P_i cible sur 3 cycles respiratoires consécutifs, malgré les encouragements de l'expérimentateur (le sujet ayant visuellement accès au tracé de sa P_i et à la cible à atteindre pour ajuster son effort). Il est à noter que la FR (et par conséquent les différents temps du cycle ventilatoire) du sujet n'était pas libre mais imposée par métronome (adapté à la FR de repos). Sous ce protocole, la durée d'ITL soutenue par les sujets sous sommeil normal était diminuée de $24 \pm 8\%$; l'index de pression inspiratoire sur la durée soutenue était également diminué après privation de sommeil, et la P_{etCO_2} durant l'épreuve augmentée par rapport à la condition de sommeil normal. S'il est possible que la diminution de la durée soutenue par les sujets ait été due à une différence de motivation des sujets sous privation de sommeil (Engle-Friedman 2014), le protocole choisi (nécessité d'atteindre une cible objective, et encouragements par l'expérimentateur) a été considéré par les auteurs comme minimisant ce biais ; de plus l'existence d'une P_{etCO_2} plus élevée a été interprétée comme un marqueur de fatigue du système ventilatoire des sujets, allant au-delà de la simple perte de motivation.

Ces résultats n'ont été répliqués que récemment par Rault *et al.* (2020), sur 19 sujets masculins (adultes jeunes), soumis à une privation de sommeil de 24 h (toujours en étant leurs propres contrôles), et testés sur une épreuve d'ITL à 30% de la $P_{i_{max}}$ (seuil atteint cette fois en incréments de 10% toutes les 5 min). Le critère d'arrêt était cette fois déclaratif, les sujets déterminant eux-mêmes le moment où ils jugeaient ne plus être capables de continuer l'épreuve ; cependant, une durée maximale de 60 min était fixée, au bout de laquelle l'épreuve était interrompue quelque soit l'état du sujet. Le profil ventilatoire des sujets face à la contrainte n'était cette fois pas imposé. Les $P_{i_{max}}$ réalisées avant chaque épreuve n'étaient pas affectées par la privation de sommeil, non plus que la mesure du recrutement des motoneurones phréniques, réalisée par la $P_{di_{tw,s}}$. Ces résultats sont cohérents avec le reste de la littérature concernant les efforts maximaux ponctuels (mesure de la force musculaire), ajoutant l'information que le sujet en privation de sommeil reste capable de recruter volontairement l'ensemble de ses motoneurones phréniques pour délivrer une force diaphragmatique maximale. Le résultat sur la durée de l'épreuve d'endurance était cohérent avec celui précédemment obtenu par Chen et Tang (1989), avec une diminution de 50% de la durée soutenue. Non rapportée dans Chen et Tang (1989), la mesure des paramètres ventilatoires au cours de l'épreuve retrouvait, en condition de privation de sommeil, une diminution du V_t , du produit pression-temps de la contraction

diaphragmatique (PTPdi, égal au produit de la Pdi par la durée de contraction) et de l'EMGdi (amplitude maximale de l'EMG sur une contraction) et une augmentation de la FR entre le début et la fin de l'épreuve (la VM, le ratio PTPdi/EMGdi et la PetCO₂ n'étant pas affectés), alors qu'aucune différence n'était retrouvée en condition de sommeil normal. Cependant, considérant qu'en sommeil normal 12 sujets sur 19 avaient été arrêtés à 60 min sans avoir déclaré de fatigue, alors que seuls 4 sujets ont atteint les 60 min sous privation de sommeil, ces différences des paramètres ventilatoires entre les conditions de sommeil peuvent être dues à la différence entre l'état de fatigue des sujets au moment de l'arrêt de l'épreuve d'endurance, plutôt qu'à un effet de la privation de sommeil. Comme pour Chen et Tang (1989), il est possible de se poser la question du rôle de la motivation dans la réduction de la durée de maintien de la tâche sous privation de sommeil, d'autant que le critère d'arrêt était déclaratif. Les auteurs rapportent avoir induit la motivation des sujets par une récompense monétaire (la participation au protocole étant rémunérée) en affirmant qu'elle pouvait se voir diminuée si les sujets ne suivaient pas correctement les consignes. Il est possible que la perception nociceptive du sujet ait influencé la durée soutenue : un score de dyspnée étant évalué régulièrement par le sujet au cours de l'épreuve, il a été constaté que si ce score augmentait entre le début et la fin de l'épreuve dans les deux conditions de sommeil, cette augmentation était plus rapide sous privation de sommeil. La privation de sommeil étant connue pour accroître la sensibilité à l'effort et à la perception nociceptive (Finan *et al.* 2013; Engle-Friedman 2014), une dyspnée perçue comme plus importante a pu contribuer à un arrêt plus précoce de l'épreuve. Cependant, un apport majeur de cette étude concernant les mécanismes impliqués dans l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire consistait en la mesure des PEPMI, reflets de l'activité de programmation du mouvement de l'AMS (Raux *et al.* 2007). Il a été constaté que l'amplitude des PEPMI diminue entre le début et la fin de l'épreuve d'endurance inspiratoire sous privation de sommeil, mais pas sous sommeil normal. De plus, la comparaison entre les deux conditions de sommeil des PEPMI en début d'épreuve retrouvait des PEPMI diminués sous privation de sommeil, et l'amplitude de ces PEPMI en début d'épreuve était corrélée à la durée soutenue de l'épreuve d'endurance inspiratoire. Il existe donc un indice fort allant dans le sens d'un déficit de la commande centrale corticale sous privation de sommeil, présente dès l'initiation de la tâche demandant un effort adaptatif. Ce déficit semble être un élément prédominant dans l'échec de l'épreuve d'endurance inspiratoire sous privation de sommeil : alors que la diminution de la PTPdi et de l'EMGdi en fin d'épreuve sous privation de sommeil pourrait être en lien avec la diminution des PEPMI, le ratio PTPdi/EMGdi (soit la pression délivrée par le diaphragme sur l'intensité de son activité électrique) n'était pas modifié au long de l'épreuve, non plus que la Pi_{max} mesurée après la fin de l'épreuve, et il n'existait pas de décalage du spectre de l'EMGdi vers des basses fréquences, suggérant un fonctionnement musculaire diaphragmatique optimal et l'absence de fatigue musculaire ; l'index temps-pression (PTIdi, égal au produit des rapports Ti/Tt et Pdi/Pdi_{max}) induit par

l'effort était également inférieur à 0,15, seuil en deçà duquel un effort inspiratoire ne provoque pas de fatigue contractile et peut être maintenu dans la durée (Bellemare et Grassino 1982). Il n'est pas possible d'exclure à ce stade une éventuelle fatigue des muscles inspiratoires accessoires (Moxham et al. 1980), cependant il a déjà été constaté sous ITL l'absence de fatigue de ces muscles lors de l'échec de maintien de la tâche (Basoudan et al. 2020; Derbakova et al. 2020). On notera également, contrairement aux résultats de Chen et Tang (1989), l'absence d'augmentation de la $P_{et}CO_2$ durant l'épreuve, donc l'absence de participation d'une éventuelle hypoventilation à l'arrêt de la tâche. Cette différence entre les deux études peut avoir deux explications : la FR était imposée dans Chen et Tang (1989), alors que le pattern ventilatoire était libre dans Rault et al. (2020), ce qui a pu entraîner une diminution de l'adaptation à l'hypercapnie dans Chen et Tang (1989) ; et l'intensité de la contrainte inspiratoire était plus importante dans Chen et Tang (1989) (60% de la $P_{i_{max}}$ d'emblée, contre 30% de la $P_{i_{max}}$ avec une augmentation progressive de l'intensité jusqu'à la cible), ce qui est connu pour favoriser l'hypercapnie (Guleria et al. 2002). Cette dernière différence peut également éclairer un autre point : l'impact de la privation de sommeil sur la durée de l'épreuve d'endurance inspiratoire est plus important dans Rault et al. (2020) que dans Chen et Tang (1989). Les auteurs proposaient l'hypothèse que la privation de sommeil pourrait ainsi être plus délétère sur des efforts d'intensité modérée que de forte intensité, ce qui va dans le sens de l'absence d'impact de la privation de sommeil sur des efforts brefs d'intensité maximale ; plus la tâche demanderait un effort de force et moins la privation de sommeil serait impactante, alors que plus la tâche demanderait un effort d'endurance et plus la privation de sommeil serait pénalisante.

Ainsi, l'hypothèse majeure qui se dégage de ces travaux, est qu'en conditions de privation de sommeil, la commande corticale motrice serait moins apte à faire face à la demande générée par la nécessité d'adaptation continue à une contrainte inspiratoire, empêchant plus rapidement le maintien de l'effort requis. Comme rapporté par Rault et al. (2020), cette hypothèse est soutenue de manière mécanistique : l'aire motrice supplémentaire exerce une activité excitatrice sur les projections corticospinales vers les motoneurones phréniques médullaires, et projette également directement sur ces motoneurones (Sharshar et al. 2004) ; l'aire motrice supplémentaire a déjà été retrouvée hypoactive après privation de sommeil (Zhao et al. 2019). Il pourrait donc s'agir d'une région cérébrale clef dans l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire.

Chez le rat de laboratoire, quelques études ont montré l'absence d'effet du manque aigu de sommeil sur la ventilation au repos (V_t et FR) et les gaz du sang (McGuire et al. 2008; Liu et al. 2011). La réponse à des situations de contraintes imposées au système ventilatoire était plus équivoque : McGuire et al. (2008) retrouvaient une diminution de la réponse à l'hypoxie et de la facilitation ventilatoire par l'hypoxie après fragmentation de sommeil et privation totale de sommeil ; cet effet était réversible

après récupération de sommeil. Liu *et al.* (2011) ne retrouvaient cependant pas cet effet de la fragmentation de sommeil sur la réponse à l'hypoxie, tout en décrivant une diminution de la réponse à l'hypercapnie.

A notre connaissance, il n'a pas été mené dans un modèle animal d'études sur l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire et sur ses mécanismes potentiels.

I.4. Environnement particulier : la réanimation

La réanimation désigne à la fois une discipline médicale et les techniques qu'elle emploie ; son objectif est de maintenir à l'état d'équilibre physiologique (homéostasie) un organisme dont les fonctions vitales ne permettent plus de garantir sa propre homéostasie, créant une condition où sa survie est limitée à très court terme. Pour soutenir ces fonctions vitales défaillantes et maintenir l'homéostasie, la réanimation emploie des méthodes de suppléance artificielles des fonctions vitales, permettant la survie de l'organisme durant le temps nécessaire à la correction de la cause du déséquilibre. La réanimation ne traite que les insuffisances aiguës des fonctions vitales, qui sont potentiellement réversibles avec un retour à l'état d'homéostasie antérieur, et n'a pas pour but de suppléer au long cours les insuffisances chroniques (qui sont prises en charge par d'autres disciplines médicales). La prise en charge en réanimation médicale s'effectue donc toujours en milieu hospitalier, en raison de la nécessité de surveillance rapprochée du patient et de l'utilisation de matériel lourd spécialisé, et repose sur deux axes : la mise en route d'une assistance artificielle des fonctions vitales défaillantes, et la correction de la cause du déséquilibre pour permettre l'arrêt de cette assistance artificielle (maintien physiologique de l'homéostasie après l'arrêt des méthodes de suppléances).

Il est à noter pour la lecture du reste de ce document qu'il existe une ambiguïté terminologique entre le français et l'anglais à propos de la réanimation. La réanimation en tant que discipline se traduit par *intensive care medicine* (ou *critical care medicine*), elle se pratique donc dans le monde anglo-saxon dans des services dédiés appelés *intensive* (ou *critical*) *care units* (ICU) ; ce dernier terme recouvre deux appellations distinctes en français, les unités de soins intensifs (USI) qui se dédient à la prise en charge aiguë d'une défaillance d'organe unique, souvent spécialisées (USI cardiologiques, USI neuro-vasculaires...), et les services de réanimation qui emploient des techniques plus lourdes, souvent dans le cadre de défaillances d'organes multiples. La traduction d'*intensive care unit* peut donc prêter à interprétation. Étant donné qu'en France la ventilation assistée, qui sera notre principal point d'intérêt dans la réanimation (*cf. I.4.2 La ventilation assistée en réanimation*), ne se pratique pas en USI spécialisée mais en service de réanimation, le terme *intensive care unit* sera traduit par « service de

réanimation » lorsqu'il concernera des unités pratiquant la ventilation artificielle, et par « unités de soins intensifs » quand il aura été employé dans un sens plus large.

1.4.1 Le sommeil en réanimation

1.4.1.1 Description du sommeil en réanimation

(Dlin *et al.* 1971) est la plus ancienne étude que nous ayons pu identifier à tenter une qualification du sommeil en unité de soins intensifs. D'après ses auteurs et antérieurement à cette étude, les difficultés de sommeil en USI avaient déjà été constatés cliniquement, mais sans faire l'objet ni d'une étude dédiée, ni d'un intérêt de la part du corps médical et paramédical. N'utilisant aucun appareil d'enregistrement du sommeil, les auteurs reconnaissaient une difficulté de l'évaluation par observation clinique simple de l'état de vigilance du patient en USI, ceux-ci présentant soit un état d'hypervigilance, soit un état qualifié de « retrait » (*withdrawal*) où le patient reste yeux clos, quasi-immobile, mais pouvant répondre facilement à un stimulus externe. La qualité du sommeil était évaluée qualitativement de manière indirecte par le nombre d'interventions de tiers auprès du patient sur l'ensemble du cycle circadien, où il apparaissait la persistance d'interventions possiblement éveillantes au cours de la période nocturne. Les auteurs identifiaient comme facteurs de risque de privation de sommeil l'environnement (activité, lumière, bruits), l'état clinique du patient (douleur, hypothermie), l'attitude du personnel (stimulations du patient sur tout le cycle circadien), et des facteurs propres au patient (qualité perçue du sommeil avant hospitalisation, durée habituelle de sommeil).

Cependant, l'évaluation subjective clinique par le personnel d'un service de réanimation ne semble pas assez précise pour pouvoir en retirer une information fiable sur l'état de vigilance du patient : il a été constaté que cette évaluation surestime le temps de sommeil et sous-estime sa fragmentation (Schwab 1994; Weinhouse et Schwab 2006; Drouot *et al.* 2008).

L'évaluation de son propre sommeil par le patient lui-même est un élément qui participe au bien-être perçu : 24 à 61 % des patients rapportent un sommeil insuffisant au cours d'un séjour en USI, et une grande majorité un sommeil de moindre qualité comparé à leur sommeil habituel antérieur, sans corrélation avec la durée de séjour en USI. Les autres plaintes plus spécifiques concernant le sommeil concernent des difficultés d'endormissement et un sommeil plus léger avec éveils fréquents (Krachman *et al.* 1995; Gabor *et al.* 2001; Weinhouse et Schwab 2006; Elliott *et al.* 2011).

L'évaluation objective du sommeil peut être réalisée par polysomnographie, actimétrie, ou monitoring de la fonction cérébrale (indice bispectral), cette dernière technique étant peu utilisée pour le sommeil (l'indice bispectral donne un reflet de la profondeur d'une sédation, mais ne distingue pas les différents stades de sommeil). Concernant la macroarchitecture du sommeil, la quantification des états de

vigilance en USI a pu mettre en évidence un temps total et une efficacité de sommeil (ES, ratio du temps passé à dormir sur la durée totale de l'enregistrement) diminués ou normaux, voire augmentés, une augmentation de la latence de l'endormissement et du SP, une augmentation de la fréquence et du nombre de microéveils et d'éveils au cours du sommeil (indice éveils-microéveils jusqu'à 79 par heure), une augmentation de la durée du SSL 1, un SLL 2 diminué, normal ou augmenté, et une diminution du SLP et du SP (pouvant être aboli), résultant globalement en un allègement, une fragmentation et une privation de sommeil (Schwab 1994; Gabor *et al.* 2001; Parthasarathy et Tobin 2004; Weinhouse et Schwab 2006; Drouot *et al.* 2008; Elliott *et al.* 2011). La microarchitecture peut également être modifiée : présence d'activités thêta et delta au cours de la veille, mouvements oculaires rapides au cours du SL, fluctuations rapides entre activités EEG de veille et de SL, perte de l'atonie musculaire au cours du SP, présence de fréquences rapides de faible amplitude secondaires à la sédation, pouvant rendre le tracé polysomnographique ininterprétable (Drouot *et al.* 2008). La répartition nyctémérale du sommeil peut se voir altérée, avec une augmentation du sommeil durant la période diurne, 50-60 % du temps de sommeil étant nocturne ; il a été observé (sur la répartition veille-sommeil, la courbe de la température et de la pression artérielle, le dosage de la mélatonine et du cortisol) une atténuation voire une disparition complète du rythme circadien, ou des rythmes en libre cours (Schwab 1994; Parthasarathy et Tobin 2004; Salas et Gamaldo 2008; Drouot *et al.* 2008; Oldham *et al.* 2016). Ces altérations de la macro et de la microarchitecture du sommeil, empêchant parfois la reconnaissance des stades de sommeil normaux, ont conduit à identifier (en dehors des situations spécifiques de coma) deux grands stades de veille/sommeil en réanimation (concernant jusqu'à 50 % des patients sous ventilation artificielle) : un « sommeil atypique » (diminution de l'ES avec fragmentation sur l'ensemble du cycle circadien ; absence de SP, SL dépourvu de complexes K et de fuseaux de sommeil) et une « veille pathologique » (signes électrophysiologiques de veille tels que saccades oculaires rapides et tonus musculaire soutenu coïncidant avec fréquences lentes à l'EEG) (Cooper *et al.* 2000 cité par Gabor *et al.* 2001; Drouot et Quentin 2015). Certains travaux ont retrouvé une amélioration de l'architecture du sommeil avec l'augmentation de la durée d'hospitalisation (Gabor *et al.* 2001), suggérant une adaptation du sommeil à l'environnement délétère, ou bien une amélioration avec la prise en charge de la pathologie aiguë. Il a également été rapporté des parasomnies chez des patients en USI, notamment des troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), mais sur un faible nombre de cas, empêchant de déterminer si ces troubles sont effectivement plus fréquents et associés à l'USI (Krachman *et al.* 1995).

1.4.1.2 Facteurs de perturbation du sommeil en réanimation

Les éléments provoquant ces altérations du sommeil dans les services de réanimation sont variés. On peut distinguer (Schwab 1994; Krachman *et al.* 1995; Gabor *et al.* 2001; Parthasarathy et Tobin 2004; Weinhouse et Schwab 2006; Drouot *et al.* 2008; Elliott *et al.* 2011; Beltrami *et al.* 2015; Kaplow 2016) :

- Les facteurs liés à l'environnement : lumières (notamment éclairage ambiant sans cycle nyctéméral), perturbations sonores (appareils de surveillance, personnel hospitalier, autres patients ; niveau sonore moyen sur 24h : 50-75 dB, avec ou sans creux nocturne selon les études), odeurs désagréables
- Les facteurs liés à la prise en charge : procédures de surveillance clinique, interventions diagnostiques (examen clinique, prélèvements de tissus biologiques, imagerie), traitement pharmacologiques (traitements éveillants : catécholamines ; traitements diminuant le SP : barbituriques, opiacés, antipsychotiques, benzodiazépines, propofol ; traitements diminuant le SLP : benzodiazépines ; traitements influençant la sécrétion de mélatonine : benzodiazépines, catécholamines, bêtabloquants, opiacés), soins de support (toilette, intubation, sondage urinaire ou gastrique), interactions avec les appareils de soutien vital (asynchronie entre patient et ventilateur mécanique...)
- Les facteurs liés au patient : âge, état psychologique (anxiété), perte de contrôle/d'autonomie (incapacités dues à la pathologie, contention physique ou pharmacologique), perte d'activité physique
- Les facteurs liés à la maladie prise en charge et aux comorbidités : douleur, fièvre, soif, sévérité de l'affection, pathologies sous-jacentes associées à des troubles du sommeil (syndromes d'apnées du sommeil, BPCO, asthme, insuffisance cardiaque chronique...)

Du fait de la nécessité de surveillance continue, un certain nombre de procédures ponctuelles décrites ci-dessus sont réalisées aussi bien durant les périodes diurnes que nocturnes (Schwab 1994) ; un élément qui peut influencer la dérégulation nyctémérale des interventions est la représentation erronée du sommeil du patient qu'ont les personnels soignants de réanimation, qui surestiment la durée totale de sommeil de leurs patients (Krachman *et al.* 1995; Drouot *et al.* 2008).

1.4.1.3 Conséquences des troubles du sommeil en réanimation

L'une des conséquences potentielles les plus étudiées et le plus anciennement reliée aux perturbations du sommeil en réanimation est le syndrome de l'USI (également appelé psychose ou confusion de l'USI) (Schwab 1994; Krachman *et al.* 1995; Parthasarathy et Tobin 2004). Il s'agit d'un état confusionnel (désorientation, anxiété, hallucinations), apparaissant entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour suivant l'hospitalisation en USI et résolutif le plus souvent en 48h après la fin de l'hospitalisation, qui toucherait

entre 12,5 et 38 % des patients. Les troubles du sommeil sont considérés comme précurseurs de ce syndrome plutôt que comme conséquence, en raison de son apparition différée après le début de l'admission en USI, similaire à la durée après laquelle des sujets en état de privation de sommeil expérimentale développent des manifestations proches de celles observées au cours du syndrome de l'USI. On retrouve également plus fréquemment ces manifestations confusionnelles parmi les patients les plus touchés par des troubles du sommeil. Il a également été proposé (Weinhouse et Schwab 2006) que les perturbations du sommeil au cours de l'hospitalisation en USI pouvaient participer aux dysfonctions cognitives du syndrome post-réanimation, mais sans données permettant de l'affirmer. Le manque et la fragmentation du sommeil sont connues pour induire des altérations des fonctions immunitaires (Schwab 1994; Krachman *et al.* 1995; Weinhouse et Schwab 2006; Salas et Gamaldo 2008; Drouot *et al.* 2008), cardiovasculaires (Parthasarathy et Tobin 2004), hormonales (Weinhouse et Schwab 2006; Salas et Gamaldo 2008), et pour affecter la résilience face à une pathologie (Krachman *et al.* 1995; Weinhouse et Schwab 2006), ensemble de conditions qui pourraient avoir un impact négatif sur le patient de réanimation. Aucune étude spécifique n'a cependant été menée pour tenter d'identifier un impact de ces potentielles conséquences d'un sommeil de mauvaise qualité chez le patient de réanimation.

Les troubles du sommeil, notamment la privation de sommeil, ont des conséquences sur la fonction ventilatoire comme nous l'avons vu plus haut (*cf. 1.3 Sommeil et ventilation*) ; l'impact potentiel de cet élément est décrit plus bas dans une section dédiée (*cf. 1.4.3 Sommeil et sevrage de la ventilation assistée en réanimation*).

Sur des indicateurs plus globaux, les perturbations du sommeil en réanimation semblent avoir influence négative (Parthasarathy et Tobin 2004; Weinhouse et Schwab 2006; Drouot *et al.* 2008) : la perception subjective de leur qualité de vie, durant l'hospitalisation en USI et durant une période de temps variable après sortie de l'USI, est moindre chez les patients ayant présenté des troubles du sommeil au cours de leur séjour. Les scores d'évaluation cliniques globaux des patients de réanimation qui ont des troubles du sommeil sont moins bons que ceux qui patients ne présentant pas de troubles du sommeil. La mortalité est également plus grande parmi les patients de réanimation qui ont des troubles du sommeil. Ces relations n'ont cependant aucunement démontré de lien de causalité directe entre elles.

1.4.2 La ventilation assistée en réanimation

1.4.2.1 Généralités

La suppléance du système respiratoire par ventilation assistée est un élément prédominant des services et de l'exercice de la réanimation médicale.

Les causes de l'incapacité aiguë du système respiratoire à assurer la fonction d'hématose (insuffisance respiratoire aiguë), nécessitant l'initiation d'une ventilation assistée, sont multiples : obstructions ou lésions des voies pulmonaires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque, infection pulmonaire, inhalation de corps étrangers notamment noyade, traumatisme...) ou défaut de contraction des muscles respiratoires (paralysies neuromusculaires, altération de la commande centrale par dysfonction encéphalique lésionnelle ou métabolique...). Le principe de l'assistance ventilatoire est de modifier artificiellement la pression de l'air dans les espaces aériques des voies aériennes supérieures et intrapulmonaires, de manière soit à faire sortir l'air des poumons (ventilation par pression négative), soit à l'y faire rentrer (ventilation par pression positive).

1.4.2.2 La problématique du sevrage

Si la ventilation assistée mécanique permet de suppléer la fonction vitale mise en danger dans les insuffisances respiratoires, il ne s'agit ni d'un traitement curatif ni d'une fin en soi. Dans une étude observationnelle des pratiques de la ventilation assistée en réanimation, confirmant les données d'une précédente cohorte (Esteban *et al.* 2002), Esteban *et al.* (2008) font remarquer que la mortalité des patients pris en charge sous ventilation mécanique en réanimation reste aux alentours de 31 % (mortalité au cours du séjour en réanimation ; la mortalité au cours du séjour hospitalier était de 37%). Plus récemment, Thille *et al.* (2011) rapportaient un chiffre de mortalité de 49 %.

Il est intéressant de constater qu'il existe une association entre la durée du maintien de la ventilation assistée et le pronostic des patients ventilés, notamment sur la mortalité, retrouvée par plusieurs études de cohorte. La mortalité est ainsi plus élevée chez les patients ayant nécessité une réintubation (après un échec de sevrage de la ventilation mécanique) (Epstein *et al.* 1997; Thille *et al.* 2011) et chez les patients dont le sevrage s'est prolongé plus de 48 h (Bickenbach *et al.* 2011) ou plus de 7 jours (Peñuelas *et al.* 2011) après l'échec de la première tentative de sevrage.

Il est difficile cependant sur ces résultats de faire de la durée de la ventilation assistée et de l'échec du sevrage un facteur de risque indépendant de mortalité ou de conclure à une relation de causalité ; en effet, les patients en échec de sevrage présentaient des pathologies plus sévères et plus de comorbidités (Epstein *et al.* 1997; Peñuelas *et al.* 2011; Thille *et al.* 2011). La durée de la ventilation assistée pourrait donc n'être qu'un marqueur de sévérité des patients de réanimation.

Ces constatations posent cependant une question qui est essentielle pour le réanimateur, celle de l'arrêt rapide de la ventilation assistée. En effet, si le premier grand axe de la réanimation est la mise en place d'un système de suppléance vitale, le second est celui de son arrêt, une fois l'homéostasie obtenue. Or, en ce qui concerne la ventilation assistée, il n'existe pas à l'heure actuelle de facteurs cliniques ou paracliniques permettant de prédire la réussite ou l'échec de son interruption. L'arrêt de la ventilation

assistée s'effectue donc actuellement par des essais de sevrage, soit par test de ventilation spontanée (évaluation de la ventilation autonome du patient) soit par diminution progressive de l'aide apportée par la ventilation assistée. Le sevrage est considéré comme simple ou réussi si la ventilation assistée peut être arrêtée dès la première tentative, le patient reprenant une ventilation autonome suffisante pour assurer l'homéostasie. La nécessité de poursuivre la ventilation assistée après ce premier essai est considéré comme un échec de sevrage ou un sevrage difficile ; la durée de sevrage est définie comme la durée entre ce premier essai et l'arrêt complet final de la ventilation assistée. L'échec de sevrage de la ventilation mécanique est encore relativement important, concernant 15 à 45 % des patients (Esteban *et al.* 2008; Bickenbach *et al.* 2011; Peñuelas *et al.* 2011; Thille *et al.* 2011).

1.4.3 Sommeil et sevrage de la ventilation assistée en réanimation

Un facteur de réussite du sevrage de la ventilation assistée semble être la capacité des muscles inspiratoires à soutenir la ventilation spontanée sans que cette dernière ne constitue un travail fatiguant. Ainsi, la faiblesse diaphragmatique (définie comme une diminution de la contractilité) est associée à l'échec de sevrage de la ventilation mécanique et à une plus longue durée sous ventilation (Dres *et al.* 2017). Nous avons vu que la privation de sommeil entraînait une diminution de l'endurance des muscles inspiratoires face à une contrainte (Chen et Tang 1989; Rault *et al.* 2020), et que les altérations du sommeil étaient fréquentes en réanimation ; ces constatations font poser la question d'un potentiel impact des altérations de sommeil en réanimation sur la fonction des muscles ventilatoires et la qualité du sevrage de la ventilation mécanique.

Cette problématique n'a commencé que récemment à faire l'objet d'études dédiées. Une première étude comparait les caractéristiques du sommeil entre un groupe de patients en échec de sevrage d'une ventilation mécanique non invasive (défini comme la poursuite de la ventilation mécanique pendant plus de 6 jours, la nécessité d'intubation, ou le décès) et un groupe de patients similaires présentant un sevrage réussi (Roche Campo *et al.* 2010) : durant les premiers jours de la ventilation mécanique, les patients du groupe en échec de sevrage présentaient plus fréquemment un tracé électrophysiologique de sommeil anormal (présence de veille pathologique et/ou de sommeil atypique), avaient une plus grande fragmentation du sommeil entre le jour et la nuit, et une durée de SP moindre. Plus récemment, l'analyse électrophysiologique du sommeil après le premier échec du sevrage (réalisé par test de respiration spontanée) chez des patients intubés (Thille *et al.* 2018) a retrouvé un allongement de la durée nécessaire pour réaliser le sevrage de la ventilation mécanique chez les patients présentant un tracé de sommeil atypique, de même que chez les patients présentant une abolition du SP, la présence de sommeil atypique étant un facteur indépendant associé à un sevrage prolongé.

Ces études ne permettent pas de conclure sur un éventuel lien de causalité direct (ni sur sa direction) entre altérations du sommeil et difficulté de sevrage de la ventilation mécanique, cependant l'association de ces deux facteurs et la connaissance de l'impact du manque de sommeil sur l'endurance inspiratoire amènent à l'hypothèse que les altérations de sommeil observées chez les patients en réanimation pourraient participer à diminuer la capacité de leurs muscles inspiratoires à soutenir une ventilation spontanée.

Cette problématique émergente offre un nouveau regard sur l'étude de l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance des muscles inspiratoires : en comprendre les mécanismes et parvenir à contrer cet effet délétère pourrait avoir des implications à court terme dans la qualité des soins proposés aux patients de réanimation.

II. OBJECTIFS

Le travail présenté ici s'inscrit dans un projet de recherche translationnelle, avec pour point de départ une question clinique : est-il possible de faciliter le sevrage de la ventilation assistée chez les patients hospitalisés dans les services de réanimation ?

Nous avons vu en effet que le succès du sevrage de la ventilation assistée a un impact pronostic pour le patient, et que ce succès nécessite une endurance optimale des muscles respiratoires. L'un des facteurs pouvant influencer la qualité du sevrage est la qualité du sommeil des patients. Il a été montré expérimentalement que la privation de sommeil diminuait les capacités d'endurance des muscles inspiratoires. Identifier les mécanismes par lesquels le manque de sommeil affecte l'endurance inspiratoire pourrait donc aider à faciliter le sevrage de la ventilation assistée en réanimation. Une piste récente a été proposée, celle de l'implication d'une fatigue corticale dans la limitation de l'endurance inspiratoire sous privation de sommeil.

Ce travail avait donc pour objectifs :

- D'identifier chez l'être humain d'autres mécanismes associés à la diminution de l'endurance inspiratoire, notamment en explorant l'activité du système nerveux autonome cardiaque par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque ;
- De développer un modèle animal de privation de sommeil aiguë et de mesure de l'endurance inspiratoire, puis d'évaluer si dans ce modèle le manque de sommeil a un effet négatif sur l'endurance inspiratoire, à l'instar de ce qui est observé chez l'être humain ;
- D'utiliser ce modèle animal pour explorer les mécanismes de l'impact du manque de sommeil sur l'endurance inspiratoire, et en particulier l'implication des structures cérébrales.

Pour rendre compte des deux aspects principaux de notre travail, nous avons organisé notre présentation en deux parties : la première portant sur l'exploration des mécanismes associés à la diminution de l'endurance inspiratoire chez l'être humain, actuellement soumise à un journal scientifique ; la seconde portant sur la mise en place du modèle animal chez le rat de laboratoire.

III. PREMIERE PARTIE : EXPLORATION DES MÉCANISMES DE LA FATIGUE INSPIRATOIRE EN CONDITIONS DE PRIVATION DE SOMMEIL CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Cette partie est constituée du texte et des figures de l'article, sous la forme « pré-publication », que nous avons soumis à un journal scientifique (refusé après révision par le *Journal of Applied Physiology*, actuellement soumis à *Sleep*). L'étude dont il est question est une analyse ancillaire effectuée sur les données de Rault *et al.* (2020). L'objectif de cette analyse était de comparer l'activité du système nerveux autonome au cours de la tâche d'endurance inspiratoire entre les conditions de sommeil normal et de privation de sommeil. L'activité parasympathique est en effet impliquée dans les capacités d'endurance physique, nous souhaitons donc évaluer si le tonus parasympathique pouvait être altéré par la privation de sommeil. L'activité autonome cardiaque a été évaluée par la variabilité de la fréquence cardiaque. Les données obtenues vont dans le sens d'un déficit d'adaptation du système parasympathique face à l'effort inspiratoire après privation de sommeil, ce qui en fait un possible mécanisme de diminution de l'endurance inspiratoire dans cette condition.

Les références bibliographiques citées dans l'article sont référencées à la fin de ce dernier.

Sleep deprivation reduces vagal tone during an inspiratory endurance task in humans

Willy-Paul Westphal^{1,2}, Christophe Rault¹, René Robert¹, Jean-Philippe Neau³, Pierre-Olivier Fernagut², Xavier Drouot^{1,2}

¹Centre d'Investigation Clinique Inserm 1402, Team Acute Lung Injury and Ventilatory support, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

²Université de Poitiers, INSERM, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, Team Neurodevelopment Neuroadaptation Neurodegeneration, Poitiers, France

³Neurology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

Abstract

Aim: Sleep deprivation alters inspiratory endurance at least by reducing inspiratory motor output. Vagal tone is involved in exercise endurance. This study aimed to investigate the effect of sleep deprivation on vagal tone adaptation in healthy subjects performing an inspiratory effort.

Methods: Vagal tone was assessed using Heart Rate Variability normalized units of frequency domain component HF (high frequency) before, at the start, and the end of an inspiratory loading trial performed until exhaustion by 16 volunteers after one night of sleep deprivation and one night of normal sleep.

Results: At rest, heart rate was similar in sleep deprivation and normal sleep conditions. In normal sleep condition, heart rate increased during inspiratory loading task; this increase was higher in sleep deprivation condition. In normal sleep condition, vagal tone increased at the beginning of the trial. This vagal tone increase was absent in sleep deprivation condition.

Conclusion: Sleep deprivation abolished vagal tone response to inspiratory load, possibly contributing to a higher heart rate during the trial and to a reduced inspiratory endurance.

Keywords: Sleep deprivation ; Inspiratory loading ; Endurance ; Cardiac autonomic nervous system ; heart rate variability

Introduction

Sleep deprivation or insufficient sleep duration due to various conditions (night shift work, lifestyle, insomnia, sleep breathing or neurological disorders) affect up to 40% of the population¹. Insufficient sleep triggers fatigue and reduces exercise capacities and physical performances². Total or partial sleep deprivation is associated with a decrease of endurance during prolonged treadmill or ergocycle exercises³. However, maximal oxygen consumption is not altered by sleep deprivation⁴⁻⁶ and the pathophysiological impact of sleep deprivation on exercise endurance is largely unknown.

Recently, we showed that sleep deprivation reduced inspiratory endurance in healthy males⁷. During an inspiratory threshold loading trial, time to task failure was divided by half in sleep deprivation condition compared to normal sleep condition, and inspiratory cerebral motor command as assessed by brain pre-inspiratory motor potentials was reduced at the onset of the trial. In sleep deprivation condition, 40% of the variability of inspiratory endurance was attributed to a reduction of brain inspiratory motor command, suggesting a significant involvement of other factors.

Vagal tone has been involved in endurance capacities in humans⁸. Strong evidences of vagal tone involvement in endurance capacities have been reported in animal models : the artificial attenuation of vagal tone dramatically reduces exercise endurance in whole body exercise whereas experimental stimulation of vagal tone enhanced endurance capacities⁹.

We performed an ancillary analysis of our previous publication⁷ to investigate the impact of sleep deprivation on vagal tone during an inspiratory endurance trial, in order to test the hypothesis that sleep deprivation reduces vagal tone.

Methods

Subjects

Twenty young male healthy volunteers aged 27 years [26-28] with normal body mass index (median BMI 23kg/m² [22-24]) participated to the study. None of the subjects had a history of respiratory, neurological or sleep disorder, were smoker or took any medication. Usual average consumption of caffeine was less than 3 cups a day. All subjects were good sleepers (Pittsburgh Sleep Quality Index <5), usual sleep duration was more than 6 hours a day, and morningness-eveningness profile was neutral (Horne and Ostberg Questionnaire between 31 and 69). None of them were shift-workers or had travelled across more than 4 time zones during the three weeks preceding their participation. The design was approved by an independent ethic committee (Comité de Protection des Personnes Ouest-III, February 22nd 2016, registration number: 16.01.04) and registered at <http://www.clinicaltrials.gov>; #NCT02725190).

Experimental protocol

Each subject was subjected to two inspiratory endurance trials separated by at least one-week interval, one trial following a normal sleep night and the other following a complete sleep deprivation night, allocated in random order. Before each session, subjects were asked to keep their usual daily routine, to sleep at least 6 hours at home (for the normal sleep condition night), not to use alcoholic beverages for at least 48h, and not to drink coffee the day of the trial. Sleep duration at home was checked by a wrist actigraph starting three days before the trial.

The sleep deprivation night took place at the Clinical Investigation Center. During the sleep deprivation period, subjects were allowed quiet activities, such as conversations and board games, and ambulation, but no physical nor exciting activities. A nurse was present with the subjects throughout the entire procedure to prevent volunteers from falling asleep. Absence of sleep was also controlled by recording EEG activity (F4-A1, C4-A1, O2-A1; Actiware system,

CamNtech Ltd. Cambridshire UK) throughout the night period, from 9pm to 8am. Inspiratory endurance was measured as the duration one subject could sustain an inspiratory load before declaring he could not proceed further (i.e. task failure). Maximal duration of each trial was set at 60 min, subjects being unaware of this limitation. The inspiratory load consisted in an adjustable spring threshold valve (Inspiratory Muscle Trainer, Philips) connected to a facial mask which forced the subject to deliver a minimal inspiratory pressure in order to open the valve and breathe. The threshold was set at 30% of maximal inspiratory pressure of each subject, 130 cmH₂O [123-142] after normal sleep and 129 cmH₂O [120-134] after sleep deprivation.

Inspiratory endurance trial started at 10 am. Subjects were seated comfortably. After 2 to 5 minutes of baseline recording at rest, inspiratory load was increased by 10% of the maximal inspiratory pressure of the subject in increments of 5 min until reaching 30%, which was considered as the beginning of the inspiratory loading task. Subjects were asked to breathe as long as they could.

As previously described⁷, sleep-deprived subjects maintained the inspiratory endurance task for a significantly lower median of time of 30 min [17-41] versus 60 min [45-60] under normal sleep condition ($p < 0.01$).

Signal recording

ECG were recorded with 2 standard cutaneous electrodes placed on the chest (V1), connected to an amplifier (ECG100C, Biopac System Inc, Goleta, CA, USA) , digitalized at 1000 Hz (MP150, Biopac sytem Inc Goleta, CA, USA) and stored for offline analysis. The signal was exported and saved into edf format.

Vagal tone assessment using spectral analysis of Heart Rate Variability (HRV)

Spectral analysis of heart rate variability (HRV) using variability of inter spike intervals is a tool commonly used to study sympatho-vagal influence on heart rate : high frequencies (HF) of HRV are considered as reflecting parasympathetic tone to the heart, and low frequencies (LF) and LF/HF ratio as reflecting sympathetic activity or sympatho-vagal balance^{10,11}.

Calculation of HRV parameters was performed with the free-to-use software HRVAnalysis 1.1¹². ECG raw signals were automatically analyzed by the software in order to detect and mark all R waves. Each file was then examined visually to correct any misdetection of R waves and artifacts. All the parts of the recording where the R waves could not be distinguished among noise were excluded from the analysis. HRV analysis was performed on RR intervals of cleaned continuous signals. On each recording, three periods of interest were determined for the HRV calculations : the baseline period of the trial corresponding to the subject at rest (duration between 3.28 and 13.85 minutes, median 5.23 [4.43 – 5.95], referred to as Baseline), the 5 minutes period after the first 10 minutes of the 30% load task corresponding to the beginning of the inspiratory endurance referred to as Start (duration between 2.22 and 5 minutes, median 5 [5 – 5]), and the 5 last minutes of the 30% load task corresponding to the end of the trial, referred to as End (duration between 0.97 and 5 minutes, median 5 [5 – 5]).

Heart rate was measured continuously throughout the experiment. HRV parameters were calculated off-line using frequential analysis to determine the spectral components in RR intervals. Spectral power was calculated for total power (TP: 0.003 – 0.4 Hz), high frequencies (HF: 0.15 – 0.4 Hz), low frequencies (LF: 0.04 – 0.15 Hz) and very low frequencies (VLF: 0.003 – 0.04 Hz). Total power was normalized by natural logarithm ($\ln TP$) and each frequency band was normalized (expressed in normalized units (nu)) by calculating the percentage of the frequency band power over the total power minus the VLF power, according to published guidelines¹⁰.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with GraphPad Prism 7.0. Normality of the residues was verified with D'Agostino-Pearson normality test. A two-way ANOVA with repeated measures by both factors was used to compare the HRV data from the three periods of interest between the two sleep conditions (normal or deprived) and the evolution of the HRV data between those three periods of interest (Baseline, Start and End). If significance was reached ($p < 0.05$) for interaction, Tukey's multiple comparison tests were performed in each sleep condition to identify the differences between the three periods of the trials, and Fisher Least Square Difference tests adjusted by Sidak correction to identify differences between sleep conditions within each trial period. If interaction did not reach significance but the sleep factor did, Fisher LSD test with Sidak correction was performed. Likewise if the period factor reached significance, Tukey's test was performed.

Results

Among 20 volunteers, four were excluded from current analysis due to unexploitable electrocardiogram recordings (loss of signal). EEG recordings showed no sleep episode during the procedure in any subjects, attesting the reality of the sleep deprivation.

Heart Rate (HR) analysis showed a significant effect of the sleep factor ($p < 0.05$) and the trial period factor ($p < 0.001$) but no interaction between sleep and trial period (**Figure 1**). Inspiratory load led to a significant increase in HR between Baseline and Start as well as between Baseline and End periods both in normal sleep and sleep deprived subjects. While Baseline HR was similar in normal sleep and sleep deprived conditions, HR was significantly higher in sleep deprivation condition than in normal sleep condition both at the Start and End periods (**Figure 1**).

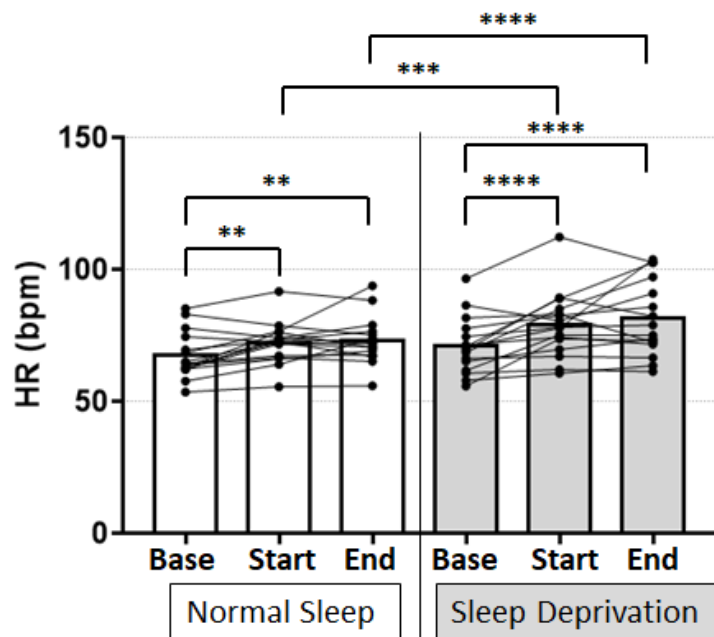


Figure 1: Heart rate for all 16 subjects at baseline (Base), at the beginning (Start), and at the end (End) of the inspiratory loading task. The bars represent the means, and each point a subject. Shown comparisons are multiple comparison tests results (Tukey and/or Sidak) (** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$; **** $p \leq 0.0001$)

Total power (lnTP) analysis showed a significant sleep – trial period interaction ($p=0.01$) (**Figure 2**). Inspiratory load led to a decrease of lnTP at the End period under sleep deprivation but not under normal sleep conditions.

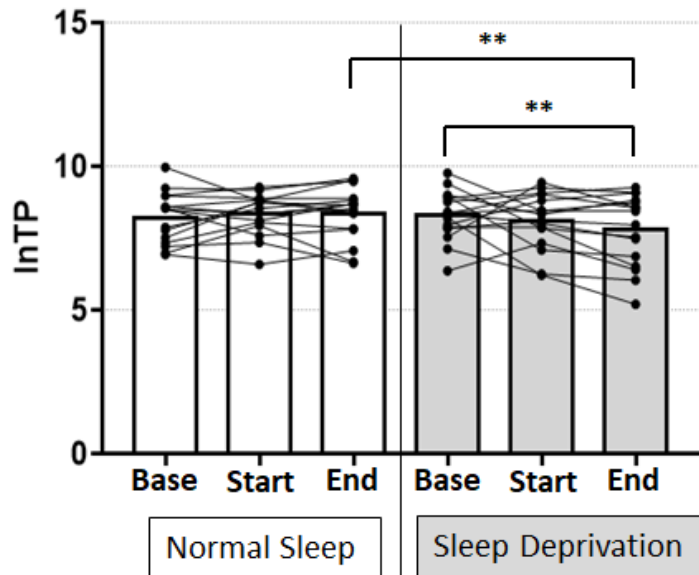


Figure 2: Total power (natural logarithm) for all 16 subjects at baseline (Base), at the beginning (Start), and at the end (End) of the inspiratory loading task. The bars represent the means, and each point a subject. Shown comparisons are multiple comparison tests results (Tukey and/or Sidak) (** $p \leq 0.01$)

Analysis of vagal tone using HF component revealed a significant effect of the trial period factor ($p < 0.05$) but no effect of sleep or sleep - trial period interaction. Multiple comparisons showed an increase of HF in Start period compared to Baseline and End in normal sleep condition. In contrast, no difference was observed on HF in sleep-deprived condition (**Figure 3A**). Analysis of sympathetic tone using LF component revealed no effect of difference for interaction, sleep factor nor period factor (**Figure 3B**). LF/HF ratio also exhibited no effect of interaction nor of both factors.

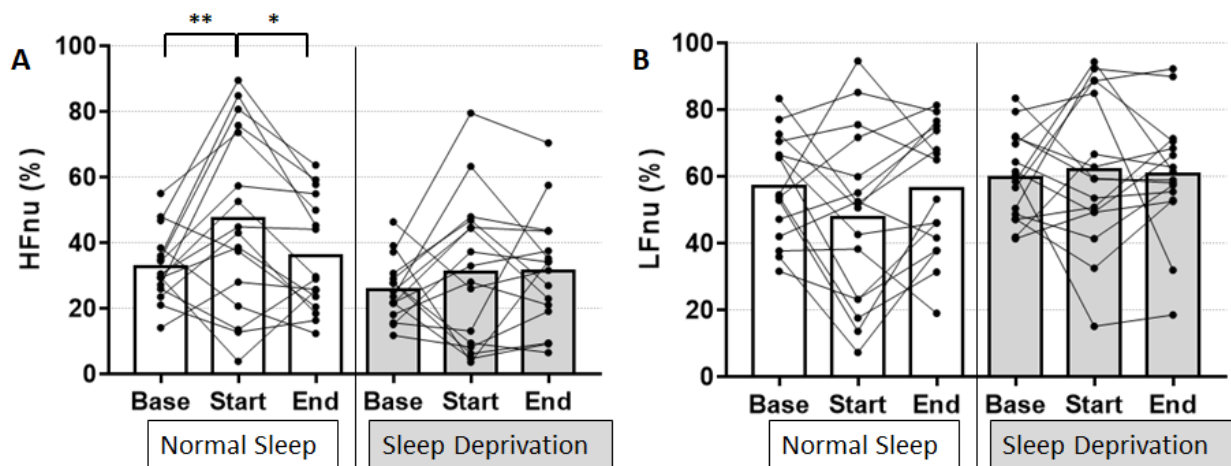


Figure 3 (A) High frequency component (normalized) and (B) Low frequency component (normalized) for all 16 subjects at baseline (Base), at the beginning (Start) and at the end (End) of the inspiratory loading task. The bars represent the means, and each point a subject. Shown comparisons are multiple comparison tests results (Tukey and/or Sidak) ($*p \leq 0.05$; $**p \leq 0.01$)

Discussion

Our results show that in normal sleep condition, heart rate increased during inspiratory loading trial. In sleep deprivation condition, heart rate also increased during inspiratory trial, but this increase was significantly higher compared to normal sleep condition. Analysis of the HF of HRV showed that vagal tone increased during inspiratory endurance task under normal sleep condition. However, in sleep deprivation condition, vagal tone was unmodified, indicating a lack of parasympathetic recruitment during inspiratory loading. Moreover, HF was decreased at the end of the trial compared to the beginning under normal sleep conditions but not following sleep deprivation, suggesting that sleep deprivation abolishes vagal tone adaptation to inspiratory effort. Analysis of LF frequencies showed that sympathetic tone did not exhibit any adaptation during the trial, either in normal or sleep deprivation condition.

HRV and inspiratory loading task

Our HRV results are in line with previous studies who reported an increase of HF induced by inspiratory loading, using loads between 30 and 80% of the maximal inspiratory pressure^{13,14}. Our results are in contrast with one study which reported no changes of vagal tone in a similar inspiratory loading task¹⁵. However, while this contradictory study assessed vagal tone using raw measures of HRV, we employed the normalized high frequency measures. The Guidelines of the Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology recommends to use the normalized units of HF and LF, as the raw power is subject to changes according to the total power of HRV¹⁰. This methodological difference could explain such contrasting results. Similar results in vagal tone has been reported using different loading techniques (resistive versus threshold; imposed or free respiratory rate) suggesting that the type of load and the breathing pattern do not influence vagal tone response to inspiratory loading^{13,14}.

Impact of sleep loss on HRV

At rest (baseline condition), our results did not show any difference in vagal and sympathetic tones between normal sleep and sleep-deprived conditions, in line with previous reports¹⁶⁻²¹. To our knowledge, our study is the first to report HRV analysis after sleep deprivation during an inspiratory endurance task. In contrast to other studies, which reported either unmodified^{4,22-26} or lowered (6, 7, 15, 29) HR during whole body exercise after acute sleep deprivation, our study found a higher HR during inspiratory loading task after sleep deprivation. Our results raise the question of a differential adaptation of sympathetic and vagal tones to different types of work. Inspiratory loading may be perceived differently by the subject than a treadmill or cycling exercise, and may lead to higher anxiety and stress levels during the task, as suggested by recent work¹⁵.

HF interestingly exhibited an increase at the beginning of the inspiratory loading trial, which was observed only under normal sleep conditions and abolished by sleep deprivation. HF is mainly due to Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA), which is related to breathing and may not solely be mediated by parasympathetic mechanisms³⁰. It is also subjected to variations not induced by parasympathetic mechanisms, in particular heart rate fragmentation³¹. Our results might then be caused by mechanism not solely related to parasympathetic tone. However, in healthy subjects, HF still remain partially mediated by parasympathetic activity to the cardiorespiratory system and may reflect changes in its activity³⁰.

Sympathetic tone assessed with Low Frequency HRV was found unmodified in our study, suggesting that sympathetic drive to the heart may not be influenced by sleep deprivation. LF has been used as a marker of sympathetic drive^{10,11}, but as some caveats has been raised regarding the relationship between LF and sympathetic drive^{10,31}, this interpretation should be regarded as cautious.

Our results showed a variable effect of sleep deprivation between subjects. Large and replicable, trait-like individual differences in vulnerability to acute sleep deprivation have been demonstrated. Some individuals are highly vulnerable to neurobehavioral deficits when sleep-deprived, whereas others demonstrate remarkable resistance^{32,33}. The underlying reasons are unknown but there are numerous arguments for a genetic contribution³².

Stress and anxiety triggered by sleep deprivation might also have participated in the elevated heart rate in sleep deprivation condition. We did not collect blood samples for catecholamine or cortisol measures. However, we took numerous precautions to limit stress and anxiety by largely explaining the procedure and allowing subject to breathe in the inspiratory device prior to enrollment in the study.

Vagal tone and endurance

The increased HF during the inspiratory loading task in normal sleep conditions may reflect an increase in vagal control of the heart, and the absence of modification of HF observed after sleep deprivation could account for the higher HR during inspiratory loading. There is evidence suggesting that the vagal tone to the heart does not suffer complete withdrawal during exercise as previously believed, but may be maintained and participates to the cardiovascular adaptations to exercise³⁴. This hypothesis is coherent with the evolution of HF in our experiment, where an absence of adaptation to the inspiratory load after sleep deprivation is associated with a higher HR. Furthermore, such lack of adaptation of the parasympathetic tone in sleep-deprivation condition may contribute as a causal factor to the observed reduction of inspiratory endurance. Indeed, experimental silencing of vagal preganglionic neurons has been shown to decrease endurance to physical activity, whereas stimulation of those same neurons restored this endurance⁹.

The reduced total power, vagal adaptation and inspiratory endurance displayed by healthy subjects following sleep deprivation is reminiscent of clinical conditions requiring an inspiratory effort. For instance, in patients mechanically ventilated in intensive care units, a low vagal tone and reduced total power during a spontaneous breathing trial has been associated with an extubation failure³⁵. These results corroborate the possible causal link between vagal tone and respiratory endurance.

Conclusion

Our findings show that acute sleep deprivation potentiates the increase of heart rate during an inspiratory loading task compared to normal sleep conditions. This increased heart rate may be due to a reduced adaptative response of vagal tone. Altogether, our results suggest that sleep

deprivation impairs the optimal adaptation of parasympathetic nervous system, resulting in reduced inspiratory endurance.

Acknowledgements

Authors would like to acknowledge the participants to this study. This work was supported by CHU de Poitiers, Région Nouvelle-Aquitaine and ISIS Atlantique. The University of Poitiers and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale provided infrastructural support. The sponsors of this study had no role in the study design, data collection, analysis and interpretation, or the writing of the report.

Disclosure Statement

Financial Disclosure: none.

Non-financial Disclosure: none.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(8):239-242.
2. Marillier M, Gruet M, Baillieux S, et al. Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2018;51:37-46. doi:10.1016/j.sleep.2018.06.013
3. Thun E, Bjorvatn B, Flo E, Harris A, Pallesen S. Sleep, circadian rhythms, and athletic performance. *Sleep Med Rev* 23: 1–9, 2015. doi: 10.1016/j.smr.2014.11.003.
4. Martin BJ, Gaddis GM. Exercise after sleep deprivation. *Med Sci Sports Exerc.* 1981;13(4):220-223. doi:10.1249/00005768-198104000-00002
5. Horne JA, Pettitt AN. Sleep deprivation and the physiological response to exercise under steady-state conditions in untrained subjects. *Sleep.* 1984;7(2):168-179. doi:10.1093/sleep/7.2.168
6. Azboy O, Kaygisiz Z. Effects of sleep deprivation on cardiorespiratory functions of the runners and volleyball players during rest and exercise. *Acta Physiol Hung.* 2009;96(1):29-36. doi:10.1556/APhysiol.96.2009.1.3
7. Rault C, Sangaré A, Diaz V, et al. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):976-983. doi:10.1164/rccm.201904-0819OC
8. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med Auckl NZ.* 2003;33(1):33-46. doi:10.2165/00007256-200333010-00003
9. Machhada A, Trapp S, Marina N, et al. Vagal determinants of exercise capacity. *Nat Commun.* 2017;8:15097. doi:10.1038/ncomms15097
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93: 1043–1065, 1996.
11. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 5: 258, 2017. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
12. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRV analysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol.* 2016;7:557. doi:10.3389/fphys.2016.00557
13. Archiza B, Simões RP, Mendes RG, Fregonezi GAF, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in

- healthy elderly patients. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(4):401-408. doi:10.1590/S1413-35552012005000100
14. Calabrese P, Perrault H, Dinh TP, Eberhard A, Benchetrit G. Cardiorespiratory interactions during resistive load breathing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(6):R2208-2213. doi:10.1152/ajpregu.2000.279.6.R2208
 15. Niérat M-C, Laviolette L, Hudson A, Similowski T, Sévoz-Couche C. Experimental dyspnea as a stressor: differential cardiovegetative responses to inspiratory threshold loading in healthy men and women. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2017;123(1):205-212. doi:10.1152/jappphysiol.00078.2017
 16. Konishi M, Takahashi M, Endo N, et al. Effects of sleep deprivation on autonomic and endocrine functions throughout the day and on exercise tolerance in the evening. *J Sports Sci.* 2013;31(3):248-255. doi:10.1080/02640414.2012.733824
 17. Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, Langrume C, Drogou C, Van Beers P, Bourrilhon C, Florence G, Chennaoui M. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985* 108: 68–75, 2010. doi: 10.1152/jappphysiol.00851.2009.
 18. Pagani M, Pizzinelli P, Traon AP-L, et al. Hemodynamic, autonomic and baroreflex changes after one night sleep deprivation in healthy volunteers. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2009;145(1-2):76-80. doi:10.1016/j.autneu.2008.10.009
 19. Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiol Behav.* 2014;125:45-53. doi:10.1016/j.physbeh.2013.11.011
 20. Quintana DS, Elvsåshagen T, Zak N, et al. Diurnal Variation and Twenty-Four Hour Sleep Deprivation Do Not Alter Supine Heart Rate Variability in Healthy Male Young Adults. *PloS One.* 2017;12(2):e0170921. doi:10.1371/journal.pone.0170921
 21. Słomko J, Zawadka-Kunikowska M, Kozakiewicz M, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, Newton JL, Zalewski P. Hemodynamic, Autonomic, and Vascular Function Changes after Sleep Deprivation for 24, 28, and 32 Hours in Healthy Men. *Yonsei Med J* 59: 1138–1142, 2018. doi: 10.3349/ymj.2018.59.9.1138.
 22. Martin BJ. Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1981;47(4):345-354. doi:10.1007/bf02332962
 23. Goodman J, Radomski M, Hart L, Plyley M, Shephard RJ. Maximal aerobic exercise following prolonged sleep deprivation. *Int J Sports Med.* 1989;10(6):419-423. doi:10.1055/s-2007-1024936
 24. Meney I, Waterhouse J, Atkinson G, Reilly T, Davenne D. The effect of one night's sleep deprivation on temperature, mood, and physical performance in subjects with different amounts of habitual physical activity. *Chronobiol Int.* 1998;15(4):349-363.
 25. Oliver SJ, Costa RJS, Laing SJ, Bilzon JLJ, Walsh NP. One night of sleep deprivation decreases treadmill endurance performance. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(2):155-161. doi:10.1007/s00421-009-1103-9

26. Patrick Y, Lee A, Raha O, et al. Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep Biol Rhythms*. 2017;15(3):217-225. doi:10.1007/s41105-017-0099-5
27. Chen HI. Effects of 30-h sleep loss on cardiorespiratory functions at rest and in exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(2):193-198.
28. Scott JPR, McNaughton LR. Sleep deprivation, energy expenditure and cardiorespiratory function. *Int J Sports Med* 25: 421–426, 2004. doi: 10.1055/s-2004-815845.
29. Cincin A, Sari I, Oğuz M, et al. Effect of acute sleep deprivation on heart rate recovery in healthy young adults. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2015;19(2):631-636. doi:10.1007/s11325-014-1066-x
30. de Geus EJC, Gianaros PJ, Brindle RC, Jennings JR, Berntson GG. Should heart rate variability be “corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations. *Psychophysiology*. 2019;56(2):e13287. doi:10.1111/psyp.13287
31. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019;38(1):3. doi:10.1186/s40101-019-0193-2
32. Goel N. Neurobehavioral Effects and Biomarkers of Sleep Loss in Healthy Adults. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):89. doi:10.1007/s11910-017-0799-x
33. Van Dongen HPA, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep*. 2004;27(3):423-433.
34. Gourine AV, Ackland GL. Cardiac Vagus and Exercise. *Physiol Bethesda Md*. 2019;34(1):71-80. doi:10.1152/physiol.00041.2018
35. Huang C-T, Tsai Y-J, Lin J-W, Ruan S-Y, Wu H-D, Yu C-J. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(1):R21. doi:10.1186/cc13705

IV. SECONDE PARTIE : MISE EN PLACE D'UN MODÈLE D'ENDURANCE INSPIRATOIRE EN CONDITIONS DE PRIVATION DE SOMMEIL CHEZ LE RAT DE LABORATOIRE

IV.1. Démarche expérimentale : protocole de l'expérimentation

La mise en place d'un modèle animal pour étudier l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire a été pensée dès le départ pour répondre à plusieurs questions :

- Existe-t-il chez l'animal un impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire ?
Question préliminaire, la réponse validant ou invalidant le modèle. Les questions suivantes découlent de la validité du modèle, et donc de l'existence d'un impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire.
- Existe-t-il une participation cérébrale à l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire, et peut-on identifier précisément des réseaux de neurones impliqués ?
- Peut-on tester des substances pharmacologiques dans le but d'atténuer l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire, si possible ciblant les réseaux de neurones précédemment identifiés ?

S'il n'a pas été possible au cours de notre travail de thèse d'apporter des éléments de réponse à l'ensemble de ces questions, la conception du protocole employé pour mettre en place et valider notre modèle animal reflète les préoccupations soulevées au moins par les deux premières interrogations.

Le choix de l'animal, le rat de laboratoire, a d'abord été guidé par l'existence d'une littérature scientifique sur le sommeil et la ventilation chez cet animal, ayant montré des similitudes avec les données obtenues chez l'être humain (*cf. I.1.4 Focus : Privation de sommeil et I.2.5 Focus : réponse à une contrainte inspiratoire*). Cet élément nous permettait d'envisager une extrapolation des résultats obtenus par notre modèle à l'être humain. Le rat de laboratoire présente également des avantages du fait de sa disponibilité (animal très employé dans l'expérimentation animale) et de sa facilité de gestion (hébergement et manipulation par l'expérimentateur). Il nous était également possible d'héberger ces animaux et les expérimentations réalisées dans un environnement certifié et conforme aux principes et aux aspects légaux liés au bien-être animal (plateforme Prébios de l'Université de Poitiers). Enfin, certains actes techniques étaient envisagés comme plus aisés à réaliser chez le rat que chez d'autres espèces plus petites comme la souris, notamment les actes chirurgicaux.

Le modèle animal a été conçu comme un parallèle au modèle développé par Rault *et al.* (2020) chez l'être humain ; nous avons essayé de rester aussi proches que possible du protocole développé chez l'être humain. Notre modèle animal devait donc comporter une privation de sommeil totale aigüe (une

seule nuit) suivie d'une épreuve d'endurance inspiratoire. Deux groupes d'animaux devaient donc être employés pour pouvoir répondre à la question de la validité du modèle : un groupe privé de sommeil soumis à l'endurance inspiratoire (SD-IL : *sleep deprivation, inspiratory load*) et un groupe contrôle non privé de sommeil également soumis à l'endurance inspiratoire (NS-IL : *normal sleep, inspiratory load*). La question de savoir s'il existait une participation cérébrale à l'éventuel impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire dans notre modèle s'est également posée dans la conception de notre protocole expérimental. Une première réponse pouvait être apportée d'une manière similaire à celle employée dans l'étude de Rault *et al.* (2020) : par la recherche de potentiels évoqués par l'inspiration contrainte. Cependant, le choix de réaliser un modèle animal pour étudier cette situation expérimentale était en premier lieu motivé par de plus grandes possibilités exploratoires, et notamment post-mortem ; ainsi, notre protocole a été conçu pour pouvoir réaliser une exploration *ex vivo* du tissu cérébral, au moyen du marquage par immunohistochimie de protéines intracellulaires reflétant l'activité des cellules neuronales (protéines issues de gènes de réponse précoce). Ces gènes de réponse précoce ayant une réponse d'activité rapide et transitoire après un stimulus, la collecte des tissus sur lesquels le marquage sera réalisé doit se faire dans une fenêtre temporelle précise après le stimulus à étudier, aussi notre protocole prévoyait de sacrifier les animaux immédiatement après l'épreuve d'endurance inspiratoire. Cette nécessité expérimentale explique pourquoi nous avons choisi de comparer deux groupes d'animaux distincts SD-IL et NS-IL, et n'avons pas suivi le modèle en *cross-over* de l'étude de Rault *et al.* (2020) où chaque sujet est son propre témoin.

En raison de l'analyse prévue des gènes de réponse précoce, d'autres groupes expérimentaux avaient été initialement programmés. En effet, la comparaison entre les groupes SD-IL et NS-IL ne permettait de dégager que les différences induites par la privation de sommeil dans la tâche d'endurance inspiratoire, mais nous souhaitions également dans notre modèle rendre compte des modifications induites par l'épreuve d'endurance inspiratoire elle-même, pour déterminer le profil de réponse cérébrale chez le rat et éventuellement évaluer une potentielle implication corticale dans cette réponse. Il était donc prévu deux groupes suivant le même protocole que les groupes SD-IL et NS-IL, avec passage dans le matériel servant à l'endurance inspiratoire, mais sans appliquer de contrainte inspiratoire. Ces deux groupes NL (*no load*) n'ont pas pu être réalisés (en raison de la pandémie de SARS-CoV-2). En revanche deux autres groupes contrôles, constitués de rats passant le protocole de privation de sommeil (ou de nuit de sommeil normale contrôle) et étant sacrifiés à l'issue de ce protocole sans subir de passage dans le matériel servant à la réalisation de l'épreuve d'endurance inspiratoire ont été constitués au début de l'expérimentation, et devaient initialement servir de témoins de l'effet sur les gènes de réponse précoce de la privation de sommeil seule comparée au sommeil normal dans notre protocole. Ces deux groupes W (*witness*, SD-W et NS-W) sont abordés

dans les résultats de ce travail sur la mise en place de la privation de sommeil, c'est pourquoi leur constitution est détaillée ici.

L'ensemble des procédures expérimentales effectuées sur les animaux vivants a été réalisée par un unique expérimentateur, l'auteur de ce travail.

IV.2. Mise en place du modèle

IV.2.1 Mesures générales entourant les animaux

Le protocole et l'ensemble des procédures utilisées dans cette expérimentation ont été évalués et agréés par le Comité d'Éthique Animale n°84 Poitou-Charentes et le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (numéro APAFIS#13280-2018013016418937).

Les animaux utilisés étaient des rats Sprague-Dawley (Janvier Labs). Seuls des mâles ont été utilisés dans cette expérimentation, d'une part parce que l'étude de Rault *et al.* (2020) n'a également porté que sur des hommes en raison de différences inter-sexes à l'adaptation à la contrainte inspiratoire et de la plus grande résilience des femmes face à la contrainte inspiratoire (Guenette *et al.* 2010; Welch *et al.* 2018; Mitchell *et al.* 2018; Geary *et al.* 2019), d'autre part parce qu'il semble également exister des différences inter-sexes chez les rats en ce qui concerne les paramètres ventilatoires et leur réponse à des situations où une adaptation de la ventilation est requise (Mortola et Saiki 1996; Strohl *et al.* 1997; Holley *et al.* 2012), même si cet effet est possiblement peu important (Strohl *et al.* 1997; Hodges *et al.* 2002).

Les animaux étaient hébergés dans des locaux agréés (animalerie Prébios de l'Université de Poitiers, numéro d'agrément 86050) tout au long de l'expérimentation, dans des conditions d'hébergement conventionnelles (température moyenne 21°C, minimale-maximale 20-24°C, humidité 50±5%, $P_{atm}+15Pa$, deux animaux par cage de 900 cm² aux parois transparentes incolores) légèrement enrichies (bâton en peuplier et baguette de papier compressé). Les animaux étaient isolés individuellement après la chirurgie d'implantation (*cf. infra IV.2.2.1 Préparation de l'enregistrement des signaux de sommeil*) pour le reste de l'expérimentation. La phase circadienne d'activité des rats correspondant à la période nocturne, les animaux étaient hébergés en cycle inversé, soit dans l'obscurité de 08h00 à 20h00 et sous lumière blanche (360 lux) de 20h00 à 08h00, avec une transition graduelle sur 30 minutes entre chaque période du cycle. Toute procédure appliquée à l'animal se déroulait dans une autre pièce que la salle d'hébergement habituelle.

Après leur première arrivée dans les locaux d'hébergement, une période de 1 à 6 semaines était laissée libre de toute manipulation pour habituer les animaux à leur environnement et au cycle lumineux. Après ce délai, durant leur 10^{ème} semaine de vie, une procédure d'habituation à la préhension était appliquée pour familiariser les animaux à l'expérimentateur et à être attrapés et manipulés. La

procédure consistait pour chaque animal à être attrapé, placé sur le bras de l'expérimentateur durant 30 secondes, et replacé dans sa cage habituelle, 3 fois par jour, durant 5 jours. Les deux derniers jours, la préhension de l'animal se faisait par la technique de pincement de la peau du dos dans une main (utilisée habituellement en expérimentation animale lors des injections intrapéritonéales, adaptée pour les injections sous-cutanées dans notre protocole). Selon nos observations personnelles, lors des toutes premières préhensions, les rats fuient lors du moindre contact de la main de l'expérimentateur avec leur pelage, et une fois placés sur le bras de l'expérimentateur tentent d'y échapper quitte à sauter d'une hauteur de 30 à 50 centimètres. Dès le deuxième jour la grande majorité des rats ne fuient plus le contact de l'expérimentateur et aucun ne tente de sauter d'une hauteur importante une fois sur le bras. Il arrive cependant que certains rats, minoritaires, dans les deux derniers jours de la procédure, présentent des signes d'anxiété (*freezing* et vocalisations ultrasonores longues à 22 kHz correspondant à une situation de détresse (Blumberg et Alberts 1991; Brudzynski 2015)). Le dernier jour de cette habitude, une petite coupelle contenant du lait concentré sucré (Nestlé) mélangé à de l'eau purifiée est placée dans la cage de l'animal (une coupelle par animal, cages doubles) pour habituer les animaux à cette substance en vue de la période post-opératoire (*cf. infra IV.2.2.1 Préparation de l'enregistrement des signaux de sommeil*).

L'euthanasie en fin de protocole était réalisée selon une procédure autorisée d'exsanguination par perfusion intracardiaque après anesthésie létale au phénobarbital (Dolétal, dose unique 0,6 mL pour chaque rat, dose recommandée de 1 mL/kg), en injection intrapéritonéale réalisée sous anesthésie gazeuse préalable à l'isoflurane (évite à l'animal la phase de stress liée à la préhension et à l'injection intrapéritonéale), l'animal ne se réveillant pas entre la fin de l'effet de l'anesthésie gazeuse et le début de l'anesthésie injectée. La procédure d'exsanguination n'était débutée qu'après abolition bilatérale du réflexe cornéen de l'animal, et permettait également de réaliser la première étape de fixation du cerveau de l'animal avant sa récupération en vue des analyses post-mortem (procédure non détaillée ici, les analyses post-mortem n'ayant pas fait l'objet de ce travail).

IV.2.2 Privation de sommeil

Pour des raisons de facilité et de diminution des contraintes imposées à l'expérimentateur, nous avons choisi une méthode de privation de sommeil automatisée ne nécessitant pas de présence humaine au cours de sa réalisation (Libourel *et al.* 2015).

IV.2.2.1 Préparation de l'enregistrement des signaux de sommeil : implant et procédure chirurgicale

L'animal était tout d'abord équipé d'un appareillage d'enregistrement des signaux électrophysiologiques nécessaires au scoring du sommeil : EEG et EMG. Nous avons choisi d'utiliser un implant de télémétrie F50-EEE (*Data Science International DSI*) (**Figure 6**), le recueil d'informations par télémétrie implantée permettant une plus grande liberté de mouvement de l'animal et un moindre risque de complications (notamment infectieuses) par l'absence de brèche cutanée permanente comme c'est le cas avec un dispositif filaire. L'implant F50-EEE dispose de trois paires d'électrodes permettant l'enregistrement de 3 signaux électrophysiologiques différents. Nous avons choisi d'enregistrer l'EEG pariétal (EEGp) qui est plus sensible pour la détection du sommeil (*Libourel et al. 2015*), l'EMG des muscles cervicaux (simplement appelé EMG dans cette expérimentation), la troisième paire étant dédiée à l'enregistrement de l'EEG frontal (EEGf) dans le but de capter d'éventuels potentiels évoqués inspiratoires. L'implant se présente avec un corps hermétique contenant la batterie, la puce et le dispositif de transmission télémétrique, d'où sortent les électrodes (3 paires de biopotentiels + une référence), chacune constituée de deux brins métalliques torsadés en un seul fil métallique, engagé dans une gaine de plastique protectrice. Suivant les recommandations du fabricant, les gaines plastiques étaient ligaturées par nos soins (au fil de suture tressé non résorbable ETHIBOND EXCEL 5-0) sur les fils métalliques en deçà de leur extrémité libre dénudée, pour éviter toute infiltration de liquide le long des gaines jusqu'au corps de l'implant.

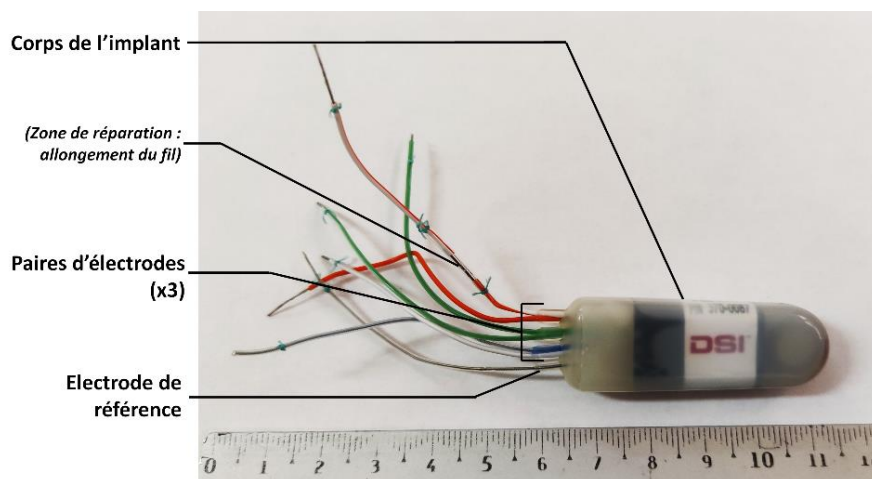


Figure 6 : Photographie de l'implant de télémétrie, prêt pour l'implantation. Les fils d'électrodes sont ligaturés à l'extrémité de leur gaine plastique pour permettre l'étanchéité.

La chirurgie d'implantation avait lieu durant la 11^{ème} semaine de vie des animaux, après la semaine d'habituation à la préhension décrite dans le paragraphe précédent. L'animal bénéficiait d'une prémédication par antibiotique (triméthoprim-sulfadoxine 3% 30 mg/kg en injection sous-cutanée)

une à deux heures avant le début de la chirurgie (prévention du risque infectieux lié au ralentissement du transit intestinal durant une chirurgie prolongée, sur avis du médecin vétérinaire associé à la plateforme Prébios) et par antalgique-anxiolytique (buprénorphine 5% 0,05 mg/kg en injection sous-cutanée) 15 minutes avant le début de la chirurgie (gestion de l'analgésie per- et post-opératoire et potentialisation de l'action de l'anesthésie gazeuse). L'anesthésie était réalisée et maintenue au gaz par isoflurane (5% dans 1 L/min d'O₂ pour l'induction, 2,5% dans 1 L/min d'O₂ pour le maintien, ajusté sur la FR de l'animal tout au long de la procédure). Les autres mesures de maintien de l'homéostasie au cours de la procédure chirurgicale comportaient le maintien d'une température centrale cible de 38°C à l'aide d'un tapis chauffant régulé par une sonde rectale (et par l'utilisation de tapis de terrarium à température fixe 39°C durant l'induction anesthésique, la tonte et le réveil de l'animal), l'injection sous-cutanée en début de procédure de 4 à 5 mL de NaCl 0,9% stérile pour maintien de l'hydratation et compensation des pertes sanguines, la protection cornéenne contre le dessèchement par l'application de pommade de vitamine A, et durant la procédure par l'hémostase immédiate de tout saignement par compression manuelle avec une compresse. La procédure était réalisée en conditions d'asepsie : matériel stérile, mesures de protections de l'opérateur (masque et charlotte, gants et tunique stériles), désinfection cutanée 4 temps par Bétadine scrub puis dermique après tonte du scalp et du cou, protection de la zone opératoire par un champ stérile troué.

Le rat était placé dans un cadre stéréotaxique (Kopf). L'incision chirurgicale était effectuée sur la ligne médiane immédiatement en arrière de la ligne interoculaire jusqu'à 1,5-2 cm en arrière de l'insertion des muscles cervicaux sur la plaque crânienne interpariétale. Les muscles dégagés par la partie caudale de l'incision étant exposés à l'air libre et donc au risque de dessèchement, les muscles cervicaux étaient donc régulièrement hydratés au NaCl 0,9% tout au long de la procédure chirurgicale. Les tissus sous-cutanés supra-crâniens et le périoste étaient incisés sur la ligne médiane après instillation locale de lidocaïne 1,7% et la surface du crâne dégagée à l'aide d'un coton-tige humidifié au NaCl 0,9% stérile. Les saignements osseux étant difficilement accessibles à l'hémostase par compression manuelle (constatation personnelle au cours des chirurgies d'entraînement de l'opérateur), une compresse hémostatique (Surgicel) était appliquée sur la surface de crâne dégagée durant la suite de la procédure chirurgicale jusqu'à reprise du travail sur le crâne.

La peau en regard du cou et du dos de l'animal était séparée du plan musculaire sous-jacent pour constituer une cavité en arrière de l'épaule gauche de l'animal, entre le flanc et le dos, pour accueillir le corps de l'implant. L'implant était inséré dans cette cavité sous-cutanée. Les deux électrodes destinées à l'enregistrement de l'EMG étaient ensuite insérées dans les muscles cervicaux : sur le côté droit, perpendiculaires au plan sagittal et parallèles entre elle, à 0,5-0,8 cm d'écart l'une de l'autre, l'électrode positive étant la plus crâniale à environ 1 cm en arrière de l'insertion des muscles cervicaux sur la plaque interpariétale, et la négative placée en caudal par rapport à la positive. L'insertion était

réalisée suivant les recommandations du fabricant de l'implant (DSI) à l'aide d'une aiguille 21G insérée superficiellement dans le muscle de la partie latérale vers la partie médiane, sur un trajet de 0,3-0,5 cm avant de ressortir ; le fil métallique de l'électrode dénudé sur 0,5-0,8 cm était inséré dans la lumière de l'aiguille qui était retirée, laissant en place le fil métallique traversant le muscle. La portion libre dénudée de l'électrode était recouverte d'une chute de gaine plastique qui était ligaturée sur le fil métallique pour maintenir l'électrode en place. Il était initialement prévu de recueillir l'électrocardiogramme (ECG) de l'animal sur cette même paire d'électrodes, mais il est apparu chez les premiers animaux opérés que même en laissant des portions significatives de fil métallique dénudé en dehors des muscles, l'ECG ne pouvait être repéré sur les tracés en dehors des phases d'atonie du sommeil paradoxal. En conséquence, les électrodes ont par la suite été totalement insérées dans le muscle sans laisser de portion de fil métallique dénudé entre la gaine plastique et le muscle.

Une fois les deux électrodes destinées à l'EMG mises en place, la compresse hémostatique était retirée du crâne et ce dernier séché. Quatre forages étaient effectués sur le crâne grâce à une foreuse (Foredom HP4-917) avec un foret de 0,9 mm de diamètre : un sur l'os frontal gauche pour l'électrode positive de l'EEGf, un sur l'os pariétal droit pour l'électrode positive de l'EEGp, un sur l'os interpariétal à gauche pour les électrodes négatives de l'EEGf et de l'EEGp, et un sur l'os interpariétal à droite pour l'électrode de référence. Les points de forage n'étaient pas déterminés par des coordonnées stéréotaxiques précises, mais par leur accessibilité au forage et la possibilité d'y insérer une vis sans risque majeur de déhiscence. Nous avons essayé de rester au plus proche des coordonnées conseillées par le fabricant (DSI) (coordonnées données en x/y, où x = axe coronal, transverse, positif vers la droite, et y = axe sagittal, antéropostérieur, positif en antérieur ; le point de référence 0/0 étant le bregma ; les coordonnées sont exprimées en mm) : 3/-4 pour l'EEGp, -3/-12 pour les électrodes négatives, 3/-12 pour la référence cérébelleuse. Pour l'EEGf, nous avons essayé de cibler la jonction entre l'aire rostrale de la patte avant (identifiée comme correspondant possiblement au cortex pré-moteur ou à l'AMS) et l'aire dédiée au cou dans la somatotopie motrice (Hall et Lindholm 1974; Neafsey *et al.* 1986), soit aux alentours de 2 à 3 mm antérieurement au bregma et 2 à 3 mm latéralement. Au final, les électrodes ont été implantées (x/y, moyenne±écart-type) à -1,5±0,3/2,5±0,4 pour l'EEGf, à 2,7±0,2/-4,1±0,2 pour l'EEGp, à -1,9±0,5/-11,9±0,7 pour les électrodes négatives, et à 2,3±0,3/-12,0±1,0 pour la référence cérébelleuse.

Le forage était réalisé sur 0,8-1 mm de profondeur sur les plaques frontales et pariétales, et 1,2 mm sur la plaque interpariétale, la dure-mère n'étant pas exposée par ce forage. Dans chaque trou était vissé une vis de 1,6 mm de longueur pour un diamètre de 0,8 mm (InVivo1), et les fils métalliques des électrodes, dénudés sur 0,5 cm et étirés, étaient enroulés autour du pas de vis, juste sous la tête de vis, deux fois pour chaque fil sauf les deux fils d'électrodes négatives enroulés une seule fois autour de la même vis, avant d'être enroulés une fois autour de la base de la boucle formée. Les vis sur la plaque

interpariétale étaient ensuite vissées jusqu'à la tête de vis, mais pour les deux vis des plaques pariétale et frontale un espace libre était laissé entre la surface du crâne et la tête de vis. La longueur de la vis étant supérieure à l'épaisseur crânienne, ces vis peuvent en effet créer une empreinte sur la surface cérébrale sous-jacente (visible lors de l'extraction des cerveaux après euthanasie, mais sans conséquence neurologique observée sur l'animal après chirurgie) si elles sont trop enfoncées.

Une fois les cinq électrodes fixées à leurs vis, ces dernières étaient recouvertes de ciment dentaire (Superbond), de manière à les fixer sur la surface crânienne, le ciment englobant l'ensemble de la vis et des portions de fils métalliques dénudés des électrodes.

Après séchage du ciment, l'incision chirurgicale était refermée, d'abord par une suture en surjet des tissus sous-cutanées avec du fil tressé résorbable 4-0 (VICRYL), puis par des points de suture cutanés en U, complétés si besoin par des points simples, réalisés avec un fil monofilament non résorbable 4-0 (ETHILON). Une complication fréquemment observée par l'expérimentateur au décours des chirurgies d'entraînement consiste en la création d'une collection séreuse (voir d'un véritable kyste) autour du corps et des fils de l'implant, qui peut être très volumineuse, au point d'induire une gêne motrice et une posture anormale du chef de l'animal, et qui n'est pas accessible à la ponction car se reconstituant très rapidement. Cette complication est efficacement prévenue par l'instillation sous-cutanée, avant la fermeture du surjet puis du dernier point de suture cutané, de NaCl 0,9% destiné à chasser les gaz présents dans la cavité sous-cutanée artificielle créée durant la chirurgie, puis en appliquant une compression externe sur la peau de manière à chasser le NaCl instillé et à ré-appliquer la peau sur les tissus sous-jacents juste avant de refermer le dernier point de suture.

Une fois l'opération terminée, l'anesthésie à l'isoflurane est discontinuée progressivement (paliers décroissants de 1 puis 0,5%, pouvant être débutés durant les sutures, jusqu'à 0). Le rat est placé dans une cage neuve avec une litière propre mélangée à une petite poignée de la litière précédente de l'animal, contenant une nouvelle baguette de papier compressé et si possible le bâton de peuplier habituel de l'animal, à défaut un neuf, et placée sur une petite plaque chauffante de terrarium (39°C) au moins le temps que l'animal se réveille.

En période post-opératoire et jusqu'à son euthanasie en fin de protocole, l'animal était surveillé une fois par jour sur son poids et son état clinique : comportement, motricité, état du pelage, état de la zone opératoire (cicatrisation, signes d'inflammation, lésions de grattage). Une analgésie post-opératoire systématique était réalisée à partir du lendemain de la chirurgie et pendant 5 jours au total, par du kétoprofène 10 mg/kg dilué à 2% dans de l'eau purifiée, délivré une fois par jour dans un fond de mini-boîte de Pétri de lait concentré sucré (Nestlé) pour éviter une injection. Selon l'état clinique de l'animal (notamment de l'évolution des lésions de grattage autour de la zone opératoire), la même dose de kétoprofène pouvait être délivrée de la même manière les jours suivants, sauf les jours où

l'animal devait passer dans la cage de privation de sommeil (*cf. infra IV.2.2.2 Acquisition des tracés de sommeil*).

Les sutures cutanées étaient retirées sous anesthésie gazeuse à l'isoflurane au 5^{ème} jour post-opératoire pour les animaux SD-W et NS-W, mais devant plusieurs ré-ouvertures des cicatrices, l'ablation des sutures a été décalée après le 7^{ème} jour post-opératoire pour la plupart des animaux SD-IL et NS-IL, soit après la première nuit d'habituation à la cage de privation de sommeil (*cf. infra IV.2.2.2 Acquisition des tracés de sommeil*) mais jamais le jour même de l'habituation.

IV.2.2.2 Acquisition des tracés de sommeil : habituations à l'environnement de privation de sommeil

La privation de sommeil a été effectuée suivant la méthode mise au point par Libourel *et al.* (2015) en association avec l'entreprise ViewPoint. La cage de privation de sommeil (ViewPoint) (**Figure 7A**) consiste en une plateforme circulaire de 30 cm de diamètre, mobile, placée sur un support à piston, entourée d'un cylindre de plexiglas. L'ensemble est placé dans un caisson d'isolement sonore et visuel (ViewPoint) (**Figure 7B**), disposant de sa propre ventilation et de son propre cycle d'éclairage réglable. La plaque réceptrice destinée à recueillir le signal de l'implant de télémétrie (DSI) est également placée dans le caisson d'isolement, sur le côté et au contact du cylindre de plexiglas. Le signal capté par la plaque réceptrice est transmis à un convertisseur analogique (ViewPoint) pour récupérer un signal lisible et enregistrable par le logiciel SleepScore (ViewPoint).

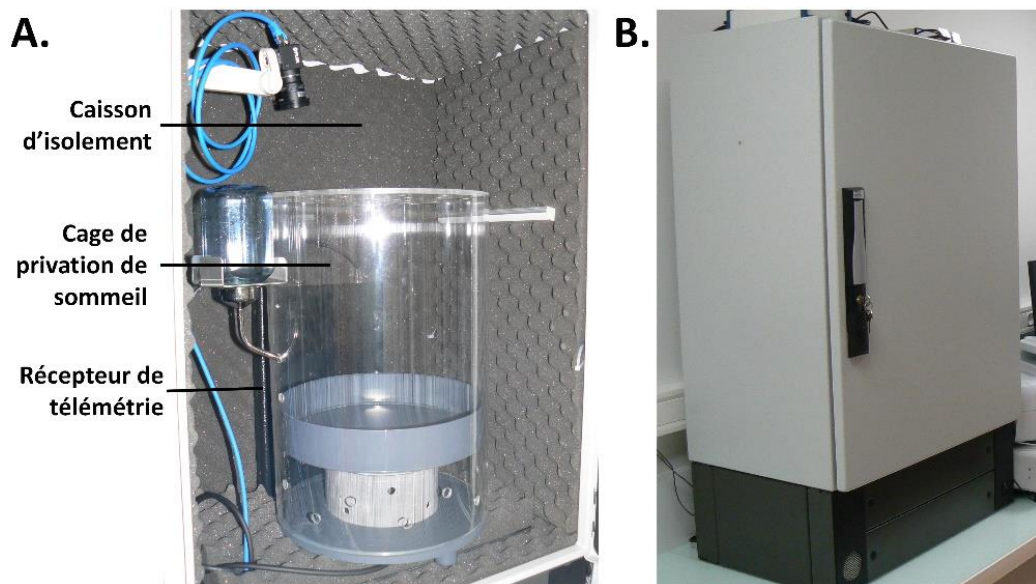


Figure 7 : Photographies de la cage de privation de sommeil à l'intérieur du caisson d'isolement (**A**) et du caisson d'isolement fermé (**B**).

Le logiciel SleepScore sert à enregistrer les signaux électrophysiologiques du sommeil (EEG et EMG), mais également à scorer automatiquement le sommeil de l'animal en temps réel, selon l'algorithme

développé par Libourel *et al.* (2015), et ainsi à réaliser la privation de sommeil. Cependant, l'algorithme doit subir pour chaque animal un apprentissage des caractéristiques de chaque stade de sommeil spécifiques à l'animal, et doit donc disposer d'au moins un tracé de veille/sommeil normal de l'animal. Il est de plus recommandé que ce tracé ne soit pas issu de la première nuit de l'animal dans le lieu d'enregistrement, en raison de l'effet de la nouveauté si ce lieu diffère du lieu d'hébergement habituel de l'animal, qui pourrait interférer avec le sommeil normal de l'animal.

Devant ces impératifs de préparation, deux nuits d'habituation à la cage de privation de sommeil ont donc été réalisées pour chaque animal avant la nuit finale d'enregistrement. Ces habituations présentaient également l'avantage de diminuer l'effet de nouveauté de cet environnement et le stress possiblement engendré, qui auraient pu modifier le comportement des animaux lors de la nuit finale, mais aussi durant l'épreuve d'endurance inspiratoire consécutive, et impacter l'expression des gènes de réponse précoce.

La première nuit d'habituation (session d'habituation 1) avait lieu entre le 7^{ème} et le 9^{ème} jour après l'implantation de l'implant de télémétrie (une semaine minimum de repos post-opératoire), la seconde (session d'habituation 2) 4 jours après la première, et la nuit d'enregistrement finale (session de sommeil finale) 4 jours après la seconde habitude.

Au cours d'une nuit d'habituation, le rat était placé dans les mêmes conditions que prévues pour la nuit finale d'enregistrement (à la différence, dans les groupes SD, qu'il n'y avait aucune privation de sommeil durant les nuits d'habituation). L'animal était installé dans la cage de privation de sommeil avec deux poignées de sa litière, son bâton de peuplier, une poignée de croquettes et un biberon d'eau (les besoins alimentaires sur la période dans la cage de privation étant largement couverts par les quantités d'aliments et d'eau à disposition de l'animal), la cage de privation elle-même placée dans le caisson d'isolement. Le début de chaque nuit d'habituation était fixé à la moitié de la phase active de l'animal (14h00) et durait pour le restant de la phase active et la totalité de la phase inactive suivante, jusqu'à 08h00 le lendemain, soit 18 heures dans la cage de privation de sommeil. Le cycle lumineux était respecté dans le caisson d'isolement, avec obscurité durant la phase active et lumière blanche (250 lux) durant la phase inactive de 20h00 à 08h00 (transition lumineuse instantanée).

Les tracés électrophysiologiques des deux nuits d'habituation étaient recueillis et scorés manuellement avec le logiciel SlipAnalysis (Libourel, CRNL Inserm U1028 - CNRS UMR5292). Le tracé scoré manuellement issu de la session d'habituation 2 était utilisé dans SleepScore pour réaliser l'apprentissage destiné au scorage automatique de la nuit d'enregistrement finale.

IV.2.2.3 Réalisation de la nuit finale d'enregistrement (privation de sommeil)

La durée de la privation de sommeil (18h, dont les 12h de la phase d'inactivité plus 6h de la phase d'activité précédente) a été choisie parallèlement à celle employée dans Rault *et al.* (2020). La moitié de la phase d'activité précédant immédiatement la période d'inactivité concernée par la privation de sommeil a été ajoutée dans la durée en privation de sommeil parce que les sujets de Rault *et al.* (2020) avaient reçu l'instruction de ne pas réaliser de sieste au cours de la journée précédant la nuit de privation de sommeil.

Lors de cette troisième et dernière nuit d'enregistrement, les animaux des groupes NS étaient placés dans la cage de privation de sommeil dans les mêmes conditions que lors des deux habituations précédentes, sans modification de la procédure.

Les animaux des groupes SD étaient placés pour cette troisième et dernière nuit d'enregistrement dans les mêmes conditions que les groupes NS, sauf en ce qui concerne la privation automatisée de sommeil.

Pour réaliser la privation de sommeil des groupes SD, le logiciel SleepScore réalisait tout au long de la période d'enregistrement un scorage en temps réel des états de vigilance de l'animal, par époques d'une seconde, basé sur l'apprentissage réalisé sur les données de sommeil de la seconde nuit d'habitation de l'animal. Lorsque qu'une époque de sommeil (sommeil lent ou sommeil paradoxal) était détectée, le logiciel commandait l'activation du piston placé sous le plateau de la cage de privation de sommeil, provoquant une secousse du plateau hébergeant l'animal. L'activation du piston était gérée par le module Matlab Shaker (Libourel, CRNL Inserm U1028 - CNRS UMR5292), conçu pour rendre aléatoire les conditions d'application des secousses à l'animal pour éviter une habitation : pour une demande de secousse de la part de SleepScore, la programmation de Shaker délivrait entre 1 et 4 secousses, avec un délai variable de 0 à 250 ms (avec valeurs intermédiaires toutes les 50 ms) entre la détection et la première secousse, 6 intensités de secousses différentes, et une période réfractaire minimale entre 2 secousses de 900 ou 1200 ms.

IV.2.2.4 Scorage manuel du sommeil et analyse

Le scorage manuel du sommeil était effectué sur le logiciel SlipAnalysis (Libourel, CRNL Inserm U1028 - CNRS UMR5292), avec deux objectifs : la réalisation d'un hypnogramme servant de base à l'apprentissage de SleepScore pour le scorage automatique, et la quantification du sommeil de l'animal.

Dans notre expérimentation nous n'avons distingué que les 3 principaux états de sommeil connus chez le rat, sur lesquels est basé l'algorithme de SleepScore : la veille (WK, *wake*), le sommeil lent (SWS, *slow wave sleep*) et le sommeil paradoxal (PS, *paradoxical sleep*). La veille (**Figure 8A**) est caractérisée

par une activité EEG prédominant dans les fréquences thêta, de faible amplitude, parfois associée lors des périodes d'inactivité à des ondes plus lentes toujours de faible amplitude, et associée à une activité tonique et phasique importante et fluctuante sur l'EMG. Le sommeil lent (**Figure 8B**) est caractérisé par la régression sur l'EEG du rythme thêta au profit d'ondes lentes amples, avec un EMG d'amplitude souvent diminuée par rapport à la veille et sans fluctuations rapides (pas d'activité phasique). Le sommeil paradoxal (**Figure 8C**) se distingue par un tracé EEG constitué d'un rythme thêta très régulier, en général un peu plus ample que durant la veille et dépourvu d'ondes lentes, associé à une abolition du tonus musculaire sur l'EMG parfois entrecoupé de pics très brefs d'activité phasique (*twitchs*). (Timo-laria *et al.* 1970; Libourel *et al.* 2015)

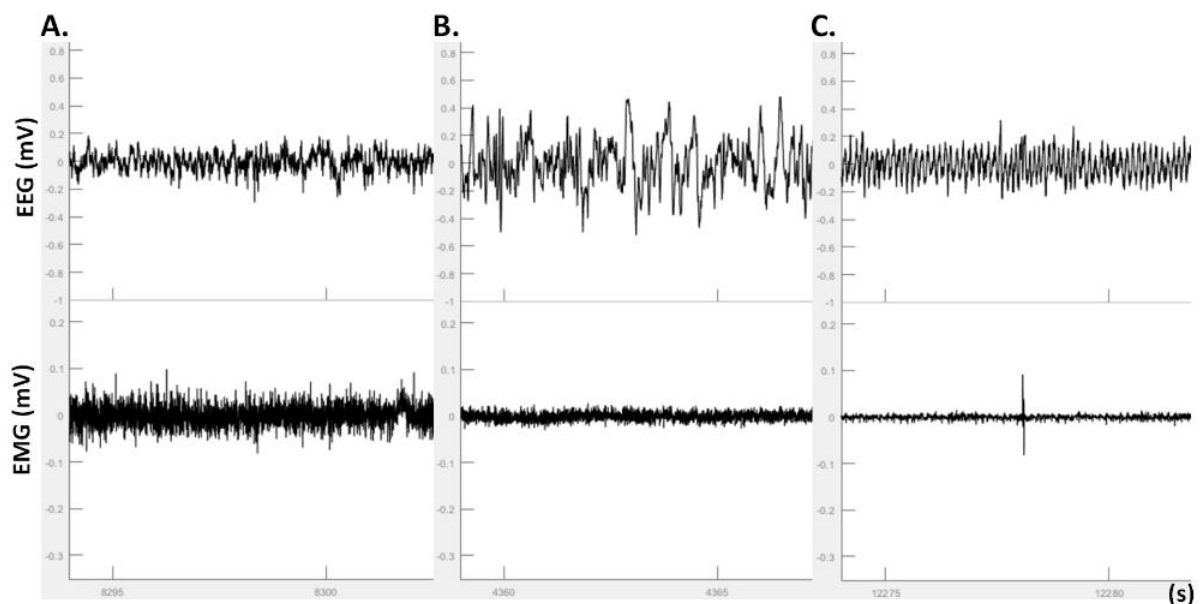


Figure 8 : Etats de vigilance chez le rat de laboratoire. **A.** veille (WK), **B.** sommeil lent (SWS), **C.** sommeil paradoxal (PS). On observe un twitch sur l'EMG au cours du PS.

Le sommeil était scoré manuellement par époques de 5 secondes, du début à la fin de chaque enregistrement. Un filtre passe-bas à 50 Hz était utilisé uniquement dans les cas où le tracé apparaissait de mauvaise qualité (non pris en compte par SleepScore lors de l'apprentissage).

Pour l'hypnogramme destiné à l'apprentissage du scorage automatique, les époques contenant des artéfacts pouvant altérer l'apprentissage de l'algorithme étaient exclues des trois états de vigilance à distinguer lors du scorage. Les artéfacts considérés (**Figure 9**) étaient sur l'EEG les variations importantes de la ligne de base du tracé (ondes très lentes très amples sans rapport avec l'état de sommeil), les artéfacts de mouvements, les artéfacts dus à la mauvaise qualité ou à la perte du signal, et sur l'EMG les périodes de parasites où le signal apparaît ample alors que l'animal est en sommeil paradoxal. Les époques où il existait un doute sur le stade de sommeil entre veille et sommeil lent (apparition d'ondes lentes encore peu amples mais prédisant une avancée dans le SWS, ou périodes

contenant à la fois un tracé de veille et à la fois un tracé de sommeil) étaient scorées en SWS, pour éviter que l'algorithme n'apprenne à reconnaître des stades de sommeil lent comme de la veille. Pour la quantification des états de vigilance, les époques contenant des artéfacts mais dont l'état de vigilance était identifiable étaient scorées dans l'état de vigilance correspondant. Seules les époques où l'état de vigilance n'était pas identifiable étaient scorées comme artéfactées.

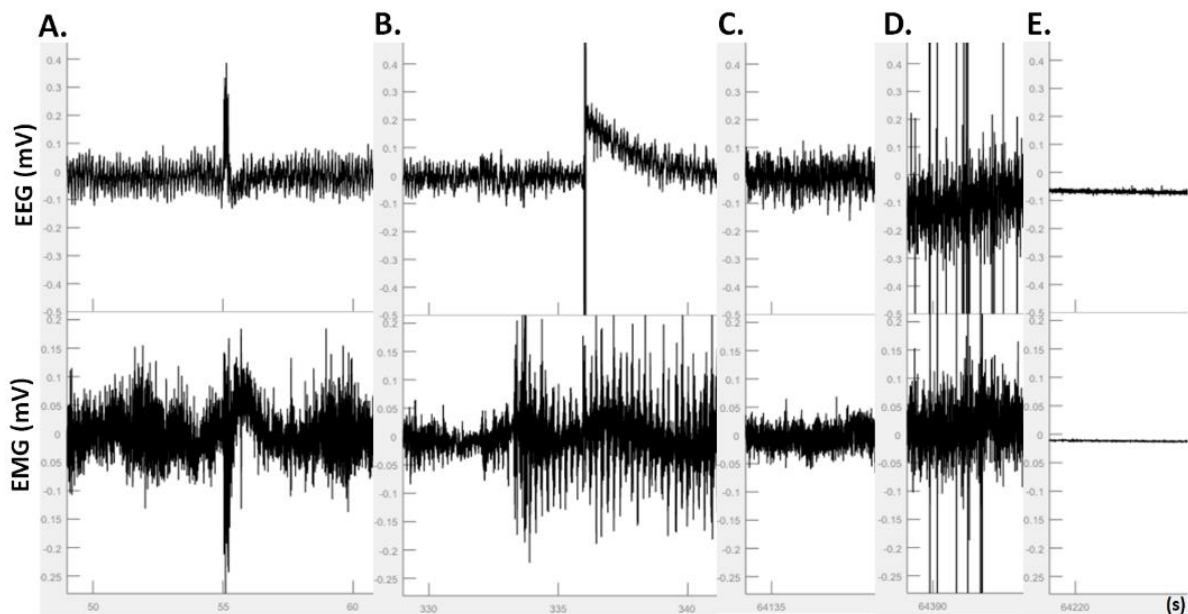


Figure 9 : Exemples d'artéfacts exclus pour l'apprentissage du scoring automatique. **A.** et **B.** Lecture de l'état de vigilance non altérée. **C.** et **D.** Surcharge exogène du signal, état de vigilance non lisible. **E.** Perte du signal.

Lors du scoring des tracés de sommeil réalisés sous privation de sommeil, les époques artéfactées par les secousses du plateau de la cage de privation de sommeil étaient scorées initialement en un état distinct (Pulse), à raison d'une seule époque isolée pour chaque série de secousses répondant à une même période de sommeil, puis converties en l'état WK pour la quantification des états de vigilance.

IV.2.3 Endurance inspiratoire

IV.2.3.1 Choix du pléthysmographe

La méthode la plus répandue pour réaliser une contrainte inspiratoire chez le rat vigile est de placer l'animal en contention dans un pléthysmographe (qui a l'autre avantage de permettre d'enregistrer les paramètres ventilatoires de l'animal), de manière à immobiliser son museau à un endroit fixe, et d'appliquer sur l'arrivée d'air à son museau une contrainte qui augmentera le travail des muscles inspiratoires à chaque cycle ventilatoire.

Dans un premier temps, nous avons opté pour le pléthysmographe Buxco *Head-Out* de Data Science International (**Figure 10**). La contention de l'animal est assurée par le système de contrainte Buxco Alley : l'animal est placé dans un tunnel où est inséré transversalement une pièce percée qui vient se

placer sur la nuque de l'animal, et dont deux branches descendantes placées latéralement autour du cou empêchent l'animal d'avancer ou de reculer, maintenant sa tête fixe. Sur la portion avant du tunnel est placée la voie de sortie du pléthysmographe, dont l'orifice de sortie vient se placer au niveau du museau de l'animal, et est équipée d'une membrane de silicone percée en son centre qui vient se mouler autour du museau de l'animal pour minimiser les fuites d'air. Les narines de l'animal sont ainsi en dehors du pléthysmographe, le reste de son corps à l'intérieur. La portion arrière du tunnel est insérée dans une chambre postérieure qui vient compléter le pléthysmographe, et où est connecté le capteur de pression (DSI) qui permet de mesurer les variations de pression à l'intérieur du pléthysmographe, à partir desquelles sont mesurés les paramètres ventilatoires de l'animal.

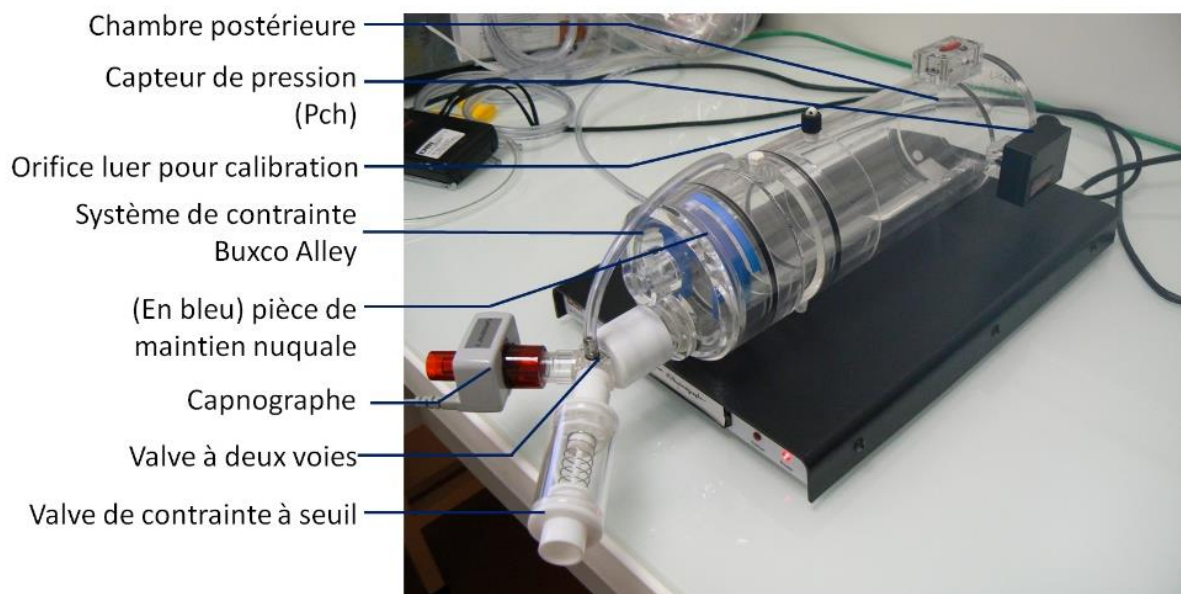


Figure 10 : Dispositif de pléthysmographie initial (placé sur un récepteur de télémétrie), avec le pléthysmographe head-out Buxco de DSI.

Il est apparu dès les premiers essais que ce système est très difficile d'utilisation.

Tout d'abord, maintenir l'animal dans le tunnel tout en faisant descendre sur son cou la pièce de maintien du système Alley est peu aisé, l'animal se débattant et tentant d'esquiver la pièce mobile, surtout après les premiers essais où il lui est possible de comprendre qu'il s'agit d'une contention. Il est nécessaire d'avoir un temps d'entraînement prolongé pour réussir à maîtriser cette technique de contention de l'animal.

Ensuite, il est apparu qu'une fois maintenu en contention par cette pièce mobile, le rat se débat pour tenter de se libérer. Systématiquement, dans un maximum de 10 minutes suivant la mise en place de la contention par la pièce mobile du système Alley, les animaux utilisés dans notre expérimentation finissent par se retourner sur le flanc, amenant de cette manière l'une des branches descendantes de la pièce mobile à comprimer la portion antérieure du cou, ce qui provoque dans l'ensemble des cas observés une gêne majeure sur la respiration de l'animal (**Figure 11**), nécessitant une intervention

immédiate pour libérer l'animal. Cette complication a été observée quelque soit la taille de la pièce mobile, avec plusieurs tailles de pléthysmographe (moyenne et grande), et sans impact d'une habitude de l'animal au pléthysmographe et à la contention. Le fabricant (DSI) n'a pas rapporté avoir connaissance de l'existence de cette complication.

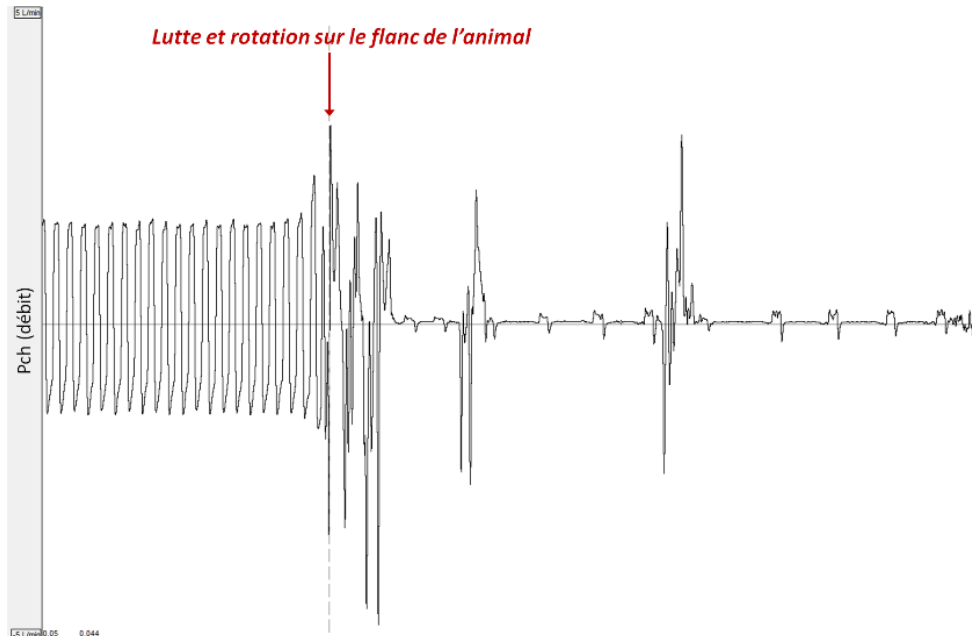


Figure 11 : Débit ventilatoire enregistré dans la chambre de pléthysmographe avec le système de contrainte initial (Buxco Alley). On observe bien la diminution de FR et de Vt une fois que l'animal s'est placé sur son flanc.

Devant les difficultés posées par le système de contention Alley du pléthysmographe Buxco, ne permettant pas de garantir le maintien de l'animal sur une durée suffisante avec une assurance minimale de sécurité, il a été décidé de changer de système de contention.

Un principe de contention très utilisé en pléthysmographe du rat pour assurer le maintien du museau de l'animal dans une position fixe est celui de la seringue. L'animal entre par l'arrière dans un tunnel qui se rétrécit progressivement pour entourer son chef et dispose d'un orifice à son extrémité permettant au museau de ressortir, et un piston est inséré à l'arrière de l'animal pour le pousser dans le tunnel et l'obliger à amener son museau jusqu'à l'orifice de sortie.

Pour éviter d'avoir à acquérir entièrement un nouveau matériel de pléthysmographe (logiciel d'analyse inclus), il a été décidé pour notre expérimentation de garder la chambre postérieure du pléthysmographe Buxco, puisqu'elle ne participe pas au système de contention et qu'elle accueille le capteur de pression qui effectue la mesure.

Nous avons donc conçu une chambre antérieure de pléthysmographe, où le rat est contenu à l'aide d'un piston, qui s'insère dans la chambre postérieure du pléthysmographe Buxco. Plusieurs prototypes ont été testés successivement, obtenus par impression 3D, avec un ajustement progressif de la longueur, de la forme de la portion destinée à accueillir la tête de l'animal, du système de contention

(butée) et du système de connexion à la valve à deux voies (adaptateur). Le modèle que nous avons retenu était le 9^{ème} prototype que nous avons testé (**Figure 12**).

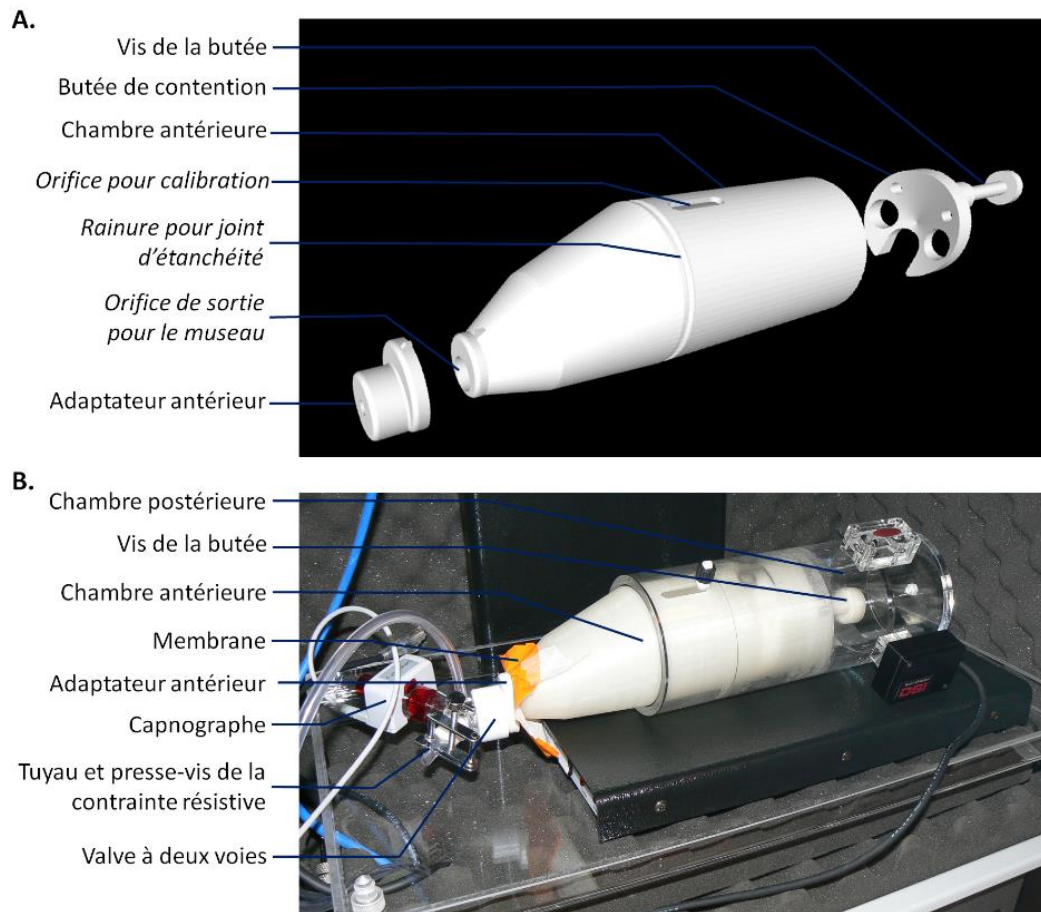


Figure 12 : Dispositif de pléthysmographie final, **A.** vue éclatée, **B.** placé sur un récepteur de télémétrie dans le caisson d'isolement.

La chambre antérieure a été imprimée en filament ABS translucide par une imprimante 3D (Raise 3D Série N2+). Elle consiste en une portion cylindrique, destinée à accueillir le corps de l'animal, et percée en avant dans sa partie supérieure par un orifice qui se retrouve en regard de l'orifice luer de la chambre postérieure une fois ces deux chambres emboîtées (cet orifice luer sert à effectuer la calibration de la mesure de pression, cf. *infra* IV.2.3.3 Sessions d'endurance inspiratoire). En avant de cet orifice, la portion cylindrique de la chambre antérieure accueille une rainure sur l'ensemble de sa circonférence, où est placé l'un des joints circulaires servant à assurer l'étanchéité lors de l'emboîtement des différentes portions du pléthysmographe Buxco, et assurant dans cette configuration la même fonction.

En avant de la portion cylindrique, la chambre antérieure réduit son diamètre progressivement, de manière tronconique, en deux étapes ; ces portions tronconiques servent à accueillir la tête de l'animal et à guider son museau vers l'orifice de sortie (diamètre = 15 mm), qui est décentré vers le bas, l'animal

ayant tendance à garder son museau au plus près du plancher de la chambre antérieure dans cette configuration.

Le piston servant à forcer l'animal à entrer jusqu'à placer son museau dans l'orifice de sortie et à le maintenir dans cette position a également été obtenu par impression 3D de filament ABS translucide. Le piston est formé d'un plateau de forme circulaire qui s'appuie sur la paroi interne de la portion cylindrique de la chambre antérieure. Un trou est percé à la base inférieure de ce plateau, rompant la continuité du pourtour, pour permettre à la queue de l'animal de se placer librement dans la chambre postérieure. Quatre orifices sont également percés dans le plateau pour la communication de l'air entre la chambre antérieure où se trouve le corps de l'animal et la chambre postérieure où s'effectuent les mesures de pression par le capteur de DSI. Ce plateau est prolongé par une butée, constituée par une vis dans son support implanté directement au milieu du plateau du piston. Lorsque la chambre antérieure est insérée dans la chambre postérieure, la tête de la vis vient buter contre la paroi postérieure de la chambre postérieure, poussant le piston dans la chambre antérieure à mesure que cette dernière est enfoncée dans la chambre postérieure. Le degré de compression effectué par le piston sur l'animal est adaptable, la longueur de la butée pouvant être modulée en vissant plus ou moins la vis dans son support pour s'adapter à la corpulence de l'animal. Cette adaptation est réalisée en poussant le piston à la main avec l'animal dans la chambre antérieure placée le long de la chambre postérieure, en regard de la position qu'elle occuperait dans la chambre postérieure, jusqu'à ce que le museau de l'animal ressorte par l'orifice de sortie antérieur de la chambre antérieure, sans que la fréquence respiratoire de l'animal en soit impactée. Le vissage est alors ajusté pour que la tête de la vis se retrouve en regard de la paroi postérieure de la chambre postérieure. Entre le moment où la butée est placée en arrière du rat dans la chambre antérieure, et celui où la vis vient toucher la paroi postérieure de la chambre postérieure (soit lors de la mise en place de la chambre antérieure dans la chambre postérieure), le rat peut reculer et désaxer la butée. Pour éviter cela, la butée est fixée par trois morceaux de sparadrap microporeux à la chambre antérieure (sur la face externe), l'empêchant d'être repoussée vers l'extérieur mais pas vers l'intérieur.

Dans cette configuration, le rat se retrouve en contention dans le pléthysmographe, avec seulement l'extrémité antérieure de son museau à l'extérieur du pléthysmographe. Les variations de pression à l'intérieur du pléthysmographe sont captées par un capteur de pression DSI, dont les données sont enregistrées et traitées par le logiciel Ponemah (DSI) via une interface d'acquisition universelle XE ACQ7700 (DSI).

L'impact du changement de matériel sur la précision des mesures effectuées par Ponemah a été considéré comme négligeable. En effet, Ponemah n'effectue pas ses calculs sur une base fixe du volume du pléthysmographe, mais sur une calibration que DSI recommande d'effectuer avant chaque utilisation du pléthysmographe. Suivant les recommandations de DSI, nous avons effectué ces

calibrations en utilisant une source de flux aérique stable (une pompe à air d'aquarium Supass AIR1000), dont le débit est contrôlé en temps réel par un débitmètre (4100 Series 41403 fourni par DSI) et injecté par l'orifice luer dans le pléthysmographe (vide, orifice antérieur de la chambre antérieure obstrué par du scotch hermétique). Le tableau de calibration de Ponemah permet de faire correspondre le potentiel électrique du capteur de pression DSI (identifié dans ce travail comme Pch), moyenné sur 10 secondes, avec le débit moyen affiché par le débitmètre sur cette même durée ; le 0 du débit correspond à la moyenne sur 10 secondes du potentiel électrique du capteur de pression monté sur le pléthysmographe vide, orifice antérieur obturé par du scotch hermétique et orifice luer fermé par son bouchon. Cette méthode de calibration permettant à Ponemah d'effectuer ses calculs quelque soit la taille du pléthysmographe Buxco employé, il a été considéré que ces calculs pouvaient être pertinents également avec notre montage personnalisé.

IV.2.3.2 Réalisation de la contrainte inspiratoire

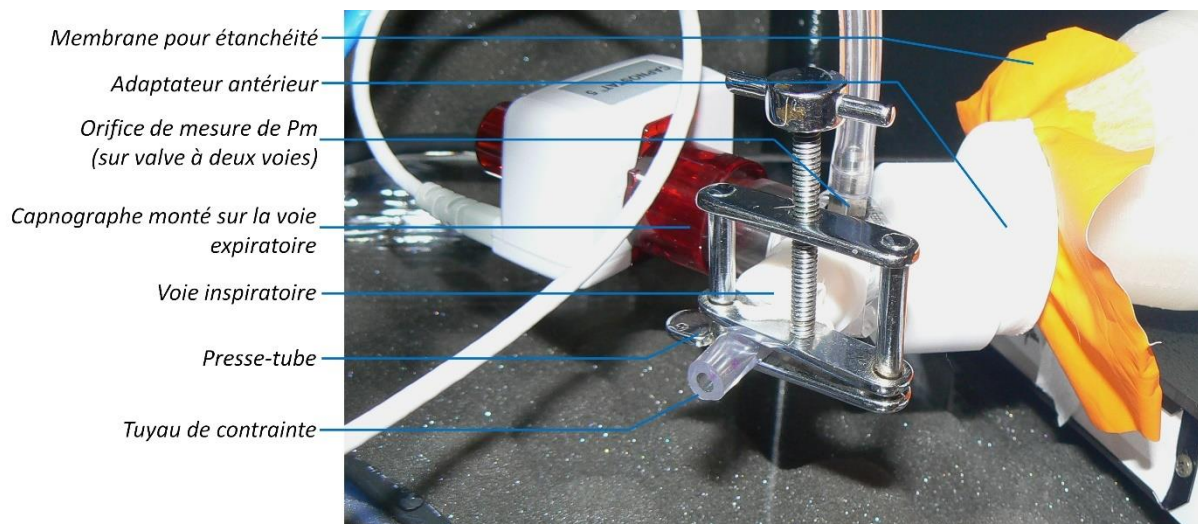
Pour réaliser une contrainte portant uniquement sur l'inspiration en laissant libre l'expiration, la contrainte ne doit s'appliquer que sur l'air déplacé par l'inspiration du rat sans concerner l'air expiré ; pour dissocier ces deux éléments de la respiration, nous avons utilisé comme dans l'ensemble de la littérature une valve à deux voies, séparant l'air inspiré et l'air expiré par deux valves sensibles à la pression. Ce dispositif permet également d'éviter le *rebreathing*, en séparant le volume où l'animal expire et celui où l'animal inspire, permettant que l'animal ait toujours accès à un air renouvelé.

Nous avons utilisé une valve à deux voies Série 2200 (Hans-Rudolph) (**Figure 12** et **Figure 13**). Pour pouvoir adapter cette valve sur l'orifice de sortie de notre chambre antérieure personnalisée, un adaptateur spécialement conçu pour ces dispositifs a été créé par impression 3D avec du filament ABS blanc (**Figure 12** et **Figure 13**). Pour limiter l'espace-mort entre le museau du rat et l'endroit de séparation des flux d'air dans la valve à deux voies, la longueur de l'adaptateur et son diamètre ont été réduits au minimum tout en évitant que cela puisse créer une contrainte sur les flux d'air (diamètre = 6 mm, longueur = 8 mm). Un morceau de gant en nitrile renforcé perforé d'un orifice circulaire de 7 mm de diamètre était placé entre l'adaptateur et l'orifice antérieur de la chambre antérieure, de manière à entourer le museau de l'animal et à limiter les flux d'air entre le museau et les rebords de l'orifice de sortie du pléthysmographe.

La valve à deux voies était équipée d'un orifice de mesure connecté à la portion commune des flux d'air (voies inspiratoire et expiratoire non encore séparées), relié à un capteur de pression Pneumotach Amplifier 1 Series 1110 (Hans-Rudolph). Les données de pression étaient recueillies par l'interface d'acquisition universelle (XE ACQ 7700) pour enregistrement et analyse dans Ponemah, sous l'identifiant Pm.

Sur la voie expiratoire, le taux de CO₂ expiré était mesuré par un capnographe à infrarouges Capnostat 5 (monté sur chambre d'adaptation néonatale) relié à un moniteur de réanimation NM3 (Philips). Le capnographe était un modèle « *mainstream* », c'est-à-dire fonctionnant sans aspiration d'air. Le CO₂ expiré a ainsi pu être suivi en temps réel durant les sessions d'acquisition, mais pas enregistré, les tentatives de connexion du moniteur à l'interface d'acquisition XE ACQ7700 n'ayant pas abouti, et le programme de conservation des données du moniteur ne parvenant pas à enregistrer de valeurs. Le recueil des données de CO₂ expiré (FetCO₂, concentration fractionnelle télé-expiratoire de CO₂) s'est effectué manuellement, en notant les valeurs minimales et maximales de la FetCO₂ affichées par le moniteur sur une période de 10-15 secondes à chaque observation.

La contrainte inspiratoire a été réalisée sur la voie inspiratoire. Initialement, il avait été prévu d'effectuer une contrainte à seuil (ITL), méthode utilisée dans Rault *et al.* (2020). Une valve à seuil personnalisée avait été commandée à Hans-Rudolph, mais il n'a pas été possible d'obtenir une valve dont le volume total soit inférieur au volume pulmonaire total moyen du rat. Nous avons donc changé de type de contrainte et utilisé une contrainte résistive (IRL). La contrainte résistive a été réalisée à l'aide d'un bout de tuyau fin semi-rigide fourni par Hans-Rudolph avec le Pneumotach (28 mm de longueur, diamètre interne 3 mm), inséré de manière étanche dans le port inspiratoire de la valve à deux voies. Un presse-tube à vis (6 mm de largeur) était utilisé pour comprimer le tuyau fin à des degrés divers, permettant de créer une contrainte d'intensité modulable sur le flux d'air inspiratoire (Figure 13).



IV.2.3.3 Sessions d'endurance inspiratoire

De la même manière que pour le matériel de privation de sommeil, afin de diminuer l'impact de la nouveauté et du stress associé sur les mesures de l'endurance inspiratoire, nous avons réalisé des

habituations au matériel de pléthysmographie avant les sessions d'endurance. Il avait été observé dans la littérature que des habituations discontinues à un pléthysmographe étaient moins stressantes pour l'animal que des habituations quotidiennes (Ewart *et al.* 2010), nous avons donc choisi de réaliser ces habituations au matériel de pléthysmographie à la même fréquence que celles au matériel de privation de sommeil. Ainsi, pour les groupes IL, après chaque nuit d'habitation, entre 07h50 et 08h00 et après une calibration du pléthysmographe, l'animal était placé dans le pléthysmographe de la manière décrite précédemment (cf. IV.2.3.1 *Choix du pléthysmographe*), avec la valve à deux voies montée sur son adaptateur spécifique (cf. IV.2.3.2 *Réalisation de la contrainte inspiratoire*). L'ensemble était placé dans le caisson d'isolement également utilisé pour les nuits de sommeil, dans l'obscurité, durant 60 minutes. Deux habituations suivant ce protocole étaient réalisées.

Après la nuit de sommeil finale (troisième session de sommeil), l'épreuve d'endurance inspiratoire était réalisée dans le pléthysmographe selon les mêmes modalités de mise en place de l'animal. L'ensemble de l'enregistrement se déroulait également sur 60 minutes. Cette durée a été choisie en raison de l'analyse prévue des gènes de réponse précoce, notamment c-fos, Zif 268 ou Arc dont le pic de synthèse est atteint entre 30 et 60 minutes après le stimulus déclencheur (Kovács 1998; Knapska et Kaczmarek 2004; Ramírez-Amaya *et al.* 2005), tous les animaux devant avoir subi la même durée dans le pléthysmographe pour garantir une homogénéité des groupes sur les conditions expérimentales.

L'épreuve d'endurance inspiratoire se déroulait en plusieurs périodes :

Durant les 4 premières minutes après avoir été placé dans le pléthysmographe, l'animal était laissé sans contrainte inspiratoire, pour disposer d'une période de ventilation eupnéique de référence (Baseline).

A la quatrième minute, trois occlusions complètes (durée 10 s chaque) de la voie inspiratoire étaient réalisées. L'occlusion était effectuée à l'aide d'un bouchon spécialement usiné pour occlure le port inspiratoire de la valve à deux voies. Le début de chaque occlusion avait lieu 60 secondes après le début de la précédente. Les 5 plus hautes valeurs du pic de pression inspiratoire (Pi) obtenue sur Pm sur ces trois occlusions étaient moyennées, pour obtenir la pression inspiratoire maximale ($P_{i_{max}}$) développée par l'animal. Cette valeur servait de référence pour calculer les valeurs cibles de Pi à atteindre sous contrainte inspiratoire : 10%, 20% et 30% de la $P_{i_{max}}$, arrondies au dixième de cmH₂O.

Suite aux trois périodes d'occlusion complète, une période de repos était laissée à l'animal.

A la dixième minute de l'enregistrement, la contrainte inspiratoire était appliquée. Pour effectuer un parallèle avec Rault *et al.* (2020), la pression cible maximale retenue était 30% de la $P_{i_{max}}$, et les paliers étaient augmentés progressivement. Il a déjà été rapporté dans la littérature (Simpson *et al.* 2004) qu'une augmentation progressive de la contrainte permet une meilleure adaptation de l'animal, ce qui a également été constaté par observation personnelle lors des séances tests de notre expérimentation.

La contrainte inspiratoire était appliquée en insérant le tuyau de contrainte dans le port inspiratoire de la valve à deux voies, et en le comprimant progressivement au presse-tube, jusqu'à ce que la valeur de la P_i de l'animal à chaque inspiration atteigne la valeur cible ($\pm 0,2$ cmH₂O, la P_i oscillant entre plusieurs valeurs sur une série d'inspirations rapprochées). Une contrainte de 10% était appliquée de la 10^{ème} à la 15^{ème} minute, et une contrainte de 20% appliquée de la 15^{ème} à la 20^{ème} minute.

A la 20^{ème} minute de l'enregistrement, la contrainte inspiratoire était montée à 30% de la $P_{i_{max}}$, le début de l'épreuve d'endurance inspiratoire étant défini comme le moment où cette pression cible était atteinte de manière stable sur 5 à 10 cycles respiratoires. Cinq animaux sur quatorze (3 NS-IL et 2 SD-IL) se sont avérés incapable d'atteindre cette valeur cible avant que le presse-tube ne crée une occlusion complète du tuyau de contrainte, et deux animaux SD-IL n'ont également pas atteint la valeur cible de 20%. Pour ces animaux, la valeur cible de la pression à atteindre durant l'épreuve d'endurance inspiratoire a été modifiée pour correspondre à la valeur maximale de la P_i atteinte juste avant occlusion du tuyau de contrainte.

L'arrêt de la contrainte inspiratoire était déterminé par un critère d'arrêt fixe, correspondant au moment où l'animal n'était plus capable d'atteindre la P_i cible imposée par la contrainte. En raison des fluctuations de la P_i d'une inspiration à l'autre et sur de courtes périodes de temps, le critère d'arrêt était considéré comme atteint lorsque sur 20 cycles ventilatoires consécutifs (correspondant à environ 10 secondes, selon la FR) la P_i était inférieure à 80% de la P_i cible. Lorsque ce critère était rempli, le tuyau de contrainte était retiré du port inspiratoire de la valve à deux voies, et le reste du matériel laissé en place jusqu'à la 60^{ème} minute d'enregistrement. Si ce critère n'était pas atteint, l'enregistrement était stoppé systématiquement à la 60^{ème} minute (soit un maximum de 40 minutes d'épreuve d'endurance inspiratoire à 30% de la $P_{i_{max}}$). À la 60^{ème} minute, pour l'ensemble des animaux, l'enregistrement était interrompu, l'animal sorti du pléthysmographe et replacé dans sa cage habituelle, et entamait immédiatement la procédure d'euthanasie pour récupération du tissu cérébral.

IV.2.4 Analyse des données

IV.2.4.1 Sommeil

Les paramètres concernant le sommeil des animaux étaient calculés par SlipAnalysis (module quantification du sommeil) : pour chaque état de vigilance (WK, SWS, PS et époques artéfactées), les paramètres étaient la durée totale sur l'enregistrement, la durée moyenne d'une époque, le nombre total de périodes. Le nombre de pulses en réponse à une période de sommeil envoyés par SleepScore au travers du Shaker correspondait au nombre total de périodes scorées Pulses. Ces époques Pulses étaient ensuite converties en époques WK pour la quantification des autres états de vigilance.

L'efficacité de sommeil (ES, en %) a été calculée par la formule suivante : $(SWS+PS)/(SWS+PS+WK)$, soit la durée totale du sommeil (lent et paradoxal) rapporté à la durée totale de l'enregistrement passée en sommeil et en veille.

Les époques artéfactées n'ont pas été incluses dans le calcul de l'ES. Sur l'ensemble des animaux, la moyenne du nombre de périodes scorées en artéfacts (avec valeurs minimale et maximale) était de 2,39 (0 à 23) pour une durée moyenne de 2,95 min (0 à 22,2 min) lors de la seconde habitude, et de 3,1 (0 à 13) pour une durée moyenne de 6,39 min (0 à 51,9 min) lors de la session de sommeil finale. L'exclusion de ces époques a donc été considérée comme n'ayant qu'un impact négligeable sur l'interprétation des données.

IV.2.4.2 Endurance inspiratoire

La FetCO₂ a été recueillie manuellement, par intervalles bornés par les valeurs minimales et maximales observées lors des périodes de recueil. Pour permettre une analyse, même approximative, la moyenne de ces bornes a été effectuée pour obtenir un chiffre unique. Quatre points de recueil d'intérêts ont été considérés : le début de l'habitude 2 (première mesure, durant la seconde minute d'enregistrement), la fin de l'habitude 2 (dernière mesure, durant la dernière minute d'enregistrement), le début de la session d'endurance (première mesure, durant la seconde minute d'enregistrement, soit durant la période Baseline), et la dernière mesure avant la levée de la contrainte à 30% de la $P_{i_{max}}$.

Les données utilisées pour les paramètres ventilatoires étaient celles acquises par Ponemah au cours de l'enregistrement de l'endurance inspiratoire : sur Pch (chambre postérieure) : FR, Vt, Tt, Ti, Te, et sur Pm (au museau) : FR, Pi. Pour chacun de ces paramètres, Ponemah enregistrait une valeur pour chaque cycle ventilatoire détecté sur Pch. La Pi correspondait à la valeur maximale de la pression inspiratoire au cours du cycle.

Les périodes artéfactées par les mouvements de l'animal étaient exclues par détection automatique. Il a en effet été constaté que durant les périodes de respiration stable de l'animal, les FR sur Pch et Pm sont quasi-identiques, mais divergent lors d'artéfacts, les méthodes de repérage des cycles inspiratoires étant différentes sur Pch et Pm. Un cycle était donc considéré comme artéfacté lorsque la FR sur Pm différait de la FR sur Pch de plus de 10%. Ces cycles artéfactés étaient exclus des analyses effectuées par la suite.

La durée de la tâche d'endurance inspiratoire correspondait à la durée sous 30% de la $P_{i_{max}}$. Le début correspondait au moment où la Pi cible était atteinte. La fin de la tâche à 30% de la $P_{i_{max}}$ correspondait au moment où la Pi retombait au niveau basal (moment où le tuyau de contrainte était retiré), soit en général 5 secondes environ après que le critère d'arrêt était atteint.

Pour les animaux qui n'atteignaient pas le critère d'arrêt avant la fin de l'enregistrement, la fin de la tâche à 30% correspondait à la fin de l'enregistrement.

Pour l'analyse des paramètres au cours des sessions d'habituation 2, les sessions ont été découpées en quintiles consécutifs et de durée égale, nommés Q1 à Q5. Pour la période Baseline des sessions d'endurance inspiratoire, l'ensemble des cycles non artéfactés entre le début de l'enregistrement et le début de la première occlusion complète ont été inclus. Pour les occlusions totales, les 3 occlusions ont été regroupées. Pour les périodes de contrainte à 10% et 20%, l'ensemble des périodes a été inclus pour réaliser la moyenne des paramètres. La période sous contrainte à 30% a été découpée en quintiles consécutifs et de durée égale pour le même animal, nommés dans l'ordre 30%-0, 30%-25, 30%-50, 30%-75, 30%-100, où 30%-0 et 30%-100 correspondent donc respectivement au quintile initial de l'épreuve et au quintile final. Pour les animaux ayant atteint le critère d'arrêt avant la fin bornée de l'épreuve, la période entre la levée de la contrainte et le retrait du pléthysmographe (Repos) a été découpée en deux parties d'égale durée pour le même animal : Repos-début et Repos-fin.

Pour chacune de ces périodes décrites ci-dessus, la moyenne de chaque paramètre était calculée pour chaque animal. La P_i est donnée dans la suite de ce travail en valeur absolue, et apparaît donc positive. La VM a été calculée par la formule $V_t * FR$. Pour toutes les analyses, le V_t et la VM ont été rapportés au poids de l'animal.

Le chronogramme du protocole expérimental entre la chirurgie d'implantation de l'implant de télémétrie et l'euthanasie de l'animal, comportant le détail des différentes périodes d'intérêt, est présenté dans la **Figure 14**.

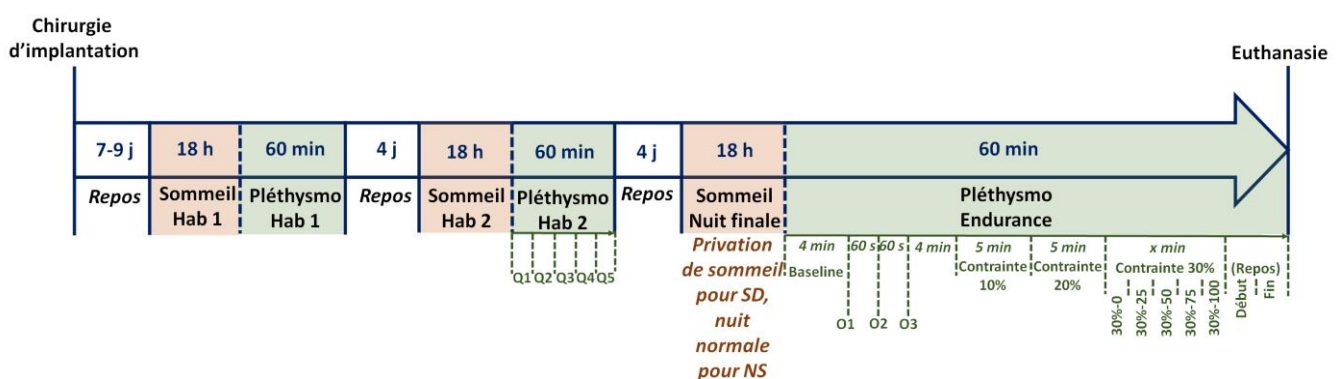


Figure 14 : Chronogramme du protocole expérimental, débutant à la chirurgie d'implantation de l'implant de télémétrie (échelle temporelle non respectée). Les différentes étapes sont présentées en noir, leur durée en bleu, et les périodes d'intérêt de certaines étapes en vert. Hab 1 : Habituation 1, Hab 2 : Habituation 2, Sommeil : nuit dans la cage de privation de sommeil, Pléthysmo : session dans le pléthysmographe, Q1 à Q5 : quintiles de la session d'habituation 2 dans le pléthysmographe, O1 à O3 : occlusions complètes (10 s), 30%-0 à 30%-100 : quintiles de la période sous contrainte à 30% de la $P_{i_{max}}$ durant la session d'endurance inspiratoire.

IV.2.4.3 Analyse statistique

Au vu du faible nombre d'animaux, les analyses statistiques ont employé des méthodes non paramétriques.

Pour comparer un paramètre unique entre chaque groupe de condition de sommeil (durée de l'épreuve d'endurance, $P_{io_{max}}$), le test de Mann-Whitney a été employé (GraphPad Prism 7.0).

Pour la comparaison des évolutions de paramètres au cours d'une session dans le pléthysmographe et entre les deux groupes de condition de sommeil (incluant l'analyse de la $FetCO_2$) ainsi que pour le poids, nous avons utilisé le modèle non paramétrique d'ATS (*ANOVA-Type Statistics*) du package nparLD 2.1 (*non parametric longitudinal design*) dans R 4.0.2 (Noguchi *et al.* 2012; Feys 2016). En cas de significativité, des comparaisons multiples étaient effectuées (GraphPad Prism 7.0) : test de Dunn pour comparer l'évolution entre des périodes temporelles au sein d'un groupe, tests de Mann-Whitney répétés avec correction de Holm-Bonferroni pour comparer chaque période entre groupes de condition de sommeil.

IV.3. Résultats du modèle animal

IV.3.1 Description des animaux

Les valeurs de l'évolution pondérale des animaux entre le jour de la chirurgie d'implantation et la dernière pesée (juste avant la session de sommeil finale) sont données dans le **Tableau 2**. L'analyse statistique ne retrouvait pas d'interaction entre le groupe et le moment de la mesure, mais un effet du groupe ($p=0.0001$) et du moment de la mesure ($p<0.0001$). Les tests de comparaisons multiples ne retrouvaient de différence qu'entre le poids des animaux SD-W et SD-IL avant la session de sommeil finale (**Figure 15**).

Poids (g)	Lot W			Lot IL		
	NS-W	SD-W	Moyenne	NS-IL	SD-IL	Moyenne
Jour de la chirurgie	498±31	492±44	495±37	447±24	463±21	455±23
Avant nuit finale de sommeil	542±34	550±38	546±35	474±21	475±15	475±18

Tableau 2 : Moyennes et écarts-types du poids dans chaque groupe NS et SD pour les lots W et IL, et moyennes entre les deux groupes NS et SD pour chaque lot W et IL. Le poids initial était celui recueilli le jour de la chirurgie d'implantation de l'implant de télémétrie, le poids final était recueilli avant de placer l'animal dans la cage de privation de sommeil pour la nuit finale d'enregistrement du sommeil.

Dans le lot W, sur les 16 animaux entrés dans le protocole, 1 est décédé au cours de la chirurgie (cause inconnue, possiblement effet indésirable de l'anesthésie), et 4 ont été euthanasiés devant une

altération de l'état général et des signes cliniques de douleur et d'inconfort, liés à une infection non sensible aux antibiotiques. Le nombre final d'animaux était de 5 pour les NS-W et de 6 pour les SD-W.

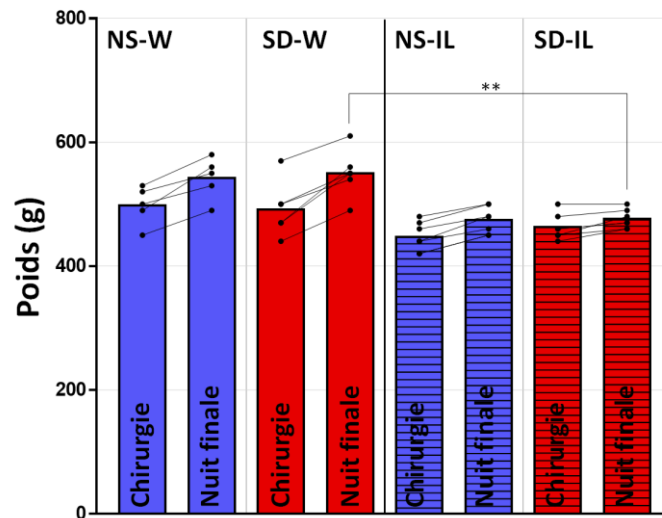


Figure 15 : Moyenne et distribution par animal du poids, pesé le jour de la chirurgie (Chirurgie) puis avant la session de sommeil finale (Nuit finale). ** $p \leq 0.01$

Dans le lot IL, aucun décès spontané ni provoqué n'a eu lieu. Sur les 16 animaux entrés dans le protocole, 1 a été exclu à cause d'un oubli de déclenchement du cycle lumineux dans la cage de privation de sommeil lors de la nuit de privation de sommeil, et 1 à cause d'un profil atypique de la ventilation lors de l'épreuve d'endurance inspiratoire, empêchant la détermination correcte du niveau de contrainte (très forte variabilité de la P_i entre périodes d'une dizaine de cycles). Ce dernier rat avait un corps de l'implant sous-cutané positionné assez antérieurement dans la région cervicale, ce qui a pu provoquer une pression sur la cage thoracique lorsque l'animal était placé dans le pléthysmographe. Le nombre final d'animaux était donc de 7 dans chaque groupe (NS-IL / SD-IL).

IV.3.2 Privation de sommeil

IV.3.3.1 Lot W

Les animaux W (*witness*) étaient les animaux témoins pour la privation de sommeil.

Le scoring manuel du sommeil a permis de montrer chez l'ensemble des animaux un sommeil bien organisé durant les sessions sans privation de sommeil (**Figure 16**). Au cours des 6 h de la période active, l'animal est principalement en veille, avec des épisodes intercurrents de SWS en général non suivis de PS. Après le début de la période inactive, l'animal montre une plus grande proportion de périodes de SWS, souvent plus prolongées en durée, et suivies d'épisodes de PS surtout en fin de nuit.

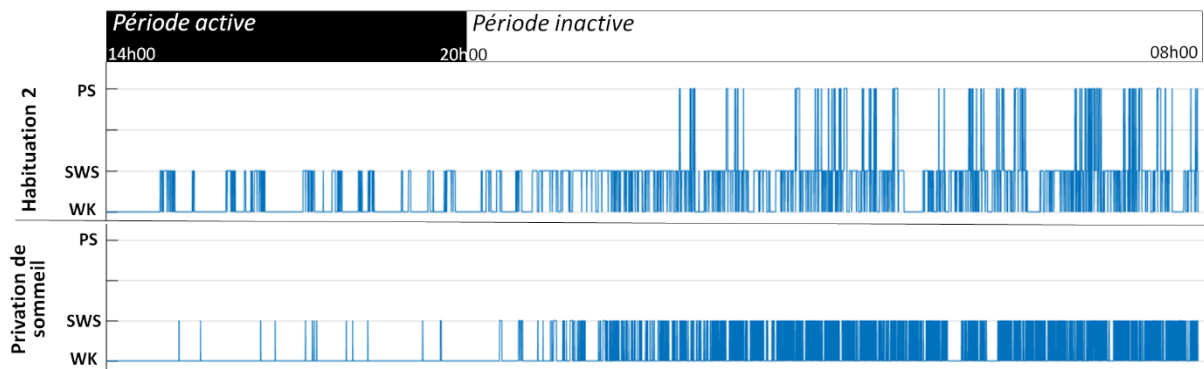


Figure 16 : Hypnogrammes de la totalité d'une session d'habituation 2 (au dessus) et d'une privation de sommeil (au dessous). La barre au sommet représente le cycle lumière-obscurité au cours de la période considérée, et les heures de la journée correspondent au changement de luminosité. La veille (WK) est placée en dessous du sommeil lent (SWS) et du sommeil paradoxal (PS), à l'opposé des représentations habituelles de l'hypnogramme.

La durée totale des sessions d'habituation 2 était en moyenne de $18,13 \pm 0,1$ h pour les animaux NS-W et de $18,09 \pm 0,09$ h pour les SD-W. Lors de la session finale, cette durée était de $18,1 \pm 0,06$ h pour les NS-W et de $18,1 \pm 0,11$ h pour les SD-W.

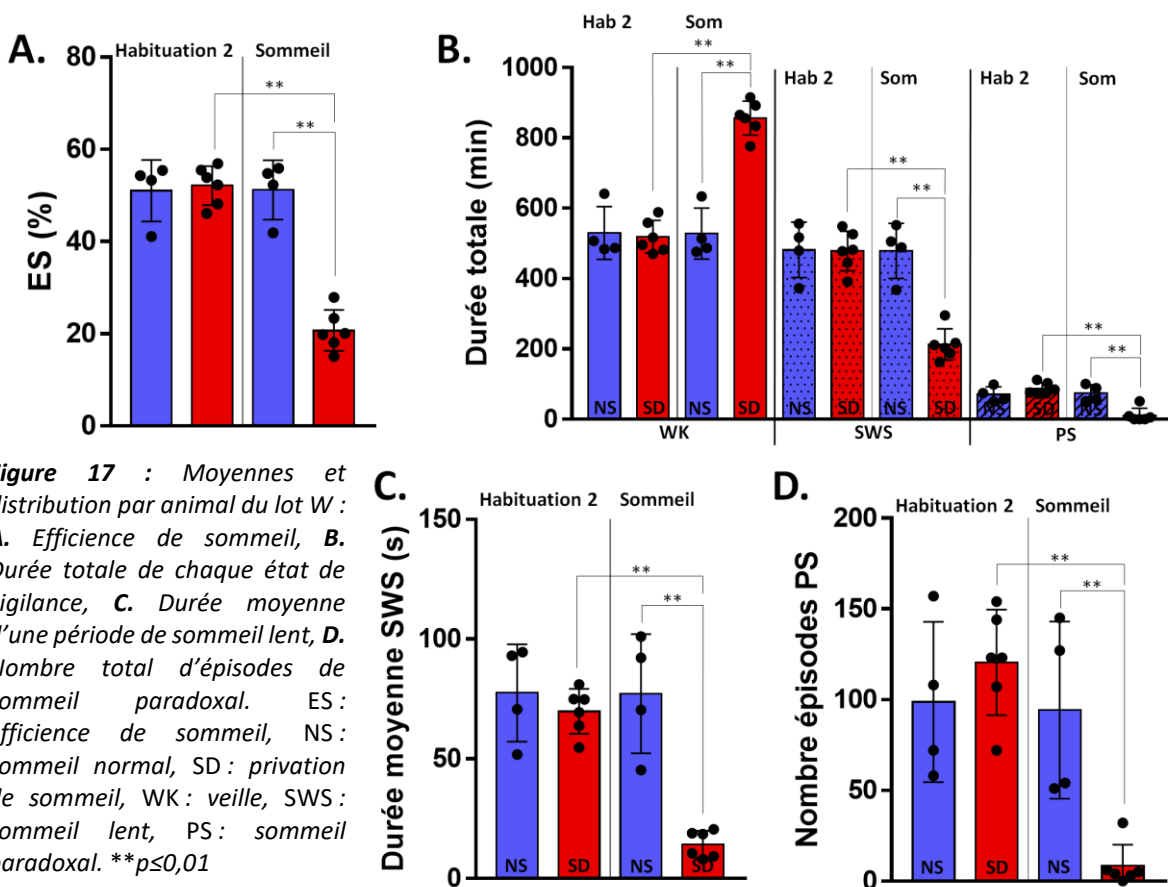
Lors de la session finale (privation de sommeil), les animaux SD-W ont eu 996 ± 337 épisodes de sommeil (SWS et PS confondus) et reçu 1188 ± 463 séries de secousses. Lors du scoring manuel, il a été constaté une tendance du logiciel automatisé à délivrer des secousses pour des épisodes de veille, alors que les épisodes de sommeil non détectés ou détectés après au moins 3 époques (15 secondes) étaient rares. La survenue de PS était exceptionnelle sous privation de sommeil, mais les rares épisodes de PS survenus chez certains animaux ont été le plus souvent prolongés (de l'ordre de la minute) sans être détectés par le logiciel. Globalement, le sommeil était constitué de nombreuses périodes très courtes de SWS, se succédant plus ou moins rapidement après réveil par les secousses (il arrive que l'animal se rendorme dans l'époque suivant celle où les secousses ont provoqué le réveil).

Notre critère d'évaluation de l'efficacité de la privation de sommeil était l'efficacité de sommeil (ES). Pour rappel, cet indicateur était obtenu par la formule $ES = (SWS + PS) / (SWS + PS + WK)$, où les sigles des états de vigilance sont les durées totales de chaque stade. Les valeurs de l'ES selon les groupes sont détaillés dans le **Tableau 3**. L'analyse statistique retrouvait une significativité pour l'interaction entre la session et le groupe de sommeil ($p < 0,0001$), les tests de comparaisons multiples retrouvant une différence significative de l'ES entre la session d'habituation 2 et la session finale chez les animaux SD-W, et entre les animaux NS-W et SD-W lors de la session finale (**Figure 17A**).

La durée totale passée dans chaque état de vigilance pour chaque groupe, lors de la session d'habituation 2 et lors de la session finale de sommeil, est donnée dans le **Tableau 3**. L'analyse statistique retrouvait une interaction significative entre le groupe et la session pour chacun des trois états de vigilance ($p = 0,0003$ pour WK, $p < 0,0001$ pour SWS et PS), différence causée à chaque fois par les valeurs du groupe SD-W lors de la session de privation de sommeil (augmentation de la durée totale

Lot W	Habituation 2		Session de sommeil finale	
	NS	SD	NS	SD
Efficienc e de sommeil (%)	51,05±6,68	52,14±4,23	51,2±6,4	20,73±4,42
Durée totale de WK (h)	8,83±1,25	8,65±0,77	8,8±1,21	14,3±0,81
Durée totale de SWS (h)	8,03±1,32	7,98±0,94	7,98±1,31	3,55±0,74
Durée totale de PS (h)	1,17±0,36	1,45±0,28	1,24±0,4	0,19±0,33
Durée moyenne épisodes SWS (s)	77,52±20,34	69,82±9,42	77,23±24,87	14,34±5,6
Nombre d'épisodes de PS	98,75±44,18	120,5±29,06	94,25±48,78	8,33±11,78

Tableau 3 : Moyennes et écart-types des paramètres du sommeil dans le lot W, lors de la session d'habituation 2 et lors de la session de sommeil finale. Les paramètres correspondant à la privation de sommeil sont indiqués en orange.



de WK et diminution de la durée totale de SWS et de PS comparativement à la session d'habituation 2 du groupe SD-W et à la session sommeil du groupe NS-W) (**Figure 17B**).

La durée moyenne d'un épisode de SWS est détaillée dans le **Tableau 3**. L'analyse statistique retrouvait une interaction significative entre groupes et sessions ($p < 0,0001$), les comparaisons multiples retrouvant une diminution de la durée dans le groupe SD-W lors de la session de sommeil finale (**Figure 17C**).

Le nombre total d'épisodes de PS est détaillé dans le **Tableau 3**. L'analyse statistique retrouvait une interaction significative entre groupes et sessions ($p < 0,0001$), les comparaisons multiples retrouvant une diminution du nombre d'épisodes dans le groupe SD-W lors de la session de sommeil finale (**Figure 17D**).

IV.3.3.2 Lot IL

Un profil similaire a été observé pour les animaux IL (*Inspiratory Load*) :

L'organisation du sommeil dans chaque session était la même que celle décrite chez les animaux W.

La durée totale des sessions d'habituation 2 était de $17,93 \pm 0,05$ h pour les animaux NS-IL, et de $17,95 \pm 0,1$ h pour les SD-IL. Cette durée pour les sessions finales était de $17,9 \pm 0,12$ h pour les NS-IL et de $17,9 \pm 0,12$ h pour les SD-IL.

Les SD-IL ont reçu lors de la session finale 1136 ± 495 séries de secousses pour 812 ± 252 épisodes de sommeil.

Les valeurs de l'ES selon les groupes sont détaillés dans le **Tableau 4**. L'analyse statistique retrouvait une significativité pour l'interaction entre la session et le groupe de sommeil ($p < 0,0001$), les tests de comparaison multiples retrouvant une différence significative de l'ES entre la session d'habituation 2 et la session finale chez les animaux SD-IL, et entre les animaux NS-IL et SD-IL lors de la session finale (**Figure 18A**).

La durée totale passée dans chaque état de vigilance pour chaque groupe, lors de la session d'habituation 2 et lors de la session finale de sommeil, est donnée dans le **Tableau 4**. L'analyse statistique retrouvait une interaction significative entre le groupe et la session pour chacun des trois états de vigilance ($p < 0,0001$), différence causée à chaque fois par les valeurs du groupe SD-IL lors de la session privation de sommeil (augmentation de la durée totale de WK et diminution de la durée totale de SWS et de PS comparativement à la session d'habituation 2 du groupe SD-IL et à la session

Lot IL	Habituation 2		Session de sommeil finale	
	NS	SD	NS	SD
Efficienc e de sommeil (%)	54,19±5,24	52,33±1,22	52,6±5,41	18,43±2,25
Durée totale de WK (h)	8,21±0,94	8,53±0,21	8,51±1,02	14,4±0,39
Durée totale de SWS (h)	8,29±0,87	8,32±0,29	8,15±0,72	3,26±0,44
Durée totale de PS (h)	1,42±0,21	1,04±0,12	1,28±0,26	0,01±0,02
Durée moyenne épisodes SWS (s)	113,6±34,14	107,1±20,85	101,1±18,68	15,43±4,11
Nombre d'épisodes de PS	88,83±22,92	74,5±10,65	91,83±30,9	0,33±0,52

Tableau 4 : Moyennes et écart-types des paramètres du sommeil dans le lot IL, lors de la session d'habituation 2 et lors de la session de sommeil finale. Les paramètres correspondant à la privation de sommeil sont indiqués en orangé.

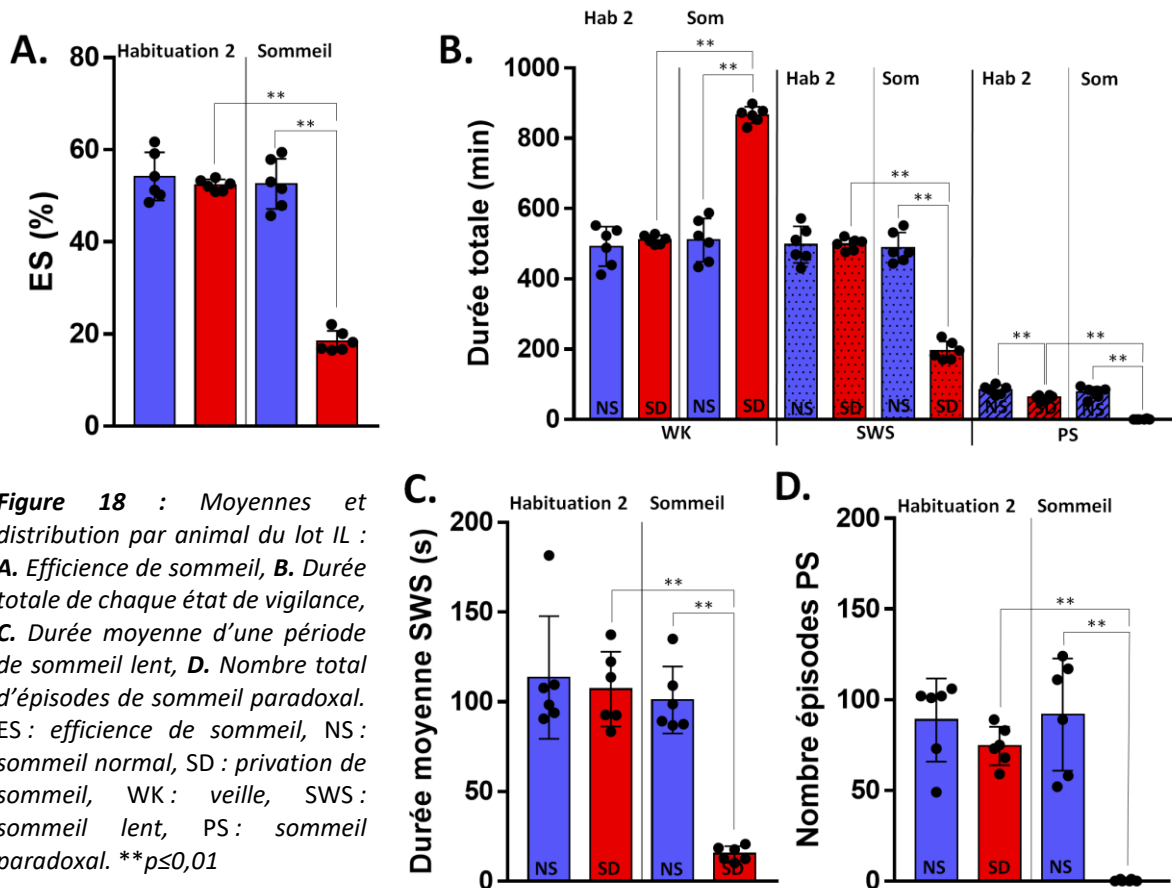


Figure 18 : Moyennes et distribution par animal du lot IL : **A.** Efficience de sommeil, **B.** Durée totale de chaque état de vigilance, **C.** Durée moyenne d'une période de sommeil lent, **D.** Nombre total d'épisodes de sommeil paradoxal. ES : efficience de sommeil, NS : sommeil normal, SD : privation de sommeil, WK : veille, SWS : sommeil lent, PS : sommeil paradoxal. ** $p \leq 0,01$

sommeil du groupe NS-IL). La durée totale de PS lors de la session d'habitation 2 était également significativement plus élevée dans le groupe NS-IL que dans le groupe SD-IL (**Figure 18B**).

La durée moyenne d'un épisode de SWS est détaillée dans le **Tableau 4**. L'analyse statistique retrouvait une interaction significative entre groupes et sessions ($p=0,004$), les comparaisons multiples retrouvant une diminution de la durée dans le groupe SD-IL lors de la session de privation de sommeil (**Figure 18C**).

Le nombre d'épisodes de PS est détaillé dans le **Tableau 4**. L'analyse statistique retrouvait une interaction significative entre groupes et sessions ($p < 0,0001$), les comparaisons multiples retrouvant une diminution du nombre d'épisodes dans le groupe SD-IL lors de la session de privation de sommeil (**Figure 18D**).

IV.3.3 Endurance inspiratoire

IV.3.3.1 Session d'habitation 2

CO_2

L'analyse de la Fet CO_2 au cours des sessions d'habitation 2 n'a pas retrouvé de différence entre le début et la fin de la session (**Figure 19**). Cette analyse étant réalisée sur des données de portée limitée,

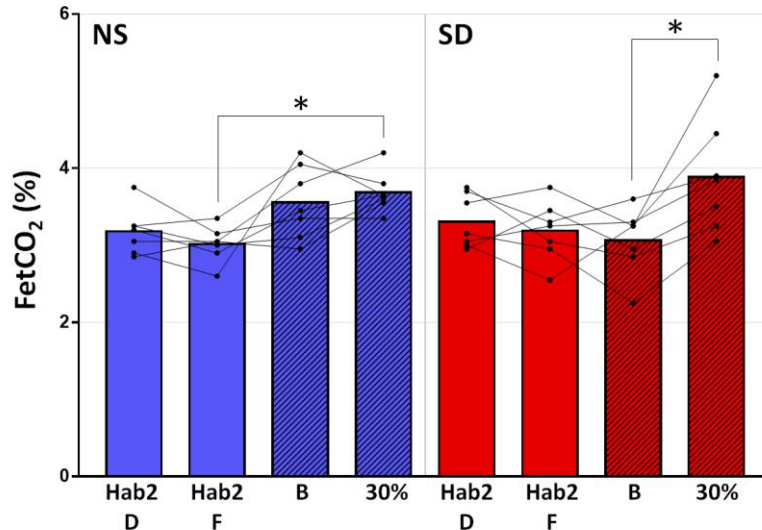


Figure 19 : Moyennes et distribution par sujet de la FetCO₂ au cours de quatre points temporels d'intérêt : la première mesure lors de l'habituatation 2 (00:01, Hab 2 D), la dernière mesure lors de l'habituatation 2 (00:59, Hab2 F), la première mesure lors de la session d'endurance (00:01, en Baseline, B), et la dernière mesure avant la levée de la contrainte à 30% de la P_{io}_{max.} (30%). *p<0,05

du fait du mode de recueil de la FetCO₂ (cf. IV.2.4 Analyse des données), les valeurs brutes de la FetCO₂ recueillies sont données à titre indicatif dans le **Tableau 5**.

Groupes	Animal	00:01	00:10	00:20	00:30	00:40	00:50	00:59
NS-IL	069	3.0-3.5	3.3-3.6	3.4-3.7	3.3-3.5	3.2-3.5	3.3-3.4	3.3-3.4
	072	3.2-3.3	3.1-3.3	3.1-3.3	2.9-3.4	2.9-3.1	2.9-3.2	2.9-3.1
	079	3.1-3.3	4.4-4.8	3.7-4.1	2.7-3.0	3.9-4.2	3.1-3.4	2.8-3.0
	082	2.7-3.1	2.8-3.0	2.8-2.9	2.9-3.1	2.9-3.1	3.2-3.3	2.5-2.7
	083	3.7-3.8	4.2-4.3	3.9-4.1	3.1-3.5	3.1-3.4	3.2-3.4	3.0-3.3
	084	3.0-3.1	3.1-3.3	3.1-3.3	3.3	3.1-3.3	3.6-3.7	3.0-3.1
	085	2.8-2.9	2.6-3.0	2.7-3.2	2.8-3.0	3.3	3.1-3.2	3.0-3.1
SD-IL	075	3.0-3.1	2.9-3.1	3.1-3.3	3.2-3.3	2.8-3.1	3.5-3.8	3.1-3.4
	076	3.6-3.8	3.2-3.5	3.6-4.1	4.1-4.3	3.2-3.4	2.9-3.2	3.2-3.4
	077	2.9-3.1	3.0-3.2	3.0-3.3	2.8-3.3	2.8-3.5	2.6-3.2	2.4-2.7
	078	3.1-3.2	3.2-3.6	3.1-3.3	3.3-3.7	3.2-3.5	2.9-3.2	2.8-3.1
	080	2.9-3.0	2.3-2.5	3.1-3.4	3.4-3.6	3.0-3.4	3.4-3.5	3.4-3.5
	086	3.3-4.2	3.2-3.3	3.2-3.4	3.3-3.5	3.3-3.5	3.5-3.7	3.0-3.1
	087		3.5-3.6	3.8-4.1	3.6-3.7	3.6-3.7	4.7-5.3	3.6-3.9

Tableau 5 : Valeurs minimales et maximales de la FetCO₂ (%) recueillies au cours de la session d'habituatation 2, à des bornes temporelles fixes (hh:mm).

Paramètres ventilatoires

L'analyse de l'évolution de la P_i, du T_i, du T_e, du T_t et de la FR au cours de la session d'habituatation 2 (**Figure 20**) n'a pas permis de mettre en évidence de modification de ces paramètres. Le T_i/T_t cependant montrait une significativité pour le paramètre période d'intérêt (p=0,0004), les comparaisons multiples retrouvant une diminution du rapport T_i/T_t entre la période Q1 et les périodes Q4 et Q5 dans le groupe NS-IL et entre la période Q1 et la période Q4 dans le groupe SD-IL (**Figure**

20E). L'analyse statistique retrouvait également une différence significative pour le paramètre groupe pour le Vt ($p=0,031$) et la VM ($p=0,046$), avec des valeurs plus faibles dans le groupe NS-IL, mais sans différence retrouvée par les comparaisons multiples.

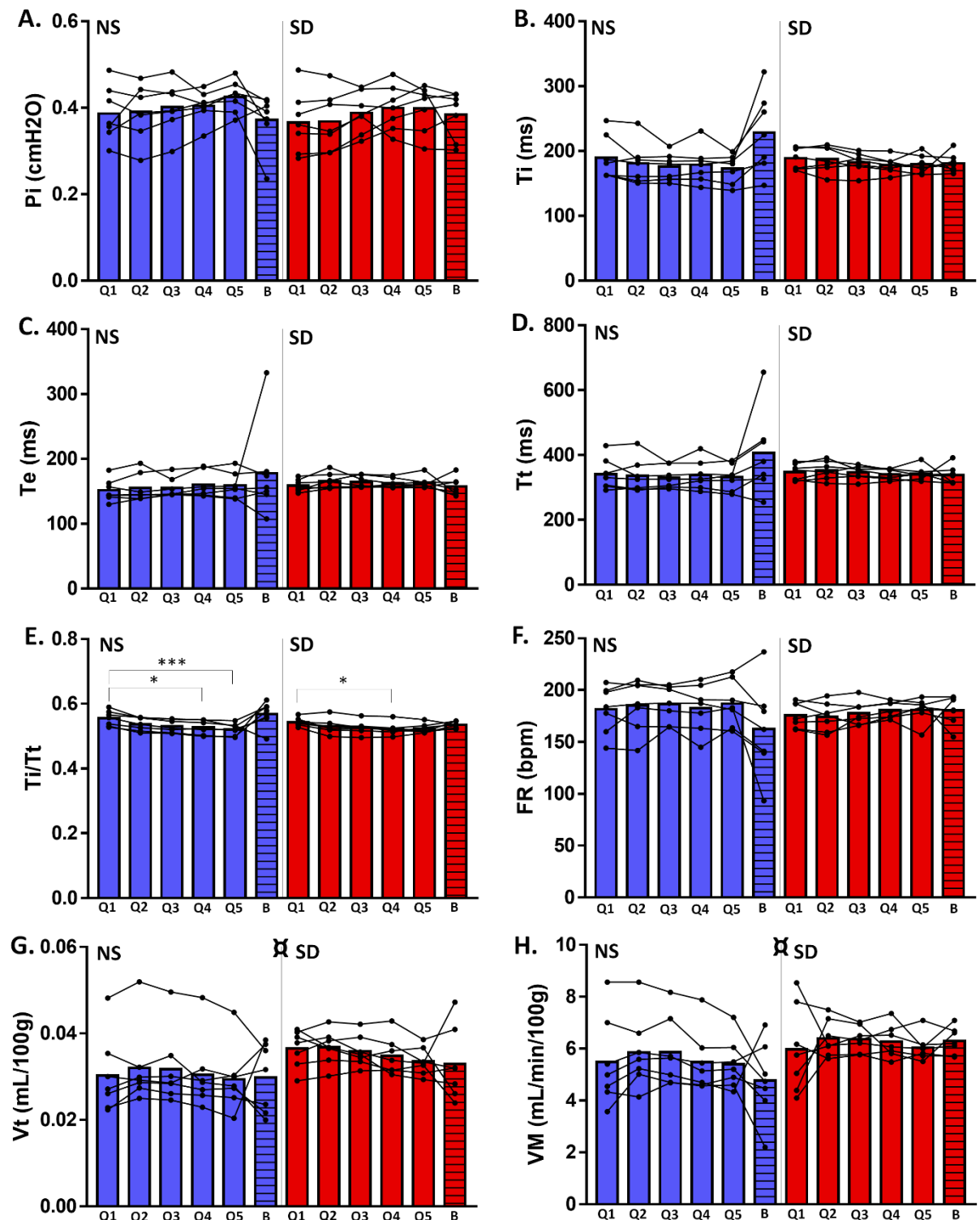


Figure 20 : Moyennes et distribution par animal lors de la session d'habitué 2 (découpée en 5 quintiles, Q1 à Q5) et lors de la période Baseline de l'épreuve d'endurance (B, barre rayée) : **A.** Pression inspiratoire, **B.** Temps inspiratoire, **C.** Temps expiratoire, **D.** Durée d'un cycle, **E.** Rapport Ti/Tt, **F.** Fréquence respiratoire, **G.** Volume tidal, **H.** Ventilation-minute. NS : sommeil normal, SD : privation de sommeil. * $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$; ⌘ différence significative entre groupes sans significativité aux comparaisons multiples.

IV.3.3.2 Endurance inspiratoire

Durée de maintien de la tâche d'endurance inspiratoire

Lors de la session d'endurance inspiratoire, seuls 2 animaux NS-IL sur 7 n'ont pas atteint les 40 min sous contrainte à 30% de la $P_{iO_{max}}$ sans remplir le critère d'arrêt. Aucun animal du groupe SD-IL n'a atteint ces 40 min sous contrainte, tous ont rempli le critère d'arrêt avant la 40^{ème} minute. La durée maintenue sous contrainte était de $32,7 \pm 11,25$ min chez les NS-IL, et de $8,82 \pm 3,96$ min chez les animaux SD-IL ($p=0,0012$) (**Figure 21**).

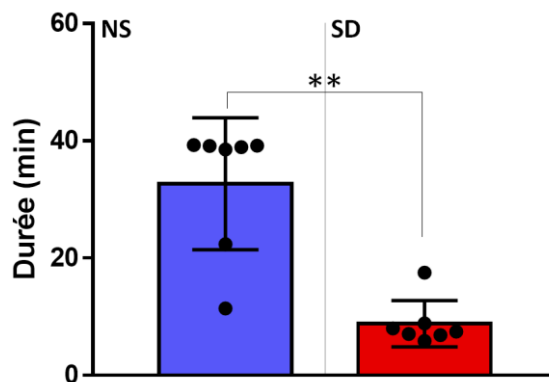


Figure 21 : Durée sous contrainte à 30% de la $P_{iO_{max}}$. NS : sommeil normal, SD : privation de sommeil. ** $p \leq 0,01$

CO_2

L'analyse statistique a mis en évidence une F_{etCO_2} plus élevée en fin de la période sous contrainte à 30% que lors de la période Baseline chez les animaux SD-IL (**Figure 19**). Il n'y avait pas de différence entre les valeurs en Baseline et les valeurs lors des sessions d'habituation 2. La F_{etCO_2} à la fin de l'épreuve sous contrainte à 30% dans le groupe NS-IL était plus élevée que lors de la fin de la session d'habituation 2, sans qu'il n'y ait de différence entre ces 2 points d'intérêt et celui en Baseline. Les données brutes de la F_{etCO_2} au cours des sessions d'endurance inspiratoire sont également données dans le **Tableau 6**. On constate que les valeurs semblent en effet plus élevées sous contrainte, les valeurs les plus hautes étant obtenues lors des occlusions complètes. La levée de la contrainte (chez les animaux ayant atteint le critère d'arrêt) était suivie par une diminution de la F_{etCO_2} vers des valeurs similaires à celles en Baseline.

Groupe	Animal	00:01	Occlusions FetCO ₂ _{max}	00:08	IRL 10%	IRL 20%	IRL 30%	00:30	00:40	00:50	00:59
					00:12	00:17	00:21				
NS-IL	069	3.8-4.3	7.3 / 6.5 / 6.2		3.5-3.6	3.4-3.7	3.7-3.9	3.8-3.9	3.7-4.0	3.8-4.0	3.7-3.9
	072	2.9-3.3	7.7 / 6.9 / 6.9	2.7-2.9	2.8-3.0	2.9-3.0	3.3-3.4	3.2-3.3	3.2-3.4	3.2-3.4	3.5-3.7
	079	3.4-3.5	7.4 / 6.0	3.4-3.8	3.3-3.4	3.6-3.8	3.4-3.5	3.7-3.8	4.1-4.3	3.8-4.0	3.4-3.9
	082	4.1-4.3	7.5 / 7.4 / 7.4	3.7-4.1	3.6-3.7	3.9-4.2	4.0-4.1	3.8-4.0	4.3-4.6	3.8-4.0	3.6-3.7
	083	2.8-3.9	7.8 / 8.1 / 7.9	3.7	3.5-3.6	3.6-3.7	3.7-3.8	3.7-3.8	3.7-3.8	3.4-3.5	3.3-3.4
	084	3.7-3.9	7.2 / 7.4 / 7.4	2.5-2.6	3.4-3.5	3.9-4.1	4.0-4.1	3.6-3.9	4.1-4.3	2.4-2.5	2.5-2.7
	085	2.9-3.0	7.9 / 6.7 / 6.3	2.9-3.0	2.8-3.0	3.4-3.5	3.5-3.6	3.0-3.1	3.2-3.3	3.0-3.1	3.3-3.4
SD-IL	075	3.3	7.8 / 7.8 / 7.8	3.1	3.1-3.2	3.0-3.2	3.9	3.8-3.9	2.9-3.2	3.0-3.2	3.0-3.6
	076	3.5-3.7	6.4 / 6.4 / 6.3		2.9-3.1	3.9-4.0	3.8-4.0	2.8-3.1	2.4-2.6	2.4-2.5	2.5-3.1
	077	3.2-3.3	7.9 / 7.7	3.0-3.3	4.0-4.2	4.3-4.7	4.8-5.6	3.2-3.4	2.8-2.9	3.0-3.2	2.7-3.1
	078	2.2-2.3	8.4 / 7.9 / 7.8	2.9-3.5	2.9-3.5	2.8-3.2	2.9-3.2	2.6-3.0	2.6-3.0	3.5-3.8	2.7-2.9
	080	2.9-3.0	7.2	3.1-3.2	3.1-3.2	3.1-3.2	3.4-3.6	2.8-3.5	3.0-3.5	2.8-3.1	3.3-3.5
	086	2.8-2.9	7.5 / 6.7 / 6.5	2.8-3.0	3.1-3.3	3.0-3.2	3.2-3.3	3.3-3.6		2.7-2.8	2.2-3.0
	087	3.2-3.3	6.7 / 6.8 / 6.4	3.3-3.4	3.8-3.9	3.9-4.9	4.4-4.5	3.2-3.3	2.8-3.0	3.1-3.3	3.2-3.5

Tableau 6 : Valeurs minimales et maximales de la FetCO₂ (%) recueillies au cours de la session d'endurance inspiratoire, à des bornes temporelles fixes (hh:mm). Cases blanches = absence de contrainte, cases jaunes = occlusions complètes (valeurs de la FetCO₂ : FetCO₂ maximale observée lors de chaque période d'occlusion complète), cases orangées = IRL.

Paramètres ventilatoires

La $P_{iO_{max}}$ était de $13,67 \pm 4,13$ cmH₂O dans le groupe NS-IL, et de $17,37 \pm 9,57$ cmH₂O dans le groupe SD-IL, sans que la différence ne soit significative (**Figure 24A**).

Un examen de la répartition des cinq valeurs de la P_i servant à calculer la $P_{iO_{max}}$ au cours des trois occlusions complètes permet de montrer que les animaux atteignent dans la plupart des cas ces valeurs maximales lors de la première occlusion (**Figure 22A**). La répartition des cinq plus hautes P_i sous occlusion le long des 10 secondes de chaque occlusion (toutes occlusions confondues) montre que ces valeurs peuvent être atteintes à n'importe quel moment des 10 secondes d'occlusion (**Figure 22B**).

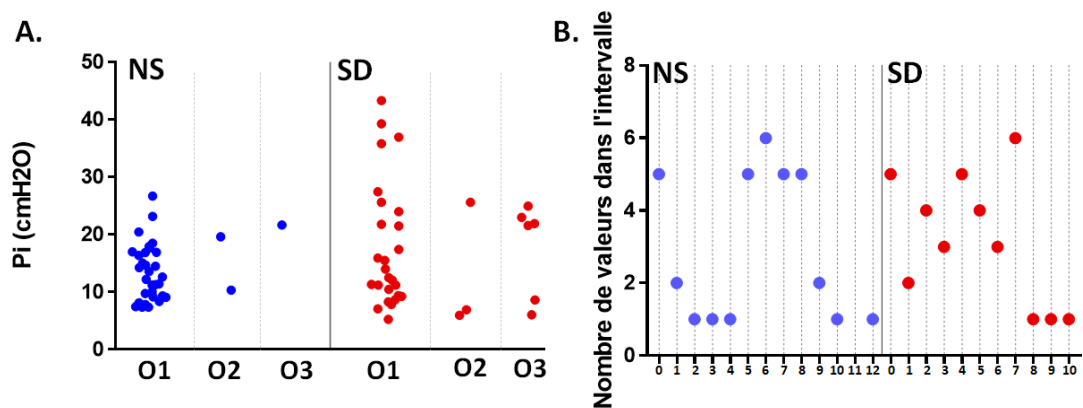


Figure 22 : A. Détail de l'ensemble des 5 plus hautes P_i choisies à chaque épreuve d'endurance pour calculer les $P_{iO_{max}}$, présentées selon leur appartenance à la première (O1), la seconde (O2) ou la troisième (O3) période d'occlusion complète. B. Détail de la position de chacune des 5 plus hautes P_i pour l'ensemble des animaux, en nombre cumulé, sur chacun des intervalles d'une seconde des occlusions complètes (les trois occlusions étant agglomérées).

L'évolution de la Pi au cours de l'épreuve (**Figure 24A**) retrouvait un effet de la période ($p < 0,0001$) avec une augmentation de la Pi entre la Baseline et certains quintiles de la contrainte 30%. Cette évolution était attendue (l'augmentation de la Pi étant le critère permettant de régler l'intensité de la contrainte). L'information pertinente est qu'il n'existait pas de différence de Pi entre les deux groupes au cours de l'épreuve, et que la Pi n'était pas diminuée entre le dernier quintile et les autres quintiles de l'épreuve à 30%.

Nous avons constaté, au cours des sessions tests de mise en place du modèle, que la Pi sous contrainte présente une variabilité autour de la valeur cible de la Pi. Lors de la session d'endurance inspiratoire, la moyenne du coefficient de variation de la Pi sous IRL à 30% (tous quintiles confondus) était de $13,1 \pm 4,0$ % dans le groupe NS-IL et de $14,0 \pm 5,6$ % dans le groupe SD-IL. L'analyse statistique du coefficient de variation par quintiles retrouvait un effet significatif de la période, mais sans que les comparaisons multiples ne retrouvent de différence significative (**Figure 23**).

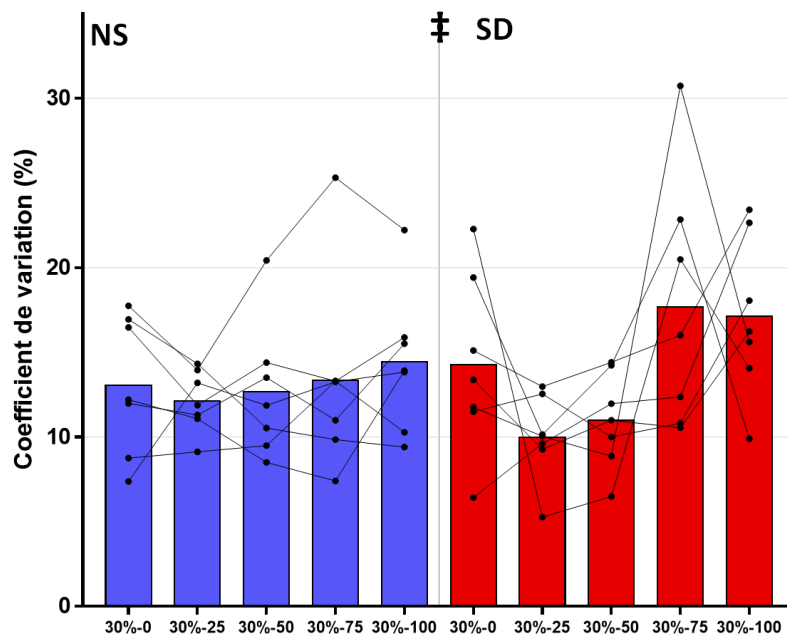


Figure 23 : Coefficient de variation de la Pi au cours des 5 quintiles de l'épreuve d'endurance. ‡ différence significative pour la période, sans significativité aux comparaisons multiples.

Les valeurs des différents paramètres ventilatoires au cours de l'épreuve d'endurance sont détaillées dans le **Tableau 7**.

Le Ti n'a pas montré d'évolution significative au cours de l'épreuve d'endurance ni entre les groupes (**Figure 24B**). Il a été retrouvé un effet d'interaction de groupe et de la période sur le Te ($p = 0,04$), sans différence significative aux comparaisons multiples (**Figure 24C**). Le Tt a montré un effet d'interaction entre la période et le groupe ($p = 0,03$), sans différence significative lors des comparaisons multiples (**Figure 24D**). Il est possible que l'animal NS-IL ayant présenté un très long Te durant la période Baseline (générant un Tt également plus long) ait joué dans cette différence. L'animal en question a en effet

	NS						SD					
	Baseline	30%-0	30%-25	30%-50	30%-75	30%-100	Baseline	30%-0	30%-25	30%-50	30%-75	30%-100
Ti (ms)	229 ±61	202 ±37	202 ±38	199 ±34	198 ±37	197 ±33	181 ±15	177 ±11	190 ±17	197 ±22	186 ±14	180 ±13
Te (ms)	175 ±67	150 ±16	151 ±21	150 ±18	151 ±20	151 ±18	158 ±14	163 ±12	171 ±9	176 ±18	166 ±8	170 ±16
Tt (ms)	408 ±129	348 ±46	352 ±60	345 ±53	348 ±59	345 ±51	338 ±28	340 ±20	360 ±25	376 ±41	350 ±19	348 ±27
Ti/Tt	0.568 ±0.039	0.570 ±0.023	0.569 ±0.022	0.566 ±0.021	0.565 ±0.025	0.565 ±0.025	0.535 ±0.010	0.518 ±0.017	0.527 ±0.014	0.532 ±0.016	0.528 ±0.012	0.515 ±0.023
FR (bpm)	161 ±45	176 ±24	175 ±28	178 ±25	177 ±29	178 ±27	191 ±35	179 ±11	168 ±12	162 ±18	175 ±11	176 ±12
Vt (mL/100g)	0.0298 ±0.0079	0.0220 ±0.0047	0.0222 ±0.0051	0.0220 ±0.0044	0.0215 ±0.0046	0.0214 ±0.0043	0.0329 ±0.0083	0.0220 ±0.0078	0.0226 ±0.0085	0.0225 ±0.0083	0.0220 ±0.0080	0.0204 ±0.0088
VM (mL/min/100g)	4.77 ±1.51	3.74 ±0.32	3.75 ±0.34	3.78 ±0.35	3.70 ±0.29	3.69 ±0.38	5.97 ±1.68	3.91 ±1.47	3.77 ±1.45	3.70 ±1.51	3.85 ±1.48	3.52 ±1.38

Tableau 7 : Moyennes et écart-types des paramètres ventilatoires durant la période Baseline et les quintiles sous contrainte à 30% de la $P_{iO_{max}}$, au cours de l'épreuve d'endurance inspiratoire.

présenté par rapport à ses congénères une respiration très lente au début de cette période, provoquant un allongement important du Tt avec augmentation du Te et dans une moindre mesure du Ti. Cet animal avait déjà présenté ce profil ventilatoire sur de courtes périodes lors de la session d'habituation 2. Cet animal a adopté un profil ventilatoire plus similaire à celui de ses congénères après l'application de la première occlusion complète. Une nouvelle analyse statistique effectuée en excluant cet animal n'a pas permis de retrouver de différence significative pour le Ti, le Te, ni pour le Tt. Il semble donc bien que les variations détectées lors de la première analyse sur l'ensemble des animaux étaient dues uniquement à l'effet en Baseline de ce profil de ventilation inhabituel.

Le rapport Ti/Tt a montré un effet groupe ($p < 0,0001$), avec des valeurs plus basses dans le groupe SD-IL pour chaque période considérée (**Figure 24E**).

Un effet de l'interaction entre la période et le groupe a été retrouvé sur la FR ($p = 0,041$), cependant les comparaisons multiples n'ont pas retrouvé de différence significative (**Figure 24F**).

Le Vt montrait un effet de la période ($p < 0,0001$) (**Figure 24G**), avec une diminution en fin d'épreuve à 30% (quintiles 30%-75 et 30%-100 pour le groupe NS-IL, et quintile 30%-100 pour le groupe SD-IL) par rapport à la période Baseline, quelque soit le groupe.

La VM montrait également un effet de la période (**Figure 24H**), avec une diminution lors du dernier quintile par rapport à la Baseline, quelque soit le groupe.

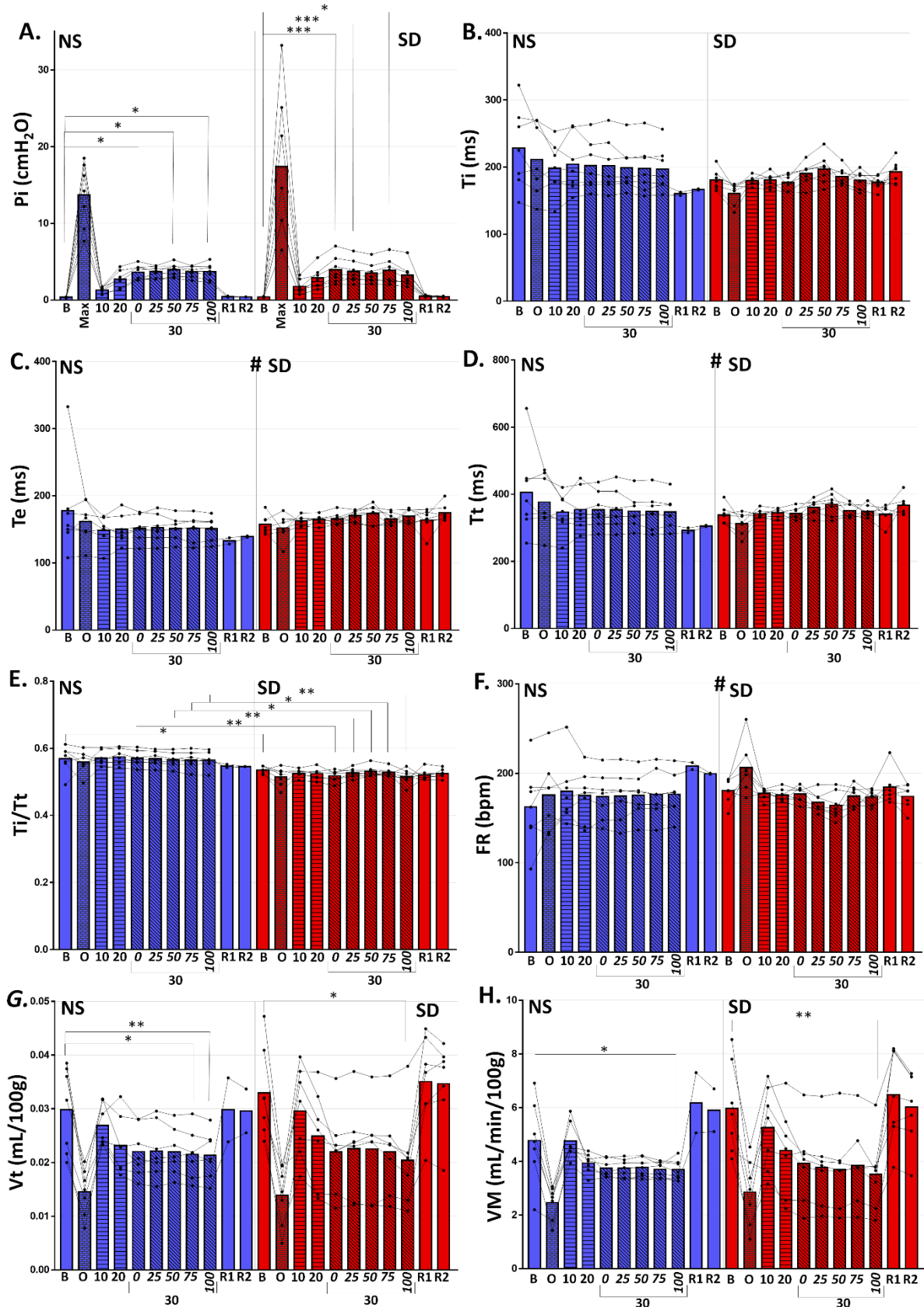


Figure 24 : Moyennes et distribution par animal, lors de la session d'endurance inspiratoire : **A.** Pression inspiratoire, **B.** Temps inspiratoire, **C.** Temps expiratoire, **D.** Durée d'un cycle, **E.** Rapport Ti/Tt, **F.** Fréquence respiratoire, **G.** Volume tidal, **H.** Ventilation-minute. B : Baseline, O : Occlusion complète, 10 : Contrainte 10%, 20 : Contrainte 20%, 0 : Quintile 30%-0, 25 : Quintile 30%-25, 50 : Quintile 30%-50, 75 : Quintile 30%-75, 100 : Quintile 30%-100, R1 : Début repos, R2 : Fin repos. Pour la Pi durant les occlusions complètes, est donnée la valeur de la Pi_{max} pour chaque sujet (et non pas la moyenne de la Pi lors des occlusions complètes). Seules les périodes Baseline et les quintiles de la période sous contrainte 30% sont inclus dans l'analyse statistique, les autres périodes sont données à titre indicatif. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; # différence significative pour l'interaction sans significativité aux comparaisons multiples.

Note sur l'état de stress des animaux

Nous avons pu observer pour l'ensemble des animaux, lors de leur sortie de pléthysmographe, la présence de chromodacryorrhée autour des yeux et du museau (**Figure 25**). La chromodacryorrhée est un signe de stress subi par l'animal (Mason *et al.* 2004). La présence de chromodacryorrhée a été constatée quelque soit le groupe, et à la fin des 3 sessions dans le pléthysmographe. Il nous a semblé que l'intensité de la chromodacryorrhée était moindre à l'issue de la session d'endurance inspiratoire, ce qui pourrait indiquer un effet d'habituation à la contention malgré la réalisation de la contrainte inspiratoire, cependant nous n'avons pas utilisé d'échelle de notation pour nous en assurer.



Figure 25 : Chromodacryorrhée chez un animal immédiatement après une session d'habituation au pléthysmographe.

IV.4. Discussion

IV.4.1 Interprétation des résultats

IV.4.1.1 Description des animaux

Le poids des animaux n'était pas différent entre les groupes NS et SD pour les lots W et IL. Il n'a été observé aucun recul de poids entre le jour de la chirurgie d'implantation de l'implant de télémétrie et la veille de l'euthanasie, ce qui indique que la récupération de la période post-chirurgicale a bien eu lieu avant la fin de notre protocole.

IV.4.1.2 Privation de sommeil

La durée totale des sessions dans la cage de privation de sommeil était comparable entre les différentes sessions et les différentes conditions de sommeil. Cette durée est légèrement inférieure chez les animaux IL que chez les animaux W, les animaux W étant sortis de la cage à 08h00 le lendemain

alors que les animaux IL étaient sortis à 07h50, pour pouvoir débuter la session dans le pléthysmographe à 08h00.

On constate l'absence de disparité entre les résultats obtenus chez les animaux W et les animaux IL à chaque session. De plus, les valeurs des différents indicateurs sont du même ordre de grandeur entre les différentes sessions des animaux NS, et entre les conditions NS et SD pour les sessions sans privation de sommeil. La seule différence constatée entre groupes en dehors de la privation de sommeil était la durée totale du PS lors de la session d'habituation 2 : cette durée était plus faible dans le groupe SD-IL que dans le groupe NS-IL, mais l'amplitude de la différence est faible, et bien inférieure à celle existant par rapport à la durée totale de PS sous privation de sommeil. Les valeurs obtenues sous privation de sommeil pour les animaux SD sont également similaires entre W et IL. Il est donc possible de considérer que notre protocole de privation de sommeil a une bonne répétabilité, et qu'il n'y avait pas de différence majeure en termes de sommeil entre les groupes NS et SD avant la réalisation de la privation de sommeil.

La privation de sommeil par détection automatisée n'entraîne pas une absence totale de sommeil. Le logiciel a besoin de courtes périodes, parfois plus ou moins prolongées, pour détecter le sommeil et déclencher les secousses. Le temps total de sommeil sous privation de sommeil n'était donc pas égal à 0, mais toutefois fortement réduit, la durée restante correspondant à ces petites périodes de sommeil nécessaires à la détection, déjà observées lors du développement de l'algorithme (Libourel *et al.* 2015) et donc attendues. Hormis quelques exceptions dues à une non-détection d'épisodes de PS survenant rapidement après le début de périodes de SWS, il n'a quasiment pas été observé de périodes de PS au cours des privations de sommeil. Le sommeil paradoxal ne s'installe en effet pas sur des périodes de veille (hors cas pathologiques) mais suit les périodes de sommeil lent. En réduisant la durée des épisodes de SWS, le logiciel de privation de sommeil a efficacement empêché la survenue du PS.

Il a été observé des erreurs de détection des états de vigilance par le logiciel. La confusion d'une période de veille en période de sommeil par l'algorithme n'a pas d'impact sur la qualité de la privation de sommeil et est même plus souhaitable que la situation inverse, où une période de sommeil est scorée à tort comme de la veille. De tels cas ont rarement été observés, pour le SWS et pour le PS. Ces erreurs de détection où l'algorithme « laisse passer » des périodes de sommeil pourraient être dues à un manque de données lors de l'apprentissage : en effet, l'algorithme a été développé pour effectuer l'apprentissage sur des périodes d'au moins 24h (Libourel *et al.* 2015), comportant beaucoup de périodes de veille. Nos tracés ne comportaient que 18h, dont seulement 6h en phase active où l'on retrouve le plus d'époques de veille. De plus, certains de nos animaux présentaient des tracés assez artéfactés, notamment chez les animaux W, pouvant être dus à une implantation instable (certains fils de biopotentiels destinés à l'EEG ont été retrouvés sectionnés juste en deçà de leur insertion sous le

ciment dentaire lors de l'extraction des implants). Les époques trop artéfactées étant exclues de l'analyse, et ces époques étant principalement des périodes de veille, il est possible que nos tracés n'aient disposé que de trop peu d'époques de veille pour que l'algorithme puisse effectuer un apprentissage optimal.

Malgré ces limitations, la privation de sommeil s'est avérée efficace, réduisant la durée totale de SWS et de PS et surtout l'efficacité de sommeil, et ce de manière répétable. Il est donc possible de considérer nos animaux SD comme étant en manque de sommeil après 18h passées en session de privation de sommeil.

IV.4.1.3 Endurance inspiratoire

Notre épreuve d'endurance inspiratoire appliquée au rat de laboratoire a permis de mettre en évidence une diminution importante de l'endurance inspiratoire des rats en privation de sommeil par rapport aux rats ayant bénéficié d'un sommeil normal habituel.

Aspects techniques

Il est difficile d'interpréter la valeur absolue de la F_{etCO_2} . Nous n'avons identifié dans la littérature que 4 études utilisant la F_{etCO_2} chez le rat. Biesold *et al.* (1989) et Kimura *et al.* (1993) considèrent la normocapnie à 5%, l'hypercapnie à 6% et l'hypocapnie à 3%. Fukuda *et al.* (1987) considèrent la normocapnie à 4,5-5,1%. Fukuda et Honda (1983) rapportent une F_{etCO_2} de 6,1[5,5-7,2]% chez le rat vagotomisé, sans citer de source. L'ensemble de ces études était effectué chez des rats anesthésiés, à la F_{etCO_2} contrôlée, et ne rapportait pas de F_{etCO_2} mesurée en respiration spontanée.

Il est donc difficile de conclure sur les valeurs que nous avons obtenues, qui, en l'absence de contrainte inspiratoire, sont plus basses que ce que les auteurs considèrent comme la normocapnie. Cependant, il est possible de donner une hypothèse aux fluctuations de la F_{etCO_2} observées chez nos animaux, notamment lorsque celle-ci devient très basse. Il a été constaté que les rats placés dans notre pléthysmographe, une fois correctement contentionnés par le piston, plaçaient spontanément leur nez dans l'orifice de sortie, mais restaient capables de rentrer le museau à l'intérieur de la chambre antérieure. Le retrait du museau vers la chambre antérieure était susceptible d'augmenter les fuites d'air autour du museau de l'animal, et donc de diminuer le flux d'air sortant vers la valve à deux voies. Du fait de l'opacité des matériaux utilisés pour la confection de la chambre antérieure et de l'adaptateur antérieur, il n'a pas été possible de surveiller les animaux au cours des sessions d'enregistrement pour s'assurer que leur museau restait toujours placé dans l'orifice de sortie. Il est donc possible que les baisses de la F_{etCO_2} soient dues à un animal ne respirant plus directement dans l'orifice de sortie.

Cependant, la courbe de la F_{eCO_2} était affichée en continu sur le moniteur NM3 au cours de l'acquisition, et les variations de F_{eCO_2} sur un cycle ventilatoire (pic en fin d'expiration) étaient visibles cycle à cycle (**Figure 26**). En une seule occasion, nous avons observé une courbe de F_{eCO_2} presque plate associée à une F_{eCO_2} inhabituellement basse ; le remplacement de la membrane et de l'adaptateur antérieur ont immédiatement permis de retrouver un aspect de la courbe et une valeur de F_{eCO_2} similaires à ceux des rats précédents. De plus, lors des périodes d'occlusions complètes du dispositif inspiratoire, il a été observé une augmentation importante et immédiate de la F_{eCO_2} , rapidement régressive après cessation de l'occlusion. La F_{eCO_2} était également sensible à la contrainte inspiratoire, augmentant sous contrainte et diminuant rapidement après retour à une respiration non contrainte. Ce schéma peut s'expliquer selon deux hypothèses : lors de la contrainte, le rat se rapproche de l'orifice de sortie pour y placer son museau, ce qu'il ne ferait pas en l'absence de contrainte. Ou bien, les variations de F_{eCO_2} observées reflètent correctement la F_{eCO_2} de l'animal. Étant donnée l'évolution assez systématique de la F_{eCO_2} sous contrainte et sous occlusion complète entre les différents animaux, la seconde hypothèse nous semble la plus probable.

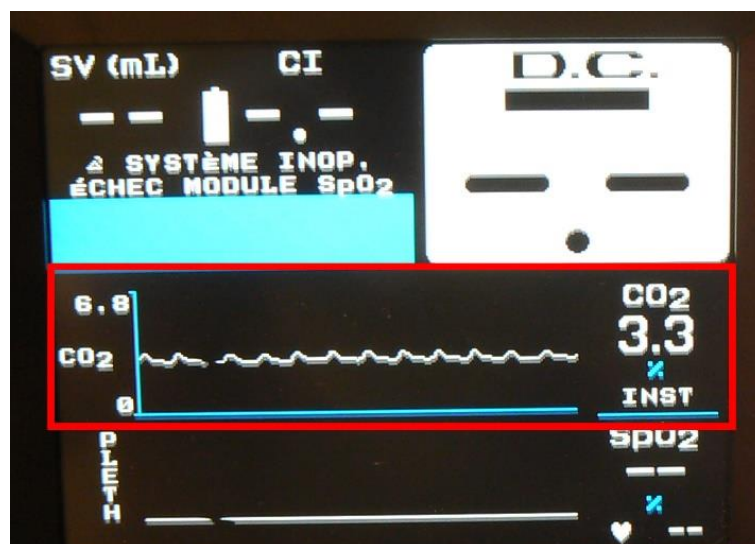


Figure 26 : Photographie du moniteur NM3 en cours d'acquisition sur un animal témoin. La courbe de F_{eCO_2} (en %) est affichée sur l'axe bleu « CO₂ », et la valeur de la F_{eCO_2} (%) s'affiche à droite sous « CO₂ ».

Même si la valeur de la F_{eCO_2} recueillie ne correspond peut-être pas exactement à la F_{eCO_2} absolue de l'animal, son évolution relative au cours d'une session dans le pléthysmographe reste donc relativement informative. Devant l'absence d'évolution de la F_{eCO_2} entre le début et la fin des sessions d'habituation, il est possible de conclure que la contention de 60 min dans notre dispositif n'entraîne pas d'accumulation d'air expiré dans les conduits aériens de l'adaptateur antérieur et de la valve à deux voies, et donc que l'animal n'est pas sujet au *rebreathing* dans notre dispositif.

Lors de la période Baseline de l'endurance inspiratoire, la P_i était entre 0,23-0,43 cmH₂O, tous groupes confondus (médiane et interquartiles : 0,40 [0,37-0,42] cmH₂O), ce qui semble cohérent avec les ordres

de grandeurs rapportés par d'autres (sur graphiques) (Ciufu *et al.* 1995, 2001; Simpson *et al.* 2004). La $P_{i_{max}}$ était très variable selon les animaux, allant de 6,51 à 33,2 cmH₂O (14,4 [10,4-18,28] cmH₂O). Ces valeurs sont cohérentes avec celle de 17,7±3,96 cmH₂O rapportée par Barreiro *et al.* (2010) pour des rats vigiles de 350 à 400 g, bien que présentant plus de variabilité. Comme nous l'avons abordé plus haut, il est possible que cette variabilité soit due à la fluctuation de la position de l'animal, notamment à la possibilité de rentrer le museau à l'intérieur de la chambre de pléthysmographie. Les valeurs de $P_{i_{max}}$ obtenues au cours de notre protocole sont cependant très inférieures aux valeurs de $P_{i_{max}}$ rapportées chez les animaux anesthésiés (environ 45 cmH₂O pour Simpson et Iscoe (2006)), ou aux valeurs les plus hautes observées chez des animaux décérébrés (74±4 cmH₂O pour Ciufu *et al.* (1995) et 54±4 cmH₂O pour Ciufu *et al.* (2001)). Cette différence peut s'expliquer par le niveau anatomique où la P_i a été mesurée : au museau dans notre protocole, sur sonde trachéale chez les animaux anesthésiés ou décérébrés. De plus, dans notre dispositif, la sonde de mesure de pression était distante du museau de l'animal (placée sur la valve à deux voies avant la séparation des voies inspiratoires et expiratoires, l'adaptateur antérieur s'interposant donc entre le museau et la mesure de pression). La P_i ne correspond donc probablement pas tout à fait à la pression mesurée au museau de l'animal, il existe possiblement dans notre dispositif une perte de pression entre le museau et la mesure, et ce d'autant plus que l'animal éloigne son museau de l'adaptateur antérieur. Nous pensons donc que la $P_{i_{max}}$ mesurée ne correspond pas exactement à la $P_{i_{max}}$ des animaux. Suivant ce raisonnement, la contrainte de 30% de la $P_{i_{max}}$ appliquée à l'animal correspond probablement à moins de 30% de la $P_{i_{max}}$, donc à une contrainte inspiratoire de faible intensité.

Il a été constaté que dans la grande majorité des cas, les cinq valeurs les plus élevées de la P_i sous occlusion complète (servant au calcul de la $P_{i_{max}}$) ont été obtenues durant la première occlusion complète, sur la série de trois réalisées. Il est possible qu'il puisse s'agir d'un effet d'adaptation de l'animal, qui pourrait soit reculer son museau dans la chambre de pléthysmographie, soit diminuer son effort inspiratoire après plusieurs inspirations inefficaces sous occlusion. Cet élément n'a pas d'impact majeur sur l'analyse de nos données, mais il est à considérer en cas de reproduction de notre protocole. Pour raffiner l'application de ce protocole, il nous semble en effet judicieux de n'effectuer qu'une seule période d'occlusion complète pour obtenir les $P_{i_{max}}$ et de ne pas réaliser les deux suivantes qui n'apportent que très peu d'information supplémentaire, afin de minimiser l'inconfort et le stress engendrés sur l'animal. En revanche, un grand nombre de ces valeurs les plus hautes sont obtenues entre la première et la neuvième seconde des occlusions complètes. Lors des essais de mise en place du protocole, des occlusions de 15 secondes avaient été réalisées chez quelques animaux, sans apporter de valeurs de P_i plus hautes que celles obtenues durant les 10 premières secondes. Le maintien de l'occlusion complète durant 10 s pour obtenir les valeurs les plus hautes de la P_i semble donc pertinent.

La FR en Baseline était comprise entre 90 et 230 bpm (180 [157-189] bpm). Ces valeurs sont plus élevées que celles rapportées dans la littérature pour des rats Sprague-Dawley mâles de poids similaire mais sans contention dans des pléthysmographes corps entier : 74 ± 11 bpm (Souza *et al.* 2018), $91,86 \pm 5,24$ bpm (Strohl *et al.* 1997), $95,9 \pm 2,8$ bpm (Hodges *et al.* 2002), 90-100 bpm (Kinkead *et al.* 2001). Le Tt était entre 260 et 450 ms (341 [318-389] ms), plus court que l'ordre de grandeur de 650 ms de Kinkead *et al.* (2001), mais plus proche des valeurs obtenues chez le rat décérébré (de 420 à 490 ms (Ciufu *et al.* 1995; Supinski *et al.* 1997)). Le Ti était entre 150 et 270 ms (187 [174-221] ms), également plus court que les 230-260 ms de Kinkead *et al.* (2001), les 209 ± 7 ms de Hodges *et al.* (2002), et que chez le rat décérébré (de 210 à 300 ms (Ciufu *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997)). Le Te était entre 100 et 180 (154 [147-172] ms), soit plus court que Kinkead *et al.* (2001) (390-420 ms) et Hodges *et al.* (2002) (441 ± 20 ms) ou que chez le rat décérébré (environ 200-260 ms (Ciufu *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997)). Le Ti/Tt était entre 0,5 et 0,6 (0,55 [0,53-0,57]), comparable à celui des rats décérébrés (0,5-0,6 (Ciufu *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997)) mais supérieur à celui des rats vigiles (0,3-0,4 (Kinkead *et al.* 2001)). On observe donc une FR qui semble plus rapide que la FR rapportée dans plusieurs études sur des rats de même souche, de même sexe et de poids similaire, ce qui se traduit par un Tt, un Ti et un Te plus courts, mais avec une certaine conservation du Ti (le rapport Ti/Tt étant plutôt plus long que ceux rapportés précédemment). La FR ayant plutôt tendance à diminuer chez le rat lorsqu'une contrainte inspiratoire est appliquée (*cf.* 1.2.5.3 *Chez le rat de laboratoire*), la FR élevée observée parmi nos animaux n'est pas en faveur d'une éventuelle résistance générée par notre système de pléthysmographie en l'absence du dispositif d'IRL. En revanche, il pourrait s'agir d'un effet lié au stress engendré chez l'animal par la contention. Il s'agit de l'explication donnée par Mizusawa *et al.* (1995), qui constataient une augmentation de la FR de leurs animaux immédiatement après contention. Ce profil de FR étant conservé tout au long des 60 min de la session d'habituation 2, on peut en conclure si cette hypothèse de l'effet du stress est correcte que la contention de l'animal dans notre système de pléthysmographie engendre un stress continu sans adaptation au cours des 60 min. Cette hypothèse est soutenue par l'observation sur nos animaux de chromodacryorrhée lors de la levée de la contention, qui correspond à un signe de stress pour l'animal (Mason *et al.* 2004). Nous n'avons pas retrouvé de différence en Baseline entre animaux NS-IL et SD-IL pour la FR, le Ti, le Te ni le Tt. Si la FR peut être vue comme un marqueur de stress, il est donc possible qu'en début de la session d'endurance inspiratoire, les animaux des deux groupes sommeils étaient dans un état de stress comparable.

Durant la période Baseline, le Vt était compris entre 0,020 et 0,045 mL/100g (0,032 [0,024-0,037] mL/100g), et le VM entre 2 et 8 mL/min/100g (5,0 [4,4-6,1] mL/min/100g). L'ordre de grandeur de ces valeurs est très différent de celui retrouvé dans la littérature : $0,122 \pm 0,005$ mL/100mg (Hodges *et al.* 2002), $0,29 \pm 0,02$ mL/100g (Strohl *et al.* 1997), $0,45 \pm 0,06$ mL/100g (Souza *et al.* 2018), 0,6-0,8

mL/100g (Kinkead *et al.* 2001) pour le V_t et $11,357 \pm 0,442$ mL/min/100g (Hodges *et al.* 2002), $27,27 \pm 2,39$ mL/min/100g (Strohl *et al.* 1997), $33,2 \pm 5,7$ mL/min/100g (Souza *et al.* 2018), 60-80 mL/min/100g (Kinkead *et al.* 2001) pour la VM. La FR étant plus élevée et le T_i plus court dans nos données, le V_t serait effectivement attendu plus faible. Cependant la différence importante sur la VM ne va pas dans le sens d'un effet pur de la FR. Une autre hypothèse est que la ventilation de nos animaux ait effectivement été effondrée par la contention dans notre système de pléthysmographie. Cependant, un impact aussi important aurait très certainement eu des conséquences sur l'état clinique de nos animaux, or nous avons vu que la F_{etCO_2} en Baseline ne semblait pas refléter une hypercapnie, même si possiblement sous-estimée. Il nous semble plus probable que ces chiffres de V_t et VM soient eux aussi sous-estimés par notre dispositif. La possibilité de fuites dans notre chambre de pléthysmographie, au niveau du museau de l'animal, a déjà été évoquée. Il est probable que la membrane utilisée pour mouler le museau de l'animal au niveau de l'orifice de sortie de la chambre antérieure ne puisse pas assurer une étanchéité complète, surtout lorsque l'animal recule son museau à l'intérieur de la chambre de pléthysmographie. Ces faibles valeurs de V_t et VM pourraient également être issues d'une erreur dans Ponemah (erreur d'unité entraînant un décalage d'ordre de grandeur), cependant nous n'avons pas identifié d'erreur de calibration systématique.

Une hypothèse à considérer est que le dispositif placé au museau du rat (adaptateur antérieur + valve à deux voies) puisse générer une contrainte inspiratoire même en l'absence du tuyau de contrainte. L'observation des tracés ventilatoires des animaux ne semble cependant pas en faveur de cette hypothèse : chez les animaux tests, nous n'avons pas observé de différence de dynamique ventilatoire (enregistrée dans la chambre de pléthysmographie) entre un tracé où l'adaptateur antérieur n'est pas en place et un tracé où le dispositif adaptateur antérieur + valve à deux voies est en place (**Figure 27A**). De plus, l'allure de la P_m est différente selon la présence ou l'absence de la contrainte inspiratoire générée par l'IRL (**Figure 27B**). Il reste possible que la contention dans la chambre antérieure de pléthysmographie limite l'ampliation thoracique de l'animal et donc génère une contrainte lors de la ventilation. Si cependant notre dispositif induisait une telle contrainte, elle n'a probablement pas d'influence sur les résultats dans notre protocole. En effet, l'évolution des paramètres ventilatoires au cours des sessions d'habituation 2 montre une stabilité des paramètres entre le début et la fin des 60 min de sessions, et nous n'avons pas constaté d'augmentation importante de la F_{etCO_2} sur ces sessions. Il n'y a donc pas d'indication qu'au bout de 60 min de ventilation sans contrainte inspiratoire surajoutée, le rat soit dans un état de fatigue de son système ventilatoire.

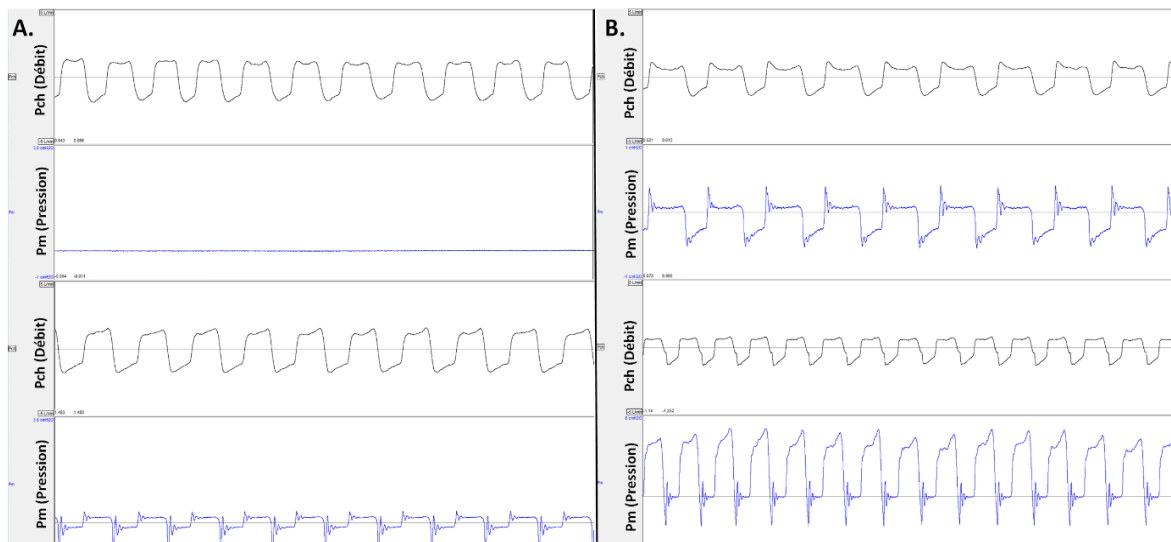


Figure 27 : Traces ventilatoires enregistrées par le capteur de la chambre de pléthysmographie (Pch, en noir, paramètre affiché : débit) et par le capteur au museau (Pm, en bleu, paramètre affiché : pression cmH₂O) chez deux animaux différents. L'inspiration correspond à la positivité. **A.** Au dessus : en l'absence de valve à deux voies et d'adaptateur antérieur (Pm non disponible) ; Au dessous : avec valve à deux voies et adaptateur, sans contrainte inspiratoire. **B.** Au dessus : tracé en Baseline ; Au dessous : tracé sous contrainte à 30% de la $Pi_{o_{max}}$.

Au total, cette évaluation des résultats obtenus avec notre dispositif de pléthysmographie en montre quelques limites. Les valeurs de pressions et par extension les calculs de volumes ne sont pas suffisamment fiables et sous-estiment probablement les valeurs réelles des paramètres considérés. Le recueil de la F_{etCO_2} souffre de la même limitation. Cependant cette imprécision ne semble pas concerner les paramètres temporels (T_i , T_e , T_t , FR) puisque les variations de pression restent toujours détectées. Si la valeur absolue de la P_i mesurée n'est donc probablement pas le reflet de la P_i réelle, il semble que la P_i puisse garder une information relative ; elle est en effet sensible à l'occlusion complète et à la contrainte inspiratoire, et ces procédures entraînent également une augmentation de la F_{etCO_2} , ce qui soutient le fait que la variation expérimentale de la P_i mesurée a un impact sur l'animal. L'évolution sous les différentes conditions expérimentales de la P_i mesurée étant le critère d'intérêt, plus que sa valeur absolue, les mesures obtenues par notre dispositif gardent leur pertinence pour rendre compte de l'impact de notre contrainte inspiratoire sur l'animal.

Evolution des paramètres ventilatoires au cours de l'épreuve d'endurance

Les $Pi_{o_{max}}$ étaient similaires entre les deux groupes d'animaux NS-IL et SD-IL. Ce point est d'une importance capitale, puisqu'il indique que l'intensité relative de la contrainte inspiratoire appliquée aux animaux des deux groupes était similaire. La différence de durée maintenue sous la contrainte à 30% de la $Pi_{o_{max}}$ ne s'explique donc pas par une différence d'intensité de la contrainte entre ces deux groupes.

Également, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur les paramètres ventilatoires durant la période Baseline, ce qui est cohérent avec la littérature antérieure qui n'a pas rapporté de modification de la FR ni du V_t à l'état basal chez le rat en privation de sommeil (McGuire *et al.* 2008; Liu *et al.* 2011). La seule exception observée dans notre protocole est le T_i/T_t qui est plus faible après privation de sommeil. En observant l'évolution du rapport T_i/T_t en Baseline et au long de l'épreuve à 30% de la $P_{iO_{max}}$, il apparaît que ce paramètre est systématiquement diminué dans le groupe SD-IL par rapport au NS-IL, à chaque période considérée. Il semble donc qu'il s'agisse d'un effet global de la privation de sommeil. En revanche il n'est pas observé d'évolution de ce paramètre entre les quintiles de l'épreuve à 30%, notamment en fin d'épreuve. Cette diminution n'est donc pas associée à la fatigue du système ventilatoire, mais elle pourrait participer à sa survenue plus précoce : la modification du profil du T_i/T_t par la privation de sommeil pourrait entraîner une réponse ventilatoire moins adaptée à la contrainte, et donc accélérer la survenue de l'échec de la tâche. L'amplitude de la différence du T_i/T_t entre les groupes de sommeil est cependant faible, il n'est donc pas certain qu'elle ait un impact physiologique.

L'analyse de l'évolution du T_i n'avait pas retrouvé de différence significative de ce paramètre entre les groupes et entre les périodes de l'épreuve. La significativité d'une interaction entre groupe et période avait été atteinte pour le T_e et le T_t , sans différence significative aux comparaisons multiples. Cet effet était cependant probablement dû à un profil de ventilation inhabituel chez l'un des animaux NS-IL lors de la période Baseline. De plus, ces paramètres de durée ne semblent pas subir d'évolution importante lors des périodes d'occlusion complète, ou durant la période de « repos » qui suit la levée de la contrainte inspiratoire, il est donc possible qu'ils ne soient pas très sensibles à la contrainte inspiratoire chez le rat de laboratoire, ce qui a déjà été décrit dans la littérature (*cf. 1.2.5.3 Chez le rat de laboratoire*).

L'analyse de la FR a montré une interaction entre le groupe et les périodes, mais sans différence significative aux comparaisons multiples. Il est possible que cette différence sur l'interaction soit due à une diminution de la FR à la moitié de l'épreuve dans le groupe SD-IL, qui n'est pas observée dans le groupe NS-IL, cependant l'absence de significativité retrouvée aux comparaisons multiples ne permet pas d'en être certain.

Le V_t et la VM subissent une diminution en fin d'épreuve sous contrainte. Statistiquement cet effet concerne à la fois le groupe SD-IL, où ces paramètres de ventilation sont diminués dans le quintile précédant la survenue du critère d'arrêt, et le groupe NS-IL, où ces quintiles n'étaient pas suivis du critère d'arrêt (puisque ayant majoritairement atteint la limite de 40 min sous IRL 30%), sans différence statistique entre les groupes. Il est donc difficile de considérer la diminution de la ventilation comme indiquant nécessairement une fatigue inspiratoire des animaux dans notre protocole. Les deux animaux NS-IL ayant atteint de critère d'arrêt avant la fin bornée à 40 min ne semblent pas avoir

présenté de diminution importante du V_t ni de la VM lors du dernier quintile de l'épreuve sous 30%. L'application de la contrainte dans notre protocole provoque donc une diminution de la ventilation, ce qui est cohérent avec ce qui est observé chez le rat décérébré (Ciufo *et al.* 1995; Supinski *et al.* 1997), mais pas avec ce qui a été rapporté chez le rat vigile (Mizusawa *et al.* 1995), où le V_t augmentait pour maintenir la VM. Les niveaux de contrainte sont cependant probablement différents entre nos deux protocoles (la comparaison étant limitée puisque Mizusawa *et al.* (1995) ont utilisé une intensité fixe non indexée sur la $P_{i_{max}}$ des animaux).

Le fait que la F_{etCO_2} augmente lorsque l'animal est placé sous contrainte inspiratoire est cohérent avec cette diminution du V_t et de la VM, et avec l'augmentation de la P_{aCO_2} et de la P_{etCO_2} retrouvée dans l'ensemble des études d'IRL chez le rat anesthésié (Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006) ou décérébré (Ciufo *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997). Les rares études réalisées avec une IRL chez le rat vigile n'avaient pas retrouvé d'altération significative de la P_{etCO_2} (Bisschop *et al.* 1997; Rollier *et al.* 1998), mais elles avaient été effectuées avec une adaptation très progressive à la contrainte sur plusieurs sessions. L'augmentation de la F_{etCO_2} dans notre protocole semble effectivement liée à la présence de la contrainte inspiratoire, puisque son retrait provoque une diminution de la F_{etCO_2} avec retour vers des valeurs comparables à celles en Baseline. En dehors des périodes d'occlusion complète, la présence d'une contrainte inspiratoire n'a pas généré de F_{etCO_2} considérée comme reflet d'une hypercapnie dans la littérature (Fukuda et Honda 1983; Fukuda *et al.* 1987; Biesold *et al.* 1989; Kimura *et al.* 1993). Cependant il est possible comme nous l'avons vu (*cf. supra Aspects techniques*) que la F_{etCO_2} ait été sous-estimée par notre montage. L'analyse statistique de la F_{etCO_2} , bien que portant sur des valeurs imprécises, retrouve un effet de la contrainte plus grand dans le groupe SD-IL, ce que l'on pouvait suspecter avec les données brutes. L'interprétation n'en est pas univoque : s'agit-il d'une plus grande vulnérabilité ventilatoire des rats en manque de sommeil dès le début de l'épreuve d'endurance, puisqu'il semble que la privation de sommeil altère la réponse à l'hypercapnie chez le rat (Liu *et al.* 2011), ou bien de l'état associé à la fatigue inspiratoire conduisant à l'échec de la tâche, et qui aurait été observé chez les rats NS-IL si leur épreuve n'avait pas été interrompue à 40 min ? L'absence de fiabilité des valeurs de F_{etCO_2} utilisées ne permet pas de conclure définitivement sur les modifications de ce paramètre au cours de notre protocole, il est cependant possible que l'augmentation de la F_{etCO_2} puisse être un facteur prédictif de l'échec de la tâche d'endurance inspiratoire.

Critère d'arrêt

La F_{etCO_2} (dont l'analyse est cependant à confirmer) était augmentée avant la survenue du critère d'arrêt dans le groupe SD-IL, ce qui peut être interprété comme le signe de l'existence d'une fatigue du système ventilatoire. Cependant, nous n'avons donc pas mis en évidence d'évolution de paramètre

ventilatoire qui, dans notre protocole, accompagne la survenue du critère d'arrêt chez nos animaux. La littérature avait pourtant rapporté, chez l'animal anesthésié, une diminution du Ti , du Ti/Tt et de la FR quand la Pi devenait inférieure à la Pi cible (Simpson *et al.* 2004), et chez l'animal décérébré une diminution (Ciufu *et al.* 1995; Supinski *et al.* 1997) ou une augmentation (Ciufu *et al.* 2001) du Ti et du Ti/Tt . Dans notre protocole, le Ti/Tt était effectivement diminué, mais dès la période Baseline, et l'importance physiologique de cette diminution n'était pas certaine. Au vu de la variabilité des résultats observés dans la littérature et du faible nombre d'études disponibles, surtout chez l'animal vigile, il est difficile de conclure sur ce point. Cependant au vu de l'absence d'impact majeur observé sur la ventilation immédiatement avant que le critère d'arrêt ne soit atteint, on peut se poser la question de sa validité : est-il réellement le reflet d'une fatigue du système ventilatoire ?

La diminution de la Pi en dessous d'une valeur de Pi cible fixée à xx% de la Pi_{max} est un critère de fatigue régulièrement employé lors d'IRL chez l'être humain, dans des études ayant retrouvé des signes de fatigue musculaire diaphragmatique au moment où ce critère d'arrêt est atteint (Roussos *et al.* 1979; Aubier *et al.* 1981; Moxham *et al.* 1981, 1982; Bellemare et Grassino 1982; Gallagher *et al.* 1985). De plus, dans l'étude de Rault *et al.* (2020), il a été observé que la Pi était inférieure à la Pi cible lors du cycle, ou au maximum des deux cycles ventilatoires, précédant le moment où le sujet déclarait ne plus pouvoir soutenir la contrainte inspiratoire (données non publiées).

Chez le rat, (Ciufu *et al.* 1995, 2001; Supinski *et al.* 1997) rapportent que la Pi diminue progressivement jusqu'à l'arrêt respiratoire, de même que la Pdi . Dans d'autres études (Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006), le critère d'arrêt correspondait à une diminution de la Pi à la moitié de la valeur cible, cette valeur de la Pi correspondant à une insuffisance de la pompe ventilatoire, précédant l'apnée terminale, les signes de fatigue musculaire (diminution du ratio $Pdi/ENGph$) apparaissant plus précocement, eux-mêmes étant précédés par l'hypoventilation (augmentation de la $PaCO_2$). Morales *et al.* (1994) ont en revanche utilisé un critère d'arrêt plus proche du notre, soit l'incapacité à atteindre la Pi cible (60-70% de la Pi_{max}) sur 3-5 cycles consécutifs. Au moment de ce critère d'arrêt, les animaux présentaient effectivement une hypoxie. Il semble donc bien que la diminution de la Pi sous contrainte inspiratoire soit associée à un certain niveau de fatigue du système ventilatoire.

Un élément confondant pouvant expliquer l'apparition précoce du critère d'arrêt dans le groupe SD-IL serait une plus grande variabilité de la Pi au cours de l'épreuve d'endurance. En effet, nous avons choisi de fixer le seuil du critère d'arrêt à 80% de la valeur cible en raison de la constatation d'une certaine variabilité de la Pi autour de la cible lors des sessions de mise en place du modèle, ce paramètre pouvant se retrouver inférieur au seuil défini sur quelques cycles respiratoires. Il est donc possible qu'une grande variabilité de la Pi ait pu conduire à obtenir des valeurs de Pi remplissant le critère d'arrêt, en l'absence de réelle fatigue de la part de l'animal. Cependant, si l'analyse de l'évolution du coefficient de variation de la Pi a retrouvé un effet significatif de la période, les comparaisons multiples

n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les quintiles, et il n'existait pas de différence entre groupes. De plus, plus de la moitié des animaux SD-IL n'ont pas dépassé 20% de variabilité de la Pi dans le dernier quintile. Il ne semble donc pas que la variabilité de la Pi seule puisse expliquer que les animaux du groupe SD-IL atteignent plus rapidement le critère d'arrêt que ceux du groupe NS-IL.

En résumé, nous avons mis en évidence que des rats de laboratoire en condition de privation de sommeil aigue et quasi-totale présentent plus rapidement une difficulté à maintenir leur Pi à un niveau requis par une contrainte inspiratoire résistive. Les données de la littérature rapportant que la diminution de la Pi sous une contrainte inspiratoire accompagne la fatigue progressive du système ventilatoire, conduisant à l'apnée terminale, il est possible de caractériser cette difficulté de maintien de la Pi observée dans notre modèle comme une limitation des capacités d'endurance du système ventilatoire face à l'effort. Nous avons donc pu montrer que l'endurance inspiratoire du rat, à l'instar de l'être humain, est sensible à la privation de sommeil. Ce résultat original permet d'envisager plusieurs hypothèses mécanistiques.

IV.4.2 Implications mécanistiques

Le critère d'arrêt que nous avons employé chez le rat de laboratoire pour déterminer la limite de l'endurance inspiratoire (difficulté à maintenir une Pi cible) est différent de celui utilisé chez l'être humain par Rault *et al.* (2020) (évaluation subjective du sujet), mais très similaire à celui de Chen et Tang (1989) (impossibilité d'atteindre la Pi cible sur 3 cycles ventilatoires consécutifs). Dans ces trois conditions expérimentales, le résultat observé sur le critère choisi est le même : après privation totale de sommeil, sa survenue est plus précoce qu'en conditions de sommeil normal.

Si cela ne suffit pas pour constituer une preuve, il est néanmoins possible de faire l'hypothèse que les mécanismes qui provoquent une diminution de l'endurance inspiratoire dans des conditions de manque de sommeil sont les mêmes chez l'être humain et chez le rat de laboratoire. Le modèle que nous avons mis en place chez le rat de laboratoire pourrait donc être un bon modèle d'étude de l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire, avec la possibilité de transposer les données obtenues chez l'être humain.

Si les mécanismes sont effectivement similaires entre les deux espèces, cela pourrait avoir plusieurs implications. En effet, nous avons vu que Rault *et al.* (2020) ont mis en évidence des indices forts de l'implication d'une fatigue de la commande cérébrale, notamment de l'AMS, dans la limitation de l'endurance inspiratoire sous privation de sommeil. Or, s'il semble que le rat dispose de structures cérébrales anatomiquement proches du rôle de l'AMS chez l'être humain (Neafsey *et al.* 1986; Kunori et Takashima 2016), nous n'avons pas identifié d'étude montrant chez le rat l'existence d'un contrôle

de la ventilation par le cortex moteur. Cependant, il existe dans la littérature des éléments en faveur de l'existence d'un tel contrôle chez le rat. Le cortex moteur du rat contient des motoneurones corticospinaux organisés selon une somatotopie, y compris des motoneurones projetant vers la région cervicale de la moëlle épinière (Hicks et D'Amato 1977; Neafsey *et al.* 1986). Une décortication fonctionnelle (technique de dépression corticale envahissante induite chimiquement), bien que n'ayant pas d'impact sur une ventilation eupnéique, augmente la réponse à l'hypercapnie et à l'hypoxie (Maskrey *et al.* 1981). La microstimulation électrique du cortex insulaire et du cortex infralimbique modifie le profil ventilatoire et la réponse des réflexes d'Hering-Breuer (Aleksandrov *et al.* 2009). Nous avons également vu précédemment (*cf.* 1.2.5.3.1 *Mécanismes de l'adaptation*) que les organes périphériques du système ventilatoire du rat avaient des afférences jusqu'au thalamus et au cortex sensorimoteur (Zhang and Davenport 2003; Bernhardt *et al.* 2011; McGovern *et al.* 2012). Il semble donc bien pouvoir exister une participation corticale à la régulation de la ventilation chez le rat de laboratoire, qui dispose par ailleurs d'un système moteur cortical proche de celui de l'être humain. Il est donc probable que le rat dispose d'une commande motrice corticale de sa ventilation, et notre modèle est à même d'explorer cette possibilité. La recherche de PEPMI sur l'EEGf de nos animaux est d'ailleurs en cours, pour continuer le parallèle avec l'étude de Rault *et al.* (2020).

Le terme de « fatigue centrale » est assez vague, et il peut concerner des processus corticaux, sous-corticaux ou bulbo-pontiques. L'étude de Rault *et al.* (2020) indique un déficit de la commande corticale, cependant il pourrait exister d'autres processus neuronaux concomitants participant à la « fatigue centrale » observée. Il pourrait notamment exister une participation des réseaux neuronaux bulbo-pontiques de la ventilation, puisque ces réseaux sont recrutés lors de l'adaptation à une contrainte inspiratoire chez l'être humain (Gozal *et al.* 1995; Isaev *et al.* 2002; Raux *et al.* 2013) et chez le rat (Mizusawa *et al.* 1995; Pate and Davenport 2012). L'éventuelle absence d'une commande corticale de la ventilation chez le rat n'éliminerait donc pas un déficit de la commande centrale dans des conditions de privation de sommeil. Par exemple, la chémoréception est intégrée au niveau bulbo-pontique (*cf.* 1.2.4 *Contrôle central du système ventilatoire*), et il a déjà été décrit une diminution de la réponse à l'hypercapnie (Liu *et al.* 2011) et à l'hypoxie (McGuire *et al.* 2008) chez le rat privé de sommeil. L'hypoxie et l'hypercapnie réduisant la durée maintenue sous contrainte chez l'être humain (Jardim *et al.* 1981; McKenzie *et al.* 1997), il est possible que des différences de chémoréception ou de réponse aux stimuli chimiques induites par la privation de sommeil affectent l'endurance inspiratoire, à la fois chez l'être humain et chez le rat.

On peut également considérer l'hypothèse que les mécanismes de la fatigue ventilatoire ne soient pas du tout les mêmes entre le rat de laboratoire et l'être humain. Nous avons déjà pu constater (*cf.* 1.2.5 *Focus : réponse à une contrainte inspiratoire*) que le déficit de la commande centrale mis en évidence chez l'être humain (sur une fatigue inspiratoire survenant en dehors d'une privation de sommeil)

(Bellemare et Bigland-Ritchie 1987) n'a pas été retrouvée chez le rat (Simpson *et al.* 2004; Simpson et Iscoe 2006). Il est donc possible que dans notre modèle, la limitation de l'endurance puisse n'être due qu'à une fatigue musculaire sans déficit de la commande centrale. Nous avons cependant déjà vu que Morales *et al.* (1994) n'avaient pas retrouvé chez le rat de signe de fatigue musculaire après une IRL dont le critère d'arrêt était très similaire au nôtre. De plus, le mécanisme de fatigue inspiratoire en conditions de privation de sommeil semble partiellement différent de celui qui est impliqué en l'absence de trouble du sommeil : en effet, à l'opposé des nombreuses études ayant retrouvé des signes de fatigue musculaire lors de l'échec d'une tâche de contrainte inspiratoire menée sans privation de sommeil chez l'être humain (Roussos et Macklem 1977; Gross *et al.* 1979; Roussos *et al.* 1979; Aubier *et al.* 1981; Moxham *et al.* 1981, 1982; Jardim *et al.* 1981), l'étude menée après privation de sommeil n'a pas mis en évidence de signes de fatigue musculaire diaphragmatique (Rault *et al.* 2020). Il semblerait donc que la privation de sommeil n'induit pas simplement une diminution de la durée avant survenue de la fatigue inspiratoire telle qu'observée en l'absence de troubles du sommeil: le manque de sommeil pourrait modifier également l'importance relative des différents mécanismes participant à la fatigue inspiratoire. Le même phénomène est susceptible de survenir chez le rat de laboratoire : en conditions de privation de sommeil, la fatigue centrale pourrait devenir prépondérante, à l'inverse de ce qui a été rapporté en conditions de sommeil normal.

IV.4.3 Perspectives

Le travail présenté ici ouvre la voie à de nombreuses questions et possibilités d'expérimentations d'hypothèses. De notre point de vue, les plus immédiates concernent différents points :

- Optimisation et validité du modèle : devant les doutes suscités par la mobilité du museau des animaux à l'intérieur du pléthysmographe, et l'incertitude des mesures qui en découlent, il semble pertinent de continuer à ajuster le système de contention, pour permettre un recueil plus précis des paramètres ventilatoires et notamment de la pression inspiratoire générée au museau. Le critère d'arrêt pourrait être validé par une mesure de la fatigue contractile du diaphragme pour juger de sa pertinence physiologique.
- Exploration des mécanismes cérébraux de la diminution d'endurance inspiratoire en conditions de privation de sommeil : ces analyses qui sont actuellement en cours sur les animaux ayant participé aux expérimentations décrites dans ce travail concernent la recherche via l'électrode d'EEGf de PEPMI au cours des épreuves d'endurance inspiratoire, et la quantification de l'activité neuronale au cours de l'épreuve d'endurance dans les sites d'intérêt (cortex moteur, centres de la ventilation du tronc cérébral) par marquage immunohistochimique des gènes de réponse précoce.

- Exploration d'autres mécanismes potentiels de fatigue inspiratoire : comme nous avons pu le voir, il existe en effet plusieurs autres mécanismes pouvant participer à la limitation de l'endurance inspiratoire, notamment la fatigue musculaire et l'activité du système nerveux autonome, dont l'implication peut être évaluée dans notre modèle animal. Comparer le rôle de ces différents mécanismes entre animaux ayant atteint la limite d'endurance en conditions de sommeil normal et ceux l'ayant atteint après privation de sommeil permettrait d'évaluer l'impact du manque de sommeil sur l'importance relative de ces différents mécanismes dans la participation à la fatigue inspiratoire.

Au-delà de ces questions qui nous semblent les plus saillantes en l'état actuel, d'autres explorations sont envisageables sur notre modèle animal, selon les données qui seront recueillies par les expérimentations envisagées ci-dessus :

- Evaluation de la période de sommeil critique pour l'impact sur l'endurance inspiratoire, notamment en réalisant une privation spécifique de sommeil paradoxal.
- Identification des populations neuronales potentiellement impliquées dans la baisse d'endurance inspiratoire en condition de privation de sommeil, et étude de leurs rôles respectifs par activation forcée ou inhibition ciblée (à l'aide de techniques de DREADD (*Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs*) ou d'optogénétique).
- Essai de molécules d'intérêt (possiblement ciblant les populations cellulaires identifiées au point précédent) pour modifier l'impact du manque de sommeil sur l'endurance des muscles inspiratoires, avec un potentiel débouché clinique dans les situations où cet impact est à risque de constituer un élément de morbi-mortalité (sevrage de la ventilation assistée en réanimation).

V. CONCLUSION GÉNÉRALE

Le travail décrit ici se rapporte à un champ peu exploré par la littérature scientifique jusqu'à présent, celui de la capacité d'endurance spécifique des muscles inspiratoires dans des conditions de privation de sommeil. Très peu de travaux abordant cette question, les mécanismes qui sous-tendent la diminution de l'endurance inspiratoire par le manque de sommeil sont très largement inconnus. Si la fatigue de la commande corticale est une hypothèse forte issue d'une précédente étude de notre équipe, nos travaux chez l'être humain permettent d'envisager la coexistence de plusieurs mécanismes potentiellement impliqués dans ce phénomène nouvellement étudié, puisque l'état d'adaptation du système nerveux autonome, en particulier du système parasympathique cardiaque, peut être envisagé comme l'un de ces mécanismes. Des études plus poussées seront nécessaires pour confirmer ou infirmer ce rôle du système parasympathique et en préciser l'importance. Si nous n'avons pas encore pu réaliser cette étude du système parasympathique dans le modèle animal que nous avons développé, ce dernier a montré chez le rat de laboratoire un effet négatif de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire, ce qui le rend apte à être utilisé pour rechercher les mécanismes de cet effet. Qu'il s'agisse du rôle du système parasympathique, d'un déficit de la commande centrale, d'une fatigue musculaire ou d'autres hypothèses, notre modèle animal, même s'il demande encore à être affiné, est capable de se prêter à une exploration poussée, dont les données pourront être réévaluées et transposées chez l'être humain. Nous espérons que cette boucle de recherche transversale, entre être humain et animal de laboratoire, permettra d'identifier et de tester des stratégies thérapeutiques de maintien de l'endurance inspiratoire en conditions de privation de sommeil, et que ces stratégies pourront trouver une application clinique, notamment lors du sevrage de la ventilation assistée en réanimation.

Références bibliographiques

- AASM : Berry R. B., Brooks R., Gamaldo C. E., Harding S. M., Lloyd R. M., Marcus C. L., and Vaughn B. V. (2014). 'Les règles AASM pour le codage du sommeil et des évènements associés, "AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications"'. (American Academy of Sleep Medicine, Ed.).
- Aldrich T. K. (1987). Transmission fatigue of the rabbit diaphragm. *Respir. Physiol.* **69**, 307–319.
- Aldrich T. K., Shander A., Chaudhry I., and Nagashima H. (1986). Fatigue of isolated rat diaphragm: role of impaired neuromuscular transmission. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **61**, 1077–1083. doi:10.1152/jappl.1986.61.3.1077
- Aleksandrov V. G., Mercuriev V. A., Ivanova T. G., Tarasievich A. A., and Aleksandrova N. P. (2009). Cortical control of Hering-Breuer reflexes in anesthetized rats. *Eur. J. Med. Res.* **14 Suppl 4**, 1–5. doi:10.1186/2047-783x-14-s4-1
- Alheid G. F., and McCrimmon D. R. (2008). The chemical neuroanatomy of breathing. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **164**, 3–11. doi:10.1016/j.resp.2008.07.014
- Alheid G. F., Milsom W. K., and McCrimmon D. R. (2004). Pontine influences on breathing: an overview. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **143**, 105–114. doi:10.1016/j.resp.2004.06.016
- Alkadhi K., Zagaar M., Alhaider I., Salim S., and Aleisa A. (2013). Neurobiological consequences of sleep deprivation. *Curr. Neuropharmacol.* **11**, 231–249. doi:10.2174/1570159X11311030001
- Altose M. D., Kelsen S. G., and Cherniack N. S. (1979). Respiratory responses to changes in airflow resistance in conscious man. *Respir. Physiol.* **36**, 249–260.
- Anderson T. M., Garcia A. J., Baertsch N. A., Pollak J., Bloom J. C., Wei A. D., Rai K. G., and Ramirez J.-M. (2016). A novel excitatory network for the control of breathing. *Nature* **536**, 76–80. doi:10.1038/nature18944
- Anzueto A., Andrade F. H., Maxwell L. C., Levine S. M., Lawrence R. A., Gibbons W. J., and Jenkinson S. G. (1992). Resistive breathing activates the glutathione redox cycle and impairs performance of rat diaphragm. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **72**, 529–534. doi:10.1152/jappl.1992.72.2.529
- Aubier M., Farkas G., De Troyer A., Mozes R., and Roussos C. (1981). Detection of diaphragmatic fatigue in man by phrenic stimulation. *J. Appl. Physiol.* **50**, 538–544. doi:10.1152/jappl.1981.50.3.538
- Aubier M., Murciano D., Lecocguic Y., Viires N., and Pariente R. (1985). Bilateral phrenic stimulation: a simple technique to assess diaphragmatic fatigue in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **58**, 58–64. doi:10.1152/jappl.1985.58.1.58
- Badr M. S., Skatrud J. B., Dempsey J. A., and Begle R. L. (1990). Effect of mechanical loading on expiratory and inspiratory muscle activity during NREM sleep. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **68**, 1195–1202. doi:10.1152/jappl.1990.68.3.1195

- Bardsley P. A., Bentley S., Hall H. S., Singh S. J., Evans D. H., and Morgan M. D. (1993). Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading: a comparison of two techniques. *Thorax* **48**, 354–359.
- Barreiro E., Marín-Corral J., Sanchez F., Mielgo V., Alvarez F. J., Gáldiz J. B., and Gea J. (2010). Reference values of respiratory and peripheral muscle function in rats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **94**, e393-401. doi:10.1111/j.1439-0396.2010.01027.x
- Barthas F., and Kwan A. C. (2017). Secondary motor cortex: where ‘sensory’ meets ‘motor’ in the rodent frontal cortex. *Trends Neurosci.* **40**, 181–193. doi:10.1016/j.tins.2016.11.006
- Bartlett D., and Leiter J. C. (2012). Coordination of breathing with nonrespiratory activities. *Compr. Physiol.* **2**, 1387–1415. doi:10.1002/cphy.c110004
- Basner M., Rao H., Goel N., and Dinges D. F. (2013). Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Curr. Opin. Neurobiol.* **23**, 854–863. doi:10.1016/j.conb.2013.02.008
- Basoudan N., Rodrigues A., Gallina A., Garland J., Guenette J. A., Shadgan B., Road J., and Reid W. D. (2020). Scalene and sternocleidomastoid activation during normoxic and hypoxic incremental inspiratory loading. *Physiol. Rep.* **8**, e14522. doi:10.14814/phy2.14522
- Bellemare F., and Bigland-Ritchie B. (1984). Assessment of human diaphragm strength and activation using phrenic nerve stimulation. *Respir. Physiol.* **58**, 263–277. doi:10.1016/0034-5687(84)90003-3
- Bellemare F., and Bigland-Ritchie B. (1987). Central components of diaphragmatic fatigue assessed by phrenic nerve stimulation. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **62**, 1307–1316. doi:10.1152/jappl.1987.62.3.1307
- Bellemare F., and Grassino A. (1982). Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* **53**, 1190–1195. doi:10.1152/jappl.1982.53.5.1190
- Beltrami F. G., Nguyen X.-L., Pichereau C., Maury E., Fleury B., and Fagondes S. (2015). Sleep in the intensive care unit. *J. Bras. Pneumol. Publicacao Of. Soc. Bras. Pneumol. E Tisiologia* **41**, 539–546. doi:10.1590/S1806-37562015000000056
- Bernhardt V., Hotchkiss M. T., Garcia-Reyero N., Escalon B. L., Denslow N., and Davenport P. W. (2011). Tracheal Occlusion Conditioning in Conscious Rats Modulates Gene Expression Profile of Medial Thalamus. *Front. Physiol.* **2**, 24. doi:10.3389/fphys.2011.00024
- Bickenbach J., Fries M., Rex S., Stitz C., Heussen N., Rossaint R., Marx G., and Dembinski R. (2011). Outcome and mortality risk factors in long-term treated ICU patients: a retrospective analysis. *Minerva Anesthesiol.* **77**, 427–438.
- Biesold D., Kurosawa M., Sato A., and Trzebski A. (1989). Hypoxia and hypercapnia increase the sympathoadrenal medullary functions in anesthetized, artificially ventilated rats. *Jpn. J. Physiol.* **39**, 511–522. doi:10.2170/jjphysiol.39.511
- Bisschop A., Gayan-Ramirez G., Rollier H., Gosselink R., Dom R., de Bock V., and Decramer M. (1997). Intermittent inspiratory muscle training induces fiber hypertrophy in rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **155**, 1583–1589. doi:10.1164/ajrccm.155.5.9154861

- Blumberg M. S., and Alberts J. R. (1991). On the significance of similarities between ultrasonic vocalizations of infant and adult rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **15**, 383–390. doi:10.1016/S0149-7634(05)80031-4
- Brudzynski S. M. (2015). Pharmacology of Ultrasonic Vocalizations in adult Rats: Significance, Call Classification and Neural Substrate. *Curr. Neuropharmacol.* **13**, 180–192. doi:10.2174/1570159X13999150210141444
- Butler J. E., Hudson A. L., and Gandevia S. C. (2014). The neural control of human inspiratory muscles. *Prog. Brain Res.* **209**, 295–308. doi:10.1016/B978-0-444-63274-6.00015-1
- Chen H. I., and Tang Y. R. (1989). Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am. Rev. Respir. Dis.* **140**, 907–909. doi:10.1164/ajrccm/140.4.907
- Cirelli C., and Tononi G. (2008). Is sleep essential? *PLoS Biol.* **6**, e216. doi:10.1371/journal.pbio.0060216
- Ciufo R., DiMarco A., Stofan D., Nethery D., and Supinski G. (2001). Dichloroacetate reduces diaphragmatic lactate formation but impairs respiratory performance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **164**, 1669–1674. doi:10.1164/ajrccm.164.9.9902054
- Ciufo R., Nethery D., DiMarco A., and Supinski G. (1995). Effect of varying load magnitude on diaphragmatic glutathione metabolism during loaded breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **152**, 1641–1647. doi:10.1164/ajrccm.152.5.7582308
- Colavito V., Fabene P. F., Grassi-Zucconi G., Pifferi F., Lamberty Y., Bentivoglio M., and Bertini G. (2013). Experimental sleep deprivation as a tool to test memory deficits in rodents. *Front. Syst. Neurosci.* **7**, 106. doi:10.3389/fnsys.2013.00106
- Cooper K. R., and Phillips B. A. (1982). Effect of short-term sleep loss on breathing. *J. Appl. Physiol.* **53**, 855–858. doi:10.1152/jappl.1982.53.4.855
- Cooper A. B., Thornley K. S., Young G. B., Slutsky A. S., Stewart T. E., and Hanly P. J. (2000). Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* **117**, 809–818. doi:10.1378/chest.117.3.809
- Daubenspeck J. A., and Bennett F. M. (1983). Immediate human breathing pattern responses to loads near the perceptual threshold. *J. Appl. Physiol.* **55**, 1160–1166. doi:10.1152/jappl.1983.55.4.1160
- Davenport P. W., Reep R. L., and Thompson F. J. (2010). Phrenic nerve afferent activation of neurons in the cat SI cerebral cortex. *J. Physiol.-Lond.* **588**, 873–886. doi:10.1113/jphysiol.2009.181735
- Davenport P. W., Thompson F. J., Reep R. L., and Freed A. N. (1985). Projection of phrenic nerve afferents to the cat sensorimotor cortex. *Brain Res.* **328**, 150–153. doi:10.1016/0006-8993(85)91334-4
- Davenport P. W., and Vovk A. (2009). Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **167**, 72–86. doi:10.1016/j.resp.2008.10.001
- Degano B. (2013). Physiologie respiratoire. *EMC - Pneumologie.* **10(3)**, 1-15, Article 6-000-A-70. doi:10.1016/S1155-195X(13)53632-2

- Dempsey J. A., Olson E. B., and Skatrud J. B. (2011). Hormones and Neurochemicals in the Regulation of Breathing. 'Comprehensive Physiology'. pp. 181–221. (American Cancer Society) doi:10.1002/cphy.cp030207
- Dempsey J. A., and Smith C. A. (2014). Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur. Respir. J.* **44**, 495–512. doi:10.1183/09031936.00048514
- Derbakova A., Khuu S., Ho K., Lewis C., Ma T., Melo L. T., Zabjek K. F., Goligher E. C., Brochard L., Fregonezi G., and Reid W. D. (2020). Neck and Inspiratory Muscle Recruitment during Inspiratory Loading and Neck Flexion. *Med. Sci. Sports Exerc.* **52**, 1610–1616. doi:10.1249/MSS.0000000000002271
- Dlin B. M., Rosen H., Dickstein K., Lyons J. W., and Fischer H. K. (1971). The problems of sleep and rest in the intensive care unit. *Psychosomatics* **12**, 155–163. doi:10.1016/S0033-3182(71)71528-X
- Dres M., Goligher E. C., Heunks L. M. A., and Brochard L. J. (2017). Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med.* **43**, 1441–1452. doi:10.1007/s00134-017-4928-4
- Drouot X., Cabello B., d'Ortho M.-P., and Brochard L. (2008). Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med. Rev.* **12**, 391–403. doi:10.1016/j.smrv.2007.11.004
- Drouot X., and Quentin S. (2015). Sleep neurobiology and critical care illness. *Crit. Care Clin.* **31**, 379–391. doi:10.1016/j.ccc.2015.03.001
- Durmer J. S., and Dinges D. F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin. Neurol.* **25**, 117–129. doi:10.1055/s-2005-867080
- Eastwood P. R., Hillman D. R., and Finucane K. E. (1994). Ventilatory responses to inspiratory threshold loading and role of muscle fatigue in task failure. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **76**, 185–195. doi:10.1152/jappl.1994.76.1.185
- Eastwood P. R., Hillman D. R., Morton A. R., and Finucane K. E. (1998). The effects of learning on the ventilatory responses to inspiratory threshold loading. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **158**, 1190–1196. doi:10.1164/ajrccm.158.4.9803108
- Elliott R., McKinley S., and Cistulli P. (2011). The quality and duration of sleep in the intensive care setting: an integrative review. *Int. J. Nurs. Stud.* **48**, 384–400. doi:10.1016/j.ijnurstu.2010.11.006
- Engle-Friedman M. (2014). The effects of sleep loss on capacity and effort. *Sleep Sci. Sao Paulo Braz.* **7**, 213–224. doi:10.1016/j.slsci.2014.11.001
- Epstein A. (2011). Effects of general anesthesia on respiratory system. *Isr. J. Vet. Med.* **66**, 9–13.
- Epstein S. K., Ciubotaru R. L., and Wong J. B. (1997). Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* **112**, 186–192. doi:10.1378/chest.112.1.186
- Espinoza H., Thornton A. T., Sharp D., Antic R., and McEvoy R. D. (1991). Sleep fragmentation and ventilatory responsiveness to hypercapnia. *Am. Rev. Respir. Dis.* **144**, 1121–1124. doi:10.1164/ajrccm/144.5.1121

- Esteban A., Anzueto A., Frutos F., Alía I., Brochard L., Stewart T. E., Benito S., Epstein S. K., Apezteguía C., Nightingale P., Arroliga A. C., Tobin M. J., and Mechanical Ventilation International Study Group (2002). Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* **287**, 345–355. doi:10.1001/jama.287.3.345
- Esteban A., Ferguson N. D., Meade M. O., Frutos-Vivar F., Apezteguia C., Brochard L., Raymondos K., Nin N., Hurtado J., Tomicic V., González M., Elizalde J., Nightingale P., Abroug F., Pelosi P., Arabi Y., Moreno R., Jibaja M., D’Empaire G., Sandi F., Matamis D., Montañez A. M., Anzueto A., and VENTILA Group (2008). Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, 170–177. doi:10.1164/rccm.200706-893OC
- Ewart L. C., Haley M., Bickerton S., Bright J., Elliott K., McCarthy A., Williams L., Ricketts S.-A., Holland T., and Valentin J.-P. (2010). Pharmacological validation of a telemetric model for the measurement of bronchoconstriction in conscious rats. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **61**, 219–229. doi:10.1016/j.vascn.2010.02.008
- Faraut B., Boudjeltia K. Z., Vanhamme L., and Kerkhofs M. (2012). Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med. Rev.* **16**, 137–149. doi:10.1016/j.smr.2011.05.001
- Feldman J. L., Del Negro C. A., and Gray P. A. (2013). Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far. *Annu. Rev. Physiol.* **75**, 423–452. doi:10.1146/annurev-physiol-040510-130049
- Feys J. (2016). Nonparametric Tests for the Interaction in Two-way Factorial Designs Using R. *R J.* **8**, 367–378. doi:10.32614/RJ-2016-027
- Finan P. H., Goodin B. R., and Smith M. T. (2013). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* **14**, 1539–1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
- Frank M. G. (2010). The function(s) of sleep. ‘Foundations of Psychiatric Sleep Medicine’. (Eds JW Winkelman and DT Plante)
- Fukuchi M., and Tsuda M. (2017). Convergence of neurotransmissions at synapse on IEG regulation in nucleus. *Front. Biosci. Landmark Ed.* **22**, 1052–1072.
- Fukuda Y., and Honda Y. (1983). Effects of hypocapnia on respiratory timing and inspiratory activities of the superior laryngeal, hypoglossal, and phrenic nerves in the vagotomized rat. *Jpn. J. Physiol.* **33**, 733–742. doi:10.2170/jjphysiol.33.733
- Fukuda Y., Sato A., and Trzebski A. (1987). Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Auton. Nerv. Syst.* **19**, 1–11. doi:10.1016/0165-1838(87)90139-1
- Gabor J. Y., Cooper A. B., and Hanly P. J. (2001). Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care* **7**, 21–27. doi:10.1097/00075198-200102000-00004
- Gallagher C. G., Hof V. I., and Younes M. (1985). Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **59**, 1152–1158. doi:10.1152/jappl.1985.59.4.1152
- Geary C. M., Welch J. F., McDonald M. R., Peters C. M., Leahy M. G., Reinhard P. A., and Sheel A. W. (2019). Diaphragm fatigue and inspiratory muscle metaboreflex in men and women matched

- for absolute diaphragmatic work during pressure-threshold loading. *J. Physiol.* **597**, 4797–4808. doi:10.1113/JP278380
- Goel N. (2017). Neurobehavioral Effects and Biomarkers of Sleep Loss in Healthy Adults. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **17**, 89. doi:10.1007/s11910-017-0799-x
- Gottesmann C. (1992). Detection of seven sleep-waking stages in the rat. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **16**, 31–38. doi:10.1016/S0149-7634(05)80048-X
- Gozal D., Omidvar O., Kirlew K. A., Hathout G. M., Hamilton R., Lufkin R. B., and Harper R. M. (1995). Identification of human brain regions underlying responses to resistive inspiratory loading with functional magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**, 6607–6611.
- Grandou C., Wallace L., Fullagar H. H. K., Duffield R., and Burley S. (2019). The Effects of Sleep Loss on Military Physical Performance. *Sports Med. Auckl. NZ* **49**, 1159–1172. doi:10.1007/s40279-019-01123-8
- Gross D., Grassino A., Ross W. R., and Macklem P. T. (1979). Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. *J. Appl. Physiol.* **46**, 1–7. doi:10.1152/jappl.1979.46.1.1
- Guenette J. A., Romer L. M., Querido J. S., Chua R., Eves N. D., Road J. D., McKenzie D. C., and Sheel A. W. (2010). Sex differences in exercise-induced diaphragmatic fatigue in endurance-trained athletes. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **109**, 35–46. doi:10.1152/jappphysiol.01341.2009
- Guleria R., Lyall R., Hart N., Harris M. L., Hamnegård C. H., Green M., Moxham J., and Polkey M. I. (2002). Central fatigue of the diaphragm and quadriceps during incremental loading. *Lung* **180**, 1–13. doi:10.1007/s004080000076
- Haji A., Takeda R., and Okazaki M. (2000). Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol. Ther.* **86**, 277–304. doi:10.1016/S0163-7258(00)00059-0
- Hall R. D., and Lindholm E. P. (1974). Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat. *Brain Res.* **66**, 23–38. doi:10.1016/0006-8993(74)90076-6
- Hicks S. P., and D'Amato C. J. (1977). Locating corticospinal neurons by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp. Neurol.* **56**, 410–420. doi:10.1016/0014-4886(77)90357-0
- Hodges M. R., Forster H. V., Papanek P. E., Dwinell M. R., and Hogan G. E. (2002). Ventilatory phenotypes among four strains of adult rats. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **93**, 974–983. doi:10.1152/jappphysiol.00019.2002
- Holley H. S., Behan M., and Wenninger J. M. (2012). Age and sex differences in the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in awake neonatal, pre-pubertal and young adult rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **180**, 79–87. doi:10.1016/j.resp.2011.10.012
- Hudson A. L., Gandevia S. C., and Butler J. E. (2011). Control of human inspiratory motoneurons during voluntary and involuntary contractions. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **179**, 23–33. doi:10.1016/j.resp.2011.06.010

- Iber C., Berssenbrugge A., Skatrud J. B., and Dempsey J. A. (1982). Ventilatory adaptations to resistive loading during wakefulness and non-REM sleep. *J. Appl. Physiol.* **52**, 607–614. doi:10.1152/jappl.1982.52.3.607
- Isaev G., Murphy K., Guz A., and Adams L. (2002). Areas of the brain concerned with ventilatory load compensation in awake man. *J. Physiol.* **539**, 935–945.
- Jardim J., Farkas G., Prefaut C., Thomas D., Macklem P. T., and Roussos C. (1981). The failing inspiratory muscles under normoxic and hypoxic conditions. *Am. Rev. Respir. Dis.* **124**, 274–279. doi:10.1164/arrd.1981.124.3.274
- Johnson P. H., Cowley A. J., and Kinnear W. J. (1996). Evaluation of the THRESHOLD trainer for inspiratory muscle endurance training: comparison with the weighted plunger method. *Eur. Respir. J.* **9**, 2681–2684.
- Kaplow R. (2016). Sleep Disturbances and Critical Illness. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* **28**, 169–182. doi:10.1016/j.cnc.2016.02.005
- Kimura A., Sato A., Sato Y., and Trzebski A. (1993). Role of the central and arterial chemoreceptors in the response of gastric tone and motility to hypoxia, hypercapnia and hypocapnia in rats. *J. Auton. Nerv. Syst.* **45**, 77–85. doi:10.1016/0165-1838(93)90363-y
- Kinkead R., Dupenloup L., Valois N., and Gulemetova R. (2001). Stress-induced attenuation of the hypercapnic ventilatory response in awake rats. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **90**, 1729–1735. doi:10.1152/jappl.2001.90.5.1729
- Knapaska E., and Kaczmarek L. (2004). A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK? *Prog. Neurobiol.* **74**, 183–211. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.05.007
- Knowles O. E., Drinkwater E. J., Urwin C. S., Lamon S., and Aisbett B. (2018). Inadequate sleep and muscle strength: Implications for resistance training. *J. Sci. Med. Sport* **21**, 959–968. doi:10.1016/j.jsams.2018.01.012
- Kovács K. J. (1998). c-Fos as a transcription factor: a stressful (re)view from a functional map. *Neurochem. Int.* **33**, 287–297.
- Krachman S. L., D'Alonzo G. E., and Criner G. J. (1995). Sleep in the intensive care unit. *Chest* **107**, 1713–1720. doi:10.1378/chest.107.6.1713
- Krueger J. M., Frank M. G., Wisor J. P., and Roy S. (2016). Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med. Rev.* **28**, 46–54. doi:10.1016/j.smr.2015.08.005
- Kunori N., and Takashima I. (2016). High-order motor cortex in rats receives somatosensory inputs from the primary motor cortex via cortico-cortical pathways. *Eur. J. Neurosci.* **44**, 2925–2934. doi:10.1111/ejn.13427
- Lane M. A. (2011). Spinal respiratory motoneurons and interneurons. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **179**, 3–13. doi:10.1016/j.resp.2011.07.004
- Leiter J. C., Knuth S. L., and Bartlett D. (1985). The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am. Rev. Respir. Dis.* **132**, 1242–1245. doi:10.1164/arrd.1985.132.6.1242

- Libourel P.-A., Corneillie A., Luppi P.-H., Chouvet G., and Gervasoni D. (2015). Unsupervised Online Classifier in Sleep Scoring for Sleep Deprivation Studies. *Sleep* **38**, 815–828. doi:10.5665/sleep.4682
- Liu C., Cao Y., Malhotra A., and Ling L. (2011). Sleep fragmentation attenuates the hypercapnic (but not hypoxic) ventilatory responses via adenosine A1 receptors in awake rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **175**, 29–36. doi:10.1016/j.resp.2010.09.003
- Locher C., Raux M., Fiamma M.-N., Morélot-Panzini C., Zelter M., Derenne J.-P., Similowski T., and Straus C. (2006). Inspiratory resistances facilitate the diaphragm response to transcranial stimulation in humans. *BMC Physiol.* **6**, 7. doi:10.1186/1472-6793-6-7
- Mahut B., Bokov P., Beydon N., and Delclaux C. (2013). Explorations fonctionnelles respiratoires de la capacité ventilatoire. *EMC - Pneumologie.* **10(4)**, 1–9, Article 6-000-A-71. doi:10.1016/S1155-195X(13)60029-8
- Maskrey M., Megirian D., and Nicol S. C. (1981). Effects of decortication and carotid sinus nerve section on ventilation of the rat. *Respir. Physiol.* **43**, 263–273. doi:10.1016/0034-5687(81)90108-0
- Mason G., Wilson D., Hampton C., and Würbel H. (2004). Non-invasively assessing disturbance and stress in laboratory rats by scoring chromodacryorrhoea. *Altern. Lab. Anim. ATLA* **32 Suppl 1A**, 153–159. doi:10.1177/026119290403201s25
- Massar S. A. A., Lim J., and Huettel S. A. (2019). Sleep deprivation, effort allocation and performance. *Prog. Brain Res.* **246**, 1–26. doi:10.1016/bs.pbr.2019.03.007
- McGovern A. E., Davis-Poynter N., Farrell M. J., and Mazzone S. B. (2012). Transneuronal Tracing of Airways-Related Sensory Circuitry Using Herpes Simplex Virus 1, Strain H129. *Neuroscience* **207**, 148–166. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.01.029
- McGuire M., Tartar J. L., Cao Y., McCarley R. W., White D. P., Strecker R. E., and Ling L. (2008). Sleep fragmentation impairs ventilatory long-term facilitation via adenosine A1 receptors. *J. Physiol.* **586**, 5215–5229. doi:10.1113/jphysiol.2008.158121
- McKenzie D. K., Allen G. M., Butler J. E., and Gandevia S. C. (1997). Task failure with lack of diaphragm fatigue during inspiratory resistive loading in human subjects. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **82**, 2011–2019. doi:10.1152/jappl.1997.82.6.2011
- Medeiros da Fonseca J. D., Resqueti V. R., Benicio K., Fregonezi G., and Aliverti A. (2019). Acute Effects of Inspiratory Loads and Interfaces on Breathing Pattern and Activity of Respiratory Muscles in Healthy Subjects. *Front. Physiol.* **10**, 993. doi:10.3389/fphys.2019.00993
- Mitchell R. A., Schaeffer M. R., Ramsook A. H., Wilkie S. S., and Guenette J. A. (2018). Sex differences in respiratory muscle activation patterns during high-intensity exercise in healthy humans. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **247**, 57–60. doi:10.1016/j.resp.2017.09.002
- Mizusawa A., Ogawa H., Kikuchi Y., Hida W., and Shirato K. (1995). Role of the parabrachial nucleus in ventilatory responses of awake rats. *J. Physiol.* **489**, 877–884.
- Molkov Y. I., Rubin J. E., Rybak I. A., and Smith J. C. (2017). Computational models of the neural control of breathing. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* **9**,. doi:10.1002/wsbm.1371

- Morales C. F., Anzueto A., Andrade F., Brassard J., Levine S. M., Maxwell L. C., Lawrence R. A., and Jenkinson S. G. (1994). Buthionine sulfoximine treatment impairs rat diaphragm function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **149**, 915–919. doi:10.1164/ajrccm.149.4.7908245
- Morrell M. J., Browne H. A., and Adams L. (2000). The respiratory response to inspiratory resistive loading during rapid eye movement sleep in humans. *J. Physiol.* **526 Pt 1**, 195–202.
- Mortola J. P., and Saiki C. (1996). Ventilatory response to hypoxia in rats: gender differences. *Respir. Physiol.* **106**, 21–34. doi:10.1016/0034-5687(96)00064-3
- Moxham J., Edwards R. H., Aubier M., De Troyer A., Farkas G., Macklem P. T., and Roussos C. (1982). Changes in EMG power spectrum (high-to-low ratio) with force fatigue in humans. *J. Appl. Physiol.* **53**, 1094–1099. doi:10.1152/jappl.1982.53.5.1094
- Moxham J., Morris A. J., Spiro S. G., Edwards R. H., and Green M. (1981). Contractile properties and fatigue of the diaphragm in man. *Thorax* **36**, 164–168.
- Moxham J., Wiles C. M., Newham D., and Edwards R. H. (1980). Sternomastoid muscle function and fatigue in man. *Clin. Sci. Lond. Engl.* **1979** **59**, 463–468.
- Neafsey E. J., Bold E. L., Haas G., Hurley-Gius K. M., Quirk G., Sievert C. F., and Terreberry R. R. (1986). The organization of the rat motor cortex: a microstimulation mapping study. *Brain Res.* **396**, 77–96. doi:10.1016/s0006-8993(86)80191-3
- Nedeltsheva A. V., and Scheer F. A. J. L. (2014). Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **21**, 293–298. doi:10.1097/MED.0000000000000082
- Nickerson B. G., and Keens T. G. (1982). Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J. Appl. Physiol.* **52**, 768–772. doi:10.1152/jappl.1982.52.3.768
- Niérat M.-C., Hudson A. L., Chaskalovic J., Similowski T., and Laviolette L. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor area modifies breathing pattern in response to inspiratory loading in normal humans. *Front. Physiol.* **6**, 273. doi:10.3389/fphys.2015.00273
- Niérat M.-C., Laviolette L., Hudson A., Similowski T., and Sévoz-Couche C. (2017). Experimental dyspnea as a stressor: differential cardiovegetative responses to inspiratory threshold loading in healthy men and women. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **123**, 205–212. doi:10.1152/jappphysiol.00078.2017
- Noguchi K., Gel Y. R., Brunner E., and Konietzschke F. (2012). nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *J. Stat. Softw.* **50**, 1–23. doi:10.18637/jss.v050.i12
- Oldham M. A., Lee H. B., and Desan P. H. (2016). Circadian Rhythm Disruption in the Critically Ill: An Opportunity for Improving Outcomes. *Crit. Care Med.* **44**, 207–217. doi:10.1097/CCM.0000000000001282
- Orthner F. H., and Yamamoto W. S. (1974). Transient respiratory response to mechanical loads at fixed blood gas levels in rats. *J. Appl. Physiol.* **36**, 280–287. doi:10.1152/jappl.1974.36.3.280

- Parthasarathy S., and Tobin M. J. (2004). Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* **30**, 197–206. doi:10.1007/s00134-003-2030-6
- Pate K. M., and Davenport P. W. (2012). Tracheal occlusions evoke respiratory load compensation and neural activation in anesthetized rats. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **112**, 435–442. doi:10.1152/jappphysiol.01321.2010
- Pendry Y. D. (1993). Neuronal control of airways smooth muscle. *Pharmacol. Ther.* **57**, 171–202. doi:10.1016/0163-7258(93)90055-1
- Peñuelas O., Frutos-Vivar F., Fernández C., Anzueto A., Epstein S. K., Apezteguía C., González M., Nin N., Raymondos K., Tomicic V., Desmery P., Arabi Y., Pelosi P., Kuiper M., Jibaja M., Matamis D., Ferguson N. D., Esteban A., and Ventila Group (2011). Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 430–437. doi:10.1164/rccm.201011-1887OC
- Peter-Derex L. (2018). Sommeil normal. *EMC - Neurologie.* **15(2)**, 1-9, Article 17-025-A-10. doi:10.1016/S0246-0378
- Pilarski J. Q., Leiter J. C., and Fregosi R. F. (2019). Muscles of Breathing: Development, Function, and Patterns of Activation. *Compr. Physiol.* **9**, 1025–1080. doi:10.1002/cphy.c180008
- Pires G. N., Bezerra A. G., Tufik S., and Andersen M. L. (2016). Effects of experimental sleep deprivation on anxiety-like behavior in animal research: Systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **68**, 575–589. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.06.028
- Ramirez J.-M., and Baertsch N. A. (2018). The Dynamic Basis of Respiratory Rhythm Generation: One Breath at a Time. *Annu. Rev. Neurosci.* **41**, 475–499. doi:10.1146/annurev-neuro-080317-061756
- Ramírez-Amaya V., Vazdarjanova A., Mikhael D., Rosi S., Worley P. F., and Barnes C. A. (2005). Spatial exploration-induced Arc mRNA and protein expression: evidence for selective, network-specific reactivation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **25**, 1761–1768. doi:10.1523/JNEUROSCI.4342-04.2005
- Rault C., Sangaré A., Diaz V., Ragot S., Frat J.-P., Raux M., Similowski T., Robert R., Thille A. W., and Drouot X. (2020). Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **201**, 976–983. doi:10.1164/rccm.201904-0819OC
- Raux M., Demoule A., Redolfi S., Morelot-Panzini C., and Similowski T. (2016). Reduced Phrenic Motoneuron Recruitment during Sustained Inspiratory Threshold Loading Compared to Single-Breath Loading: A Twitch Interpolation Study. *Front. Physiol.* **7**, 537. doi:10.3389/fphys.2016.00537
- Raux M., Straus C., Redolfi S., Morelot-Panzini C., Couturier A., Hug F., and Similowski T. (2007). Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J. Physiol.* **578**, 569–578. doi:10.1113/jphysiol.2006.120246
- Raux M., Tyvaert L., Ferreira M., Kindler F., Bardinet E., Karachi C., Morelot-Panzini C., Gotman J., Pike G. B., Koski L., and Similowski T. (2013). Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **189**, 571–580. doi:10.1016/j.resp.2013.08.005

- Read D. J., Freedman S., and Kafer E. R. (1974). Pressures developed by loaded inspiratory muscles in conscious and anesthetized man. *J. Appl. Physiol.* **37**, 207–218. doi:10.1152/jappl.1974.37.2.207
- Rechtschaffen A., and Bergmann B. M. (2002). Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep* **25**, 18–24. doi:10.1093/sleep/25.1.18
- Richter D. W., and Smith J. C. (2014). Respiratory rhythm generation in vivo. *Physiol. Bethesda Md* **29**, 58–71. doi:10.1152/physiol.00035.2013
- Roche Campo F., Drouot X., Thille A. W., Galia F., Cabello B., d'Ortho M.-P., and Brochard L. (2010). Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit. Care Med.* **38**, 477–485. doi:10.1097/CCM.0b013e3181bc8243
- Rollier H., Bisschop A., Gayan-Ramirez G., Gosselink R., and Decramer M. (1998). Low load inspiratory muscle training increases diaphragmatic fiber dimensions in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **157**, 833–839. doi:10.1164/ajrccm.157.3.9512103
- Roussos C., Fixley M., Gross D., and Macklem P. T. (1979). Fatigue of inspiratory muscles and their synergic behavior. *J. Appl. Physiol.* **46**, 897–904. doi:10.1152/jappl.1979.46.5.897
- Roussos C. S., and Macklem P. T. (1977). Diaphragmatic fatigue in man. *J. Appl. Physiol.* **43**, 189–197. doi:10.1152/jappl.1977.43.2.189
- Salas R. E., and Gamaldo C. E. (2008). Adverse effects of sleep deprivation in the ICU. *Crit. Care Clin.* **24**, 461–476, v–vi. doi:10.1016/j.ccc.2008.02.006
- Saraswat V. (2015). Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Indian J. Anaesth.* **59**, 557–564. doi:10.4103/0019-5049.165850
- Schiffman P. L., Trontell M. C., Mazar M. F., and Edelman N. H. (1983). Sleep Deprivation Decreases Ventilatory Response to CO₂ But Not Load Compensation. *Chest* **84**, 695–698. doi:10.1378/chest.84.6.695
- Schwab R. J. (1994). Disturbances of sleep in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* **10**, 681–694.
- Schwartz M. D., and Kilduff T. S. (2015). The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr. Clin. North Am.* **38**, 615–644. doi:10.1016/j.psc.2015.07.002
- Sharshar T., Hopkinson N. S., Jonville S., Prigent H., Carlier R., Dayer M. J., Swallow E. B., Lofaso F., Moxham J., and Polkey M. I. (2004). Demonstration of a second rapidly conducting cortico-diaphragmatic pathway in humans. *J. Physiol.* **560**, 897–908. doi:10.1113/jphysiol.2004.061150
- Simpson J. A., and Iscoe S. (2006). Cardiorespiratory failure in rat induced by severe inspiratory resistive loading. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **102**, 1556–1564. doi:10.1152/japplphysiol.00785.2006
- Simpson J. A., Van Eyk J., and Iscoe S. (2004). Respiratory muscle injury, fatigue and serum skeletal troponin I in rat. *J. Physiol.* **554**, 891–903. doi:10.1113/jphysiol.2003.051318

- Smith-Blair N. J., Pierce J. D., and Clancy R. L. (2003). The effect of dobutamine infusion on fractional diaphragm thickening and diaphragm blood flow during fatigue. *Heart Lung J. Crit. Care* **32**, 111–120. doi:10.1067/mhl.2003.13
- Souza G. M. P. R., Kanbar R., Stornetta D. S., Abbott S. B. G., Stornetta R. L., and Guyenet P. G. (2018). Breathing regulation and blood gas homeostasis after near complete lesions of the retrotrapezoid nucleus in adult rats. *J. Physiol.* **596**, 2521–2545. doi:10.1113/JP275866
- Spengler C. M., and Shea S. A. (2000). Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161**, 1124–1128. doi:10.1164/ajrccm.161.4.9906026
- Stephenson R., Mohan R. M., Duffin J., and Jarsky T. M. (2000). Circadian rhythms in the chemoreflex control of breathing. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **278**, R282–286. doi:10.1152/ajpregu.2000.278.1.R282
- Strohl K. P., Thomas A. J., St Jean P., Schlenker E. H., Koletsky R. J., and Schork N. J. (1997). Ventilation and metabolism among rat strains. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **82**, 317–323. doi:10.1152/jappl.1997.82.1.317
- Supinski G. S., Stofan D., Ciufu R., and DiMarco A. (1997). N-acetylcysteine administration alters the response to inspiratory loading in oxygen-supplemented rats. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **82**, 1119–1125. doi:10.1152/jappl.1997.82.4.1119
- Thille A. W., Harrois A., Schortgen F., Brun-Buisson C., and Brochard L. (2011). Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* **39**, 2612–2618. doi:10.1097/CCM.0b013e3182282a5a
- Thille A. W., Reynaud F., Marie D., Barrau S., Rousseau L., Rault C., Diaz V., Meurice J.-C., Coudroy R., Frat J.-P., Robert R., and Drouot X. (2018). Impact of sleep alterations on weaning duration in mechanically ventilated patients: a prospective study. *Eur. Respir. J.* **51**,. doi:10.1183/13993003.02465-2017
- Thun E., Bjorvatn B., Flo E., Harris A., and Pallesen S. (2015). Sleep, circadian rhythms, and athletic performance. *Sleep Med. Rev.* **23**, 1–9. doi:10.1016/j.smrv.2014.11.003
- Timo-laria C., Negrão N., Schmidek W. R., Hoshino K., Lobato de Menezes C. E., and Leme da Rocha T. (1970). Phases and states of sleep in the rat. *Physiol. Behav.* **5**, 1057–1062. doi:10.1016/0031-9384(70)90162-9
- Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M., Cogliati C., Kara T., Nobili L., and Montano N. (2017). Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **74**, 321–329. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.004
- Trachsel L., Tobler I., and Borbély A. A. (1986). Sleep regulation in rats: effects of sleep deprivation, light, and circadian phase. *Am. J. Physiol.* **251**, R1037–1044. doi:10.1152/ajpregu.1986.251.6.R1037
- Tremoureux L., Raux M., Jutand L., and Similowski T. (2010). Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **108**, 1127–1133. doi:10.1152/japplphysiol.91449.2008

- Vitale K. C., Owens R., Hopkins S. R., and Malhotra A. (2019). Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations. *Int. J. Sports Med.* **40**, 535. doi:10.1055/a-0905-3103
- Weinhouse G. L., and Schwab R. J. (2006). Sleep in the critically ill patient. *Sleep* **29**, 707–716. doi:10.1093/sleep/29.5.707
- Welch J. F., Archiza B., Guenette J. A., West C. R., and Sheel A. W. (2018). Sex differences in diaphragmatic fatigue: the cardiovascular response to inspiratory resistance. *J. Physiol.* **596**, 4017–4032. doi:10.1113/JP275794
- White D. P., Douglas N. J., Pickett C. K., Zwillich C. W., and Weil J. V. (1983). Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* **128**, 984–986. doi:10.1164/arrd.1983.128.6.984
- Whitelaw W. A., Derenne J. P., Couture J., and Milic-Emili J. (1976). Adaptation of anesthetized men to breathing through an inspiratory resistor. *J. Appl. Physiol.* **41**, 285–291. doi:10.1152/jappl.1976.41.3.285
- Wiegand L., Zwillich C. W., and White D. P. (1988). Sleep and the ventilatory response to resistive loading in normal men. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **64**, 1186–1195. doi:10.1152/jappl.1988.64.3.1186
- Wilson P. A., Skatrud J. B., and Dempsey J. A. (1984). Effects of slow wave sleep on ventilatory compensation to inspiratory elastic loading. *Respir. Physiol.* **55**, 103–120.
- Yates J. S., Davenport P. W., and Reep R. L. (1994). Thalamocortical projections activated by phrenic nerve afferents in the cat. *Neurosci. Lett.* **180**, 114–118. doi:10.1016/0304-3940(94)90500-2
- Zhang W. R., and Davenport P. W. (2003). Activation of thalamic ventroposteriolateral neurons by phrenic nerve afferents in cats and rats. *J. Appl. Physiol.* **94**, 220–226. doi:10.1152/japplphysiol.00334.2002
- Zhao R., Zhang X., Fei N., Zhu Y., Sun J., Liu P., Yang X., and Qin W. (2019). Decreased cortical and subcortical response to inhibition control after sleep deprivation. *Brain Imaging Behav.* **13**, 638–650. doi:10.1007/s11682-018-9868-2
- Zhou X., and Lazarus M. (2019). Chapter 8 - Adenosinergic Control of Sleep/Wake Behavior. 'Handbook of Behavioral Neuroscience'. (Ed HC Dringenberg) Handbook of Sleep Research. pp. 125–136. (Elsevier) doi:10.1016/B978-0-12-813743-7.00008-6
- Zhu B., Shi C., Park C. G., Zhao X., and Reutrakul S. (2019). Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: A comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med. Rev.* **45**, 18–30. doi:10.1016/j.smrv.2019.02.002