

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**Dynamique laryngée au cours des apnées
en période périnatale chez l'agneau.**

par

IRENEJ KIANICKA DMV, M.Sc.

Unité de recherche pulmonaire et département de pédiatrie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du
grade de Philosophiae Doctor (Ph.D) en Physiologie/Biophysique

Avril 1997



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-26383-5

Table des matières

	Pages
Table des matières	II
Liste des illustrations	VIII
Liste des abréviations	XII
Résumé	XIV
Introduction	1
A. Généralités	1
B. Les voies aériennes supérieures	2
C. Système respiratoire dans la période foetale	5
1. Développement prénatal du système respiratoire	5
2. Les mouvements respiratoires foetaux	6
3. Les muscles laryngés	7
D. Système respiratoire dans la période postnatale	8
1. Rythmogenèse ventilatoire à la naissance	8
2. Sommeil et respiration du nouveau-né	10
3. Dynamique laryngée	11
<u>Larynx et adaptation respiratoire à la naissance</u>	11
<u>Larynx et apnées néonatales</u>	12

E. Agneau - modèle animal d'étude des apnées périnatales	14
---	----

Chapitre 1

Réponse des muscles laryngés et abdominaux à l'occlusion des voies aériennes supérieures chez l'agneau: influence des stades de sommeil.	18
A. Introduction	19
B. Matériel et méthodes	20
1. Animaux	20
2. Préparation chirurgicale	20
3. Appareillage de mesure	23
4. Protocole expérimental	24
5. Analyse des données	24
C. Résultats	26
1. Éveil	27
<u>Respiration en conditions de base</u>	27
<u>Effets de l'occlusion des VAS</u>	27
2. Sommeil NREM	33
<u>Respiration en conditions de base</u>	33
<u>Effets de l'occlusion des VAS</u>	33
3. Sommeil REM	35
<u>Respiration en conditions de base</u>	35
<u>Effets de l'occlusion des VAS</u>	38

D. Discussion	40
1. Réponse respiratoire à une occlusion des VAS	42
<u>Muscles thoraciques</u>	42
<u>Muscles laryngés</u>	43
2. Effet du sommeil REM sur la réponse des muscles respiratoires à l'occlusion des VAS	45
<u>Réponse d'éveil</u>	45
<u>Réponse des muscles respiratoires</u>	45
<i>Muscles thoraciques</i>	45
<i>Muscles laryngés</i>	45
<u>Déglutitions et occlusion des VAS</u>	46

Chapitre 2

Activité électrique des muscles laryngés et abdominaux au cours de la respiration périodique chez l'agneau sans sédation.	49
A. Introduction	50
B. Matériel et méthodes	51
1. Animaux	51
2. Préparation chirurgicale et appareillage de mesure	51
3. Protocole expérimental	52
4. Analyse des données	53
C. Résultats	54
1. Respiration en conditions de base	54

2. Période d'hypoxie	57
3. Respiration périodique post-hypoxique	57
D. Discussion	61
1. Respiration périodique chez le nouveau-né	61
2. Respiration périodique et muscles laryngés	63
<u>Afférences chimiques</u>	64
<u>Afférences vagales</u>	65
<u>EMG des muscles ABD au cours de la RP</u>	66
3. Conséquences de l'activité des muscles laryngés et abdominaux au cours de la RP	66
<u>Instabilité ventilatoire</u>	67
<u>Genèse des apnées du prématuré</u>	68

Chapitre 3

Activité EMG du muscle thyroaryténoïdien et du diaphragme au cours des états comportementaux chez l'agneau foetal in utero.	69
A. Introduction	70
B. Matériel et méthodes	72
1. Animaux	72
2. Préparation chirurgicale	72
3. Appareillage de mesure	73
4. Protocole expérimental	74

5. Analyse des données	75
<u>États comportementaux</u>	75
<u>Muscles respiratoires</u>	75
C. Résultats	76
1. Généralités	76
2. Périodes de sommeil NREM	77
<u>EMG du Di et du muscle TA</u>	77
3. Périodes de sommeil REM	80
<u>EMG du Di et du muscle TA</u>	80
4. Influence de différents niveaux de P_{aO_2} et P_{aCO_2} sur l'activité EMG du Di et du muscle TA	82
D. Discussion	85
1. Adduction glottique au cours des périodes d'apnée	85
2. Inhibition de l'adduction glottique par les décharges du Di	86
3. Incoordination entre le muscle adducteur de la glotte et le Di	87
Conclusion	89
A. Période prénatale	89
A. Période postnatale	90
Remerciements	93
Liste des références	95

Annexes

1. Notions d'anatomie et de physiologie du larynx114
2. Description des apnées néonatales122

Liste des illustrations

Figures	Pages
Figure 1. Représentation schématique des voies aériennes supérieures chez l'homme.	3
Figure 2. Modèles d'agneau foetal et d'agneau nouveau-né.	15
Figure 3. Schéma d'électrode intramusculaire bipolaire.....	21
Figure 4. Réponse du muscle thyroaryténoïdien à une occlusion externe des VAS chez un agneau éveillé.	28
Figure 5. Augmentation progressive de l'EMG phasique inspiratoire du muscle TA au cours de l'occlusion des VAS.	30
Figure 6. Exemple de l'augmentation simultanée de l'EMG du muscle thyroaryténoïdien et cricothyroïdien au cours des efforts inspiratoires du diaphragme contre l'occlusion chez un agneau éveillé.	31
Figure 7. Tracés représentatifs des muscles glottiques et abdominaux au cours d'une occlusion des VAS chez un agneau éveillé.	32

Figure 8.	Réponse des muscles thyroaryténoïdien et abdominaux à une occlusion des VAS au cours de l'hyperoxie.	34
Figure 9.	Activité moyenne des muscles abdominaux et glottiques au cours des occlusions des VAS.	36
Figure 10.	Réponse des muscles TA et CT à une occlusion des VAS chez un agneau au cours du sommeil NREM.	37
Figure 11.	Réponse des muscles TA et CT à une occlusion des VAS chez un agneau au cours du sommeil REM.	39
Figure 12.	Réponse des muscles glottiques et abdominaux à une occlusion des VAS au cours du sommeil REM.	41
Figure 13.	Respiration périodique avec apnées chez un agneau au retour soudain à l'air ambiant après hypoxie.	56
Figure 14.	Respiration périodique après une période d'hypoxie de 2 min.	59
Figure 15.	Respiration périodique sans apnée chez un agneau au retour à l'air ambiant après l'hypoxie.	60
Figure 16.	Activité EMG du muscle thyroaryténoïdien et du diaphragme en sommeil NREM et REM chez un agneau foetal.	78
Figure 17.	Activité EMG du muscle TA et du Di en sommeil NREM et REM chez un agneau foetal	

	avec des déglutitions répétées en sommeil REM.	79
Figure 18.	Exemple de coordination précise entre l'activité EMG du muscle TA et du Di au cours des apnées et des mouvements respiratoires foetaux en sommeil REM chez un agneau foetal.	81
Figure 19.	Exemple d'incoordination entre l'activité EMG du muscle TA et du Di en sommeil REM chez un agneau foetal.	83
Figure 20.	Cartilages et ligaments du larynx	115
Figure 21.	Muscles intrinsèques du larynx	116
Figure 22.	Action des muscles intrinsèques du larynx	118
Figure 23.	Diagramme des muscles intrinsèques du larynx avec leur innervation.	120
Figure 24.	Schéma de l'origine bulbaire des nerfs laryngés et de l'innervation des muscles laryngés.	121
Figure 25.	Apnée centrale suivant un soupir au cours du sommeil NREM.	123
Figure 26.	Apnée obstructive au cours du sommeil REM.	124
Figure 27.	Apnée mixte au cours du sommeil REM.	126
Figure 28.	Exemple de respiration périodique avec des hypopnées ou des apnées entre des séries de respiration chez l'homme adulte.	127

Tableaux

<u>Tableau 1</u>	Paramètres respiratoires moyens chez 16 agneaux au cours de la respiration de base et à la fin de l'hypoxie, suivie de la respiration périodique.	55
<u>Tableau 2</u>	Influence de l'inhalation de différents mélanges gazeux par des brebis sur les mouvements respiratoires foetaux.	84

Liste des abréviations

ABD	muscles abdominaux
ALTE	Apparent life threatening events (malaises graves du nourrisson)
CT	muscle cricothyroïdien
CRF	capacité résiduelle fonctionnelle
Di	diaphragme
DS	déviaton standard
ECoG	électrocorticogramme
EEG	électroencéphalogramme
EMG	électromyogramme
F_iO₂	fraction inspiratoire d'oxygène
F_iCO₂	fraction inspiratoire de dioxyde de carbone
m .	muscle
MRF	mouvements respiratoires foetaux
NREM	sommeil calme (non-rapid eye movement sleep)
N₂O	oxyde nitreux
O₂	oxygène
P_aCO₂	pression artérielle de dioxyde de carbone
P_aO₂	pression artérielle d'oxygène
PCA	muscle cricoaryténoïdien postérieur
REM	sommeil agité (rapid eye movement sleep)
RP	respiration périodique
SMSN	Syndrome de mort subite du nourrisson
TA	muscle thyroaryténoïdien
Ṡ	débit aérien

V A I voies aériennes inférieures
V A S voies aériennes supérieures
V T volume courant

Résumé

DYNAMIQUE LARYNGÉE AU COURS DES APNÉES EN PÉRIODE PÉRINATALE CHEZ L'AGNEAU.

Par Irenej Kianicka,

Unité de recherche pulmonaire et département de pédiatrie. Thèse présentée au département de Physiologie/Biophysique en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D). Faculté de médecine, Université de Sherbrooke.

L'instabilité respiratoire chez le nouveau-né humain au cours des premiers mois après la naissance est caractérisée par des apnées et la respiration périodique (RP) particulièrement chez les prématurés. Des observations chez les nouveau-nés humains et chez les animaux attribuent une importance majeure à la dynamique laryngée dans l'adaptation respiratoire à la naissance. Cependant, quelques études suggèrent aussi l'implication du larynx dans la genèse des apnées prolongées potentiellement dangereuses pour le nouveau-né. La dynamique laryngée au cours des apnées périnatales est encore peu connue. Le but de ce travail était d'étudier l'activité électromyographique (EMG) des muscles laryngés et leur coordination avec d'autres muscles respiratoires au cours des apnées et au cours de la RP chez l'agneau nouveau-né et l'agneau foetal sans sédation. Nous avons étudié l'EMG des muscles laryngés et des muscles respiratoires thoraciques à partir d'électrodes chroniques au cours: 1. de 243 occlusions externes des voies aériennes supérieures (VAS) en relation des stades éveil/sommeil (12 agneaux), 2. de 59 épisodes de RP au retour à l'air ambiant après hypoxie (16 agneaux) et 3. de périodes d'apnée et de mouvements respiratoires chez 11 agneaux foetaux à la fin de la gestation.

1. Nos résultats montrent que l'augmentation progressive des efforts coordonnés des muscles glottiques accompagnait l'augmentation des efforts respiratoires contre l'occlusion des VAS en éveil et en sommeil calme (NREM). Cependant, cette réponse de défense contre l'occlusion était faible et désorganisée ou absente en sommeil agité (REM).

2. Des phases de ventilation oscillaient avec des phases d'apnée ou d'hypopnée au cours des épisodes de RP (durée de 25 à 235 secondes). L'EMG du muscle thyroaryténoïdien (TA) - adducteur glottique, absent en ventilation de base et lors des efforts ventilatoires, était tonique et continu en phase apnéique et hypopnéique de la RP. Au contraire, l'activité EMG phasique

inspiratoire et tonique expiratoire du muscle cricothyroïdien - abducteur glottique, généralement absente au cours des apnées et hypopnées, était présente au cours des efforts ventilatoires. L'EMG des muscles abdominaux était silencieux au cours de la RP.

3. Finalement, l'analyse de 92 périodes du sommeil REM et de 90 périodes du sommeil NREM chez l'agneau foetal montre que l'activité EMG tonique, continue du muscle TA était présente au cours des apnées foetales quel que soit le stade de sommeil. Cette activité était interrompue par chaque décharge EMG du diaphragme (Di). De plus une coordination précise entre le muscle TA et le Di a été observée chez tous les foetus à l'exception de deux où des décharges occasionnelles du Di survenaient malgré la présence de l'EMG tonique du muscle TA.

En conclusion, nos résultats chez l'agneau montrent que: 1. le sommeil REM peut avoir un effet néfaste sur la réponse de défense des muscles laryngés et thoraciques contre l'occlusion des VAS, 2. une contraction glottique en phase apnéique de la RP suggère une fermeture glottique préservant l'air alvéolaire pour la continuité des échanges gazeux au cours de l'apnée et 3. une coordination précise entre le muscle TA et le Di est généralement établie avant la naissance. Cependant, cette coordination peut occasionnellement être prise en défaut chez l'agneau foetal.

Introduction

A. Généralités

La respiration est un processus où l'oxygène (O_2) est délivré aux cellules pour l'oxydation des éléments nutritifs pour obtenir l'énergie nécessaire aux fonctions vitales. L'élimination du dioxyde de carbone (CO_2), déchet du métabolisme cellulaire, est l'autre composant de la respiration. Le terme respiration est en fait souvent utilisé dans le sens réducteur de ventilation pulmonaire, c'est à dire échange de gaz entre l'atmosphère riche en O_2 et l'air alvéolaire riche en CO_2 .

La ventilation pulmonaire est assurée par les muscles respiratoires, effecteurs du système respiratoire, qui en se contractant diminuent (m. inspiratoires) ou augmentent (m. expiratoires) la pression intrathoracique par rapport à la pression extérieure. La ventilation pulmonaire est ainsi la conséquence de mouvements de gaz suivant des différences de pression. Au repos, le diaphragme, principal muscle inspiratoire, se contracte seul à l'inspiration, alors que l'expiration est passive; l'ensemble thorax - poumon regagne sa position d'équilibre à la fin de l'expiration (capacité résiduelle fonctionnelle - CRF). Mais la demande d'énergie d'un organisme varie selon l'activité et les mécanismes impliqués dans la respiration doivent s'adapter aux besoins énergétiques. En ce qui concerne la ventilation pulmonaire, des muscles inspiratoires accessoires et expiratoires thoraciques se contractent à l'effort pour répondre à l'augmentation du métabolisme cellulaire.

L'évolution a équipé les mammifères d'un système de contrôle respiratoire qui coordonne efficacement les différents composants de la respiration dans le but d'assurer la demande variable en énergie des cellules de l'organisme.

L'activité rythmique des muscles respiratoires est générée par l'activité de groupes de neurones au niveau de la protubérance et du bulbe rachidien. Cette activité est modulée par des afférences toniques de chémorécepteurs (périphériques et centraux) qui monitorent la P_{aO_2} , la P_{aCO_2} et le pH, par de nombreuses afférences provenant de mécanorécepteurs situés au niveau des voies aériennes et poumons (récepteurs à l'étirement etc.). De plus, la substance réticulée, qui contrôle l'état éveil/sommeil, les somatorécepteurs (douleur, température, odeurs etc.) et la commande volontaire peuvent influencer la respiration. L'intégration de ces signaux résulte en une commande respiratoire qui se manifeste par l'amplitude et la fréquence respiratoire.

B. Voies aériennes supérieures

Les voies aériennes supérieures (VAS) conduisant l'air du milieu extérieur à la trachée et vice-versa sont une partie importante du système respiratoire chez les mammifères. Cette structure tubulaire comprend la cavité orale et la cavité nasale, le pharynx et le larynx (Figure 1). La cavité orale et le pharynx sont communes au système respiratoire et digestif.

Un jeu de muscles reliés aux VAS et finement coordonnés entre eux et avec les autres muscles respiratoires permet de contrôler le

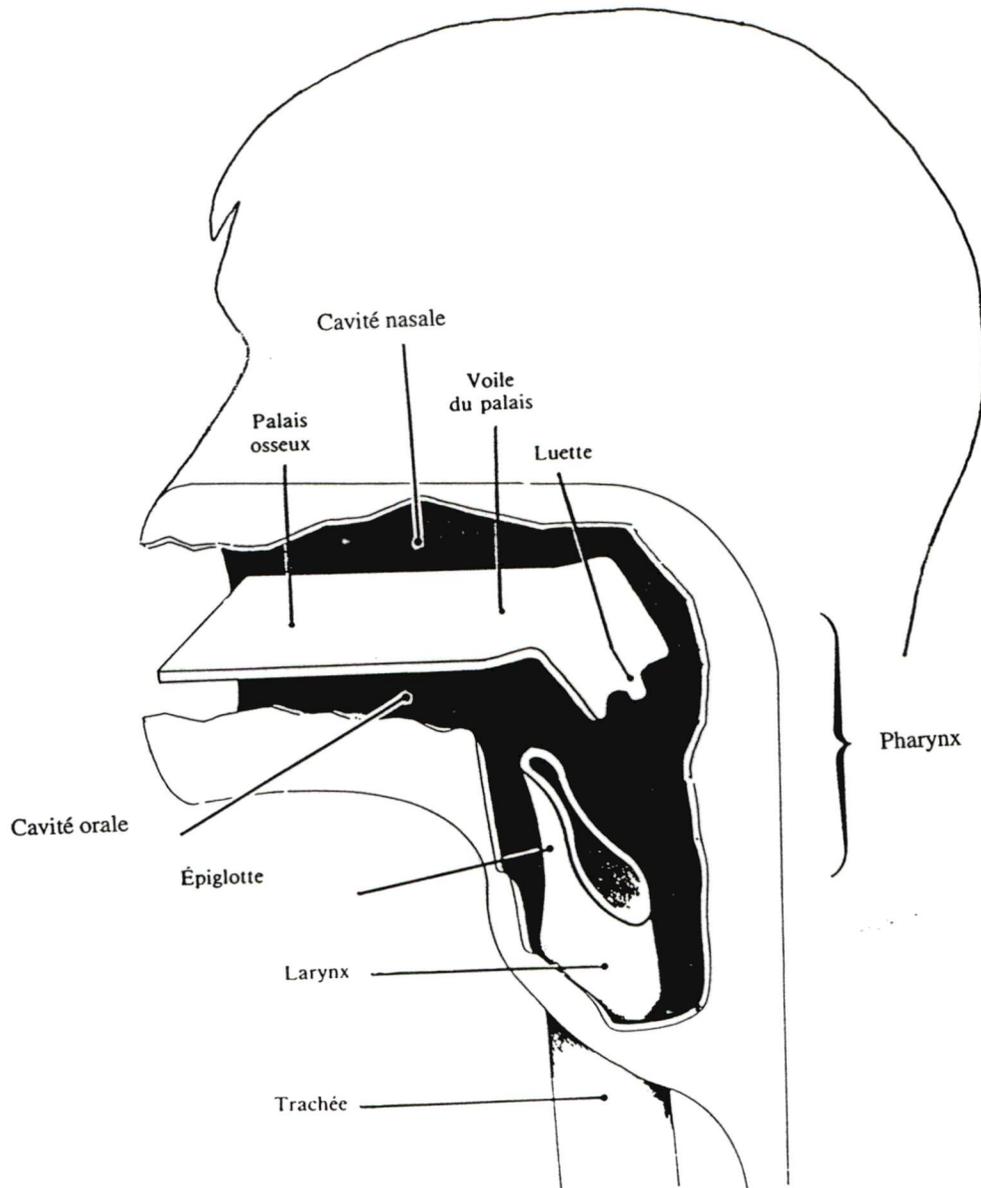


Figure 1: Représentation schématique des voies aériennes supérieures chez l'homme. Modifié de *La voix*, vol.1, F. Le Huche et A. Allali, Masson, Paris, 1991.

diamètre et d'empêcher le collapsus des parties non-rigides des VAS au cours des efforts inspiratoires chez le nouveau-né (Brouillette et Thach, 1979; Wilson et al., 1980).

La région pharyngée composée uniquement de tissu mou sans aucun support rigide représente classiquement l'endroit le plus souvent impliqué dans le collapsus et l'obstruction des VAS chez le nouveau-né humain (Reed R. et al., 1985).

Le larynx avec ses muscles et par sa situation privilégiée à l'entrée des voies aériennes inférieures, est impliqué dans plusieurs mécanismes physiologiques d'importance respiratoire majeure pour la survie après la naissance. Les notions de base d'anatomie et de physiologie du larynx sont rappelées dans l'annexe I.

Apparu dans la phylogénèse au moment de la transition et de l'adaptation des espèces aquatiques à la vie terrestre, la première ébauche de larynx avait un simple rôle de valve permettant de garder une quantité d'air dans des sacs aériens destinés aux échanges gazeux. Ce système permettait de passer des courtes périodes sur la terre ferme, de survivre à des périodes de sécheresse et de protéger les voies aériennes en plongée (Negus, 1949). Encore aujourd'hui ce type de respiration peut être observé chez certains poissons à respiration bimodale ou dipneustes (*Protopterus annectens*, *Amia calva*) et chez des amphibiens.

Chez les mammifères, le calibre glottique est précisément contrôlé par le jeu des muscles laryngés intrinsèques et extrinsèques, dont la contraction a un effet immédiat sur la résistance des voies aériennes et sur le débit respiratoire. L'activité des muscles laryngés

est coordonnée avec celle des autres muscles respiratoires par les centres respiratoires du tronc cérébral. Une telle coordination est essentielle dès les premières secondes de la vie pour établir un volume pulmonaire de fin d'expiration physiologique (CRF) et des échanges gazeux efficaces. Un éventuel défaut de coordination entre les muscles glottiques et les autres muscles respiratoires après la naissance pourrait entraîner des perturbations d'oxygénation avec des conséquences graves pour le nouveau-né, immédiatement ou à plus long terme.

C. Système respiratoire dans la période foetale.

1. Développement prénatal du système respiratoire

La majorité des connaissances sur le développement du système respiratoire foetal provient des observations effectuées dans les 60 dernières années dans plusieurs espèces, l'humain inclus. Cependant le foetus de brebis représente le modèle animal le plus intensivement étudié.

Comme les autres systèmes du foetus, le système respiratoire se développe progressivement au cours de la gestation pour être fonctionnel et efficace à la naissance. Plusieurs études chez l'humain et chez les animaux démontrent que c'est surtout dans le dernier tiers de la gestation que le système respiratoire subit des changements importants tels la croissance des poumons, la maturation du système de sécrétion du surfactant (pneumocyte II), la maturation des chémorécepteurs périphériques et centraux, ainsi que des mécanorécepteurs des VAS et des poumons. Le système

nerveux central dont les centres respiratoires font partie n'est pas exclu de ce processus.

Le produit final de la période foetale est le nouveau-né capable d'assumer efficacement ses besoins vitaux par lui-même dès la naissance. Le défaut d'un ou de plusieurs mécanismes impliqués dans le développement du système respiratoire entraîne des pathologies néonatales menaçant la survie du nouveau-né comme - la maladie des membranes hyalines (défaut de production du surfactant), l'hypoplasie pulmonaire (défaut de croissance des poumons), les apnées du prématuré, l'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale, et le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) (immaturité ou anomalie du système de contrôle respiratoire).

2. Mouvements respiratoires foetaux

Pendant la vie foetale les échanges gazeux sont pris en charge par le placenta et la mère et les muscles respiratoires du fœtus ne peuvent avoir de conséquence directe sur les échanges gazeux foetaux. Pourtant des mouvements respiratoires continus ont été détectés dès 40 jours de gestation chez l'agneau foetal (terme 145 ± 5 jrs) (Berger et Cooke, 1988) et à 11 semaines chez le fœtus humain (Body et Dawes, 1975).

Le caractère continu des mouvements respiratoires foetaux (MRF) devient périodique avec la maturation du système nerveux central et l'établissement de deux types d'activité électrocorticale distincts (ECoG - activité électrique du cortex cérébral recueilli au niveau de la dure-mère) - 1. ECoG de bas voltage et de haute fréquence (sommeil REM) et 2. ECoG de haut voltage et de basse

fréquence (sommeil NREM). Ceci survient à 100-110 jours de gestation chez l'agneau foetal (Clewlow et al., 1983; Ioffe et al., 1987) et à 28-30 semaines chez le foetus humain (Nijhuis et al., 1984).

Chez l'agneau foetal, les périodes de sommeil REM représentent 30 à 50% du temps (Blanco, 1994; Dawes et al., 1972) dans le dernier tiers de la vie foetale. Dans le même modèle les MRF, caractérisés par des décharges EMG phasiques du diaphragme, sont observés dans 60 à 80 % du temps passé en sommeil REM, tandis qu'ils sont généralement absents en sommeil NREM (Blanco, 1994; Ioffe et al., 1980; Rigatto et al., 1988). On ignore l'importance physiologique de cette association du sommeil REM avec les MRF, d'autant plus que le nouveau-né doit respirer continuellement après la naissance quel que soit le stade comportemental.

Plusieurs études chez l'agneau foetal et dans d'autres espèces dont les MRF étaient inhibés de différentes façons pendant des périodes prolongées ont démontré le rôle essentiel des MRF sur la croissance et la maturation des poumons et des muscles respiratoires (Alcorn et al., 1980; Liggins et al., 1981; Nagai et al., 1988).

3. Muscles laryngés

Les muscles abducteurs et adducteurs de la glotte sont eux aussi actifs pendant la vie foetale. Ils jouent un rôle clé dans le contrôle de l'évacuation du liquide pulmonaire produit par les poumons foetaux à raison de 3-5 ml/hr/kg (Harding et Hooper, 1996).

Le muscle cricoaryténoïdien postérieur (PCA), l'abducteur de la glotte, se contracte en phase avec le diaphragme au cours des MRF en

sommeil REM. Pendant ce temps le muscle thyroaryténoïdien (TA), adducteur de la glotte, est inactif. Au contraire, au cours des pauses respiratoires (en l'absence des MRF en REM et en NREM), le muscle PCA est inactif et le muscle TA décharge continuellement tout au long de l'apnée. Donc, la glotte est ouverte au cours des périodes de mouvements respiratoires permettant l'efflux du liquide pulmonaire et fermée en apnée. Cette fermeture glottique n'est probablement pas complète (Fewell et Johnson, 1983; Harding et al., 1980) mais, grâce au milieu liquidien plus dense, est suffisante pour augmenter la résistance des VAS et limiter l'efflux de liquide pulmonaire. L'accumulation de liquide pulmonaire qui en résulte entraîne une augmentation de la pression intrapulmonaire et la croissance anténatale du poumon (Miller et al., 1993).

D. Système respiratoire dans la période postnatale.

1. Rythmogenèse ventilatoire à la naissance

Malgré les différents degrés de maturité à la naissance chez les mammifères, l'établissement d'une respiration continue dans les minutes suivant la séparation du placenta est une priorité vitale pour le nouveau-né. Les efforts respiratoires périodiques associés au sommeil REM à la fin de la gestation doivent devenir continus après la naissance, quel que soit le stade éveil-sommeil.

Les mécanismes responsables de l'établissement de la respiration continue ne sont cependant pas bien déterminés. Les connaissances actuelles favorisent plutôt l'implication de plusieurs facteurs dans l'initiation et le maintien de la respiration continue

après la naissance. Aucun des stimuli respiratoires connus (O_2 , CO_2 , température, stimuli mécaniques, afférences provenant des voies aériennes et poumons, influences hormonales) n'entraîne séparément une respiration continue chez le fœtus in utero (Adamson, 1991; Rigatto, 1992) .

La période postnatale jusqu'à l'âge de 6 mois chez le nouveau-né humain est caractérisée par des irrégularités respiratoires, des apnées et de la respiration périodique. Les apnées de durée de 3 à 12 secondes sont considérées comme faisant partie du développement postnatal normal chez le nouveau-né humain (Henderson-Smart et Cohen, 1986; Richards et al., 1984). L'apnée cliniquement significative est définie comme une pause respiratoire de plus de 20 secondes ou plus courte accompagnée de bradycardie, cyanose et/ou pâleur (Nelson, 1978).

L'instabilité du système respiratoire, dont témoigne la fréquence des apnées et de la respiration périodique, est encore plus marquée chez le prématuré. Les apnées du prématuré ont été rapportées chez 78% des nouveau-nés à 26-27 semaines de gestation, 54% de ceux nés à 30-31 semaines et 7% de ceux nés à 34-35 semaines (Henderson-Smart, 1981).

Plusieurs études suggèrent que les apnées du nouveau-né et du prématuré sont liées à l'immaturité neuronale des centres respiratoires du tronc cérébral, des chémorécepteurs périphériques et centraux et des réflexes provenant des voies aériennes et des poumons (Carroll et al., 1993; Quattrochi et al., 1980; Quattrochi et al., 1985; Scheibel et al., 1973;).

Des enregistrements polygraphiques chez les enfants démontrent que les événements apnéiques sont étroitement liés avec le sommeil.

2. Sommeil et respiration du nouveau-né

Le sommeil, état physiologique normal chez les mammifères, modifie la plupart des grandes fonctions vitales. Deux stades de sommeil différents sont distingués du dernier tiers de la gestation à la vie adulte chez les mammifères:

- 1) sommeil NREM caractérisé par un EEG (électroencéphalogramme) de haut voltage et de basse fréquence et par l'absence de mouvement oculaire rapide (Annexe II)
- 2) sommeil REM caractérisé par un EEG de bas voltage et de haute fréquence, associé à des mouvements oculaires rapides (Annexe II)

Le sommeil REM représente 60% du temps chez le prématuré humain de plus de 36 semaines (Dreyfus-Brisac, 1979), 33% chez le nouveau-né à terme et 25% après 3 mois de vie (Fagioli et Salzarulo, 1982; Navelet, 1984). Donc le pourcentage du sommeil REM diminue avec l'âge du nouveau-né au profit du sommeil NREM et de l'éveil.

Chez les nouveau-nés (à terme et prématurés) le V_T , la fréquence respiratoire et l'activité des muscles respiratoires sont réguliers au cours du sommeil NREM. Au contraire, le sommeil REM est caractérisé par une respiration irrégulière (Dawes, 1968), l'activité irrégulière du diaphragme et des muscles glottiques et par l'inhibition de l'activité des muscles respiratoires posturaux. De plus

les réponses respiratoires aux stimuli hypercapniques et hypoxiques et la réponse d'éveil sont largement diminuées en sommeil REM par rapport au sommeil NREM (Fewell et al., 1990; Smith et Nelson, 1976; Strang, 1977).

Les épisodes apnéiques (apnées centrales, mixtes, obstructives et respiration périodique) sont associés dans la majorité des cas au sommeil REM (Hoppenbrouwers et al., 1977). Nous renvoyons le lecteur à l'annexe II pour la description des différents types d'apnée et de la RP.

3. Dynamique laryngée

Larynx et adaptation respiratoire à la naissance. La dynamique laryngée a un rôle clé dans les premières heures de vie. Immédiatement à la naissance, après la première inspiration, le nouveau-né ferme la glotte au cours des 2 à 10 expirations suivantes (Harding, 1986). Ce mécanisme permet d'établir la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et contribue probablement au processus de drainage du liquide pulmonaire.

L'activité expiratoire des constricteurs glottiques qui persiste ensuite entraîne le freinage expiratoire du débit aérien. Ceci permet de maintenir une CRF optimale (Fisher et al., 1982; Mortola, 1987) et probablement de favoriser davantage la réabsorption du liquide pulmonaire (Diaz et al., 1996; Praud et al., 1995;). Il est nécessaire qu'une coordination parfaite entre les muscles glottiques et les muscles respiratoires thoraciques soit établie dès les premiers efforts respiratoires.

Larynx et apnées néonatales. Pendant longtemps la fermeture des VAS était synonyme d'apnée obstructive. On sait maintenant que les VAS sont fermées dans la moitié des apnées centrales du prématuré (Milner et al., 1980; Upton et al., 1992). De plus, il est établi que 40 à 70% des apnées du prématuré sont de type obstructif ou mixte (Barrington et Finer, 1990; Carroll et al., 1993; Dransfield et al., 1983; Insalaco et al., 1993; Miller et al., 1985; Poets et al., 1994; Ruggins, 1991; Upton et al., 1992; Waggener et al., 1989). Les apnées mixtes sont les plus fréquentes et les plus longues (Butcher et al., 1985; Upton et al., 1992) et sont souvent accompagnées d'une chute importante de S_aO_2 (Muttitt et al., 1988). Les apnées obstructives sont plus rares et généralement de courte durée.

Alors que l'obstruction des VAS est généralement reconnue comme importante dans les apnées du prématuré, le site et le mécanisme sont encore discutés. Certains défendent l'hypothèse d'un collapsus pharyngé passif, d'autres suggèrent l'implication d'une fermeture laryngée active. Depuis plusieurs années, nous étudions la dynamique laryngée au cours des apnées chez l'agneau nouveau-né. Les résultats de notre laboratoire chez l'agneau nouveau-né à terme démontrent la présence d'une activité EMG continue de l'adducteur glottique (TA) au cours des apnées centrales induites par l'hyperventilation, l'injection de barbiturique ou l'inhalation d'halothane. De plus, une coordination précise entre les muscles glottiques (adducteurs et abducteurs) et les muscles respiratoires thoraciques (Di et ABD) est observée durant l'apnée et au moment de la reprise ventilatoire (Kianicka et al., 1994; Praud et al., 1996).

La coordination précise entre muscles glottiques et diaphragme est indispensable à une ventilation pulmonaire adéquate chez le nouveau-né. Ainsi, tout effort inspiratoire doit être accompagné d'une inhibition des adducteurs glottiques. De plus, l'abduction glottique active précédant de quelques millisecondes la contraction du Di permet de diminuer la résistance des VAS (Mathew et Remmers, 1984).

Les résultats chez les nouveau-nés prématurés (Carlo et al., 1983) et chez les animaux (Patrick et al., 1982) ont démontré que, dans certaines circonstances, le Di peut être activé avant les muscles des VAS. Il est facile d'imaginer que dans certaines situations défavorables telle la période néonatale, caractérisée par l'immaturité du contrôle respiratoire et la fréquence du sommeil REM, l'incoordination entre les muscles glottiques et le Di puisse entraîner des apnées obstructives ou transformer une apnée centrale en une apnée mixte prolongée.

La revue de la littérature montre que la coordination entre les muscles glottiques et les autres muscles respiratoires et l'effet du sommeil ont été peu étudiés au cours des apnées néonatales.

Le but de notre recherche était d'étudier la dynamique laryngée en relation avec les autres muscles respiratoires dans des conditions expérimentales mimant différentes situations périnatales. Plus spécifiquement nous avons étudié l'EMG des muscles glottiques et thoraciques au cours:

- 1) de périodes de mouvements respiratoires foetaux et de périodes d'apnées chez l'agneau foetal à la fin de la gestation.

- 2) de l'occlusion des VAS, en relation avec les stades d'éveil/sommeil chez l'agneau nouveau-né.
- 3) de la respiration périodique induite après une période d'hypoxie.

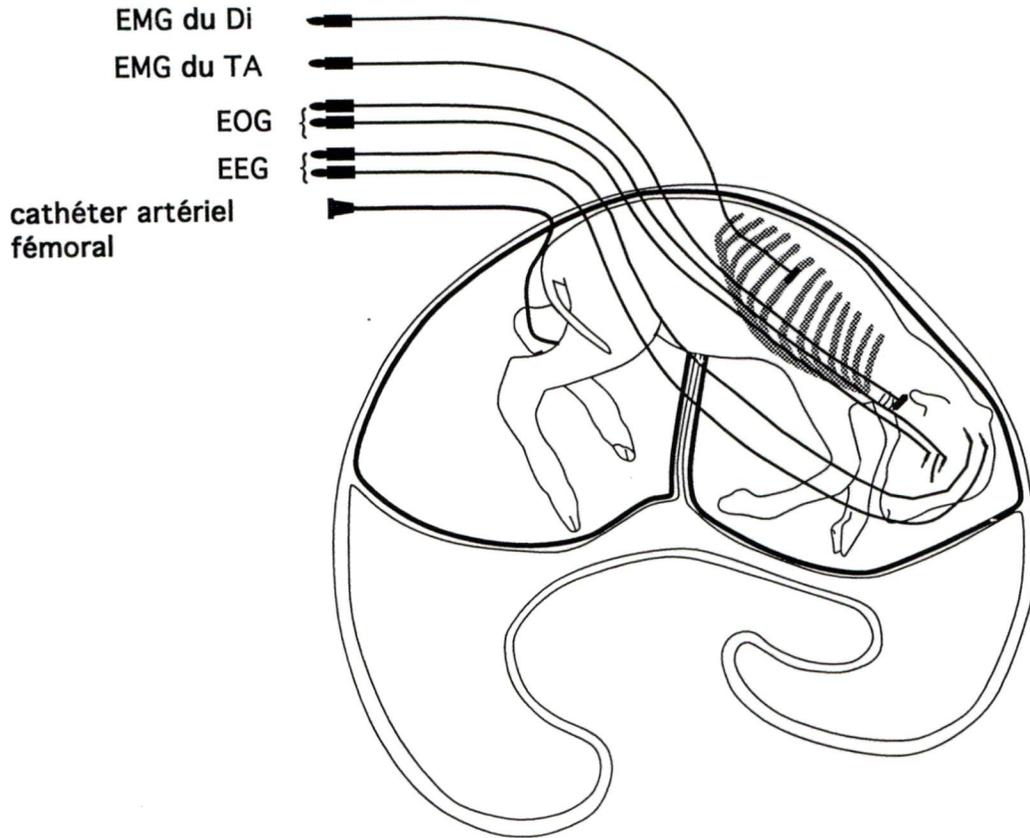
E. Agneau - modèle animal d'étude des apnées périnatales.

Pour étudier la dynamique laryngée au cours des apnées périnatales nous avons choisi comme modèle animal l'agneau nouveau-né et l'agneau foetal non sédationné (Figure 2). Ce modèle animal est utilisé depuis de nombreuses années en physiologie respiratoire.

Bien que les résultats obtenus chez l'agneau ne puissent être directement extrapolés aux événements physiologiques ou pathophysiologiques survenant spontanément chez les nouveau-nés humains, de nombreuses connaissances en physiologie respiratoire néonatale ont été obtenues par des études chez l'agneau foetal (Blanco, 1994; Dawes et al., 1972, Harding, 1986; Rigatto et al., 1988) et nouveau-né (Fewell et al., 1990; Harding et al., 1987; Henderson-Smart et Read, 1976; Hutchison et al., 1993; Praud et al., 1992-96). De plus, la possibilité d'utiliser des techniques et des conditions expérimentales inaccessibles chez l'humain joue en faveur de l'utilisation de ce modèle animal en physiologie respiratoire.

Les expérimentations ont été conçues de façon à éviter l'utilisation de sédation et d'anesthésie, bien connues pour leur effet dépresseur sur les centres respiratoires.

Agneau foetal



Agneau nouveau-né

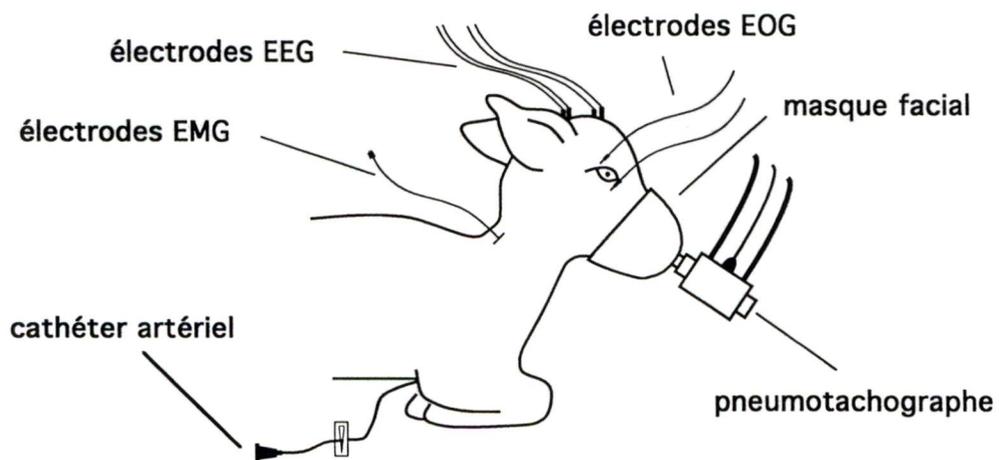


Figure 2: Modèles d'agneau foetal et d'agneau nouveau-né

Comme les apnées spontanées sont rares chez l'agneau nouveau-né à terme nous avons étudié l'EMG des muscles respiratoires au cours des apnées (centrales, obstructives et RP) induites artificiellement de différentes façons.

Cette thèse repose sur trois travaux effectués au cours de mes études au PhD. Ces travaux ont été complétés sous forme d'articles scientifiques et présentés pour publication dans des revues internationales de physiologie.

1. Influence of sleep states on laryngeal and abdominal muscle response to upper airway occlusion in lambs. Kianicka I., and J.P. Praud. Sous presse. *Pediatr. Res.*, 1997.
2. Laryngeal and abdominal muscle electrical activity during periodic breathing in non-sedated lambs. Kianicka I., Diaz V., Canet E., and J.P. Praud. Soumis. *J. Appl. Physiol.*
3. Glottic adductor muscle and diaphragmatic EMG activity during behavioural states in fetal lamb in utero. Kianicka I., Diaz V., Dorion D., Gagnon H., and J.P. Praud. Soumis. *J. Appl. Physiol.*

Chapitre 1

Réponse des muscles laryngés et abdominaux à l'occlusion des voies aériennes supérieures chez l'agneau: influence des stades de sommeil.

A. Introduction

Les connaissances actuelles attribuent un rôle de plus en plus important à l'obstruction des VAS dans les pathologies néonatales telles l'apnée du prématuré (Ruggins, 1991), l'ALTE (Ruggins et Milner, 1993) et le SMSN (Freed et al., 1994; Guilleminault et al., 1993). La diminution significative des cas de SMSN dans plusieurs pays suivant les recommandations d'éviter la position couchée sur le ventre chez les nourrissons est un exemple marquant. L'occlusion des VAS par la literie était probablement favorisée dans cette position (Mitchell, 1993).

L'établissement d'une respiration orale dans le cas d'une occlusion nasale et l'éveil sont probablement des mécanismes de défense cruciaux à cet âge (Harding et al., 1995). D'autres mécanismes de défense contre l'occlusion des VAS, dont le recrutement des muscles thoraciques (diaphragme et muscles intercostaux) et des muscles dilatateurs des VAS (muscles génioglosse et PCA) (Harding et al., 1987), sont probablement importants dans la période postnatale immédiate. Curieusement, ces mécanismes sont désorganisés ou inhibés en sommeil REM, stade prédominant après la naissance (Harding et al., 1995).

La réponse de plusieurs muscles laryngés à une occlusion des VAS reste inconnue, spécialement en association avec les stades de sommeil.

Le but de cette étude était de décrire la réponse des muscles laryngés et des muscles abdominaux à une occlusion externe des VAS

et d'évaluer l'effet du sommeil sur cette réponse chez l'agneau nouveau-né sans sédation.

B. Matériel et méthodes

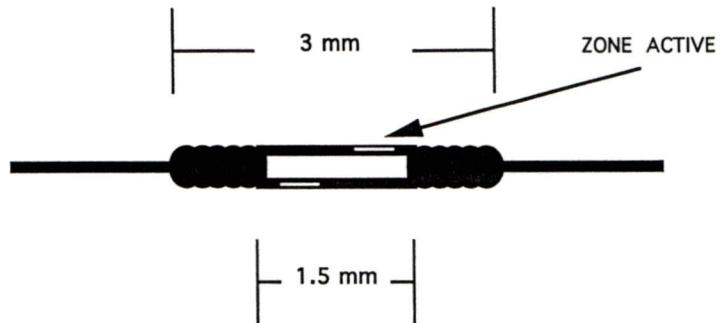
1. Animaux

Nous avons étudié 12 agneaux de race croisée, nés à terme, âgés de 9 à 26 jours et pesant 6.4 ± 2 kg (moyenne \pm DS). Ils ont été hébergés avec leur mère jusqu'au jour de l'expérimentation.

2. Préparation chirurgicale

Les interventions chirurgicales ont été effectuées sous anesthésie générale (Fluothane 2% + N₂O 50%). Du sulfate d'atropine (0.2 mg/kg, Ormond Veterinary Supply Ltd., Ancaster, ON, Canada) a été injecté systématiquement avant la chirurgie par voie sous-cutanée et répété toutes les 30 minutes durant la chirurgie pour empêcher le réflexe vagal lors des manipulations du larynx.

Une électrode bipolaire en chrome émaillé de 0.1 mm de diamètre (Chromel, GTSM, Castelnauday, France) (Figure 3) a été implantée dans chaque muscle TA (12 agneaux) par une nouvelle technique développée dans notre laboratoire (Kianicka et al., 1994). Une incision en forme de "U" a été faite sur la surface latérale du cartilage thyroïde, permettant l'accès direct au muscle TA. L'électrode a été insérée à l'aide d'une aiguille perpendiculairement aux fibres musculaires et fixée ensuite par un noeud. La fenêtre dans le cartilage a été fermée par un simple point de suture.



Matériel : fil de chrome émaillé - 0.1 mm de diamètre

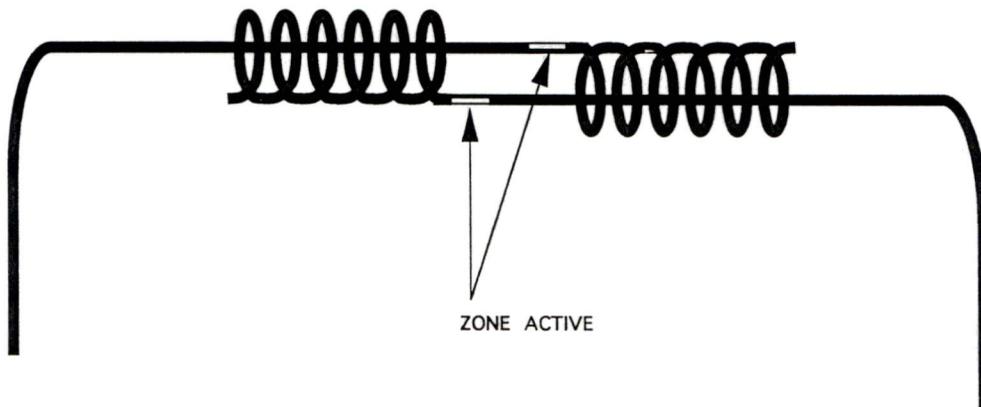


Figure 3: Schéma de l'électrode intramusculaire bipolaire, fabriquée dans notre laboratoire, utilisée dans ce projet de recherche et détail de la partie active de l'électrode.

D'autres électrodes ont été insérées dans le muscle PCA, par rotation du larynx et à travers une courte incision dans le muscle constricteur inférieur du pharynx (7 agneaux), et dans la portion latérale du muscle CT (5 agneaux). Deux autres électrodes ont été implantées dans le muscle oblique externe de l'abdomen (6 agneaux). Les fils d'électrodes ont été tunnellisés ensuite sous la peau jusqu'au point de sortie sur le dos de l'animal.

Pour l'enregistrement de l'ECOG nous avons installé 2 vis en acier inoxydable de chaque côté dans l'os frontal et pariétal, en positionnant l'extrémité des vis au contact de la dure-mère. La partie des vis sortant de l'os a été recouverte de colle (Rapid Adhesive X 60, Hottingen Baldwin Messertechnik, Darmstadt, Allemagne). L'une de ces électrodes a été utilisée comme référence.

Enfin, deux petites aiguilles électrodes en platine (E2, Grass Instrument Division, West Warwick, RI, USA) ont été implantées sous anesthésie locale dans les paupières inférieure et supérieure pour l'enregistrement des mouvements oculaires (EOG). La bonne position des électrodes a été vérifiée systématiquement lors de l'autopsie après l'expérimentation.

Les agneaux ont eu ensuite au minimum 48 heures pour récupérer avec leur mère avant toute expérimentation. Une antibiothérapie intramusculaire quotidienne préventive a été utilisée jusqu'au jour de l'expérimentation (Ethacillin 25 000 UI/kg et Gentasul - 5mg/kg; IM, Langford, Guelph, ON, Canada). Un analgésique Dipyrone 1ml/5 kg, IM, (Novolate, Hoechst Canada Inc., Regina, Sk, Canada) a été administré à chaque agneau une fois après l'intervention.

3. Appareillage de mesure

Un masque facial en plâtre recouvert de latex a été confectionné sur mesure pour chaque agneau avant l'expérimentation. Ce système de recueil étanche avec un espace mort de 2-3 ml a été relié à un pneumotachographe (Hewlett Packard 21070 B, taille 0) permettant la mesure du débit respiratoire instantané (\dot{V}) (Figure 2). Le volume courant (V_T) a été obtenu par intégration électronique (Hewlett Packard 8815 A - respiratory integrator, Palo Alto, CA, USA). Les signaux électromyographiques bruts recueillis par les électrodes musculaires ont été amplifiés et filtrés avec une bande passante de 30 à 1000 Hz (Grass P 511 AC preamplifier, & DA DC driver amplifier; Quincy, MA, USA). Ces signaux étaient ensuite traités par un redresseur-intégrateur ayant une constante de temps de 100 ms, conçu dans le département d'électronique de l'Université de Sherbrooke. Le volume courant, le débit respiratoire instantané et les signaux électromyographiques bruts et intégrés ont été enregistrés sur un polygraphe à 8 canaux (Grass 7D, Quincy, MA, USA). Par ailleurs, le débit respiratoire instantané et les signaux musculaires intégrés ont été enregistrés en parallèle par un micro-ordinateur compatible IBM (Televideo TeleCAT-286, Sunnyvale, CA, USA). Les signaux ont été transformés par un convertisseur analogique numérique et échantillonnés à une fréquence de 40Hz. Ces données ont été enregistrées sur disquettes pour pouvoir être traitées ultérieurement.

4. Protocole expérimental

Cette étude nous a permis d'évaluer la réponse des muscles de la glotte et de l'abdomen à une occlusion des VAS à l'éveil, en sommeil NREM et REM chez des agneaux sans sédation. Les expérimentations ont été effectuées tard en soirée ou dans la nuit dans un environnement sans bruit, favorable pour le sommeil. Chaque agneau a été confortablement installé dans un hamac, puis le masque facial a été appliqué sur le museau de l'animal et la tête soigneusement fixée dans une position neutre spontanément adoptée par l'animal.

Les occlusions ont été effectuées au hasard à l'éveil, en sommeil NREM et REM par une simple obturation digitale du pneumotachographe par l'expérimentateur. La durée d'occlusion était de 15, 20, 25 et 30 secondes, si possible dans chacun des trois états comportementaux. Le réveil avec des mouvements d'inconfort a systématiquement entraîné l'arrêt prématuré de l'occlusion. Après chaque occlusion nous avons laissé au moins 2 minutes à l'agneau pour récupérer sa respiration de base. Les occlusions ont commencé au plus tôt 2 minutes après le début du sommeil NREM et 30 secondes après le début du sommeil REM. Les observations visuelles du comportement de l'animal ont été soigneusement notées pour détermination précise des stades de sommeil.

5. Analyse des données

Le débit respiratoire (\dot{V} , mL.kg⁻¹.min⁻¹), le volume courant (V_T , mL.kg⁻¹), la fréquence respiratoire (f , min⁻¹) et le rapport temps inspiratoire/temps total (T_i/T_{tot}) pour chaque cycle respiratoire ainsi

que la moyenne sur 15 secondes ont été calculés grâce au logiciel Respilog (Dép. d'électronique, Université de Sherbrooke). Les valeurs ont été exprimées en moyenne \pm DS.

Nous avons également soigneusement étudié l'activité EMG des muscles glottiques (TA, PCA, CT) et abdominaux tout au long de l'expérimentation. L'amplitude de l'activité phasique, intégrée de ces muscles a été précisément mesurée et la moyenne de trois efforts respiratoires successifs a été calculée juste avant, au début, au milieu et à la fin de l'occlusion, au moment de la reprise ventilatoire et 10 secondes après l'occlusion. Les valeurs moyennes de ces EMG ont été calculées pour chaque stade comportemental et exprimées en pourcentage de l'activité EMG maximale enregistrée chez chaque agneau.

Les mouvements de déglutition ont été identifiés par des décharges typiques du muscle TA avec interruption simultanée du débit aérien et/ou de la pression mesurée au niveau du masque facial et de l'EMG du Di. Nous avons calculé le nombre de déglutitions dans la période de 10 s avant l'occlusion, pendant (calculé sur 10 s) et après l'occlusion. L'effet des états comportementaux sur la fréquence des déglutitions a été comparé par analyse de variance l'ANOVA, complétée par un test post-hoc (Student-Newmans-Keuls) ou la comparaison de contraste selon les cas (SuperAnova, Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA).

Les critères électrophysiologiques habituels ont été utilisés pour déterminer l'éveil et les deux stades de sommeil. L'éveil a été reconnu par l'ECOG de bas voltage et haute fréquence avec les yeux ouverts et des mouvements corporels occasionnels. L'ECOG de haut

voltage et basse fréquence avec les yeux fermés, sans mouvement oculaire rapide et une respiration régulière étaient caractéristiques du sommeil NREM. Le sommeil REM a été reconnu par l'ECOG de bas voltage et haute fréquence avec présence de mouvements oculaires rapides et de brefs mouvements corporels. Le réveil a toujours été confirmé par observation directe de l'animal.

Dans le cas des occlusions terminées prématurément à cause d'un éveil, nous avons analysé l'effet des stades du sommeil sur le temps de réveil en utilisant le test de Chi carré (StatView, Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA).

C. Résultats

Nous avons effectué 243 occlusions des VAS au total au cours de 101 périodes d'éveil, 111 périodes de sommeil NREM et 41 périodes de sommeil REM chez 12 agneaux.

L'analyse des occlusions terminées prématurément en raison d'une réaction d'éveil indiquent que le réveil est survenu plus souvent en sommeil NREM qu'en sommeil REM (76 % vs 35 % des occlusions; $p < 0.01$). De plus une tendance à l'augmentation du délai d'éveil en sommeil REM par rapport au sommeil NREM a été observée ($13.25 \text{ s} \pm 4$ vs $9.37 \text{ s} \pm 6.1$).

Après avoir éliminé toutes les occlusions avec agitation et/ou réveil nous avons finalement analysé en détail 90 occlusions à l'éveil (11 agneaux), 28 occlusions en sommeil NREM (6 agneaux) et 23 occlusions en sommeil REM (5 agneaux).

1. Éveil

Respiration en conditions de base

Les paramètres respiratoires moyens chez les 11 agneaux étaient les suivants - $f = 42.6 \pm 6.1 \text{ min}^{-1}$, $V_T = 13.2 \pm 2.6 \text{ mL.kg}^{-1}$, $\dot{V}_E = 543 \pm 78 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et le rapport $T_i/T_{\text{tot}} = 0.43 \pm 0.03$.

L'activité EMG phasique des muscles abdominaux (ABD) était présente chez tous les agneaux (n=6) en expiration. Son amplitude variait selon l'activité de l'animal.

Quant au muscle TA, nous n'avons constaté aucune activité EMG sauf celle qui coïncidait avec des mouvements de déglutition chez 7 des 11 agneaux. Une faible activité phasique inspiratoire a été en plus observée chez les 4 autres agneaux.

Les muscles abducteurs de la glotte PCA (n=7) et CT (n=5) avaient une activité phasique inspiratoire et tonique expiratoire tout au long de la respiration de base.

Effets de l'occlusion des VAS

Chaque occlusion (durée de 15-30 s) était accompagnée d'une diminution de la fréquence respiratoire et d'une augmentation du rapport T_i/T_{tot} . La pression mesurée au niveau du masque chez 3 agneaux montrait une augmentation progressive des efforts inspiratoires et expiratoires du début à la fin de l'occlusion avec un maximum observé lors du dernier effort respiratoire (Figure 4). Bien que la réponse respiratoire commençait par un effort inspiratoire, celui était légèrement retardé si l'occlusion était effectuée au cours ou en fin d'inspiration. La pression mesurée au dernier effort respiratoire était plus importante dans les occlusions plus longues.

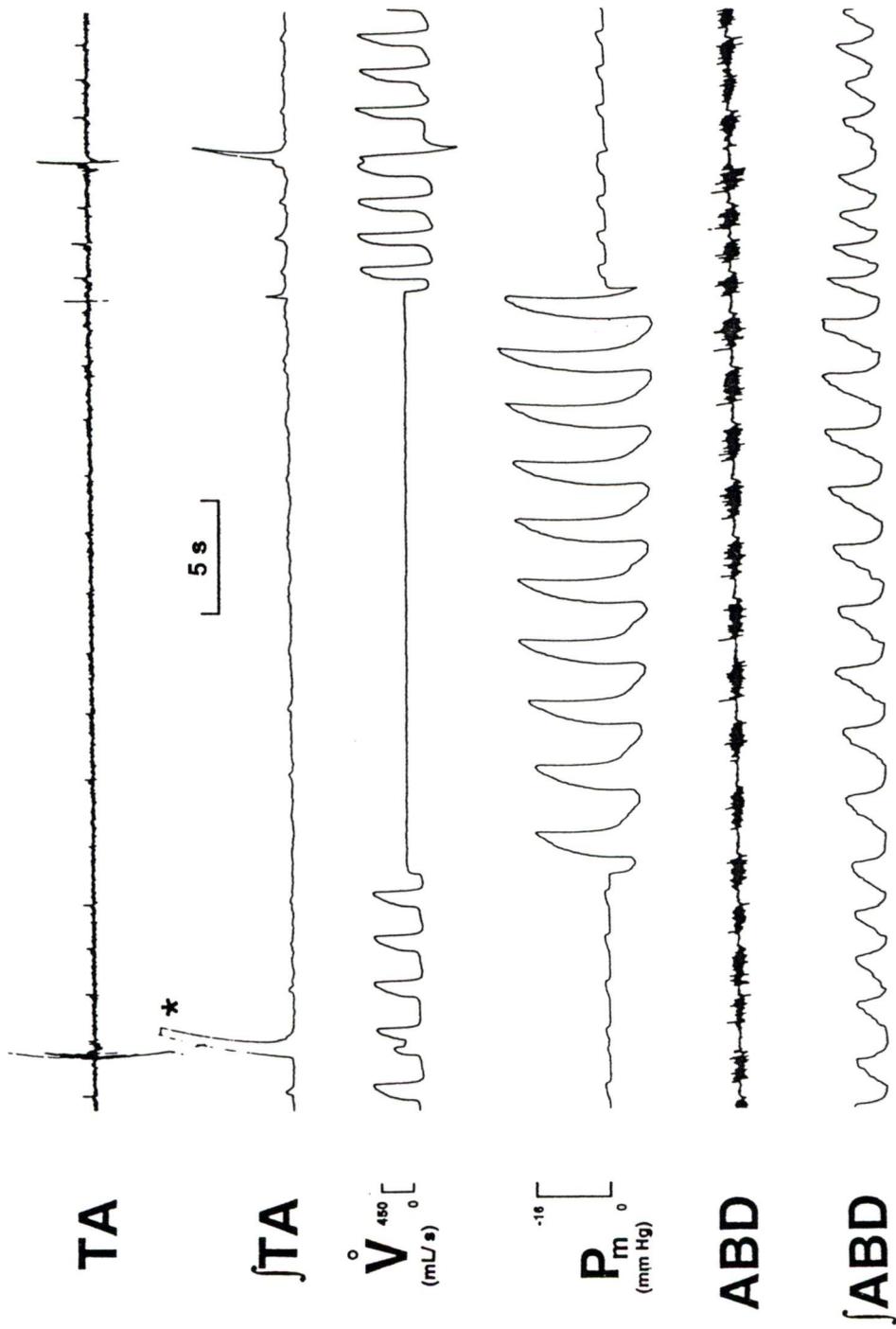


Figure 4: Réponse du muscle thyroaryténoïdien à une occlusion externe des VAS chez un agneau éveillé. TA - activité EMG brute du muscle thyroaryténoïdien, \int TA - activité EMG intégrée du muscle TA, \dot{V} - débit aérien (insp. en haut), P_m - pression mesurée au niveau du masque facial, ABD - activité EMG brute des muscles abdominaux (m. oblique externe), \int ABD - activité EMG intégrée des ABD. Notez - augmentation progressive de pression et d'EMG expiratoire des ABD au cours d'occlusion. * - activité de déglutition.

Une diminution moyenne de saturation transcutanée en O₂ (mesurée chez 2 agneaux) de 14% (8 à 18%) a été observée après les occlusions de durée de 25 s.

L'occlusion des VAS a induit une augmentation progressive de l'activité EMG expiratoire des muscles ABD du premier au dernier effort respiratoire occlus. Cette activité diminuait rapidement (<1 min) jusqu'à la valeur de base après la reprise ventilatoire (Figure 5).

Nous avons constaté une augmentation progressive de l'activité EMG phasique inspiratoire du muscle TA au cours de 83 des 90 occlusions des VAS (Figure 5 et 6). Même si elle était absente en respiration de base chez certains agneaux, l'activité inspiratoire du TA est apparue le plus souvent au cours du 2^e ou 3^e effort respiratoire occlus, et plus rarement seulement à la fin de l'occlusion. Dans 7 occlusions (4 agneaux) nous n'avons observé aucune activité du muscle TA ni en condition de base ni au cours de l'occlusion. L'amplitude de l'EMG phasique inspiratoire du TA était plus grande lors des occlusions plus prolongées.

Dès le premier effort occlus, l'activité EMG phasique inspiratoire des muscles PCA et CT augmentait progressivement jusqu'à la fin de l'occlusion. De plus, l'activité tonique de ces deux muscles augmentait elle aussi au cours de l'occlusion (Figure 6 et 7). Une augmentation de fréquence des mouvements de déglutition a été observée lors de la reprise ventilatoire.

Pour connaître l'effet de l'hypoxie qui se développe au cours des occlusions, nous avons laissé deux agneaux respirer de l'oxygène pur pendant 10 minutes avant l'occlusion. Bien que les deux agneaux toléraient de très longues apnées sans agitation ou inconfort évident

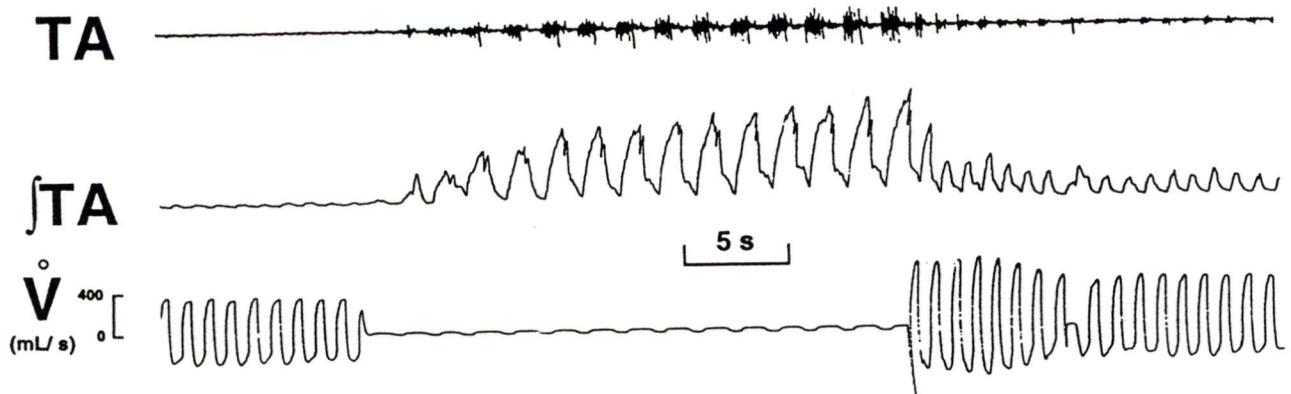


Figure 5: Augmentation progressive de l'EMG phasique inspiratoire du muscle TA au cours de l'occlusion des VAS. Pour la légende voir la Figure 4.

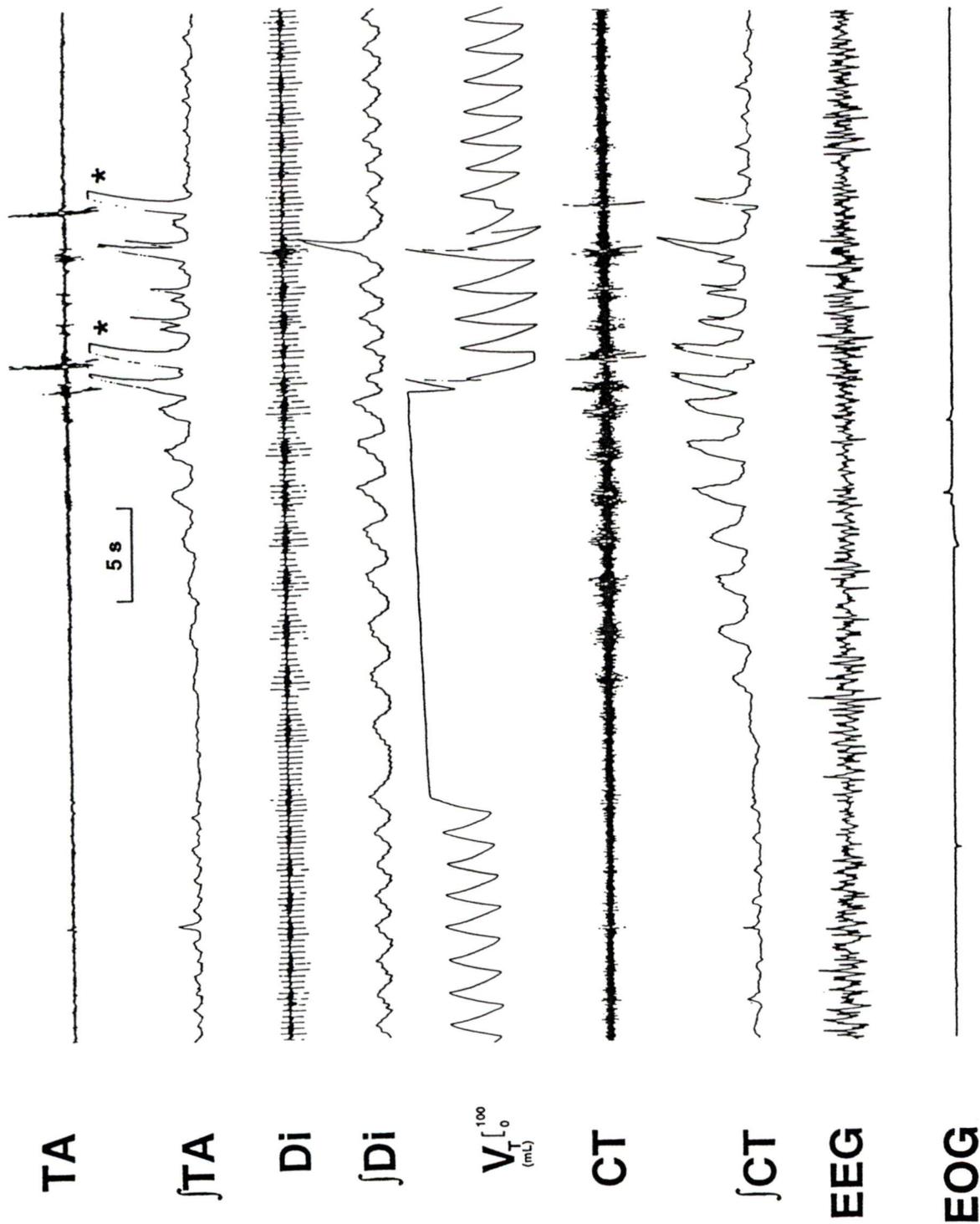


Figure 6: Exemple de l'augmentation simultanée de l'EMG du muscle thyroaryténoïdien et cricothyroïdien au cours des efforts respiratoires du diaphragme contre une occlusion des voies aériennes supérieures chez un agneau éveillé. Pour la légende voir la Figure 4; Di - EMG brut du diaphragme, ∫Di - signal EMG intégré du Di, VT - volume courant (inspiration en haut), CT - activité EMG brute du muscle cricothyroïdien, ∫CT - activité EMG intégrée du muscle CT, EEG - électroencéphalogramme, EOG - électrooculogramme.

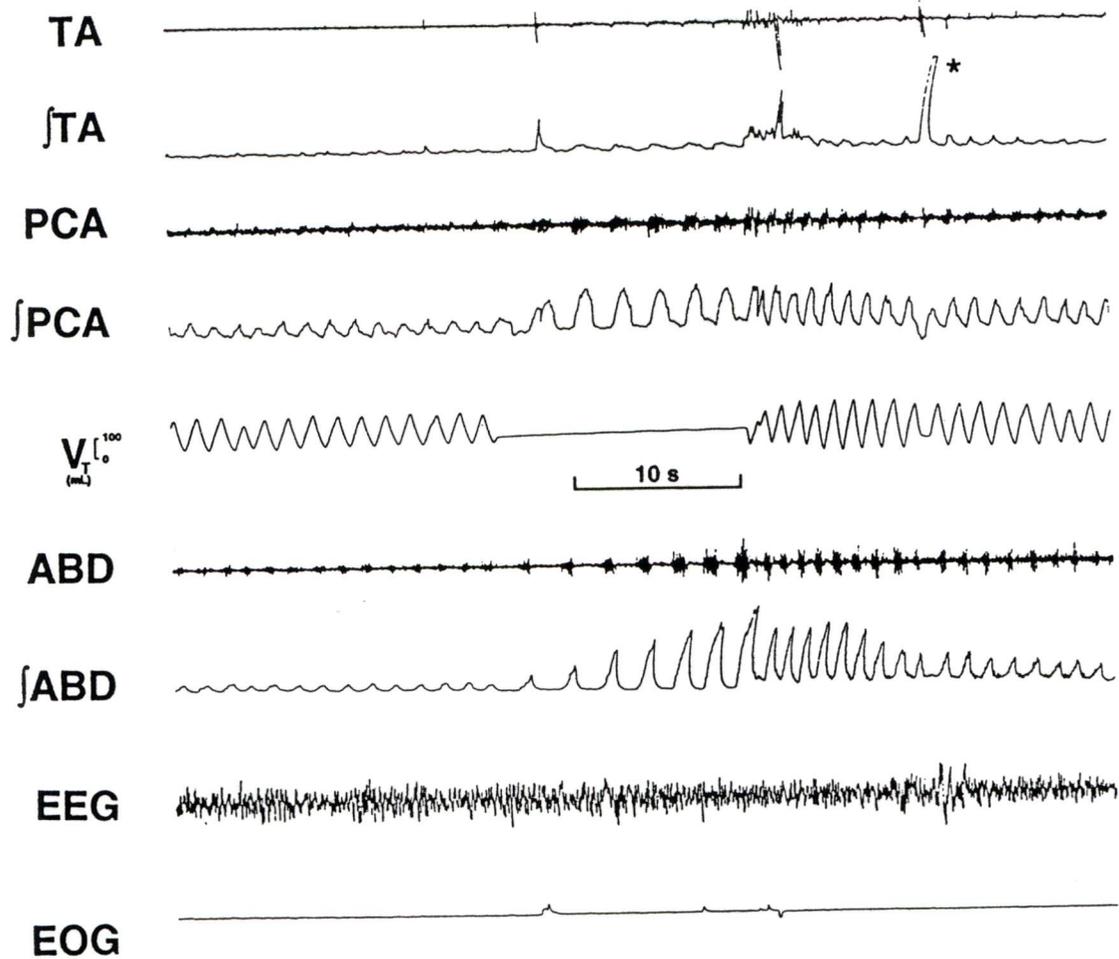


Figure 7: Tracés représentatifs des muscles glottiques et abdominaux au cours d'une occlusion des VAS chez un agneau éveillé. Voir les Figures 4 et 6 pour légende; PCA - EMG brut du muscle cricoaryténoïdien postérieur, ∫PCA - signal EMG intégré du muscle PCA. Remarquez - l'occlusion des VAS provoque une augmentation de l'activité EMG des muscles ABD au cours des efforts expiratoires et une augmentation simultanée de l'EMG du PCA et du TA au cours des efforts inspiratoires. * - activité de déglutition.

(jusqu'à 90 secondes), la réponse respiratoire et musculaire a été qualitativement identique à celle observée chez les agneaux respirant de l'air (Figure 8).

2. Sommeil NREM

Respiration en conditions de base

La respiration en conditions de base était caractérisée par sa régularité, sans mouvement avec $f = 40 \pm 6.3 \text{ min}^{-1}$, $V_T = 12.5 \pm 1.4 \text{ mL.kg}^{-1}$, $\dot{V}_E = 498 \pm 79 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et le rapport $T_i/T_{\text{tot}} = 0.42 \pm 0.04$.

L'activité EMG phasique expiratoire des muscles ABD était très régulière chez les 3 agneaux enregistrés en respiration de base. Deux agneaux sur six avaient une activité EMG phasique inspiratoire du muscle TA de faible amplitude. Chez les 4 autres agneaux, aucune activité phasique n'a été détectée. Les deux abducteurs glottiques, PCA et CT avaient une activité inspiratoire et expiratoire similaire à celle observée en éveil, exceptée l'absence occasionnelle de l'activité tonique expiratoire du CT.

Effets de l'occlusion des VAS

Nous avons analysé 28 occlusions (durée 15-25 s) des VAS sans réaction d'éveil au cours du sommeil NREM chez 6 agneaux. La réponse respiratoire était similaire à celle observée en éveil, c'est à dire diminution de fréquence respiratoire, augmentation du rapport T_i/T_{tot} et augmentation progressive des efforts inspiratoires et expiratoires au cours de l'occlusion.

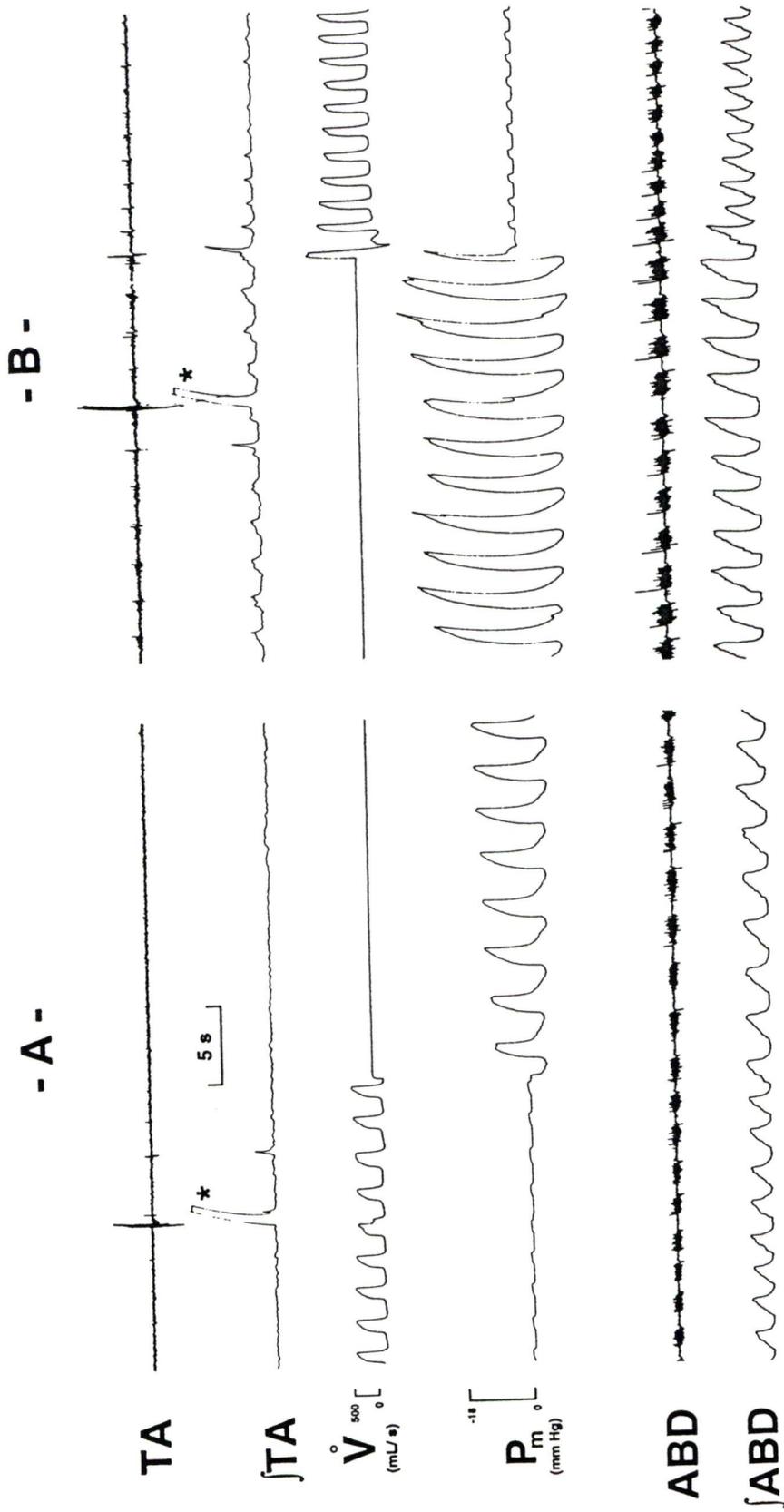


Figure 8: Réponse des muscles thyroaryténoïdien et abdominaux à une occlusion des VAS au cours de l'hyperoxie (respiration d'O₂ pur pendant 10 min avant l'occlusion). Pour la légende regardez la Figure 4 . **A** - début de l'occlusion, **B** - fin de l'occlusion et reprise respiratoire (durée réelle de l'occlusion - 85 secondes). Notez - réponse des muscles TA et ABD similaire à celle observée en conditions de normoxie.

La diminution moyenne de saturation transcutanée en O₂ chez deux agneaux était de 17% au cours des occlusions de 25 s. Les mouvements de déglutition en respiration de base n'étaient pas significativement différents de ceux observés en éveil.

L'augmentation des efforts respiratoires au cours des occlusions s'est accompagnée d'une augmentation de l'activité EMG expiratoire des muscles ABD, suivie d'une diminution rapide jusqu'à la valeur de base après la reprise ventilatoire (Figure 9).

Le muscle TA répondait à l'occlusion de la même façon qu'à l'éveil chez 4 agneaux - par une augmentation progressive de l'activité EMG phasique inspiratoire tout au long de l'occlusion (Figures 9 et 10). Chez les deux autres agneaux la réponse du muscle TA a été très faible ou complètement absente.

L'activité EMG phasique inspiratoire des muscles PCA et CT a augmenté progressivement avec les efforts respiratoires au cours de l'occlusion comme en éveil. La seule différence observée était que l'activité tonique expiratoire était plus importante en sommeil NREM. (Figures 9 et 10).

Aucune augmentation de fréquence des déglutitions pendant et après l'occlusion n'a été observée.

3. Sommeil REM

Respiration en conditions de base

Pendant les périodes de sommeil REM la respiration était irrégulière et souvent interrompue par de fréquents mouvements de déglutition, de mastication ou par de brefs mouvements corporels. La respiration en conditions de base était caractérisée par $f = 48 \pm 11$

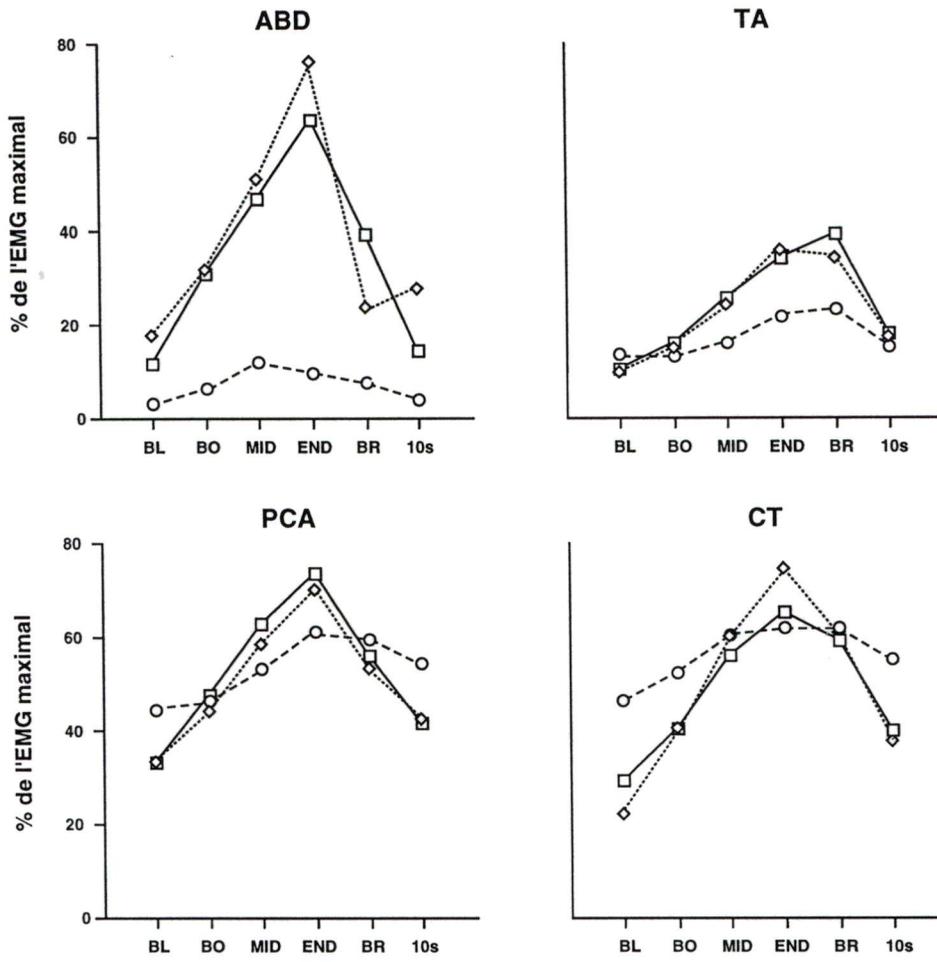


Figure 9 : Activité moyenne des muscles abdominaux et glottiques au cours des occlusions des VAS, exprimée en pourcentage de l'activité EMG maximale pour chaque muscle. □ - éveil, ◇ - sommeil NREM, ○ - sommeil REM.

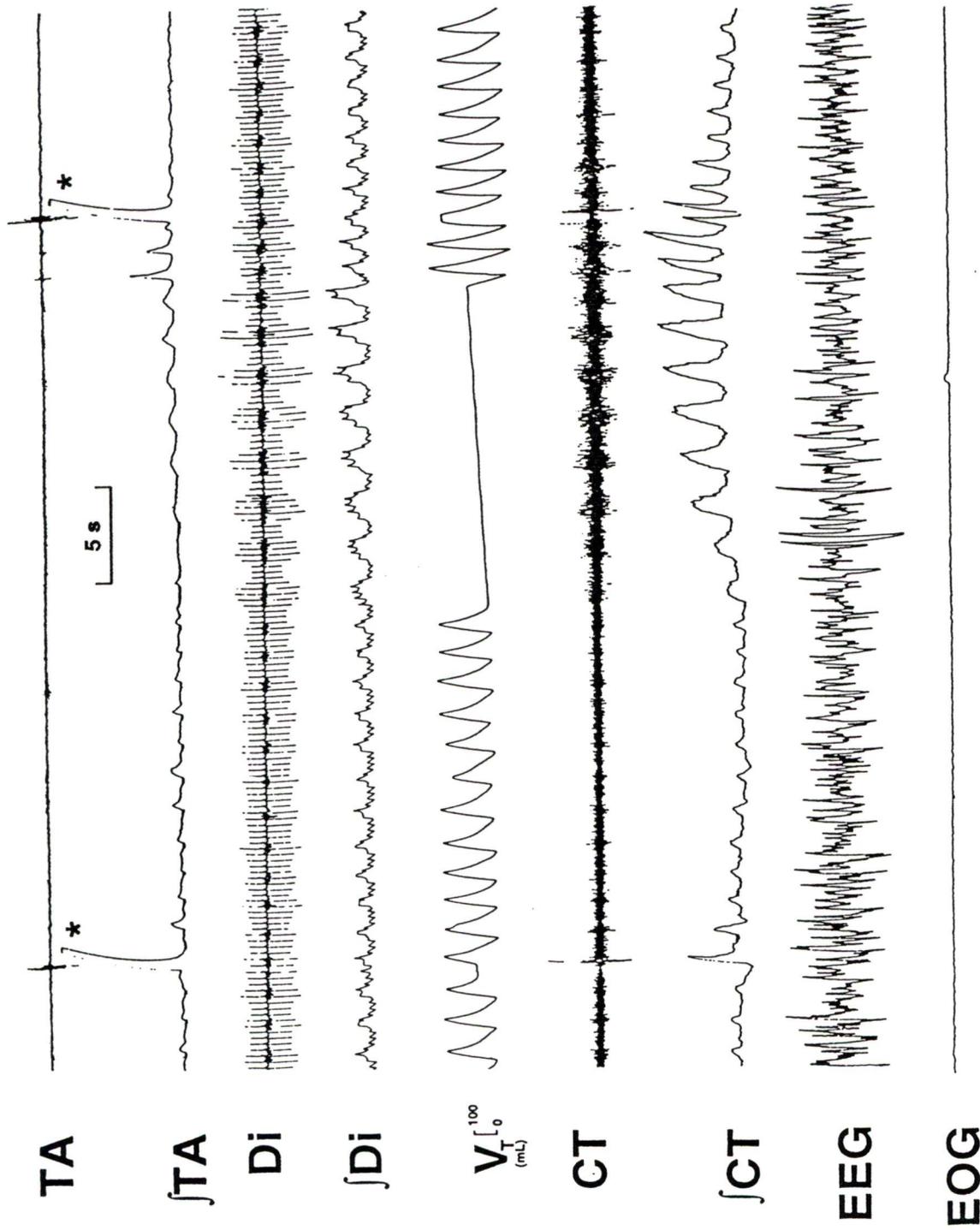


Figure 10: Réponse des muscles TA et CT à une occlusion des VAS chez un agneau au cours du sommeil NREM (agneau identique avec celui de la Figure 6). Pour légende et abréviations voir les Figures 4 et 6. Notez - l'augmentation simultanée de l'activité EMG inspiratoire du muscle TA et CT au cours des efforts inspiratoires du Di contre l'occlusion et l'activité tonique expiratoire du CT.

min^{-1} , $V_T = 9.8 \pm 0.8 \text{ mL.kg}^{-1}$, $\dot{V}_E = 444 \pm 123 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et le rapport $T_i/T_{\text{tot}} = 0.42 \pm 0.04$.

Les muscles abdominaux étaient silencieux chez les 3 agneaux étudiés en respiration basale au cours du sommeil REM. L'activité EMG phasique (inspiratoire et/ou expiratoire) du muscle TA était irrégulière (4 agneaux sur 5), souvent interrompue par une activité non respiratoire de haute amplitude et de courte durée au cours des mouvements de déglutition.

L'EMG des abducteurs glottiques, PCA et CT était irrégulier à l'image de la respiration, avec une activité inspiratoire et expiratoire plus importante qu'au cours du sommeil NREM et de l'éveil (Figure 9).

La fréquence des déglutitions (sur 10 s) avant occlusion était significativement augmentée en sommeil REM (1.65 ± 1.4) comparativement au sommeil NREM (0.37 ± 0.26) et l'éveil (0.1 ± 0.15) ($p < 0.05$).

Effets de l'occlusion des VAS

Nous avons analysé 23 occlusions des VAS, longues de 15-30 secondes, chez 5 agneaux, sans éveil ni changement du stade de sommeil. Chez 4 agneaux les occlusions n'ont pas provoqué d'efforts respiratoires soutenus, et des mouvements de déglutition ont été fréquemment observés (Figure 11). Une augmentation progressive des efforts respiratoires était observée en réponse à l'occlusion chez un seul agneau. La saturation en oxygène diminuait de 19% en moyenne (16-24%) au cours des occlusions de 25 secondes chez 2 agneaux.

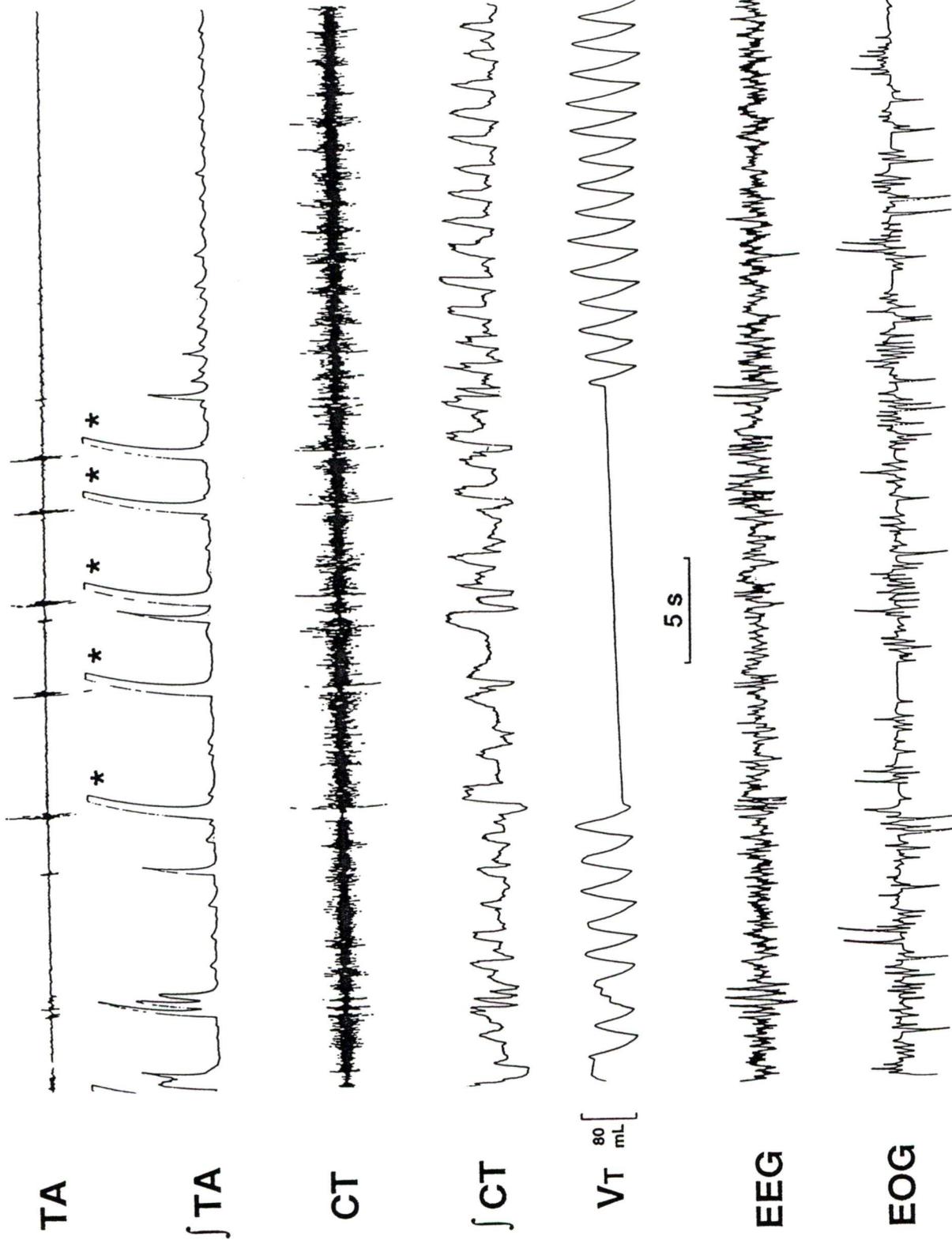


Figure 11: Réponse des muscles TA et CT à une occlusion des VAS chez un agneau au cours du sommeil REM (agneau identique avec celui de la Figure 6 et 10). Voir la Figure 4 et 6 pour légende. Notez les nombreux mouvements de déglutition au cours de l'occlusion et aussi l'absence de réponse des muscles glottiques à l'occlusion.

L'EMG des muscles abdominaux était généralement absent au cours des occlusions des VAS. Une faible activité expiratoire a été observée chez un seul agneau sur trois (Figure 9 et 12).

L'occlusion des VAS n'a entraîné aucun effet sur l'activité électromyographique du muscle TA chez 3 agneaux sur 5. Les fréquents mouvements de déglutition souvent observés en respiration de base en sommeil REM ont persisté au cours des occlusions (Figure 11). Chez un agneau l'activité EMG inspiratoire/expiratoire du TA a diminué par rapport à la situation de base et chez un autre une augmentation progressive de l'activité inspiratoire a accompagné l'occlusion.

La réponse des abducteurs de la glotte - PCA (n=3) et CT (n=3) à l'occlusion a été très faible ou absente (Figure 9 et 12), et fréquemment désorganisée par les mouvements de déglutition (Figure 11).

D. Discussion

Les résultats originaux de cette étude nous ont permis de mettre en évidence la réponse complexe et coordonnée des muscles adducteurs et abducteurs de la glotte et des muscles abdominaux à une occlusion des VAS chez l'agneau nouveau-né étudié sans sédation. Ce mécanisme de défense observé à l'éveil et en sommeil NREM apparait sérieusement perturbé, voire complètement absent en sommeil REM.

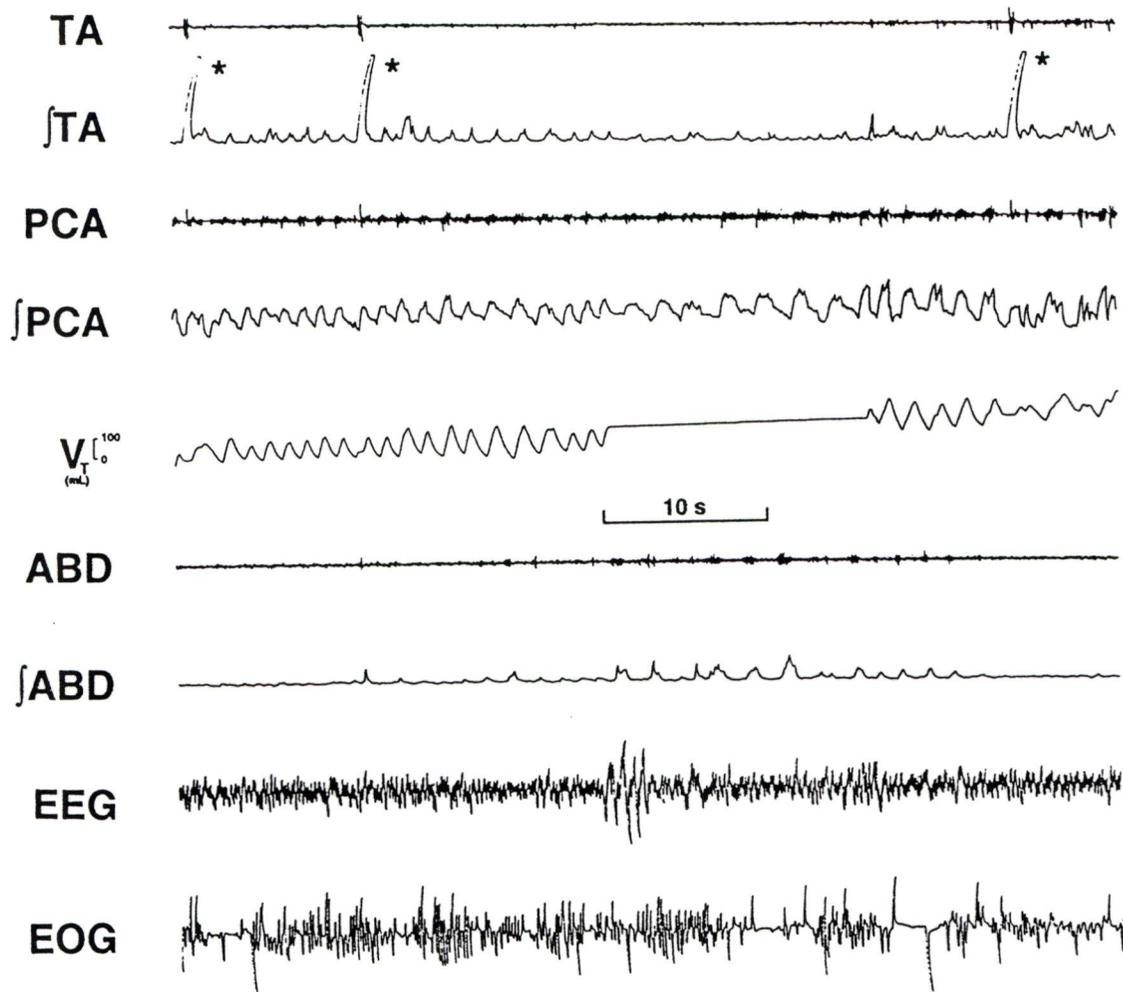


Figure 12: Réponse des muscles glottiques et abdominaux à une occlusion des VAS au cours du sommeil REM. Voir Figures 6 et 7 pour légende. Remarquez l'absence de réponse du muscle TA et PCA et seulement une réponse faible et irrégulière des muscles abdominaux à l'occlusion.

1. Réponse respiratoire à une occlusion des VAS

La réponse respiratoire à une occlusion des VAS a déjà été décrite antérieurement (Carlo et al., 1985). Les études ont montré une augmentation du rapport T_i/T_{tot} , une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation des efforts respiratoires au cours de l'occlusion. Notre étude était plutôt orientée vers la réponse des muscles laryngés et thoraciques à l'occlusion.

Muscles thoraciques

Le recrutement des muscles inspiratoires accessoires au cours d'occlusions des VAS a déjà été décrit précédemment chez les enfants ayant le syndrome des apnées obstructives du sommeil (muscles intercostaux et sternocléidomastoïdien) (Praud et al., 1988) et chez l'agneau (muscles intercostaux) (Henderson-Smart et Read, 1976). Selon les connaissances actuelles l'augmentation d'activité inspiratoire des muscles thoraciques est bénéfique en contribuant à la prévention de la fatigue du diaphragme. L'importance de ce mécanisme est encore plus marquée chez les nouveau-nés étant donné leur diaphragme peu résistant à la fatigue dû au type de fibres musculaires et à la forme particulière de la cage thoracique (côtes horizontales) à cet âge (Bryan et Wohl, 1986).

Le recrutement des muscles abdominaux à l'expiration en réponse à une occlusion des VAS n'a attiré que peu d'attention jusqu'à présent. Pourtant ce recrutement peut participer aux mécanismes de défense contre l'occlusion de deux façons différentes (Praud et al., 1993):

1. Le recrutement des abdominaux pourrait agir comme support aux efforts inspiratoires du Di: en effet, la pression abdominale augmentée au cours des efforts expiratoires place le diaphragme dans une meilleure position sur sa courbe force - longueur avant l'effort inspiratoire suivant, et diminue donc la survenue de fatigue du Di (De Troyer, 1983).
2. La contraction des muscles abdominaux à l'expiration, par l'augmentation de pression dans les voies aériennes, pourrait favoriser l'ouverture des VAS.

Muscles laryngés

L'augmentation de l'activité inspiratoire du muscle PCA observée au cours des occlusions des VAS est en accord avec les résultats obtenus précédemment sur les muscles dilatateurs du pharynx (génioglosse) (Carlo et al., 1985; Gauda et al., 1989) et du larynx (PCA) (Harding et al., 1987). La contraction des muscles dilatateurs des VAS permet de maintenir les VAS ouvertes malgré la forte pression négative qui se développe dans les VAS au cours de la contraction inspiratoire importante des muscles thoraciques en réponse à l'occlusion des VAS.

Le recrutement inspiratoire du muscle CT au cours de l'occlusion participe certainement au même mécanisme. En effet, même si la contraction du CT isolément peut conduire à une constriction de la glotte, la contraction simultanée du muscle CT et du PCA induit une ouverture glottique (Konrad et Rattenborg, 1969). Nos résultats sur le muscle CT chez l'agneau complètent les résultats obtenus précédemment chez les chiens anesthésiés montrant le

recrutement du muscle CT lors d'une charge résistive inspiratoire (Woodson et Powell, 1991).

L'augmentation simultanée de l'EMG phasique du muscle TA au cours des efforts inspiratoires s'avère plus intrigante, le TA étant surtout connu comme un adducteur de la glotte se contractant au début de l'expiration (Harding et al., 1987; Kuna et al., 1988). Cependant, une activité inspiratoire du TA a déjà été décrite chez le chat décérébré en respiration de base (Zhou et al., 1989) et chez l'homme adulte soumis à une charge résistive inspiratoire (Insalaco et al., 1991) ou pendant les apnées obstructives du sommeil (Insalaco et al., 1993). De plus, un autre constricteur de la glotte, le muscle interaryténoïdien, normalement actif en expiration, a une activité inspiratoire phasique chez l'homme éveillé en respiration de base (Kuna et al., 1991).

L'explication de l'augmentation de l'EMG phasique inspiratoire du muscle TA au cours des efforts respiratoires lors d'une occlusion des VAS n'est pas évidente. Il est probable que la distinction classique entre muscle adducteur de la glotte se contractant uniquement au cours de l'expiration et muscle abducteur actif seulement à l'inspiration est inexacte. Nous supposons qu'à chaque instant l'ouverture glottique est le résultat de la contraction coordonnée de plusieurs muscles glottiques, constricteurs et dilatateurs. Cette idée est partagée aussi par l'équipe de Kuna (Kuna et al., 1988). Il est possible que la contraction du TA au cours des efforts inspiratoires en réponse à l'occlusion des VAS n'entraîne pas de rétrécissement de l'ouverture glottique. L'activité simultanée du

TA, PCA et CT pourrait être synergique, conduisant à une dilatation glottique optimale.

2. Effet du sommeil REM sur la réponse des muscles respiratoires à l'occlusion des VAS

Réponse d'éveil

Il a déjà été démontré dans plusieurs études que le sommeil REM est responsable d'une réponse inadéquate à l'occlusion des VAS chez les jeunes mammifères, avec en particulier un retard à la réaction d'éveil (Baker et Fewell, 1987; Barrington et Buckner, 1992; Harding et al., 1995). Les connaissances actuelles attribuent à la réaction d'éveil un rôle crucial pour la survie du nouveau-né si d'autres mécanismes n'entraînent pas la réouverture des VAS au cours de l'apnée obstructive (Harding et al., 1995).

Réponse des muscles respiratoires

La réponse des muscles respiratoires n'apparaît pas affectée au cours du sommeil NREM comparativement à celle à l'éveil. Au contraire, au cours du sommeil REM, l'activité des muscles respiratoires semble perturbée par l'inhibition centrale des muscles posturaux du thorax et des VAS (Henderson-Smart et Read, 1976; Praud et al., 1988).

Muscles thoraciques. Nos résultats mettant en évidence l'absence d'activité des muscles abdominaux en réponse à l'occlusion des VAS en sommeil REM sont en accord avec les résultats des études antérieures sur les muscles thoraciques.

Chez les enfants, l'occlusion des VAS (Praud et al., 1989) ou l'hypercapnie (Praud et al., 1991) provoque le recrutement des muscles abdominaux à l'éveil et en sommeil NREM, mais aucune réponse n'est observée en sommeil REM. Cet effet inhibiteur du sommeil REM sur les muscles thoraciques posturaux a été observé chez l'agneau (muscles intercostaux) (Henderson-Smart et Read, 1976) et chez les enfants (muscle sternocléidomastoïdien) (Jeffries et al., 1984; Praud et al., 1988) au cours des occlusions des VAS. L'absence d'activité des muscles abdominaux et des autres muscles inspiratoires accessoires thoraciques au cours des occlusions des VAS en sommeil REM peut favoriser la fatigue du diaphragme.

Muscles laryngés. Les résultats précédents ont montré que la réponse inspiratoire des muscles pharyngés (génioglosse) et laryngés (PCA) à l'occlusion des VAS est diminuée en sommeil REM (Carlo et al., 1985; Gauda et al., 1989). Nos résultats sur le muscle CT et TA complètent et enrichissent ces connaissances. De plus nous avons observé que les muscles CT et TA étaient fréquemment impliqués dans les mouvements de déglutition quels que soit les efforts respiratoires contre l'occlusion. Nous spéculons que cette absence d'activité coordonnée des muscles CT et TA jointe aux déglutitions fréquentes peut prolonger l'occlusion au niveau du larynx ou du pharynx en sommeil REM, surtout dans le cas d'occlusions répétitives.

Déglutitions et occlusion des VAS

Chez les nouveau-nés prématurés une augmentation de fréquence des déglutitions a été observée avant et au cours des apnées obstructives (Pickens et al., 1988; Thach et Menon, 1985). Les

sécrétions des VAS peuvent provoquer des déglutitions répétées et des apnées, mais le mécanisme d'un tel réflexe au cours de l'apnée reste obscur (Thach et Menon, 1985).

Nos résultats chez l'agneau montrent une augmentation de la fréquence des mouvements de déglutition au cours du sommeil REM par rapport au sommeil NREM et à l'éveil. Le fait que l'occlusion des VAS entraîne une augmentation de fréquence des déglutitions en sommeil REM uniquement suggère que ceci peut être lié aux caractéristiques mêmes du sommeil REM comme les mouvements rapides des yeux et les brefs mouvements corporels (Moruzzi, 1963). Alternativement, les déglutitions pourraient être provoquées par des sécrétions excessives des VAS au cours du sommeil REM. Ceci n'a cependant jamais été démontré.

Le sommeil REM pourrait ainsi avoir un effet néfaste sur les mécanismes de défense contre les occlusions des VAS fréquemment rencontrées en période périnatale. Les apnées du prématuré (Poets et al., 1994), les apnées du nourrisson (Kahn et al., 1992; Sullivan et al., 1993), les apnées postopératoires chez les anciens prématurés (Coté et al., 1995), les apnées liées au reflux gastro-œsophagien (Menon et al., 1985) ou aux malformations cervicofaciales (Roberts et al., 1986), les occlusions des VAS chez les enfants couchés sur le ventre (Brouillette et Waters, 1996), les cas d'ALTE (Ruggins et Milner, 1993) et du SMSN (Freed et al., 1994), représentent autant de situations où l'absence d'activité inspiratoire et/ou expiratoire des muscles thoraciques en sommeil REM pourrait favoriser la fatigue diaphragmatique. De plus, l'activité désynchronisée des muscles

laryngés et pharyngés pourrait conduire à des occlusions prolongées des VAS.

Enfin, l'association à une réaction d'éveil retardée en sommeil REM augmente dangereusement le risque d'une réponse musculaire inadéquate à l'occlusion des VAS.

Chapitre 2

Activité électrique des muscles laryngés et abdominaux au cours de la respiration périodique chez l'agneau sans sédation.

A. Introduction

La respiration périodique (RP), série de plusieurs respirations successives séparées par des apnées ou des hypopnées (Glotzbach et Ariagno, 1992; Younes, 1989), est souvent observée chez les enfants nouveau-nés et encore plus chez les prématurés (Glotzbach et Ariagno, 1992). Le mécanisme de la RP n'est pas bien compris, mais son incidence plus élevée chez les prématurés et sa disparition avec la maturation suggèrent que l'origine de la RP chez le nouveau-né est liée à l'immaturation du contrôle respiratoire. La respiration périodique est ainsi souvent considérée comme faisant partie du développement normal du contrôle respiratoire (Glotzbach et Ariagno, 1992). Pourtant, les périodes de désaturation de l'hémoglobine en O₂, de bradycardies et d'apnées obstructives reliées à la respiration périodique sont potentiellement dangereuses pour le nouveau-né (Milner et al., 1988; Waggener et al., 1989).

Le rôle primordial de la dynamique laryngée dans l'établissement et le maintien d'une respiration efficace après la naissance est bien connu. Nous avons démontré récemment chez l'agneau que la glotte est fermée activement au cours des apnées centrales provoquées. Ceci pourrait aider à préserver un volume alvéolaire plus important, ce qui favorise les échanges gazeux au cours de l'apnée (Kianicka et al., 1994, Praud et al., 1992; Praud et al., 1996). La dynamique laryngée au cours de la respiration périodique est totalement inconnue. Nous spéculons qu'un mécanisme similaire préservant les échanges gazeux peut être présent au cours des phases apnéiques de la respiration périodique.

Le but de cette étude était de décrire l'activité électromyographique (EMG) des muscles laryngés au cours de la respiration périodique post-hypoxique chez l'agneau. Nous avons aussi étudié les muscles abdominaux (ABD), autre facteur déterminant du volume pulmonaire de fin d'expiration.

B. Matériel et méthodes

1. Animaux

Nous avons étudié 21 agneaux de race croisée, âgés de 9 à 25 jours avec un poids de 6.4 ± 1.4 kg (moyenne \pm DS). Ils ont été hébergés avec leur mère dans notre animalerie jusqu'au jour de l'expérimentation.

2. Préparation chirurgicale et appareillage de mesure

Le matériel utilisé dans cette étude, les techniques chirurgicales et les appareils de mesure et d'enregistrement étaient identiques à ceux décrits précédemment dans le chapitre 1.

Brièvement - nous avons implanté les électrodes bipolaires dans le muscle thyroaryténoïdien (TA), cricothyroïdien (CT) et dans le muscle oblique externe de l'abdomen (ABD) sous anesthésie générale. Un cathéter artériel permanent a été implanté dans l'artère brachiale droite pour étude des gaz du sang chez 10 agneaux.

Le recueil ainsi que le traitement et l'enregistrement de la ventilation (\dot{V} , V_T) et des signaux EMG des muscles respiratoires ont été décrits précédemment dans le chapitre I.

Le gaz inspiré par l'agneau pouvait être rapidement changé par l'utilisation de 2 valves Collins (P341, Braintree, MA, USA), entre l'air ambiant et un mélange hypoxique (F_iO_2 de 0.06-0.08).

Les échantillons de sang ont été traités par un analyseur de gaz sanguins (Instrument Laboratory 1306, Lexington, MA, USA). Les résultats ont été corrigés pour la température rectale de l'agneau mesurée par un thermomètre électronique (Mon-aTherm 6500, St.Louis, MO, USA) (Andritsch et al., 1981).

3. Protocole expérimental

Le protocole d'étude a permis d'évaluer l'activité EMG des muscles de la glotte et de l'abdomen au cours d'épisodes de respiration périodique induits lors du retour à l'air ambiant après respiration d'un mélange hypoxique. Cette technique a été développée et utilisée précédemment dans notre laboratoire (Canet et al., 1989). Les agneaux ont été étudiés dans un hamac, comme décrit dans le chapitre I. Nous avons laissé aux animaux le temps nécessaire pour s'adapter aux conditions expérimentales. L'expérimentation a commencé par un enregistrement de base pendant 3 minutes chez l'agneau respirant calmement l'air ambiant. Ensuite nous avons administré à l'animal un mélange hypoxique (F_iO_2 de 0.08) pendant une période de 10 minutes. À ce moment le mélange hypoxique était rapidement changé pour l'air ambiant (F_iO_2 - 0.21). La durée totale du test était de 18 minutes.

Les échantillons de sang étaient prélevés au cours de l'enregistrement de base et à la fin de l'hypoxie.

Si la respiration périodique ne survenait pas au retour à l'air ambiant, la durée (1-10 min) et la F_iO_2 (0.06-0.08) des périodes d'hypoxie subséquentes étaient empiriquement ajustées pour obtenir des valeurs de gaz du sang plus favorables pour l'observation de la respiration périodique (P_aO_2 - 25-40 Torr et P_aCO_2 - 25-35 Torr). Ces valeurs critiques pour la RP ont été tirées d'études effectuées antérieurement dans notre laboratoire (Canet et al., 1989 et 1997).

4. Analyse des données

Nous avons analysé qualitativement tous les signaux enregistrés au cours des 5 minutes suivant les périodes d'hypoxie. La respiration périodique a été définie comme des bouffées de respirations successives alternant avec des apnées (≥ 2 secondes) ou avec des hypopnées et se répétant à intervalle à peu près régulier (Glotzbach et Ariagno 1992; Younes, 1989). Le nombre de cycles et le temps total ont été calculés pour chaque épisode de RP.

Les signaux EMG des muscles laryngés et abdominaux ont été attentivement observés à la fin de l'hypoxie et au cours de la période post-hypoxique. Les valeurs de V_T , \dot{V} , f , P_aO_2 et P_aCO_2 ont été mesurées au cours de la respiration de base et à la fin de l'hypoxie pour chaque test et calculées pour obtenir des valeurs moyennes pour chaque agneau, puis pour tous les agneaux. Ces valeurs ont été exprimées sous la forme de moyenne \pm DS.

Notre étude ne nous a pas permis de déterminer avec certitude si la glotte était complètement ou seulement partiellement fermée au cours de la contraction du muscle TA. Donc, le terme “Fermeture glottique” utilisé dans ce travail devrait être considéré dans ce sens.

C. Résultats

Initialement cette expérimentation concernait 21 agneaux. Cependant, les analyses n'ont pu être effectuées chez 5 agneaux à cause de l'agitation et/ou de l'impossibilité de provoquer la respiration périodique. Nous avons donc analysé l'EMG du TA chez 16 agneaux, du CT chez 10 agneaux et des ABD chez 9 agneaux.

1. Respiration en conditions de base.

La respiration calme et régulière était interrompue seulement par les mouvements occasionnels de déglutition et par les mouvements corporels. Les valeurs respiratoires moyennes sont présentées dans le Tableau 1.

Aucune activité phasique expiratoire du muscle TA n'a été observée chez les 16 agneaux pendant cette période (Figure 13 A). Le muscle CT avait une activité phasique inspiratoire et tonique expiratoire chez 9 agneaux sur 10; chez un animal seule une activité tonique continue était observée.

L'activité EMG phasique expiratoire des muscles ABD était

Paramètres	Respiration de base	Fin de l'hypoxie
f	44.3 ± 11.2	66.6 ± 21.4
V_T	11.8 ± 2.1	14.3 ± 3.3
Ṡ_E	502 ± 7.0	918 ± 246
P_aO₂	93.7 ± 5.0	26.7 ± 3.5
P_aCO₂	39 ± 2.8	29.4 ± 2.2

Tableau 1: Paramètres respiratoires moyens (\pm DS) chez 16 agneaux au cours de la respiration de base et à la fin de l'hypoxie, suivie de la respiration périodique.

f - fréquence respiratoire (min^{-1}); **V_T** - volume courant (mL.kg^{-1}); **Ṡ_E** - débit ventilatoire ($\text{mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$); **P_aO₂** - pression artérielle en oxygène (Torr) et **P_aCO₂** - pression artérielle en CO₂ (Torr).

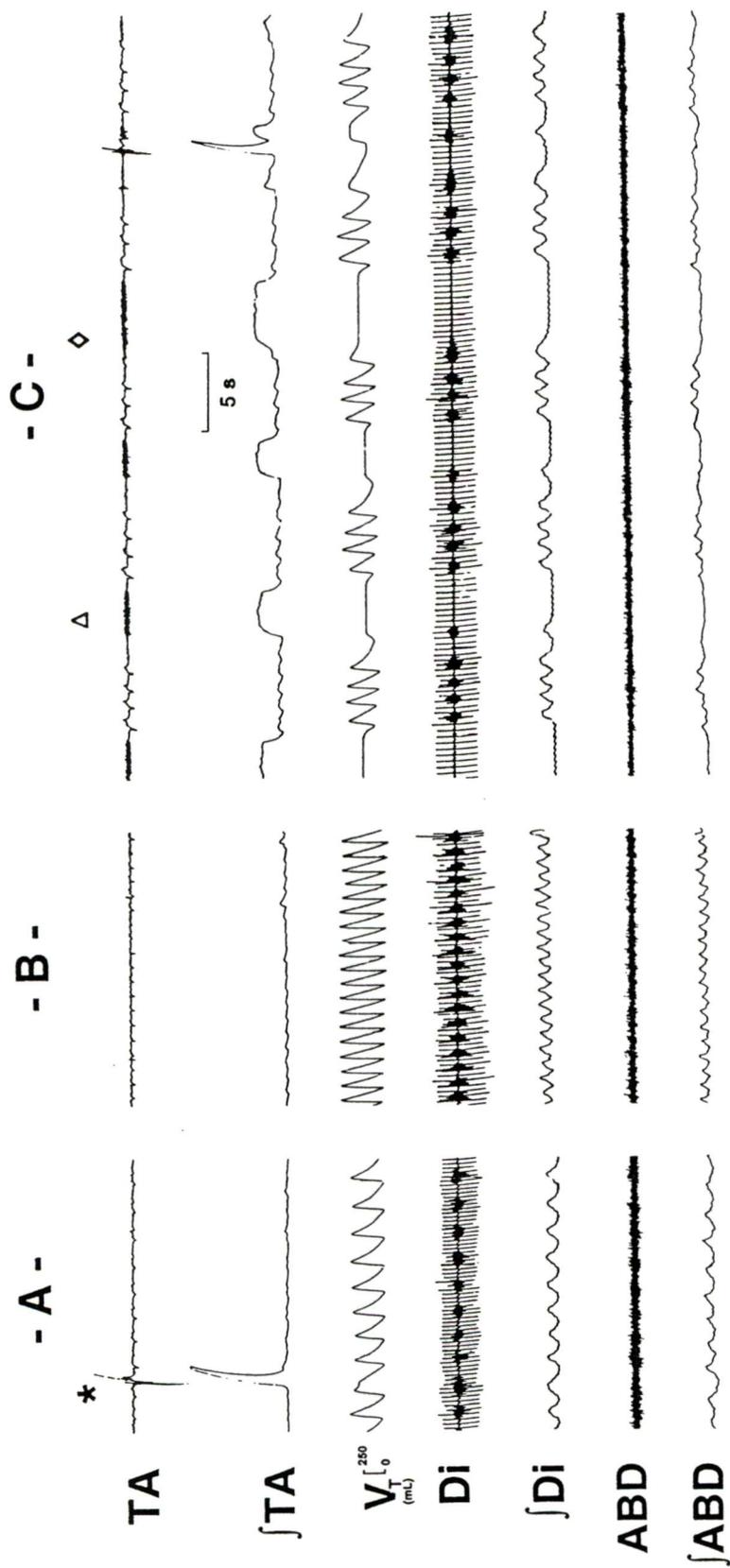


Figure 13: Respiration périodique avec apnées chez un agneau au retour soudain à l'air ambiant après hypoxie ($FiO_2 = 0.08$ pendant 15 min.). TA - EMG brut du muscle thyroaryténoïdien; $\int TA$ - EMG intégré du muscle TA; VT - volume courant (mL.kg⁻¹); Di - EMG brut du diaphragme; $\int Di$ - EMG intégré du Di; ABD - EMG brut des muscles abdominaux; $\int ABD$ - signal intégré des muscles ABD.

A - Respiration de base; notez - absence de l'activité EMG du muscle TA; * - mouvement de déglutition.
 B - Fin de l'hypoxie; notez - absence de l'activité EMG du muscle TA malgré l'augmentation des efforts respiratoires du Di; EMG phasique expiratoire des ABD augmenté au début, diminue jusqu'aux valeurs de base à la fin de l'hypoxie.
 C - Respiration périodique; notez - activité phasique des muscles Di et ABD suit les variations du VT. L'activité EMG tonique du muscle TA et des ABD est présente au cours des périodes apnéiques de la RP. Les pauses respiratoires débutent au cours des efforts inspiratoires (Δ) ou expiratoires (\diamond).

présente chez les 9 agneaux tout au long de l'enregistrement de base (Figure 13 A).

2. Période d'hypoxie

L'inhalation d'un mélange hypoxique ($F_iO_2 = 0.06-0.08$) a provoqué une augmentation des efforts respiratoires. La réponse biphasique typique était présente lors des tests hypoxiques de durée supérieure à 3 minutes. Les valeurs respiratoires moyennes à la fin de l'hypoxie sont présentées dans le Tableau 1.

En accord avec nos observations précédentes chez l'agneau au cours de l'hypoxie (Praud et al., 1992) nous n'avons observé aucune activité EMG du muscle TA (excepté les mouvements de déglutition) chez 11 des 16 agneaux (Figure 13 B). Une activité phasique inspiratoire du muscle TA était présente constamment chez les 5 agneaux restants. De plus chez un de ces 5 agneaux une activité phasique expiratoire a été observée irrégulièrement .

L'hypoxie a provoqué une augmentation des décharges phasiques inspiratoires du CT chez les 10 agneaux, avec augmentation parallèle de l'activité tonique expiratoire chez 8 des 10 agneaux.

L'activité EMG phasique expiratoire des muscles ABD était augmentée au cours des périodes d'hypoxie mais pas de façon maintenue (Figure 13 B).

3. Respiration périodique post-hypoxique

Nous avons observé 59 épisodes de respiration périodique au retour soudain à l'air ambiant après hypoxie. Chez 8 agneaux (16

épisodes de RP), des apnées de 2 à 10 s étaient présentes au nadir de la respiration périodique. Dans les autres épisodes de RP le nadir correspondait à des hypopnées avec (35 épisodes chez 11 agneaux) ou sans (8 épisodes chez 4 agneaux) freinage expiratoire du débit aérien. La durée totale des épisodes de RP variait entre 25 et 235 secondes et le nombre de cycles était de 2 à 13 par épisode.

Chez les 8 agneaux avec apnées l'activité EMG continue du muscle TA était toujours présente au cours des apnées et absente en phase respiratoire de la respiration périodique (Figures 13 C et 14). Au cours des hypopnées la présence d'une activité EMG phasique expiratoire du muscle TA était reliée au freinage expiratoire (Figure 15). Cette activité soit disparaissait rapidement, soit diminuait progressivement avec l'augmentation de la respiration. Chez deux agneaux les efforts respiratoires étaient accompagnés par une activité inspiratoire du muscle TA qui disparaissait à la fin de la respiration périodique.

L'EMG du muscle CT était généralement absent au cours des apnées et des hypopnées de la respiration périodique. Seule une faible activité tonique du CT persistait chez 2 agneaux. L'activité inspiratoire phasique et expiratoire tonique du muscle CT suivait la diminution et l'augmentation de la respiration (Figure 15).

Les muscles ABD étaient inhibés après retour à l'air chez 6 des 9 agneaux (Figure 14). Chez les 3 autres agneaux une faible activité EMG phasique expiratoire persistait et variait avec les efforts respiratoires, étant absente (2 agneaux) (Figure 15) ou tonique (1 agneau) (Figure 13 C) au cours des apnées.

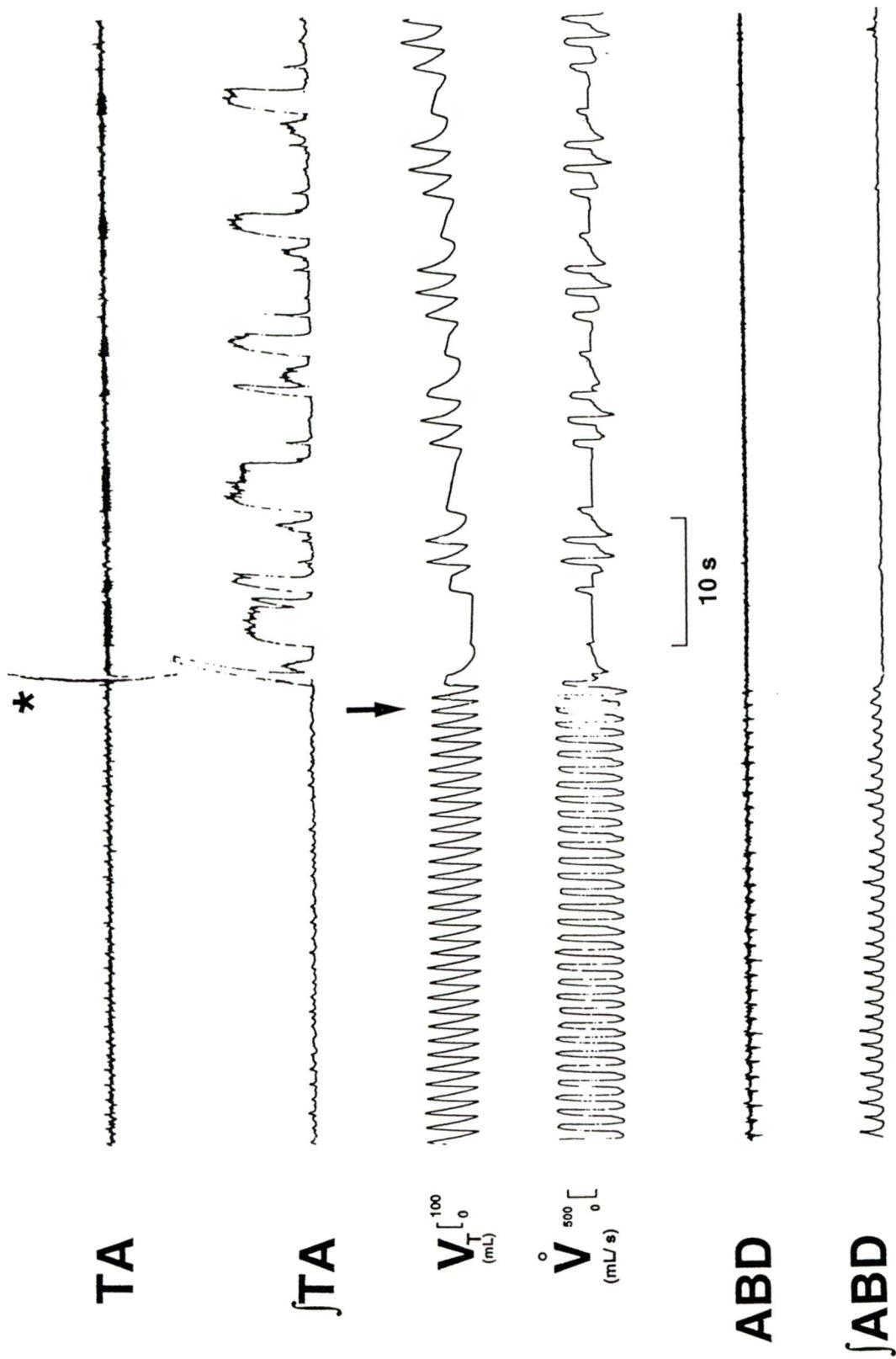


Figure 14: Respiration périodique après une période d'hypoxie ($F_{iO_2} = 0.06$) de 2 minutes. Pour légende voir la Figure 13. (↓) - retour à l'air, \dot{V} - débit aérien (inspiration en haut). Notez - EMG des muscles ABD absent au cours de la RP, EMG tonique du TA au cours des apnées et au cours du freinage expiratoire en hypopnées.

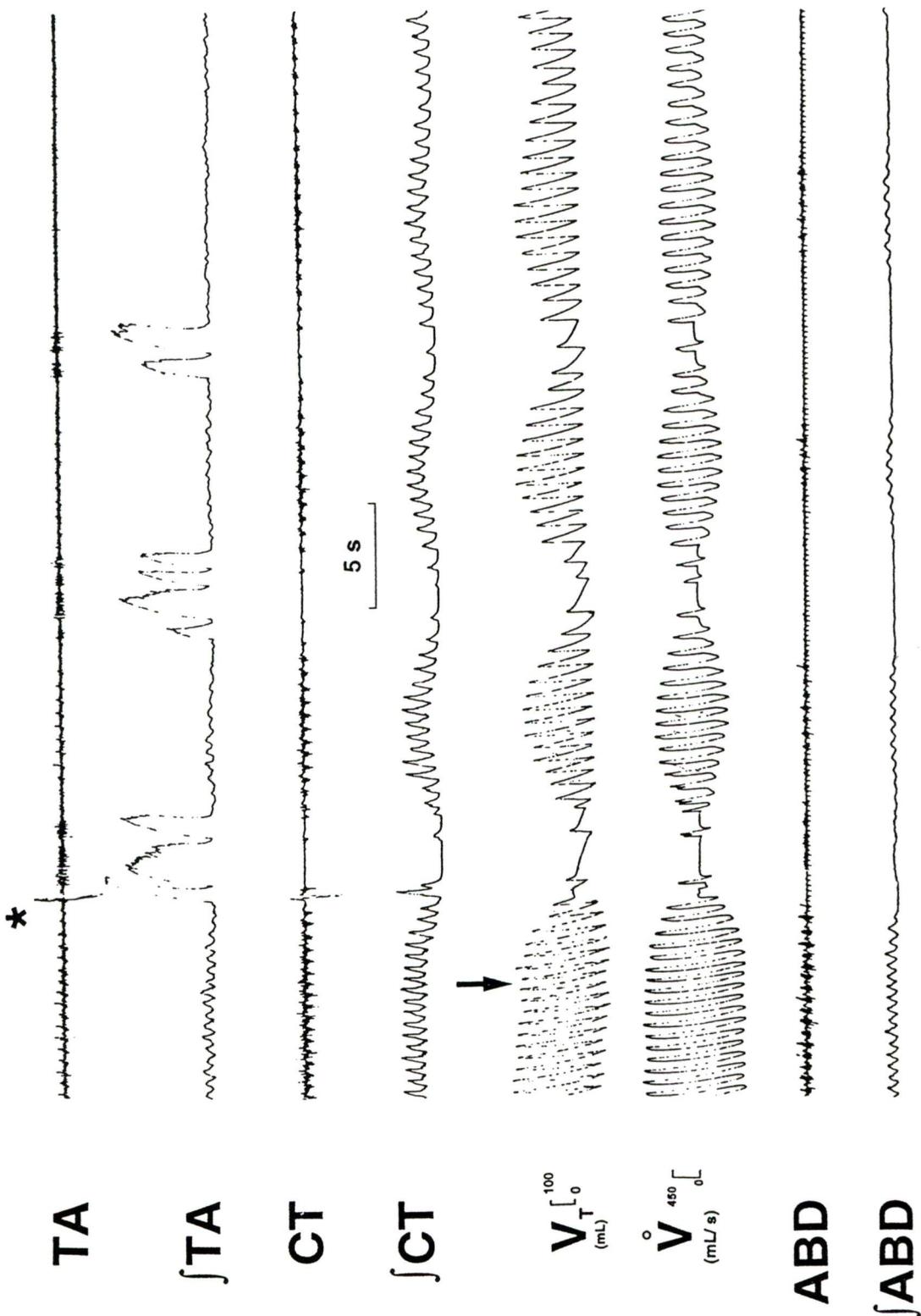


Figure 15: Respiration périodique sans apnée chez un agneau au retour à l'air ambiant après l'hypoxie ($FiO_2 = 0.07$ pendant 6 minutes). Pour légende voir Figures 13 et 14. **CT** - EMG brut du muscle cricothyroïdien; **∫CT** - EMG intégré du muscle CT. **Période d'hypoxie** - notez - présence de l'activité EMG phasique inspiratoire du muscle TA et CT et EMG phasique expiratoire des muscles abdominaux. **Respiration périodique** - 1. Au nadir - EMG augmenté du TA avec absence du débit respiratoire et de l'EMG des muscles CT et ABD suggère une fermeture glottique. 2. Au cours des phases respiratoires - EMG inspiratoire du TA et CT varie parallèlement avec VT. L'activité EMG inspiratoire du muscle TA disparaît à la fin de RP.

D. Discussion

Cette étude apporte des données originales sur l'activité des muscles glottiques et abdominaux au cours de la respiration périodique induite par le retour brusque à l'air ambiant après respiration d'un mélange hypoxique chez l'agneau éveillé en absence de sédation. Nous avons observé le plus souvent une fermeture glottique (EMG tonique du muscle TA et absence d'EMG du muscle CT) et une inhibition de l'activité des muscles ABD avec chaque apnée ou hypopnée au cours de la RP.

1. Respiration périodique chez le nouveau-né

La respiration périodique avec des bouffées de respirations alternant avec des apnées ou hypopnées est fréquemment observée chez les nouveau-nés, particulièrement chez les prématurés (Glotzbach et Ariagno, 1992). L'incidence de la RP dépend de plusieurs facteurs tels l'âge (la RP est plutôt rare dans les premières 48 heures de vie) (Barrington et Finer, 1990), l'état de santé (moins de cas de RP observée chez les enfants avec dysplasie bronchopulmonaire ou infection des voies aériennes) (Glotzbach et Ariagno, 1992), le stade de sommeil (RP observée plus souvent au cours du sommeil REM chez les nouveau-nés à terme et au cours du sommeil NREM chez les prématurés) (Albani et al., 1985). La privation de sommeil favorise considérablement la respiration périodique (Canet et al., 1989).

Des études antérieures n'ont pas pu démontrer de lien direct entre la RP et le développement du syndrome d'apnées du

nourrisson, d'ALTE ou du SMSN (Glotzbach et Ariagno, 1992). Pourtant, la respiration périodique peut conduire à une hypoxémie importante ou une apnée obstructive chez le nouveau-né prématuré (Miller et al., 1988).

Les mécanismes responsables de la RP chez les enfants restent toujours inconnus. Nos connaissances actuelles sur les facteurs favorisant l'instabilité respiratoire proviennent principalement de modèles théoriques (Khoo et al., 1982; Longobardo et al., 1982) et de résultats expérimentaux obtenus chez l'homme et l'animal adulte (Dempsey et al., 1996; Pack et Gottschalk, 1993; Younes, 1989). Selon les connaissances actuelles la respiration périodique (de type Cheyne-Stokes) est due au délai de réponse des chémorécepteurs périphériques lors de changements transitoires de pression partielle des gaz alvéolaires. Elle se manifeste par l'alternance de périodes de ventilation augmentée avec des périodes de ventilation diminuée ou absente. Cette instabilité des chémorécepteurs peut être présente dans plusieurs situations telles l'augmentation de stimulation des chémorécepteurs (hypoxie), la prolongation du temps de transit entre les poumons et les chémorécepteurs (insuffisance cardiaque) et la diminution du changement de pression partielle des gaz alvéolaires (diminution du volume de fin d'expiration) (Longobardo et al., 1982, Shannon et al., 1988). Des travaux récents sur la respiration périodique soulignent la complexité extrême de la stabilité ventilatoire qui dépend de multiples mécanismes. L'instabilité du sommeil et des VAS et l'altération de phénomène d'"after-discharge" (Dempsey et al., 1996; Pack et Gottschalk, 1993; Younes, 1989) sont

parmi les facteurs les plus importants qui favorisent l'induction et le maintien de la RP.

Contrairement au nouveau-né humain, la respiration périodique spontanée n'a jamais été observée chez d'autres mammifères. Cependant, nous avons montré antérieurement qu'il est possible d'induire la RP sur demande chez des agneaux âgés de plus de 10 jours de vie, à l'âge où les chémorécepteurs périphériques sont matures (Canet et al., 1989). L'absence de RP chez les nouveau-nés humains dans les 48 heures après la naissance (Barrington et Finer, 1990) et les observations chez les agneaux dans cette étude démontrent l'importance de chémorécepteurs périphériques fonctionnels pour le développement de la RP chez le nouveau-né. L'implication d'autres facteurs mentionnés plus haut favorisant l'instabilité respiratoire chez l'adulte n'est pas connue chez le nouveau-né.

2. Respiration périodique et muscles laryngés

Notre étude démontre clairement que l'activité EMG tonique ou phasique expiratoire du TA est présente au nadir de la RP chez l'agneau éveillé sans sédation. En même temps l'EMG phasique inspiratoire et tonique expiratoire du muscle CT est inhibé. Ces résultats sont entièrement en accord avec ceux que nous avons obtenus précédemment au cours des apnées centrales provoquées où l'EMG des abducteurs glottiques (CT, PCA) est inhibé et l'activité tonique du constricteur de la glotte (TA) présente (Younes, 1989, Praud et al., 1992). Une apnée centrale provoquée, soit isolée, soit répétée au cours de la RP, apparaît donc s'accompagner d'une

fermeture glottique (complète ou partielle) chez l'agneau sans sédation. Des résultats identiques tirés d'observations préliminaires chez l'agneau au cours d'apnées centrales spontanées en sommeil confirment l'importance physiologique de nos résultats (Praud et al., 1996 et observations non publiées).

Les mécanismes responsables de la fermeture glottique au nadir de la RP ne sont pas connus. Cette étude ne nous permet pas de tirer des conclusions quant à ces mécanismes. Cependant, ces résultats et d'autres tirés d'études antérieures permettent de discuter certains mécanismes possiblement impliqués.

Afférences chimiques.

L'initiation de la respiration périodique dans le cas présent était probablement reliée à une combinaison critique d'hypoxémie et d'hypocapnie avec augmentation brusque de la F_iO_2 (Canet et al., 1989). L'hypocapnie est connue pour favoriser la fermeture glottique (Bartlett, 1989) mais elle n'est pas nécessaire à la fermeture glottique au cours de l'apnée centrale (Praud et al., 1996).

Il a été suggéré que le retour brusque de l'hypoxie à l'air ambiant peut provoquer une augmentation de l'EMG du muscle TA par abolition de l'influence inhibitrice des chémorécepteurs périphériques sur le TA (Praud et al., 1992). Ce mécanisme ne s'avère pas non plus crucial pour la fermeture glottique au cours de la phase apnéique de la RP comme en témoigne la présence de l'EMG tonique continu du muscle TA au cours des apnées centrales en hyperoxie ($PaO_2 > 400$ Torr) (Kianicka et al., 1994, Praud et al., 1996).

Donc, d'autres mécanismes que les influences chimiques pourraient être responsables de l'initiation de la fermeture glottique au cours de la RP post-hypoxique.

Afférences vagales.

L'influence des récepteurs à adaptation lente (SAR) sur l'activité EMG du muscle TA a été montrée précédemment - une diminution du volume de fin d'expiration augmente l'activité expiratoire du TA (Harding, 1986). Certaines études suggèrent que le volume de fin d'expiration pourrait être diminué au cours de l'apnée centrale (Olinski et al., 1974) et au cours de la phase apnéique de la RP (Thibeault et al., 1967). Pourtant nos résultats chez les agneaux bivagotomisés (Praud et al., 1992) et chez les agneaux où la diminution du volume de fin d'expiration était empêchée par application d'une PEEP (pression positive de fin d'expiration) démontrent que l'EMG tonique du muscle TA était présent au cours des apnées centrales.

Nous spéculons que la fermeture glottique continue en l'absence de commande respiratoire centrale est due à l'abolition de l'inhibition de l'activité continue des constricteurs de la glotte au niveau du tronc cérébral. Cette hypothèse pourrait avoir des origines ontogéniques (respiration foetale) et phylogéniques (poissons dipneustes) (Praud et al., 1996). Il a été suggéré par d'autres chercheurs que la capacité d'induction de la fermeture glottique active en l'absence de commande inspiratoire centrale est maintenue tout au long de la vie chez les mammifères (Hutchison, 1994).

EMG des muscles ABD au cours de la RP.

L'activité des muscles ABD était souvent abolie au retour à l'air ambiant, résultat probablement de l'hypocapnie et de l'augmentation rapide de la P_aO_2 . Chez 3 agneaux l'EMG phasique expiratoire augmentait et diminuait avec l'amplitude des respirations, l'activité des ABD étant absente ou diminuée en phase apnéique, et maximale au cours des efforts respiratoires maximaux. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus précédemment chez l'agneau - abolition de l'EMG des muscles ABD lors d'une apnée centrale suivant une hyperventilation passive (Kianicka et al., 1994) ou au cours des apnées centrales induites par des barbituriques (Praud et al., 1996). De plus il semble que l'activité expiratoire du muscle TA est présente au moment où celle des muscles ABD est absente et vice-versa.

Le mécanisme de l'inhibition de l'EMG des ABD au nadir de la RP n'est pas connu. L'hypocapnie, l'augmentation rapide de la P_aO_2 après hypoxie ou la diminution des afférences vagales peuvent jouer un rôle dans cette expérimentation, mais selon nos résultats d'études antérieures aucun de ces 3 facteurs ne semble être primordial (Praud et al., 1993). Il est possible que des mécanismes intrinsèques du tronc cérébral soient impliqués dans l'abolition des ABD en l'absence de commande inspiratoire.

3. Conséquences de l'activité des muscles laryngés et abdominaux au cours de la RP.

Les variations de l'activité EMG des muscles laryngés et abdominaux n'entraînent pas nécessairement des conséquences chez

le nouveau-né. Mais l'effet potentiel sur l'instabilité ventilatoire et la pathogénie des apnées du prématuré doit être discuté.

Instabilité ventilatoire

La fermeture glottique au cours d'une apnée centrale avec absence de contraction des muscles abdominaux peut aider à maintenir un volume pulmonaire de fin d'expiration plus important (Zamel et al., 1989). Cette augmentation du volume alvéolaire peut être favorable en empêchant une déstabilisation plus importante du système de contrôle respiratoire (Shannon et al., 1988; Younes, 1989). Cependant, la fermeture glottique simultanément avec l'absence d'activité des muscles abdominaux au cours de la respiration périodique pourrait représenter un risque pour la stabilité ventilatoire selon deux mécanismes:

1) - il a été démontré qu'une augmentation de la résistance de voies aériennes supérieures (glotte fermée) et une diminution de la ventilation (diminution de la pression transmurale en absence des muscles ABD) augmente l'instabilité du système de contrôle respiratoire et favorise l'obstruction des VAS. (Dempsey et al., 1996; Younes, 1989).

2) - la contraction tonique du TA au cours de l'apnée pourrait retarder la reprise ventilatoire par inhibition réciproque des muscles inspiratoires (Dempsey et al., 1996; Sears et al., 1982).

Donc, il est théoriquement possible que la fermeture glottique au nadir de la RP (périodes d'apnées ou hypopnées) déstabilise davantage le contrôle respiratoire et conduise à la prolongation des épisodes de RP.

Genèse des apnées du prématuré.

Plusieurs études ont démontré, comme chez l'adulte avec syndrome d'apnées du sommeil (Dempsey et al., 1996; Onal et Lopata, 1982; Warner et al., 1987; Younes, 1989), que les apnées du prématuré se produisent préférentiellement au nadir de la respiration périodique (Miller et al., 1988; Waggener, 1989). Il est donc probable que la RP peut jouer un rôle critique dans la genèse des apnées du prématuré, qui sont le plus souvent de type mixte. Tous les éléments observés au cours des phases apnéiques de RP - la fermeture glottique active (EMG tonique du muscle TA, absence d'EMG du muscle CT), l'absence d'activité des muscles ABD - peuvent favoriser la transformation d'une apnée centrale en une apnée obstructive ou mixte au moment de la reprise ventilatoire. Des contractions importantes des abducteurs glottiques au cours de l'inspiration (CT, PCA) et des muscles ABD au cours des efforts expiratoires sont alors nécessaires pour surmonter les forces d'adhésion muqueuse des VAS et pour contrebalancer l'effet de collapsus des efforts inspiratoires du diaphragme. Ainsi, les apnées centrales augmenteraient la survenue d'apnées obstructives, qui tendent elles-mêmes à aggraver l'instabilité du contrôle respiratoire (Longobardo et al., 1982). Comme il a été suggéré antérieurement, tous les types d'apnée semblent pouvoir être produits par l'instabilité du système de contrôle respiratoire (Gold et al., 1985; Longobardo et al., 1982).

Chapitre 3

Activité EMG du muscle thyroaryténoïdien et du diaphragme au cours des états comportementaux chez l'agneau foetal in utero.

A. Introduction

Le rôle essentiel de la dynamique laryngée dans la vie périnatale chez les mammifères est bien établie en physiologie respiratoire. Le larynx par sa situation stratégique à l'entrée des voies aériennes inférieures est impliqué dans plusieurs mécanismes physiologiques au cours de la transition de la vie liquidienne-foetale à la vie aérienne-extrautérine. La fermeture glottique est primordiale pour la croissance des poumons pendant la vie foetale (Harding, 1996), pour l'établissement d'un volume pulmonaire de fin d'expiration adéquat (capacité résiduelle fonctionnelle) à la naissance (Harding et al., 1980; Hutchison et al., 1993; Mortola, 1987) et pour les échanges gazeux efficaces après la naissance. De plus, le larynx est impliqué dans plusieurs situations pathologiques chez le nouveau-né telles les apnées prolongées dues au reflux gastroœsophagien (chémoréflexe laryngé) (Thach et al., 1989) et les apnées du prématuré (Ruggins, 1991). La participation de la fermeture glottique dans des cas d'ALTE (Ruggins et Milner, 1993) et du SMSN (Thach et al., 1988) est toujours discutée.

Nos résultats obtenus chez l'agneau nouveau-né démontrent qu'une fermeture glottique continue est présente au cours des apnées centrales provoquées par hyperventilation (Kianicka et al., 1994) et par injection de barbituriques (Praud et al., 1996). Ces résultats ont été confirmés par nos observations préliminaires au cours des apnées centrales spontanées chez l'agneau nouveau-né. De plus dans tous ces cas une coordination précise entre les muscles

glottiques et les efforts inspiratoires permettaient la reprise ventilatoire sans obstruction des VAS.

Inspirés par la présence des apnées sévères fréquentes chez les prématurés humains, nous spéculons que l'immaturité du contrôle respiratoire à la naissance pouvait provoquer un défaut de coordination entre les muscles glottiques et les autres muscles respiratoires en conduisant ainsi d'une apnée centrale à une apnée mixte. Ce mécanisme a été proposé précédemment par Ruggins et Milner à partir des observations endoscopiques de fermeture glottique au cours des apnées centrales et mixtes chez les enfants prématurés (Ruggins et Milner, 1991).

Chez les foetus des mammifères des périodes de mouvements respiratoires (MRF) alternent avec de longues apnées selon l'activité électrocorticale. Une contraction glottique continue accompagne les apnées foetales en sommeil NREM, alors qu'en sommeil REM la glotte est ouverte en présence des MRF (Harding et Hooper, 1996). L'activité des muscles glottiques au cours des apnées en sommeil REM est moins claire. La revue de la littérature montre que la coordination précise entre les muscles glottiques et les muscles respiratoires thoraciques n'a pas été étudiée au cours de la vie foetale.

Dans ce travail nous avons testé l'hypothèse que l'immaturité de contrôle respiratoire (agneau foetal in utero à la fin de gestation) peut favoriser l'incoordination entre le muscle TA (thyroary-ténoïdien) - adducteur de la glotte - et le diaphragme. Une telle possibilité pourrait contribuer à impliquer un défaut de coordination

entre les muscles glottiques et le Di dans les apnées mixtes/obstructives du prématuré.

B. Matériel et méthodes

1. Animaux:

Nous avons étudié in utero 11 agneaux foetaux de race croisée à l'âge de 123 à 142 jours de gestation (terme 145 jours \pm 5).

2. Préparation chirurgicale

Les brebis gestantes ont été gardées à jeûn 48 heures et sans eau 24 heures avant la chirurgie. L'instrumentation du fœtus a été effectuée sous anesthésie générale de la brebis (Isoflurane 2% + N₂O 50%) dans les conditions de stricte asepsie. Une prémédication a été utilisée avant l'anesthésie: Ketaset - 10 mg.kg⁻¹, et Atravet - 0.1 mg.kg⁻¹, (Ayerst Laboratories, Montreal, PQ, Canada) en intramusculaire et Sulfate d'atropine - 0.1 mg.kg⁻¹ en sous-cutané (Ormond Veterinary Supply Ltd., Ancaster, ON, Canada).

Nous avons accédé au fœtus par une laparotomie médiane de la brebis et hystérotomie de la corne gestante dans une zone sans cotylédon ni vaisseau sanguin important. La perte de liquide amniotique a été minimisée en clampant les membranes amniotiques avec la paroi utérine par des pinces de Babcock. Seules les parties nécessaires à l'instrumentation foetale ont été extériorisées. L'utérus et les parties du fœtus exposées ont été régulièrement humidifiées par une solution de sérum physiologique réchauffée à la température de la brebis (39.5 °C).

Deux électrodes bipolaires en chrome émaillé (longueur de 1,2 m) ont été posées par thoracotomie foetale (10^e-11^e espace intercostal) dans la portion costale du diaphragme droit. Après fermeture du thorax et de la peau nous avons extériorisé la tête du fœtus par la même incision utérine. Une électrode EMG en chrome a été implantée dans chaque muscle TA par une technique identique à celle décrite chez l'agneau nouveau-né. Nous avons ensuite placé deux électrodes en Ag/AgCl sous le scalp du fœtus dans la région pariétale et une électrode de référence dans la région frontale pour enregistrement de l'EEG. Une électrode monopolaire en chrome émaillé (extrémité du fil dénudée) a été implantée dans la paupière inférieure et supérieure d'un œil pour l'enregistrement des mouvements oculaires (EOG). Toutes les électrodes ont été fixées par un point de suture et par une colle chirurgicale (Vetbond™, 3M Animal Care Products, St. Paul, MN, USA).

Nous avons enfin installé un cathéter (19G) dans l'artère carotidienne ou fémorale pour prélèvement des échantillons de sang foetal. Les extrémités des électrodes et le cathéter ont été ensuite fixées sur le dos du fœtus. Après réintégration du fœtus à l'intérieur de l'utérus, nous avons instillé 500 mg d'ampicilline dans la cavité amniotique et refermé chirurgicalement l'utérus. Les fils et le cathéter sortant de l'utérus par la suture utérine ont été tunnélisés en sous-cutané jusqu'à un orifice de sortie dans le flanc de la brebis où ils ont été protégés dans une pochette suturée sur la peau. Enfin la paroi abdominale de la brebis a été refermée chirurgicalement .

Après la chirurgie, la brebis a été gardée dans une cage spécialement adaptée avec accès libre à la nourriture et à l'eau. Un analgésique

Buprenex - 0.005 mg.kg⁻¹, IM (Reckitt & Colman Products Ltd., Hull, England) a été donné à la brebis en une seule dose après la chirurgie. Les antibiotiques Ampicilline - 1g, IM, (Novopharm Ltd., Toronto, ON, Canada) et Gentasul - 5 mg.kg⁻¹, IM, (Langford, Guelph, ON, Canada) ont été donnés à la brebis quotidiennement jusqu'au jour de l'expérimentation. Le cathéter artériel a été perfusé en continu avec une solution de sérum physiologique hépariné (25 UI/ml).

3. Appareillage de mesure:

Les signaux EMG bruts ont été amplifiés, filtrés et intégrés en utilisant le même appareillage que chez l'agneau nouveau-né (chapitre I). Les signaux EEG ont été filtrés par une bande passante de 0.1 - 30 Hz (Wide band A.C. Preamplifier, modèle 7P5B, Grass Instruments, Quincy, MA, USA). Tous les signaux bruts et intégrés ont été enregistrés sur un polygraphe Grass à 10 canaux pour analyses ultérieures.

4. Protocole expérimental:

Le protocole de cette étude a été élaboré pour pouvoir évaluer l'activité EMG du muscle TA et du Di au cours des états comportementaux naturels chez le fœtus de brebis. Chaque agneau foetal a été étudié 2 à 7 jours après chirurgie. Au cours de l'enregistrement la brebis a été gardée dans la cage avec accès libre à l'eau et la nourriture. La température dans la pièce a été maintenue à 21°C. Avant chaque expérimentation nous avons prélevé un échantillon de sang artériel du fœtus pour analyses de gaz sanguins.

L'EMG du muscle TA et du Di a été enregistré en continu avec l'EEG et l'EOG du fœtus au cours au moins de deux périodes de chacun des deux états comportementaux - sommeil REM et NREM. La durée totale d'enregistrement était de 1.5 à 9 heures. De plus, nous avons étudié l'effet de la variation des gaz sanguins du fœtus sur l'activité EMG du muscle TA et Di au cours des périodes d'apnée et au cours des périodes de MRF. Nous avons induit l'hypoxie, l'hypercapnie, l'hyperoxie et l'hypercapnie + l'hyperoxie chez le fœtus en utilisant différentes F_iO_2 et F_iCO_2 chez la brebis (8-10% F_iO_2 , 5-7% F_iCO_2 , 100% F_iO_2 et 95% F_iO_2 + 5% F_iCO_2).

5. Analyse des données:

États comportementaux. Deux états comportementaux ont été reconnus: 1. sommeil NREM - caractérisé par l'EEG de haute amplitude et de basse fréquence en l'absence de mouvement oculaire rapide et 2. sommeil REM - caractérisé par l'EEG de basse amplitude et de haute fréquence en présence de mouvements oculaires rapides. Le temps d'enregistrement total et le pourcentage de temps passé dans chaque état comportemental ont été calculés pour chaque expérimentation, ainsi que leur moyenne pour les 11 fœtus. Les séquences d'enregistrement avec des artéfacts occasionnés par les mouvements de la brebis et par la prise de nourriture ont été exclues des analyses.

Muscles respiratoires. Une période de mouvements respiratoires fœtaux (MRF) a été définie par la présence d'au moins 3 décharges phasiques du Di en 9 secondes. Une apnée a été définie par l'absence d'EMG phasique du Di durant au moins 6 secondes. Nous avons

calculé le temps total de MRF et d'apnée pour chaque fœtus, et les avons exprimés en pourcentage de temps passé dans chaque état comportemental pour chaque expérimentation, puis leur moyenne pour les 11 fœtus. L'activité EMG du Di et du muscle TA a été attentivement observée au cours des périodes de MRF et au cours des périodes d'apnée en sommeil NREM et REM. Une attention particulière a été prêté à chaque situation où l'EMG phasique du Di était présente simultanément à l'EMG du muscle TA. L'amplitude de l'activité EMG tonique du muscle TA a été exprimée en pourcentage de l'activité maximale observée au cours de chaque enregistrement (sans considérer l'activité de déglutition qui souvent dépassait l'échelle de calibration). Les enregistrements avec différents mélanges gazeux ont été évalués séparément.

C. Résultats

1. Généralités

Nous avons effectué 17 enregistrements en conditions de base chez 11 fœtus. Trois des onze fœtus ont été enregistrés à 2 ou 3 reprises à un âge gestationnel différent. Nous avons rejeté toutes les portions d'enregistrement contaminées par des mouvements de la brebis pour analyser finalement 92 périodes de sommeil REM et 90 périodes de sommeil NREM. La durée totale d'enregistrement chez les 11 fœtus en conditions de base était de 39.8 heures. Les périodes de MRF ont représenté 39.2 % du temps total d'enregistrement (range 13.4 - 52.4 %) et ont été observées majoritairement au cours du sommeil REM (99.4 %).

2. Périodes de sommeil NREM

Le temps passé en sommeil NREM a représenté 46 % du temps total d'enregistrement avec la durée moyenne d'une période de 14.4 ± 4.6 min. Les MRF étaient très rares au cours du sommeil NREM (0.6 ± 0.1 % du temps NREM), de courte durée (7.6 ± 9.7 s) et observés toujours au début ou à la fin des périodes de sommeil NREM. En tout 102 périodes d'apnée d'une durée moyenne de 13.1 ± 10.7 min. (range 3.4 - 85.5 min) ont été analysées en sommeil NREM.

EMG du Di et du muscle TA. L'activité EMG du Di était généralement absente au cours du sommeil NREM à l'exception de courtes et rares périodes de MRF observées chez 5 foetus. La fréquence moyenne de l'activité phasique du Di au cours des périodes de MRF était de 26.9 ± 16.6 min⁻¹. De plus chez tous les animaux des décharges prolongées et de haute amplitude du Di (3 - 6 s) ont été observées avec une fréquence moyenne de 0.6 ± 0.3 min⁻¹ (Figure 16).

L'activité EMG tonique du muscle TA était caractéristique des périodes apnéiques (97 des 102 apnées - 95.1 %) (Figures 16 et 17). Cette activité continue du muscle TA avait une amplitude moyenne de 10.1 ± 4.1 % de l'activité maximale et persistait sans interruption tout au long d'apnée. Dans 26 % des apnées l'amplitude de l'activité EMG tonique du muscle TA avait tendance à diminuer en fin d'apnée. Les décharges occasionnelles du Di (MRF) ont entraîné l'interruption immédiate de l'activité tonique du muscle TA chez tous les foetus. Une activité EMG prolongée et de haute amplitude du muscle TA accompagnait les décharges non respiratoires du Di (Figure 16).

NREM

REM

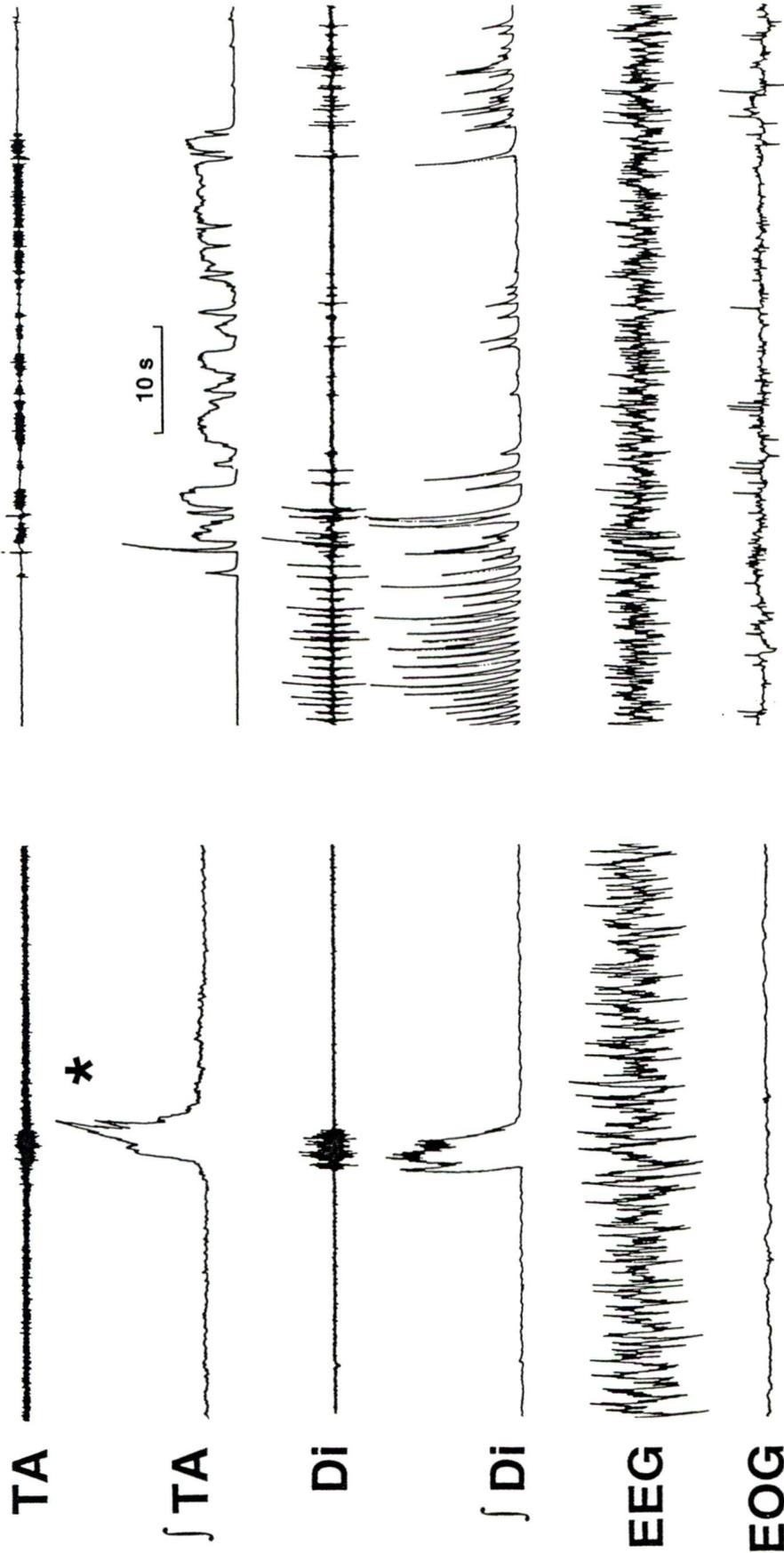


Figure 16: Activité EMG du muscle TA et du Di en sommeil NREM et REM chez un agneau foetal (133 jrs de gestation). TA - EMG brut du muscle thyroaryténoïdien; \int TA - EMG intégré du muscle TA; Di - EMG brut du diaphragme; \int Di - EMG intégré du Di; EEG - électroencéphalogramme; EOG - électrooculogramme. Notez - l'EMG tonique du muscle TA en absence des décharges du Di en sommeil NREM est interrompu ou absent au cours de l'EMG phasique du Di en sommeil REM.

* - activité EMG simultanée et nonrespiratoire du Di et du muscle TA

NREM

TA



∫ TA



Di



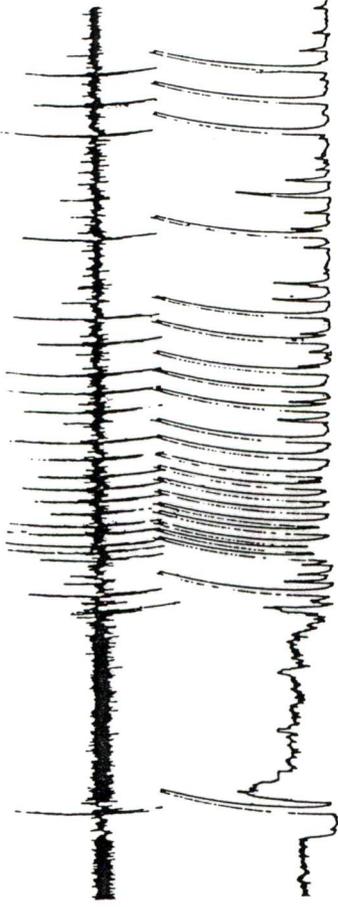
∫ Di



10 s



REM



EEG

Figure 17: Activité EMG du muscle TA et du Di en sommeil NREM et REM chez un agneau foetal (128 jrs de gestation). Pour légende voir Figure 16. Notez - fréquents mouvements de déglutition (EMG bref et ample du muscle TA) au cours des mouvements respiratoires foetaux en sommeil REM.

3. Périodes de sommeil REM

Les périodes de sommeil REM ont représenté 54 % du temps total d'enregistrement avec la durée moyenne d'une période de 13.4 ± 3 min. Les MRF étaient présents dans 70 ± 11.7 % du temps REM. La durée moyenne d'une période de MRF était de 9.2 ± 2.1 min. Nous avons analysé 1168 apnées (13.7 par période de sommeil REM), plus longues que 6 secondes (moyenne 14.5 ± 12.8 s, range 6-143 s) au cours du sommeil REM.

EMG du Di et du muscle TA. Au début des périodes de sommeil REM les décharges EMG du muscle Di étaient habituellement de faible amplitude et peu fréquentes. Ensuite l'amplitude et la fréquence augmentaient jusqu'au maximum pour diminuer à la fin. La fréquence moyenne de l'activité EMG du Di au cours des périodes de sommeil REM était de 46.1 ± 26.4 min⁻¹ (range 6-106 min⁻¹). Dans la plupart des cas une période de sommeil REM se terminait par une longue décharge EMG simultanée du muscle TA et du Di (durée jusqu'à 10 s).

L'activité EMG du muscle TA a été observée dans 92 % des apnées plus longues que 6 s. L'EMG tonique du muscle TA était interrompu par chaque décharge du Di et disparaissait complètement en présence des MRF réguliers (Figure 16). En fait, l'EMG tonique du TA était présent chaque fois que le temps entre les deux décharges diaphragmatiques était augmenté (Figure 18). L'amplitude moyenne de l'activité EMG tonique du muscle TA au cours des apnées était de 14.2 ± 7.1 % de l'activité EMG maximale.

Une coordination précise entre l'activité EMG du Di et du muscle TA a été observée chez 9 foetus, c'est à dire - l'activité EMG

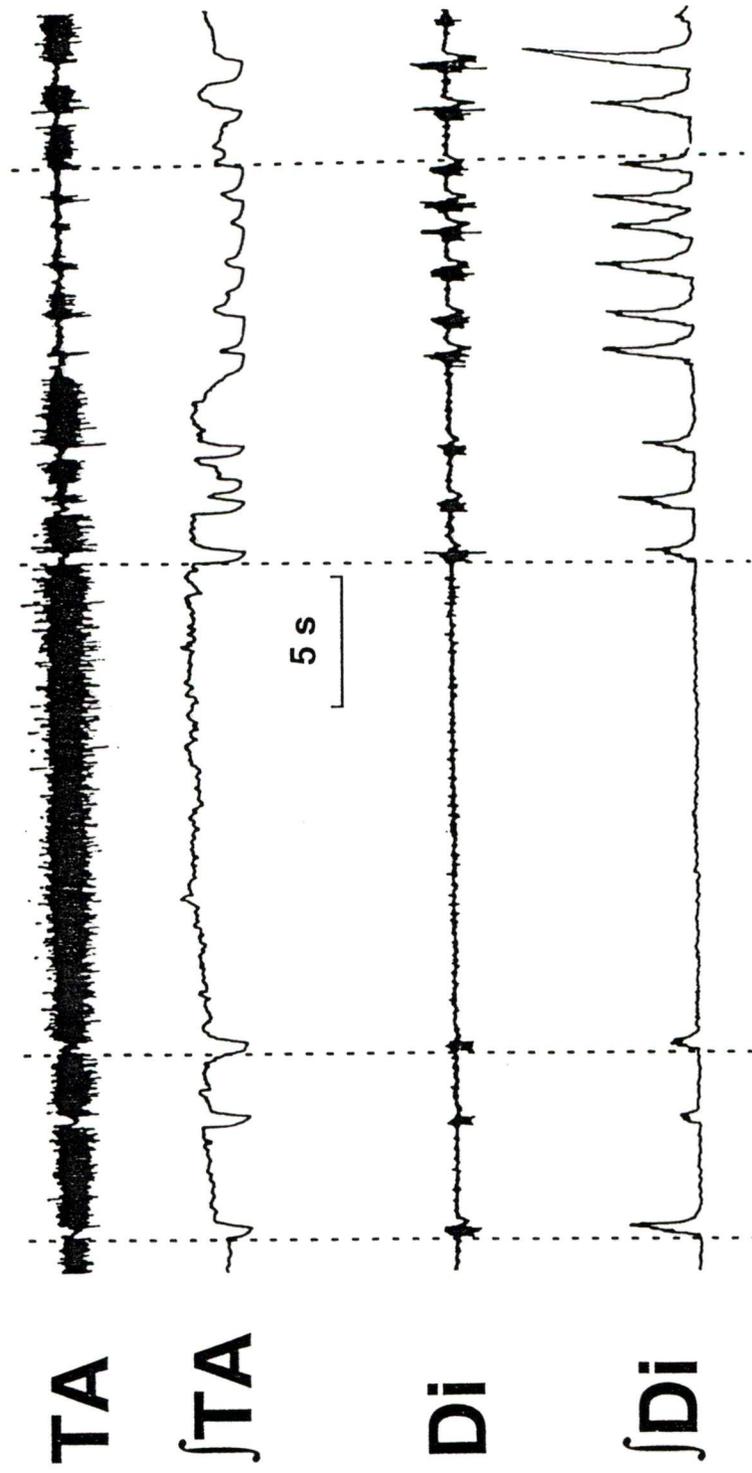


Figure 18: Exemple de coordination précise entre l'activité EMG du muscle TA et du Di au cours des apnées et des mouvements respiratoires foetaux en sommeil REM chez un agneau foetal. Voir Figure 16 pour légende. Notez - la présence de l'activité EMG tonique du muscle TA en phase apnéique et l'interruption de cette activité au cours des décharges phasiques du Di.

tonique du muscle TA était interrompue par chaque décharge du Di et en présence des MRF réguliers cette activité disparaissait complètement (Figures 16 et 18). Seulement chez 2 foetus, en plusieurs occasions, les décharges du Di se produisaient en présence d'une activité EMG tonique continue du muscle TA (Figure 19). Les mouvements de déglutition étaient caractérisés par une brève activité EMG de haute amplitude du muscle TA avec une fréquence de 1.2 à 19.2 par minute. Au cours de 5 périodes de sommeil REM (4 foetus) une activité de déglutition du muscle TA de haute fréquence se superposait aux mouvements respiratoires foetaux (Figure 17).

4. Influence de différents niveaux de P_aO_2 et P_aCO_2 sur l'activité EMG du Di et du muscle TA.

Nous avons analysé l'EMG du Di et du muscle TA chez 6 foetus au cours de périodes de 10 à 55 min de respiration de différents mélanges gazeux par leur mère. Nous avons ainsi effectué 7 enregistrements en hypoxie foetale (5 agneaux), 11 enregistrements en hypercapnie (5 foetus), 4 enregistrements en hyperoxie (4 foetus) et 5 enregistrements en hyperoxie + hypercapnie foetale (5 foetus).

L'hypoxie a entraîné une diminution ou un arrêt des MRF chez les 5 foetus. L'hyperoxie et l'hypercapnie ensemble ou séparément ont entraîné une augmentation des MRF, mais sans induire des MRF continus (Tableau 2). Aucune de ces manipulations des gaz sanguins foetaux n'a influencé la forme de l'activité EMG du muscle TA observée en conditions de base. Nous avons observé l'EMG tonique et continu du muscle TA en absence des MRF à l'exception d'un foetus, quel que soit le stade de sommeil. L'activité EMG phasique du Di

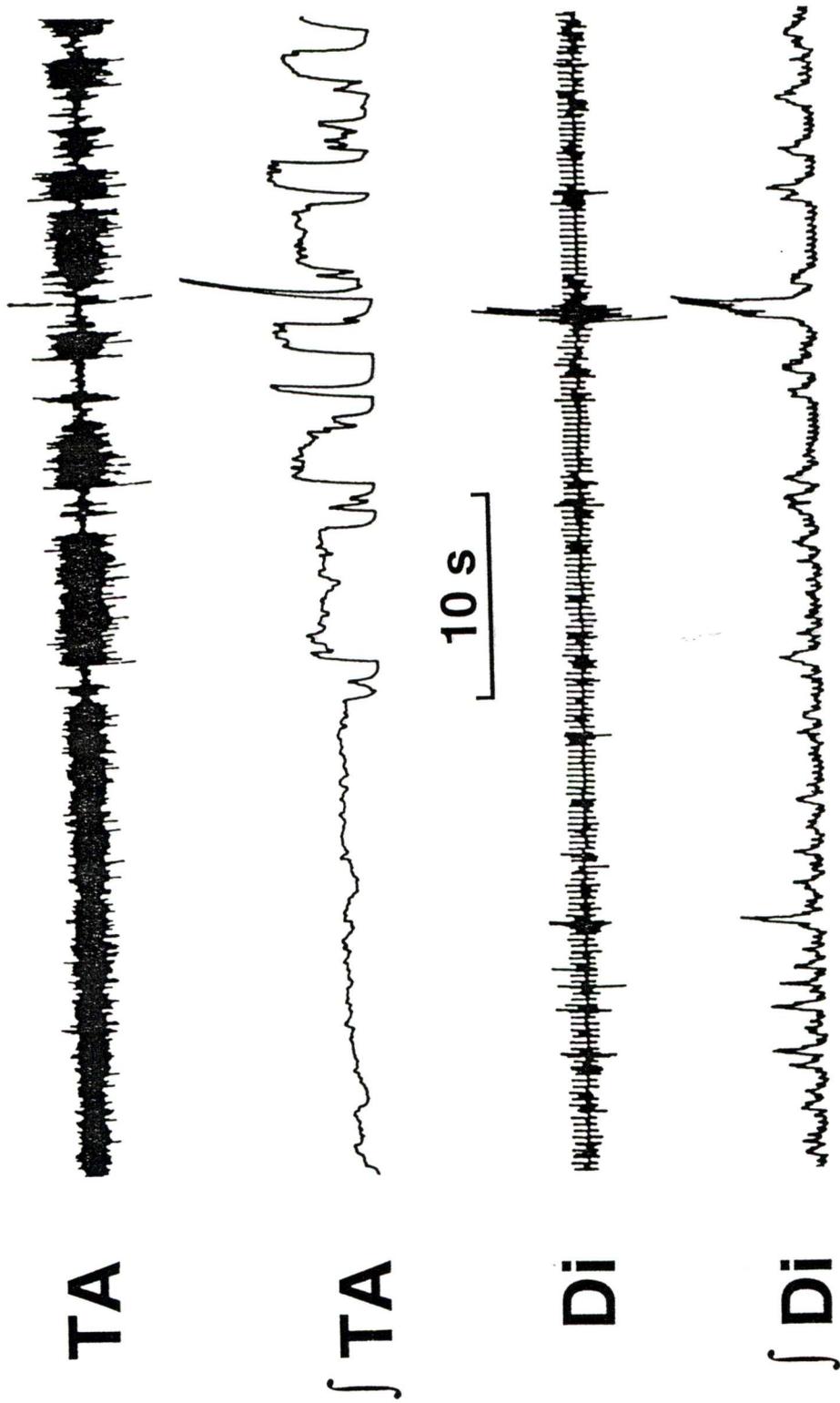


Figure 19: Exemple d'incoordination entre l'activité EMG du muscle TA et du Di en sommeil REM chez un agneau foetal. Voir Figure 16 pour légende. Notez - nombreux cas de décharges EMG du Di sans interruption de l'activité EMG tonique du muscle TA.

Mélange gazeux		min	min	min	min	min	min	n
FiO ₂	FiCO ₂	1	2	3	5	10	15	
0.08 -0.1	0	5/7	5/7	4/7	4/7	2/7	1/7	5
1.0	0	0/4	1/4	3/4	2/4	3/4	3/3	4
0.21	0.05-0.07	3/11	4/11	7/11	6/11	9/11	9/11	11
0.95	0.05	1/5	3/5	3/5	4/5	3/5	3/4	5

Tableau 2: Influence de l'inhalation de différents mélanges gazeux par des brebis sur les mouvements respiratoires foetaux (MRF). La présence des MRF a été mesurée au cours d'une période de 60 s à des temps indiqués après le début de l'inhalation du mélange gazeux. FiO₂ - fraction inspiratoire en O₂, FiCO₂ - fraction inspiratoire en CO₂, n - nombre de foetus étudiés. Les chiffres représentent le nombre d'expérimentations avec présence des MRF/nombre total d'expérimentations.

entraînait l'interruption de l'EMG tonique du muscle TA dans tous les enregistrements sauf 2 où l'activité EMG tonique du muscle TA persistait au cours des efforts inspiratoires du Di.

D. Discussion

Les résultats de cette étude montrent qu'une constriction glottique continue persiste au cours des longues apnées en sommeil NREM et aussi en l'absence des MRF en sommeil REM. De façon générale, une coordination précise entre l'adducteur de la glotte (muscle TA) et Di semble être déjà établie avant la naissance. Mais une analyse détaillée a relevé quelques cas de décharges EMG du diaphragme en présence de l'activité tonique ininterrompue de l'adducteur de la glotte en sommeil REM. L'implication de ces résultats dans la ventilation pulmonaire postnatale sera brièvement discutée.

1. Adduction glottique au cours des périodes d'apnée.

L'adduction active de la glotte a été rapportée précédemment au cours des périodes apnéiques en sommeil NREM et en sommeil REM chez l'agneau prénatal in utero (Harding et al., 1980). Au contraire l'adducteur glottique était inactif au cours des périodes de MRF à l'exception des mouvements de déglutition et des mouvements posturaux (Harding et Hooper, 1996).

Notre étude, élaborée spécifiquement pour évaluer la coordination entre l'activité EMG du muscle TA et les MRF, montre qu'une activité tonique continue du muscle TA est présente au cours de plus de 90 % des apnées quel que soit le stade de sommeil. De plus, les modifications des gaz sanguins foetaux n'affectent pas cette réponse, ce qui suggère que l'adduction glottique au cours des apnées n'est pas influencée par des stimuli chimiques.

L'effet d'inhibition générale du sommeil REM sur l'activité EMG des muscles posturaux chez les mammifères (Praud et al., 1988) rend la persistance de l'adduction active de la glotte au cours du sommeil REM chez l'agneau foetal intrigante. Une adduction similaire de la glotte au cours des apnées en sommeil REM a été observée aussi après la naissance chez l'agneau nouveau-né (résultats personnels non publiés; Harding, 1980). Comme rapporté récemment, l'adduction glottique chez le fœtus empêche l'efflux du liquide pulmonaire de la trachée en l'absence des contractions diaphragmatiques. Ainsi, la glotte participe à la régulation du volume du liquide pulmonaire, facteur majeur de croissance des poumons dans la période prénatale (Harding et Hooper, 1996).

2. Inhibition de l'adduction glottique par les décharges du Di.

Nos résultats montrant l'inhibition précise et temporaire de l'EMG tonique de l'adducteur de la glotte par chaque effort inspiratoire du Di au cours des phases de MRF en sommeil REM complètent les connaissances sur la relation intime entre les muscles glottiques et le diaphragme chez l'agneau foetal. La coordination

précise entre les contrôleurs de l'ouverture glottique et les contractions du Di est objectivée par l'abolition de l'EMG tonique du muscle TA par chaque décharge électrique du Di, même de très courte durée ($< 1s$) et de faible amplitude. Cette observation suggère que les mécanismes du système nerveux central, déjà fonctionnels à la fin de gestation inhibent les décharges continues des motoneurones de l'adducteur glottique si la commande inspiratoire se présente. La coordination entre les muscles glottiques avant la naissance n'est pas tout à fait inconnue chez l'agneau foetal. Une ouverture de la glotte due aux contractions du muscle cricoaryténoïdien postérieur (PCA) et précisément coordonnée avec les décharges inspiratoires du Di a été décrite précédemment (Harding et al., 1980). Une telle coordination précise entre Di et les muscles glottiques est probablement importante avant la naissance pour le développement normal du système respiratoire. Cependant, elle représente une nécessité vitale après la naissance pour assurer une ventilation pulmonaire optimale du nouveau-né.

3. Incoordination entre le muscle adducteur de la glotte et le Di.

Nous avons montré qu'une coordination précise entre le muscle TA et le Di est généralement établie avant la naissance chez l'agneau foetal. Pourtant, quelques cas de décharges "inspiratoires" du Di malgré l'EMG tonique du muscle TA ont été observés au cours du sommeil REM. Ces observations suggèrent que des efforts inspiratoires du Di contre glotte fermée peuvent se produire aussi après la naissance. Une liaison possible entre ce mécanisme et les

apnées mixtes/obstructives peut être envisagée. Cette hypothèse est en accord avec des observations endoscopiques d'apnées mixtes et obstructives en présence de glotte fermée chez les prématurés humains (Ruggins et Milner, 1993). Il est possible que les conditions accompagnant la prématurité ou l'asphyxie périnatale entraînent une altération des mécanismes de contrôle centraux avec pour conséquence une incoordination entre la dynamique laryngée et les muscles respiratoires thoraciques.

Une telle incoordination a été aussi observée au cours des déglutitions en sommeil REM. L'EMG de haute amplitude et haute fréquence du muscle TA se superpose à l'activité phasique du Di. Cette activité de déglutition rapide a déjà été rapportée chez l'agneau foetal (Harding, 1980) et chez l'agneau nouveau-né (Harned et al., 1978). Ce phénomène souvent rapporté au chémoréflexe laryngé (stimulation des récepteurs de la muqueuse laryngée) après la naissance pourrait être en partie dû à l'activité phasique d'origine centrale propre au sommeil REM. La présence des déglutitions rapides (fréquence jusqu'à $96.\text{min}^{-1}$) in utero suggère que cette fermeture glottique peut nuire significativement à la ventilation pulmonaire postnatale.

Conclusion

Les connaissances récentes attribuent un rôle majeur à la dynamique laryngée dans la vie prénatale et dans la transition entre la vie intra-utérine et extra-utérine chez les mammifères.

Les résultats de nos travaux présentés dans ce mémoire apportent des données nouvelles et uniques chez l'agneau nouveau-né. Ces données concernent le contrôle respiratoire, la dynamique laryngée, la coordination entre les muscles glottiques et thoraciques et l'influence des stades de sommeil au cours de situations se rapprochant de situations respiratoires typiques pour le nouveau-né humain.

De plus, l'étude chez l'agneau foetal nous a permis d'explorer un système relativement immature de contrôle respiratoire.

A. Période prénatale

Nos résultats confirment que le muscle TA, constricteur glottique, a une activité électrique tonique, continue au cours des apnées en sommeil NREM et REM. Cette activité est abolie en présence des MRF en sommeil REM.

La coordination entre le muscle TA et le Di semble être établie avant la naissance. Dans quelques cas cependant, de nombreuses décharges diaphragmatiques sont observées malgré la présence de l'activité EMG tonique du muscle TA.

Ce phénomène est-il dû à l'immaturation du système de contrôle respiratoire? Est-il plus fréquent à un âge plus précoce de la gestation? Peut-il persister après la naissance et participer aux apnées prolongées chez le nouveau-né? Ce sont des questions qui attendent des réponses. Une telle incoordination entre les muscles glottiques et le Di reste probablement sans conséquence pour le fœtus in utero. Elle pourrait cependant représenter un des mécanismes clés de déclenchement des apnées prolongées impliqués dans les pathologies néonatales telles les apnées du prématuré, l'ALTE et le SMSN.

Nos résultats indiquent que la contraction glottique prolongée observée en l'absence des MRF est un mécanisme puissant qui persiste quel que soit le stade comportemental du fœtus. Il est possible que cette fermeture glottique soit un réflexe très ancien développé lors de la transition de la vie aquatique à la vie terrestre dans le but de protéger les voies aériennes chaque fois que la commande respiratoire centrale est absente.

B. Période postnatale

Nous avons exploré la dynamique laryngée au cours des occlusions des VAS et au cours de la respiration périodique chez l'agneau nouveau-né.

Une occlusion externe des VAS provoque le recrutement progressif des muscles constricteurs et dilatateurs de la glotte en éveil et en sommeil NREM simultanément avec le recrutement des muscles respiratoires thoraciques (Di et ABD).

Les décharges précisément coordonnées des muscles inspiratoires et expiratoires glottiques et thoraciques, jointes à la réaction d'éveil, représentent une stratégie favorable à la résolution de l'occlusion.

Au cours du sommeil REM la réponse des muscles laryngés à l'occlusion apparaît désorganisée ou absente. De plus, l'inhibition centrale de l'activité EMG des muscles abdominaux et le retard à la réaction d'éveil indiquent que la capacité de répondre efficacement à une occlusion des VAS est largement diminuée au cours du sommeil REM chez l'agneau nouveau-né. La prédominance du sommeil REM et la fréquence des occlusions des VAS chez les bébés nés à terme et prématurés rend nos résultats obtenus chez l'agneau intéressants pour la compréhension des événements obstructifs pouvant conduire à des dommages cérébraux et aussi pour la compréhension de certains cas d'ALTE et de SMSN.

Nos résultats obtenus chez l'agneau nouveau-né sans sédation démontrent pour la première fois la variation d'activité des muscles glottiques et abdominaux au cours de la respiration périodique.

Les phases apnéiques de la RP sont marquées par une fermeture prolongée de la glotte et l'absence d'activité EMG des muscles dilatateurs de la glotte et des muscles respiratoires thoraciques. L'activité phasique coordonnée des muscles dilatateurs de la glotte et des muscles respiratoires thoraciques varie au cours des phases respiratoires de la RP parallèlement aux variations du débit respiratoire.

La fermeture glottique en phase apnéique ou hypopnéique de la RP peut avoir un effet bénéfique pour les échanges gazeux du nouveau-né, mais peut, avec l'absence d'activité des muscles abdominaux, participer à la prolongation des épisodes de RP et enfin à la genèse des apnées du prématuré.

Remerciements

Les études graduées sont un long chemin cahoteux plein de hauts et bas. Divers événements parviennent parfois à modifier les rêves des débuts et forcent à remettre tout en question. Je tiens donc à remercier sincèrement le docteur Jean-Paul Praud, directeur de ce projet de recherche, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et guidé tout au long de mes travaux de recherche. Son appui dans les moments difficiles, sa patience, sa disponibilité, sa compréhension, sa bonne humeur et son amitié ont été pour moi une source d'inspiration profonde.

Je remercie également le Dr. Véronique Diaz qui a contribué à ce projet durant deux ans, pour son aide précieuse et son savoir rire ainsi que Patrick Létourneau l'étudiant d'été plein de promesses.

Que ce travail soit l'occasion de remercier le technicien du laboratoire hors-pair, Bruno Gagné, pour son aide, pour son soutien en informatique et son travail précis et minutieux.

Les travaux sur le foetus présentés dans ce manuscrit ont pu être réalisés grâce à la collaboration fidèle, dévouée et loyale de Dr. Hélène Gagnon, vétérinaire à la Faculté de médecine vétérinaire à Ste. Hyacinthe.

Je remercie vivement les membres du jury, les docteurs Robert Brouillette, Pierre Larivée et France Bessette, d'avoir accepté de juger ce travail.

Pour finir, je remercie mon épouse, Karin, et mes enfants, Dominika et Sebastian, qui m'ont soutenu et encouragé plus que tous lors des différentes étapes de ce Doctorat.

Cette recherche a été réalisée grâce à une bourse de stagiaire de recherche de FCAR-FRSQ.

Références

Adamson S.L. Regulation of breathing at birth. *J. Dev. Physiol.* 15: 45-52, 1991.

Albani M., Bentele K.H., Budde C., and F.J. Schulte. Infant sleep apnea profile: preterm vs term infants. *Eur. J. Pediatr.* 143: 261-268, 1985.

Alcorn D., Adamson T.M., Maloney J.E., and P.M. Robinson. Morphological effects of chronic bilateral phrenectomy or vagotomy in the fetal lamb lung. *J. Anat.* 130: 683-695, 1980.

Andritsch R.F., Muravchik S., and M.I. Gold. Temperature correction of arterial blood-gas parameters: a comparative review of methodology. *Anesthesiology* 55: 311-316, 1981.

Baker S.B., and J.E. Fewell. Effects of hyperoxia on the arousal response to upper airway obstruction in lambs. *Pediatr Res* 21: 116-120, 1987.

Barrington K.J., and N.N. Finer. Periodic breathing and apnea in preterm infants. *Pediatr. Res.* 27: 118-121, 1990.

Barrington K.J., and P.S. Buckner. Tracheal occlusion in the newborn piglet. Effects of sleep and occlusion timing on arousal and respiratory responses. *J Dev Physiol* 16: 217-222, 1992.

Bartlett D.Jr. Respiratory function of the larynx. *Physiol. Rev.* 69: 33-57, 1989.

Berger P.J., and I.R.C. Cooke. Ontogeny of the respiratory pattern generator in the fetal lamb. *Proc. Annu. Meet. Soc. Fetal. Physiol.* Cairns, Australia, 1988: p.57.

Blanco C.E. Maturation of fetal breathing activity. *Biol. Neonate* 65: 182-188, 1994.

Body K., and G.S. Dawes. Fetal breathing. *Br. Med. Bull.* 31: 3-7, 1975.

Brouillette R.T., and B.T. Thach. A neuromuscular mechanism maintaining extra-thoracic airway patency. *J. Appl. Physiol.* 46: 772-779, 1979.

Brouillette R.T., and K. Waters. Oxygen therapy for pediatric obstructive sleep apnea syndrome: how safe? How effective? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153: 1-2, 1996.

Bryan A.C., and M.E.B. Wohl. Respiratory mechanics in children. In: *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of breathing.* Edited by Macklem P.T. and J. Mead. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect. 3, vol III, pt 2, chapt. p.179-192, 1986.

Bureau M.A., Lamarche J., Poulon P., and D. Dalle. Postnatal maturation of respiration in intact and carotid body-denervated lambs. *J. Appl. Physiol.* 59: 869-874, 1985.

Butcher-Puech M.C., Henderson-Smart D.J., Holley D., Lacey J.L., and D.A. Edwards. Relation between apnoea duration and type and neurological status of preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 60: 953-958, 1985.

Canet E., Gaultier C., D'Allest A.M., and M. Dehan. Effects of sleep deprivation on respiratory events in healthy infants. *J. Appl. Physiol.* 66: 1158-1163, 1989.

Canet E., Carroll J.L., and M.A. Bureau. Hypoxia-induced periodic breathing in newborn lambs. *J. Appl. Physiol.* 67: 1226-1233, 1989.

Canet E., Kianicka I., and J.P. Praud. Postnatal maturation of peripheral chemoreceptor ventilatory response to O₂ and CO₂ in newborn lamb. *J. Appl. Physiol.* 80: 1928-1933, 1996.

Canet E., Praud J.P., and M.A. Bureau. Periodic breathing induced on demand in awake newborn lamb. *J. Appl. Physiol.* 82: 607-620, 1997.

Carlo W.A., Martin R.J., Abboud E.F., Bruce E.N., and K.P. Strohl. Effect of sleep state and hypercapnia on alae nasi and diaphragm EMG in preterm infants. *J. Appl. Physiol.* 54: 1590-1596, 1983.

Carlo W.A., Miller M.J., and R.J. Martin. Differential response of respiratory muscles to airway occlusion in infants. *J. Appl. Physiol.* 59: 847-852, 1985.

Carroll J., Marcus C.L., and G.M. Loughlin. Disordered control of breathing in infants and children. *Pediatr. Rev.* 14: 51-66, 1993.

Clewlow F.G.S., Dawes G.S., Johnston B.M., and D.W. Walker. Changes in breathing, electrocortical and muscle activity in unanaesthetized fetal lambs with age. *J. Physiol. (Lond.)* 341: 463-476, 1983.

Coté C.J., Zaslavsky A., Downes J.J., Kurth C.D., L.G. Welborn, L.O. Warner, and S.V. Malviya. Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy. *Anesthesiology* 82: 809-822, 1995.

Curzi-Dascalova L., Cristova-Guerogueieva L., and G. Korn. Les pauses respiratoires chez les enfants prématurés et les nouveau-nés à terme normaux. *Progr. Neonatol.* 1: 19-25, 1981.

Curzi-Dascalova L., Cristova-Guerogueieva L., Lebrun F., and G. Firtion. Respiratory pauses in very low risk prematurely born infants reaching normal term. A comparison to full-term newborns. *Neuropediatrics* 15: 13-17, 1984.

Dawes G.S. *Foetal and Neonatal Physiology.* Chicago IL: Yearbook Med. Publ., 1968.

Dawes G.S., Fox H.E., Leduc B.M., Liggins G.C., and R.T. Richards. Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the fetal lamb. *J. Physiol. (Lond.)* 220: 119-143, 1972.

De Troyer A. Mechanical action of the abdominal muscles. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 19: 575-581, 1983.

Dempsey J.A., Smith C.A., Harms C.A., Chow C.M., and K.W. Saupe. Sleep-induced breathing instability. *Sleep* 19: 236-247, 1996.

Diaz V., Kianicka I., Letourneau P., and J.P. Praud. Inferior pharyngeal constrictor electromyographic activity during permeability pulmonary edema in lambs. *J. Appl. Physiol.* 81: 1598-1604, 1996.

Dransfield D.A., Spitzer A.R., and W.W. Fox. Episodic airway obstruction in premature infants. *Am. J. Dis. Child.* 137: 441-443, 1983.

Dreyfus-Brisac C. Ontogenesis of brain bioelectrical activity and sleep organisation in neonates and infants. In: *Human Growths* vol 3. Edited by Farkner F., and J.M. Tanner. New York, 1979, pp. 157-182.

Ellingson R.J., Peters J.F., and B. Nelson. Respiratory pauses and apnea during daytime sleep in normal infants during the first year of life; longitudinal observations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 53: 48-59, 1982.

Fagoli I., and P. Salzarulo. Sleep states development in the first year of life assessed through 24-h recordings. *Early Hum. Dev.* 6: 215-228, 1982.

Fennel A., Schalk U., Hoenicke H., Wendwnburg A., and T. Roehling. Periodic breathing in premature and neonatal babies: incidence, breathing pattern, respiratory gas tensions, response to changes in the composition of ambient air. *Pediatr. Res.* 7: 174-183, 1973.

Fewell J.E., and P. Johnson. Upper airway dynamics during breathing and during apnea in fetal lambs. *J. Physiol. (Lond.)* 339: 495-504, 1983.

Fewell J.E., Taylor B.J., Kondo C.S., Dascalu V., and S.C. Filyk. Influence of carotid denervation on the arousal and cardiopulmonary responses to upper airway obstruction in lambs. *Pediatr. Res.* 28: 374-378, 1990.

Fisher J.T., Mortola J.P., Smith J.B., Fox G.S., and S. Weeks. Respiration in newborn. *Am. Rev. Respir. Dis.* 125: 650-657, 1982.

Freed G.E., Steinschneider A., Glassman M., and K. Winn. Sudden infant death syndrome prevention and an understanding of selected clinical issues. *Pediatr. Clin. North. Am.* 41: 967-990, 1994.

Gauda E.B., Miller M.J., Carlo W.A., DiFiore J.M., and R.J. Martin. Genioglossus and diaphragm activity during obstructive apnea and airway occlusion in infants. *Pediatr. Res.* 26: 583-587, 1989.

Glotzbach S.F., and R.L. Ariagno. Periodic breathing. In: *Respiratory Control Disorders in Infants and Children*. Edited by Beckerman R.C., Brouillette R.T., and C.E. Hunt. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992, pp. 142-160.

Gold A.R., Bleeker E.R., and P.L. Smith. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132: 220-223, 1985.

Guilleminault C., Stoohs R., Skrobal A., Labanowski M., and J. Simmons. Upper airway resistance in infants at risk for sudden infant death syndrome. *J. Pediatr.* 122: 881-886, 1993.

Harding R. State-related and developmental changes in laryngeal function. *Sleep* 3: 307-322, 1980.

Harding R., Johnson P., and M.E. McClelland. Respiratory function of developing sheep and the influence of sleep state. *Respir. Physiol.* 40: 165-179, 1980.

Harding, R. The upper respiratory tract in perinatal life. In: *Respiratory Control and Lung Development in the Fetus and*

Newborn. Edited by Johnston B.M. and P.D. Gluckman. Ithaca: Perinatology Press, 1986, pp. 332-376.

Harding R., Buttress J.A., Caddy D.J., and A.W. Glen. Respiratory and upper airway responses to nasal obstruction in awake lambs and ewes. *Respir Physiol* 68: 177-188, 1987.

Harding R., Jakubowska A.E., and G.J. McCrabb. Postnatal development of responses to airflow obstruction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 22: 537-543, 1995.

Harding R., and S.B. Hooper. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *J. Appl. Physiol.* 81: 209-224, 1996.

Henderson-Smart D.J., and D.J.C. Read. Depression of respiratory muscles and defective responses to nasal obstruction during active sleep in the newborn. *Aust. Paediatr. J.* 12: 261-266, 1976.

Henderson-Smart D.J. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnea in newborn babies. *Aust. Paediatr. J.* 17: 273-276, 1981.

Henderson-Smart D.J., and G.L. Cohen. Regulation of breathing and apnea in newborn infant. In: *Reproductive and Perinatal Medicine (III). Respiratory Control and Lung Development in the Fetus and Newborn.* Edited by Johnston B.M., and P.D. Gluckman. Perinatology Press: Ithaca, 1986, pp. 397-420.

Hoppenbrouwers T., Hodgman J.E., Harper R.M., Hoffman E., Sterman M.B., and D.J. McGinty. Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life: III. Incidence of apnea and periodic breathing. *Pediatrics* 60: 418-425, 1977.

Hutchison A.A., Wozniak J.A., Choi H.G., Conlon M., Otto R.A., Abrams R.M., and P.C. Kosch. Laryngeal and diaphragmatic activities and airflow patterns after birth in premature lambs. *J. Appl. Physiol.* 75: 121-131, 1993.

Hutchison A.A. Respiratory disorders of the neonate. *Current Opinion Pediatr.* 6: 142-153, 1994.

Insalaco G., Kuna S.T., Costanza B.M., Catania G., Cibella F., and V. Bellia. Thyroarytenoid muscle activity during loaded and nonloaded breathing in adult humans. *J. Appl. Physiol.* 70: 2410-2416, 1991.

Insalaco G., Kuna S.T., Catania G., Marrone O., Costanza B.M., Bellia V., and G. Bonsignore. Thyroarytenoid muscle activity in sleep apneas. *J. Appl. Physiol.* 74: 704-709, 1993.

Ioffe S., Jansen A.H., Russell B.J., and V. Chernick. Sleep, wakefulness and the monosynaptic reflex in fetal and newborn lambs. *Pfluegers Arch.* 388: 149-157, 1980.

Ioffe S., Jansen A.H., and V. Chernick. Maturation of spontaneous fetal diaphragmatic activity and fetal response to hypercapnia and hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* 62: 609-622, 1987.

Jeffries B., Brouillette R.T., and C.E. Hunt. Electromyographic study of some accessory muscles of respiration in children with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129: 696-702, 1984.

Kahn A., Groswasser J., Rebuffat E., Sottiaux M., Blum D., Foerster M., Franco P., Bochner A., Alexander M., and A. Bachy. Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant victims of sudden death: a prospective case-control study. *Sleep* 15: 287-292, 1992.

Khoo M.C., Kronauer R.E., Strohl K.P., and A.S. Slutsky. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J. Appl. Physiol.* 53: 644-659, 1982.

Kianicka I., Leroux J.F., and J.P. Praud. Thyroarytenoid muscle activity during hypocapnic central apneas in awake non-sedated lambs. *J. Appl. Physiol.* 76: 1262-1268, 1994.

Konrad H.R., and C.C. Rattenborg. Combined action of laryngeal muscles. *Acta Otolaryngol.* 67: 646-649, 1969.

Kuna S.T., Insalaco G., and G.E. Woodson. Thyroarytenoid muscle activity during wakefulness and sleep in normal adults. *J. Appl. Physiol.* 65: 1332-1339, 1988.

Kuna S.T., Insalaco G., and R.G. Villeponteaux. Arytenoidus muscle activity in normal adult humans during wakefulness and sleep. *J. Appl. Physiol.* 70: 1655-1664, 1991.

Liggins G.C., G.A. Vilos, G.A. Campos, J.A. Kitterman, and C.H. Lee. The effect of bilateral thoracoplasty on lung development in fetal sheep. *J. Dev. Physiol.* 3: 275-282, 1981.

Longobardo, G.S., Gothe B., Goldman M.D., and N.S. Cherniack. Sleep apnea considered as a control system instability. *Respir. Physiol.* 50: 311-333, 1982.

Mathew O.P., and J.E. Remmers. Respiratory function of the upper airway. In: *Sleep and Breathing*. Edited by Saunders N.A., and C.E. Sullivan, New York: Marcel Dekker, 1984, pp. 163-200.

Menon A.P., Schefft G.L., and B.T. Thach. Apnea associated with regurgitation in infants. *J. Pediatr.* 106: 625-629, 1985.

Miller A.A., Hooper S.B., and R. Harding. Role of fetal breathing movements in control of fetal lung distension. *J. Appl. Physiol.* 75: 2711-2717, 1993.

Miller M.J., Carlo W.A., and R.J. Martin. Continuous positive pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J. Pediatr.* 106: 91-94, 1985.

Miller, M.J., Carlo W.A., DiFiore J.M., and R.J. Martin. Airway obstruction during periodic breathing in premature infants. *J. Appl. Physiol.* 64: 2496-2500, 1988.

Milner A.D., Boon A.W., Saunders R.A., and I.E. Hopkin. Upper airway obstruction and apnea in preterm babies. *Arch. Dis. Child.* 55: 22-25, 1980.

Mitchell E.A. Sleeping position of infants and the sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr.* 389(Suppl): 26-30, 1993.

Mortola J. P. Dynamics of breathing in newborn mammals. *Physiol. Rev.* 67: 187-233, 1987.

Mutti S.C., Finer N.N., Tierney A.J., and J. Rossmann. Neonatal apnea: diagnosis by nurse versus computer. *Pediatrics* 82: 713-720, 1988.

Nagai A., Thurlbeck W.M., Jansen A.H., Ioffe S., and V. Chernick. The effect of chronic biphrenectomy on lung growth and maturation in fetal lambs. Morphologic and Morphometric studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137: 167-172, 1988.

Navelet Y. Développement du rythme veille-sommeil chez l'enfant. In: *Physiologie du sommeil*. Edited by O. Benoit. Paris: Masson, 1984, pp. 127-141.

Negus V.E. The comparative anatomy and physiology of larynx. Heineman, London, 1949.

Nelson N.M. and members of task force on prolonged apnea. Reports of the task force on prolonged apnea of the American Academy of Pediatrics. Pediatrics 61: 651-652, 1978.

Nijhuis J.G., Martin C.R., and H.F.R. Precht. Behavioural states of the human fetus. In: Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life. Ed. Oxford, 1984, pp. 65-78.

Olinsky A., Bryan M.H., and A.C. Bryan. Influence of lung inflation on respiratory control. J. Appl. Physiol. 36: 426-429, 1974.

Onal E., and M. Lopata. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. Am. Rev. Respir. Dis. 1982, 126: 676-680.

Pack A.I., and A. Gottschalk. Mechanisms of ventilatory periodicities. J. Biomed. Eng. 21: 537-544, 1993.

Parmelee A.H., Stern E., and M.A. Harris. Maturation of respiration in premature and young infants. Neuropädiatrie 3: 294-304, 1972.

Patrick G.B., Strohl K.P., Rubin S.B., and M.D. Altose. Upper airway and diaphragm muscle responses to chemical stimulation and loading. J. Appl. Physiol. 53: 1133-1137, 1982.

Poets C.F., and D.P. Southall. Patterns of oxygenation during periodic breathing in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 26: 1-12, 1991.

Poets C.F., Samuels M.P., and D.P. Southall. Epidemiology and pathophysiology of apnoea of prematurity. *Biol. Neonate* 65: 211-219, 1994.

Praud J.P., Monrigal J.P., Delaperche M.F., D'Allest A.M., Nedelcoux H., and C. Gaultier. Respiratory muscles activity in children with obstructive sleep apnea syndrome. In: *Chronic Rhonchopathy*. Edited by Ch. Chouard. J Libbey Eurotext Ltd, 1988, pp 59-63.

Praud J.P., D'Allest A.M., Nedelcoux H., Curzi-Dascalova L., Guilleminault C., and C. Gaultier. Sleep-related abdominal muscle behavior during partial or complete obstructed breathing in prepubertal children. *Pediatr. Res.* 26: 347-350, 1989.

Praud J.P., Egreteau L., Benlabed M., Curzi-Dascalova L., Nedelcoux H., and C. Gaultier. Abdominal muscle activity during CO₂ rebreathing in sleeping neonates. *J. Appl. Physiol.* 70: 1344-1350, 1991.

Praud J.P., Canet E., and M.A. Bureau. Chemoreceptor and vagal influences on thyroarytenoid muscle activity in awake lambs during hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 72: 962-969, 1992.

Praud J.P., Canet E., Kianicka I., Gaultier C., and M.A. Bureau. Vagal and chemoreceptor influences on abdominal muscle activity in awake lambs during hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 74: 1684-1696, 1993.

Praud J.P., Diaz V., Kianicka I., and D. Dalle. Active expiratory glottic closure during permeability pulmonary edema in nonsedated lambs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152: 732-737, 1995.

Praud J.P., Kianicka I., Leroux J.F., and D. Dalle. Laryngeal response to hypoxia in awake lambs during the first postnatal days. *Pediatr. Res.* 37: 482-488, 1995.

Praud J.P., Kianicka I., and V. Diaz. Larynx et apnées du prématuré. In: *Progrès en Néonatalogie*, Vol 16. Edited by J.P. Relier. Paris: Karger, 1996, pp. 13-27.

Praud J.P., Kianicka I., Diaz V., Leroux J.F., and D. Dalle. Prolonged active glottic closure after barbiturate-induced respiratory arrest in lambs. *Respir. Physiol.* 104: 221-229, 1996.

Quattrochi J., N. Baba, L. Liss, and W. Adrion. Sudden infant death syndrome (SIDS): a preliminary study of reticular dendritic spines in infants with SIDS. *Brain. Res.* 181: 245-249, 1980.

Quattrochi J., McBride P., and A. Yates. Brainstem immaturity in sudden infant death syndrome: A quantitative rapid Golgi study of dendritic spines in 95 infants. *Brain. Res.* 325: 39-48, 1985.

Reed R., Roberts J.L., and B.T. Thach. Factors influencing regional patency and configuration of upper airway in human infants. *J. Appl. Physiol.* 58: 635-644, 1985.

Richards J.M., Alexander J.R., Shinebourne E.A., de Swit M., Wilson A.J., and D.P. Southall. Sequential 22 hour profile of breathing patterns and heart rate in 110 full term infants during their first 6 months of life. *Pediatrics* 74: 763-777, 1984.

Rigatto H., Hasan S.U., Jansen A., Gibson D., Nowaczyk B., and D. Cates. The effect of total peripheral chemodenervation on fetal breathing and on the establishment of breathing at birth in sheep. In: *Research in Perinatal Medicine. VII. Fetal and Neonatal Development.* Edited by C.T. Jones. Ithaca, NY: Perinatology Press, 1988, pp. 613-621.

Rigatto H. Maturation of breathing control in the fetus and newborn infant. In: *Respiratory Control Disorders in Infants and Children.* Edited by Beckerman R.C., Brouillette R.T., and C.E. Hunt. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992, pp. 61-75.

Roberts J.L., Reed W.R., Mathew O.P., and B.T. Thach. Control of respiratory activity of the genioglossus muscle in micrognathic infants. *J. Appl. Physiol.* 61: 1523-1533, 1986.

Ruggins N.R. Pathophysiology of apnoea in preterm infants. Arch. Dis. Child. 66: 70-73, 1991.

Ruggins N.R., and A.D. Milner. Site of upper airway obstruction in preterm infants with problematical apneas. Arch. Dis. Child. 66: 787-792, 1991.

Ruggins N.R., and A.D. Milner. Site of upper airway obstruction in infants following an acute life-threatening event. Pediatrics 91: 595-601, 1993.

Scheibl M.E., T.L. Davis, and A.B. Scheibl. Maturation of reticular dendrites: loss of spines and development of bundles. Exp. Neurol. 38: 301-310, 1973.

Schulte F.J. Apnea. Clin. Perinatol. 4: 75-77, 1977.

Sears T.A., Berger A.J., and E.A. Phillipson. Reciprocal inhibition of inspiratory and expiratory motoneurons by chemical drives. Nature 299: 728-730, 1982.

Shannon D.C., Carley D.W., and D.H. Kelly. Periodic breathing: quantitative analysis and clinical description. Pediatr. Pulmonol. 4: 98-102, 1988.

Smith C.A., and N.M. Nelson. The physiology of the newborn infant. 4th Edition. Springfield: C.C. Thomas, 1976.

Strang L. Neonatal Respiration. Oxford: Blacwell,1977.

Sullivan C.E., McNamara F., Waters K.A., Harris M., Everett F., Seton C., and J. Bruderer. Nasal CPAP: use in the management of infantile apnea. *Sleep* 16: S108-111, 1993.

Thach B.T., Davies A.M., and J.S. Koenig. Pathophysiology of sudden upper airway obstruction in sleeping infants and its relevance for SIDS. *Ann. NY Acad. Sci.* 533: 314-328, 1988.

Thibeault D.W., Wong M.M., and P.A. Auld. Thoracic gas volume changes in premature infants. *Pediatrics* 40: 403-411, 1967.

Upton C.J., Milner A.D., and G.M. Stokes. Upper airway patency during apnea of prematurity. *Arch. Dis. Child.* 67: 419-424, 1992.

Waggener T.B., Frantz I.D., Cohlan B.A., and A.R. Stark. Mixed and obstructive apneas are related to ventilatory oscillations in premature infants. *J. Appl. Physiol.* 66: 2818-2826, 1989.

Warner G., Skatrud J.B., and J.A. Dempsey. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J. Appl. Physiol.* 62: 2201-2211, 1987.

Wilson S.L., Thach B.T., Brouillette R.T., and Y.K. Abu-Osba. Upper airway patency in the human infant: influence of airway pressure and posture. *J. Appl. Physiol.* 48: 500-504, 1980.

Woodson G.E., and F.L. Powell. Effects of hypoxia and hypercapnia on cricothyroid muscle response to airway pressure. *Respir. Physiol.* 87: 25-35, 1991.

Younes M. The physiologic basis of central apnea and periodic breathing. In: *Current Pulmonology*, Vol 10. Edited by D.H. Simmons. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989, pp. 265-326.

Zamel D., Revow M., and S. England. Expiratory airflow patterns and gas exchange in the newborn infant: results of model simulations. *Respir. Physiol.* 75: 19-27, 1989.

Zhou D., Huang Q., St John W.M., and D.Jr. Bartlett. Respiratory activities of intralaryngeal branches of the recurrent laryngeal nerve. *J. Appl. Physiol.* 67: 1171-1178, 1989.

Annexe I

Notions d'anatomie et de physiologie du larynx

Le larynx est un organe tubulaire situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou à l'entrée des voies aériennes inférieures (VAI). Il est composé d'un squelette cartilagineux, de ligaments et d'articulations (Figure 20) qui réunissent entre eux les pièces cartilagineuses, de muscles qui assurent la mobilité des cartilages (Figure 21) et d'une muqueuse qui tapisse la cavité laryngée. Ces structures permettent de changer la forme, la position du larynx et l'ouverture de la glotte. Le larynx accomplit plusieurs fonctions physiologiques, telles que:

1. Phonation - émetteur et modulateur du son
2. Protection des VAI - empêche la pénétration de matières liquides, solides ou de certains gaz dans les VAI
3. Régulation de la ventilation selon les besoins physiologiques
4. Rôle dans plusieurs fonctions physiologiques comme la déglutition, la défécation, la parturition etc.

Régulation de la ventilation:

Le larynx par sa situation et son anatomie joue un rôle privilégié dans la régulation de l'entrée et la sortie de l'air des poumons. Ce contrôle du flux inspiratoire et expiratoire est réalisé

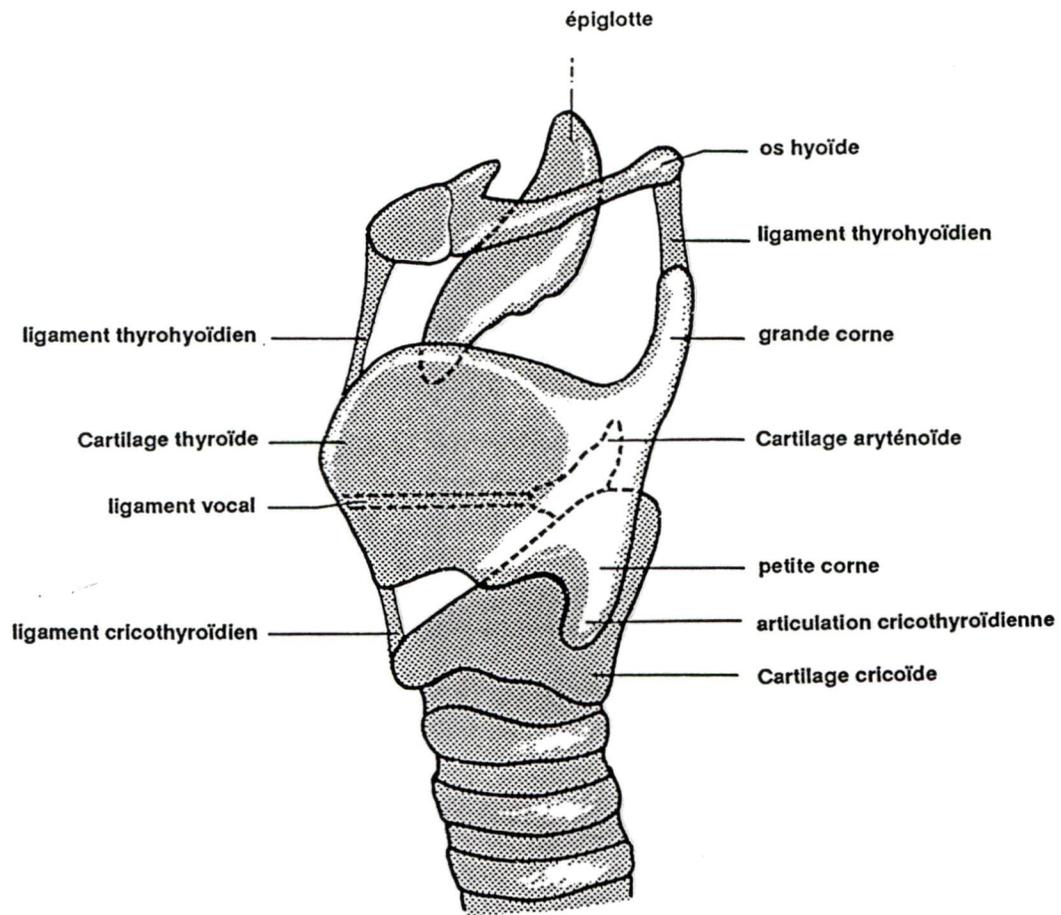


Figure 20 : Cartilages et ligaments du larynx (vue latérale).
 Modifié de Landman G.H.M.: Laryngography and cinelaryngography;
 Exerpta Medica Foundation; Amsterdam, 1970; page 1.

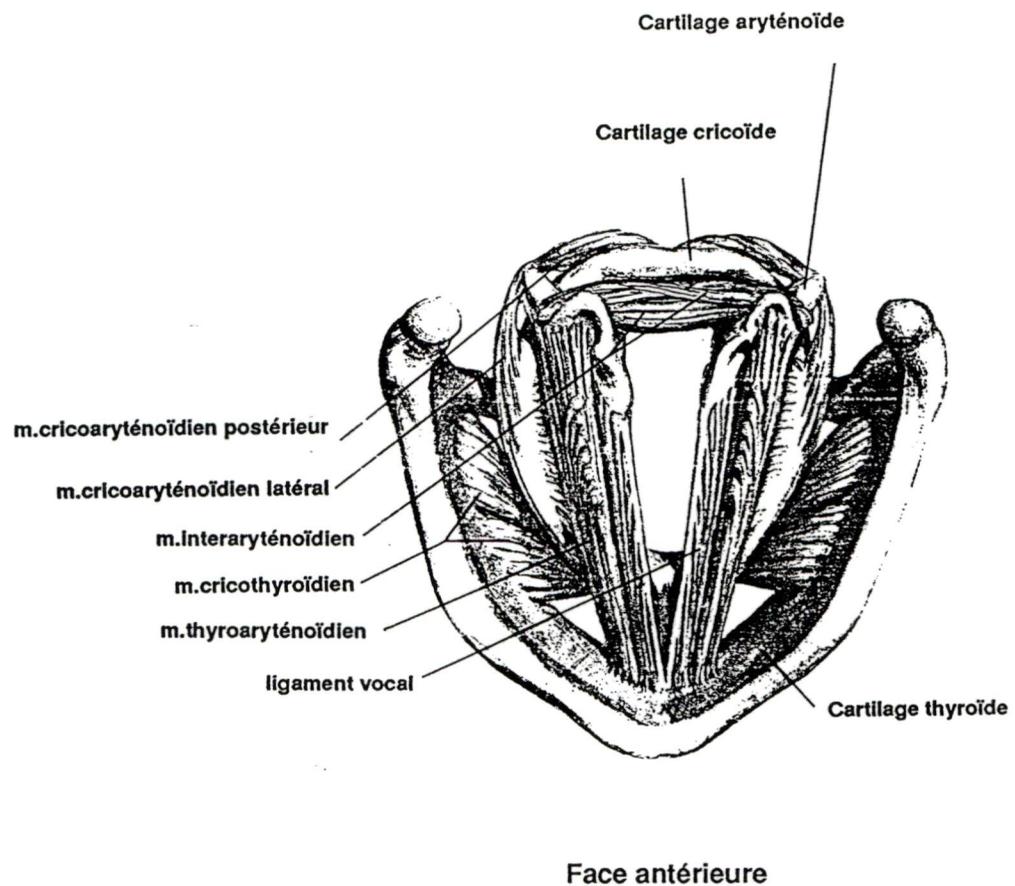


Figure 21 : Muscles intrinsèques du larynx (vue supérieure). Modifié de Clinical symposia, CIBA, 1965, vol.17, p.39

par un jeu de variation de l'ouverture de la glotte entraînant une variation de la résistance au débit aérien. La dynamique laryngée a des conséquences immédiates sur l'effort inspiratoire requis, sur la pression sous-glottique des voies aériennes et sur les volumes pulmonaires.

Muscles intrinsèques du larynx :

La résistance glottique au flux aérien est sous la dépendance des muscles intrinsèques du larynx (Figure 21). Selon l'action des muscles intrinsèques du larynx sur l'ouverture glottique ils se divisent en:

1. Adducteurs de la glotte - quand ils sont activés le diamètre glottique diminue (Figure 22 A,B). Leur activité principale dans les conditions normales est à l'expiration:

TA - m. thyroaryténoïdien

LCA - m. cricoaryténoïdien latéral

IR - m. interaryténoïdien

2. Abducteurs de la glotte - quand ils sont activés, le diamètre glottique augmente (Figure 22 C,D). Ils sont actifs à l'inspiration et une activité tonique est observée souvent à l'expiration:

PCA - m. cricoaryténoïdien postérieur

CT - m. cricothyroïdien (m. extrinsèque du larynx)

Les muscles laryngés sont innervés par le nerf récurrent (branche du nerf vague). Seul le muscle cricothyroïdien est innervé

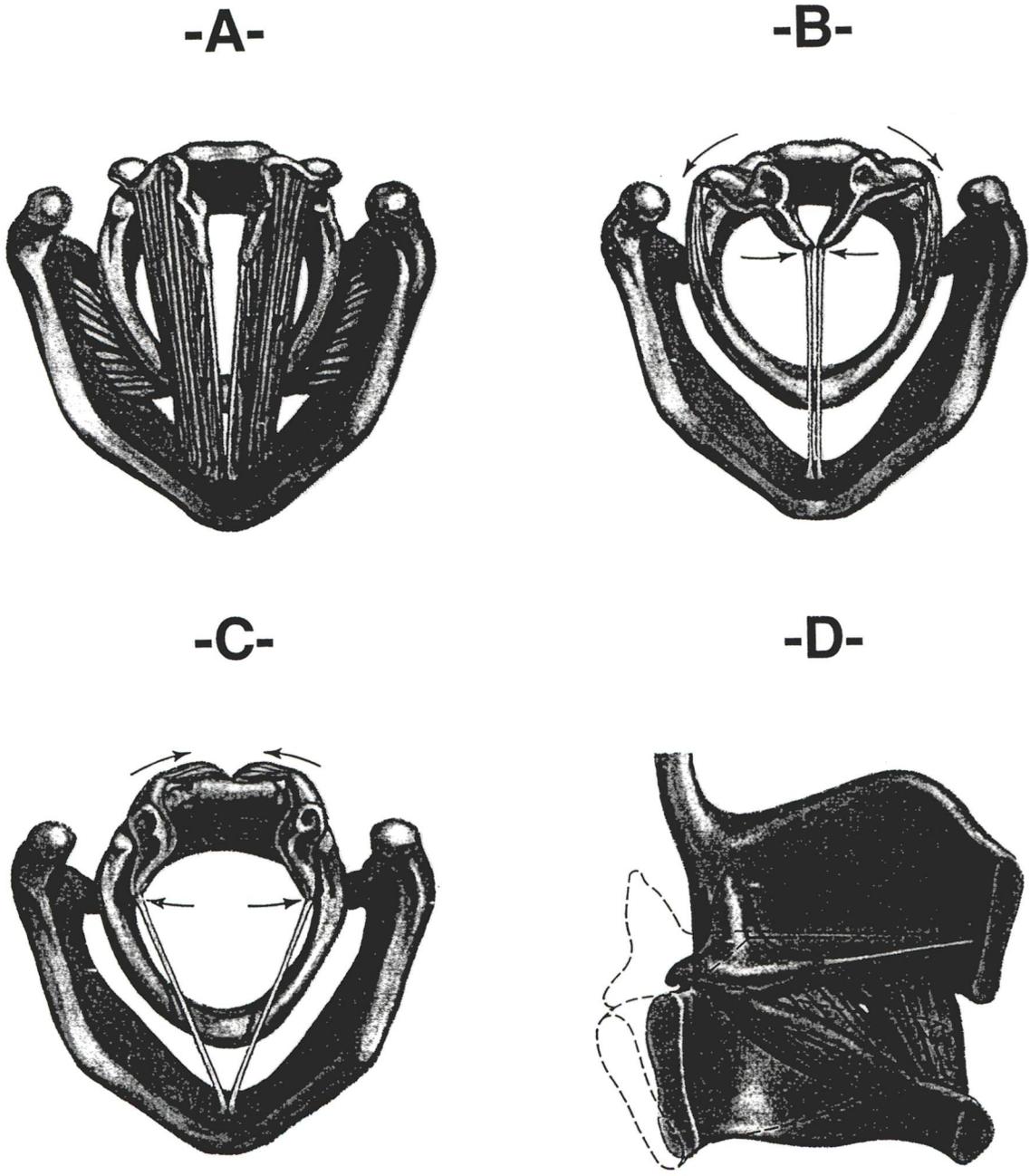


Figure 22: Action des muscles intrinsèques du larynx: A - muscle thyroaryténoïdien, B - muscle cricoaryténoïdien latéral, C - muscle cricoaryténoïdien postérieur, D - muscle cricothyroïdien. Modifié de Clinical symposia, CIBA, 1965, vol.17, p.39

par une branche du nerf laryngé supérieur (Figures 23 et 24). Ces petits muscles ont une influence importante et immédiate sur le flux aérien ainsi que sur la résistance des voies aériennes, tout cela avec un coût énergétique minime. Il y a une coordination intime et fine de l'activité des muscles adducteurs et abducteurs de la glotte entre eux et avec les autres muscles respiratoires. Cette coordination est contrôlée par les centres respiratoires du tronc cérébral dont l'activité est influencée par les afférences du nerf vague, des chémorécepteurs périphériques et centraux.

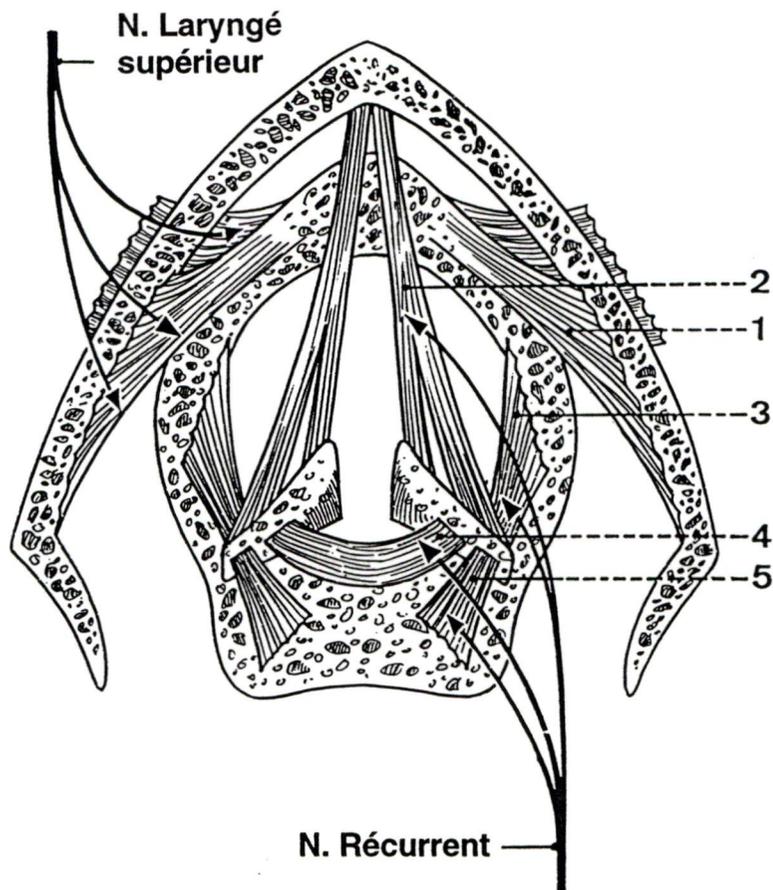


Figure 23 : Diagramme des muscles intrinsèques du larynx avec leur innervation (vue supérieure): 1.- muscle cricothyroïdien. 2.- muscle thyroaryténoïdien. 3.- muscle cricoaryténoïdien latéral. 4.- muscle interaryténoïdien. 5.- muscle cricoaryténoïdien postérieur. Tiré de Bouche et al.: Les traumatismes du larynx et leurs séquelles; Librairie Arnette, Paris, 1970, p. 35.

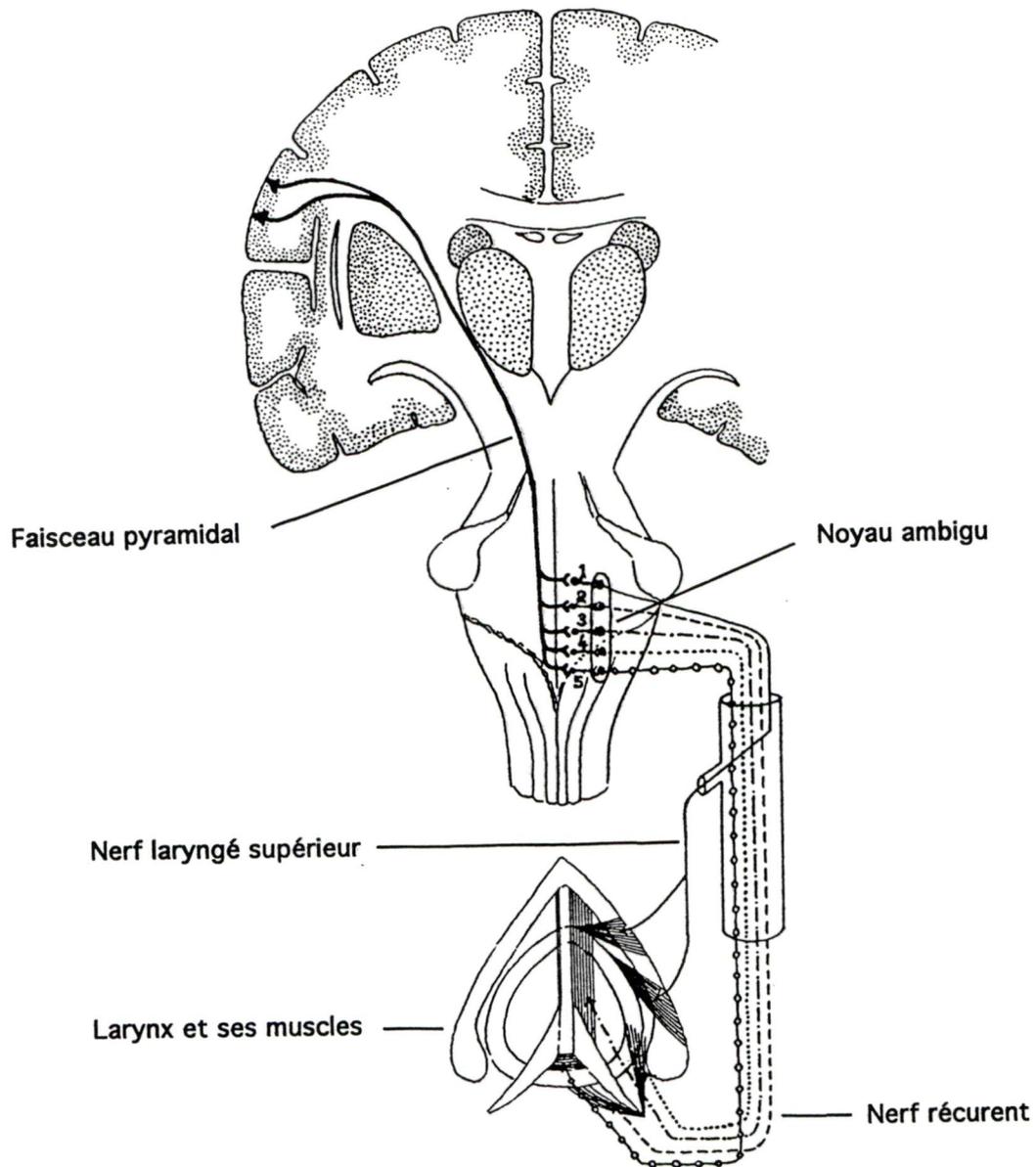


Figure 24: Schéma de l'origine bulbaire des nerfs laryngés et de l'innervation des muscles laryngés. Tiré de Th. Alajouanine et al., *Larynx et phonation*, Presses universitaires de France, Paris, 1957, p. 46.

Annexe II

Caractérisation des apnées

Les apnées sont définies en général par l'absence du flux aérien au niveau des voies aériennes supérieures. Quant à la durée, elle varie selon les méthodes d'enregistrement et d'analyse du signal respiratoire. Certains réservent le terme "apnée" aux pauses respiratoires de plus de 2 secondes, alors que d'autres exigent plus de 10 ou 20 secondes (Ellingson et al., 1982). Les apnées font partie du développement normal du nouveau-né humain après la naissance jusqu'à l'âge d'un an et ont tendance à diminuer avec progression de l'âge. La durée et la fréquence des apnées est nettement plus importante chez les prématurés. Dans la majorité des cas les apnées chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré sont liées au sommeil, particulièrement au sommeil REM (Schulte, 1977; Curzi-Dascalova et al., 1984). Trois différents types d'apnées peuvent être diagnostiqués:

1. Apnées centrales - Elles sont liées à l'arrêt de la commande respiratoire centrale et sont reconnues par l'association de l'absence de flux aérien et de mouvements thoraciques et abdominaux (Di et ABD) (Figure 25)

2. Apnées obstructives - Elles sont dues à une obstruction complète des voies aériennes supérieures avec pour conséquence habituelle une augmentation progressive de l'activité des centres respiratoires pour lutter contre l'obstacle. Elles sont reconnues par l'association de l'arrêt du flux aérien et de la persistance des

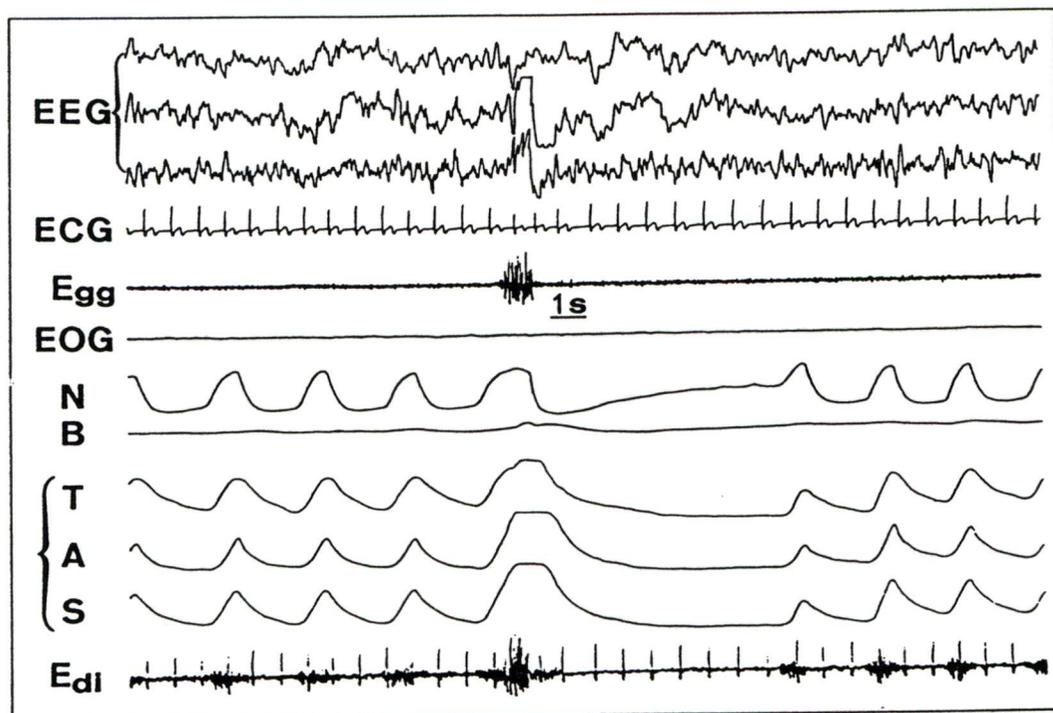


Figure 25: Apnée centrale suivant un soupir au cours du sommeil NREM. De haut en bas: EEG - électroencéphalogramme, ECG - électrocardiogramme, Egg - EMG du muscle génioglosse, EOG - électrooculogramme, N - flux nasal, B - flux buccal (thermistances), T - mouvements de la cage thoracique, A - mouvements de l'abdomen, S - somme des variations de volume de la cage thoracique et de l'abdomen (pléthysmographie d'inductance), Edi - EMG du diaphragme. Notez - à la suite du soupir (inspiration de grande amplitude) l'apnée centrale avec l'absence simultanée de flux nasal et buccal, de mouvements respiratoires thoraco-abdominaux et de contractions inspiratoires du diaphragme. Tiré de: C. Gaultier et al., Pathologie respiratoire du sommeil du nourrisson et de l'enfant, éditions Vigot, Paris, 1989.

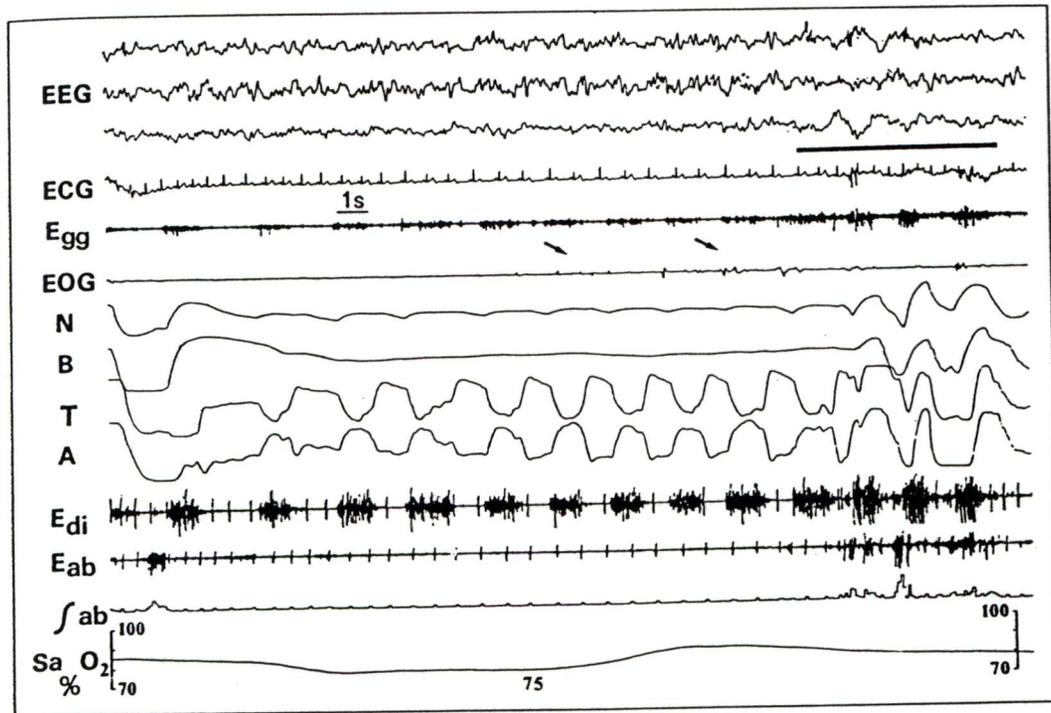


Figure 26: Apnée obstructive au cours du sommeil REM. Voir Figure 25 pour légende. **Eab** - EMG des muscles abdominaux, **∫ab** - activité EMG intégrée des abdominaux, **SaO₂** - saturation artérielle en O₂ (oxymètre de pouls). Notez - durant l'apnée obstructive l'absence de flux aérien nasal et buccal, la poursuite des mouvements respiratoires thoraco-abdominaux et la persistance des contractions inspiratoires du diaphragme. Les flèches montrent la présence des mouvements oculaires (EOG) caractéristiques du sommeil REM. La fin de l'apnée est marquée par une réaction d'éveil (barre horizontale) et la reprise du flux nasal et buccal. Tiré de: C. Gaultier et al., Pathologie respiratoire du sommeil du nourrisson et de l'enfant, éditions Vigot, Paris, 1989.

mouvements du thorax et de l'abdomen avec respiration paradoxale thoracique. L'activité EMG des muscles inspiratoires et expiratoires habituellement augmente progressivement au cours de l'apnée obstructive (Figure 26).

3. Apnées mixtes - Elles débutent habituellement comme une apnée centrale et se terminent comme une apnée obstructive (Figure 27). Ce sont les apnées les plus fréquentes et le plus longues chez le nouveau-né prématuré avec des conséquences potentiellement dangereuses pour l'oxygénation.

Respiration périodique - La RP, aussi connue sous le terme de respiration de Cheyne-Stokes, est caractérisée par la succession d'apnées centrales (ou hypopnées) séparées par des périodes de respiration régulière (Figure 28). Observée chez l'adulte et chez l'enfant, la RP est typique de la période postnatale jusqu'à l'âge de 6 mois. Elle est beaucoup plus fréquente chez le prématuré et a tendance à augmenter avec la prématurité (Curzi-Dascalova et al., 1978; Parmelee et al., 1972.) Chez le nouveau-né à terme la RP est plus souvent observée au cours du sommeil REM, tandis que chez le prématuré, la RP est aussi fréquente en sommeil NREM (Fennel et al., 1973; Albani et al., 1985; Hoppenbrouwers et al., 1985).

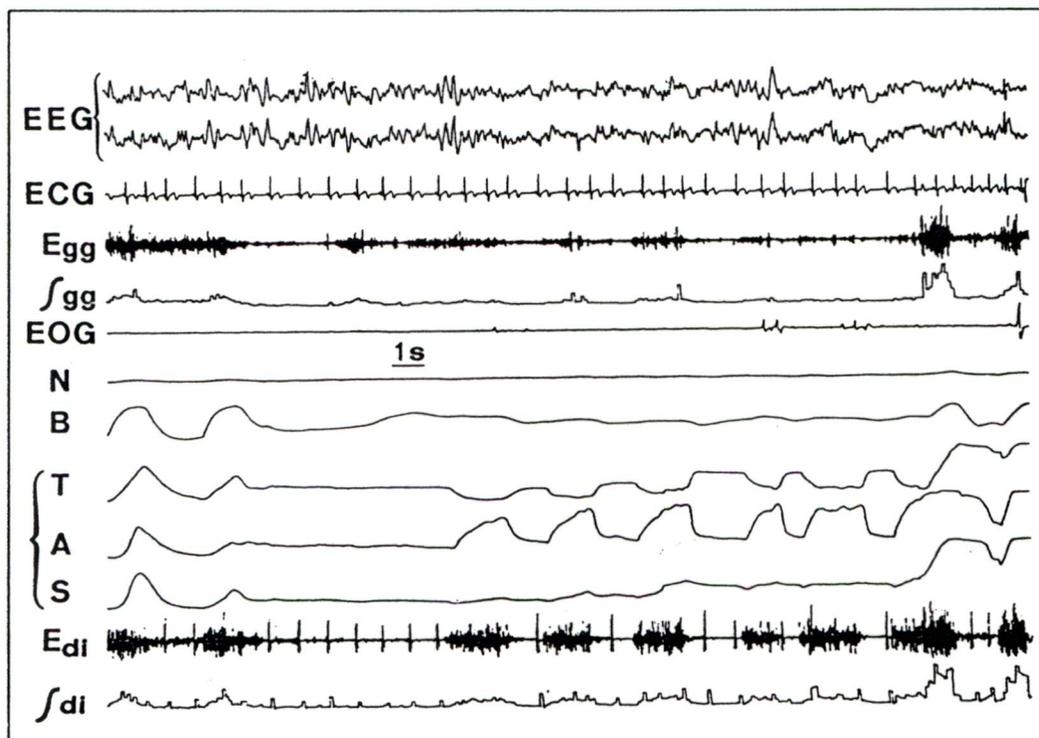


Figure 27: Apnée mixte au cours du sommeil REM. Voir Figures 25 et 26 pour légende. $\int gg$ - activité EMG intégrée du génioglosse. Notez - durant les 6 premières secondes de l'apnée l'absence de mouvements respiratoires thoraco-abdominaux et de contractions inspiratoires diaphragmatiques suivi de la reprise des mouvements respiratoires et des contractions inspiratoires du diaphragme en l'absence de flux nasal et buccal. Tiré de: C. Gaultier et al., Pathologie respiratoire du sommeil du nourrisson et de l'enfant, éditions Vigot, Paris, 1989.

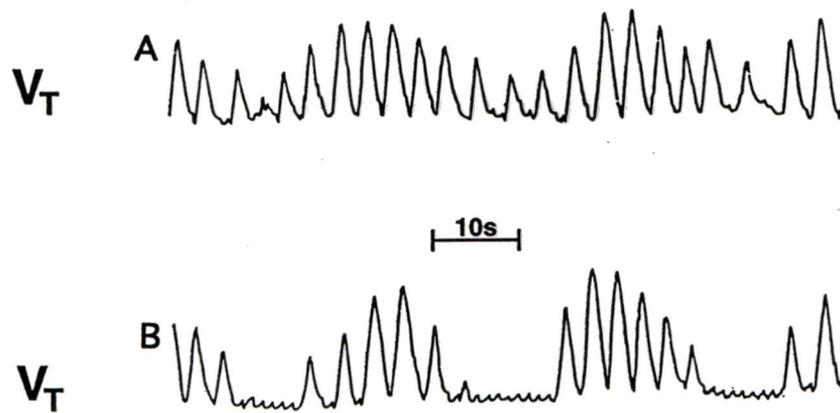


Figure 28: Exemple de respiration périodique avec des hypopnées (A) ou des apnées (B) entre des séries de respiration chez l'homme adulte en simulation de haute altitude. V_T - volume courant en fonction du temps obtenu par un magnétomètre. Modifié de Waggener et al., J. Appl. Physiol. 56: 576-581, 1984.