

# NOTE TO USERS

This reproduction is the best copy available.

**UMI**<sup>®</sup>

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**Rôle du larynx au cours des apnées centrales et des déglutitions non-nutritives en période néonatale**

Par

**PHILIPPE REIX, M.D, M.Sc.**  
Unité de recherche respiratoire néonatale

Thèse présentée à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de philosophiae doctor (Ph.D) en Physiologie/Biophysique

17 Février 2004



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file* *Votre référence*

*ISBN: 0-612-94953-2*

*Our file* *Notre référence*

*ISBN: 0-612-94953-2*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

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

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

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

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

## TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	<i>i</i>
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	<i>iv</i>
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	<i>v</i>
LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES.....	<i>vi</i>
RÉSUMÉ.....	<i>ix</i>
CHAPITRE I- INTRODUCTION.....	1
1. GÉNÉRALITÉS.....	1
2. DYNAMIQUE LARYNGÉE AU COURS DE LA RESPIRATION NÉONATALE NORMALE.....	2
2.1. Particularités de la mécanique respiratoire en période néonatale. Notion de capacité résiduelle fonctionnelle et de volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE).....	3
2.2. Rôle du larynx dans le maintien du volume pulmonaire de fin d'expiration.....	4
2.3. Autres mécanismes impliqués dans le maintien du VPFE chez le nouveau-né...	6
3. DYNAMIQUE LARYNGÉE AU COURS DES APNÉES CENTRALES INDUITES ET SPONTANÉES.....	7
3.1. Une constatation clinique.....	7
3.2. Apnées centrales spontanées.....	8
3.3. Apnées centrales induites chez les agneaux à terme.....	9
3.3.1. Apnées induites par l'hypocapnie.....	9
3.3.2. Apnées induites pharmacologiquement.....	10
3.4. Apnées centrales spontanées chez les agneaux prématurés.....	12
3.4.1. Le modèle des agneaux prématurés.....	12
3.4.2. Effets des stades de conscience sur la dynamique laryngée au cours des apnées.....	13
3.5. Rôle et déterminants de la dynamique laryngée au cours des apnées centrales...	13
3.5.1. Rôle de la fermeture glottique au cours des apnées centrales.....	13
3.5.2. Déterminants de la fermeture glottique au cours des apnées centrales....	20

3.6. Déterminants de l'oxygénation au décours d'une apnée centrale chez le nouveau-né.....	21
3.6.1. Période pré-apnéique et post-apnéique.....	21
3.6.2. Période per-apnéique.....	22
4. LES DÉGLUTITIONS NON-NUTRITIVES.....	23
4.1. Définition et description des phases de la déglutition.....	23
4.2. Organisation neuronale du <i>central pattern generator</i> (CPG) de la déglutition.....	27
4.3. La fréquence des déglutitions.....	30
4.4. Coordination des déglutitions avec les phases du cycle respiratoire.....	31
4.4.1. Chez l'adulte.....	31
4.4.2. Chez le nouveau-né.....	33
4.4.3. Déglutitions et apnées.....	34
CHAPITRE II- OBJECTIFS DES TRAVAUX DE RECHERCHE.....	36
CHAPITRE III- RÉSULTATS OBTENUS.....	38
1. ARTICLE-I.....	38
<i>Active glottal closure during central apneas limits oxygen desaturation in premature lambs</i>	
2. ARTICLE-II.....	39
<i>Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs</i>	
3. ARTICLE-III.....	40
<i>Non-nutritive swallowing and respiration relationships in preterm lambs</i>	
CHAPITRE IV- DISCUSSION.....	41
1. Le modèle des agneaux prématurés.....	41
1.1. Compromis entre survie et niveau de prématurité.....	41
1.2. Maturation pulmonaire fœtale et amélioration de la survie post-natale.....	42
1.2.1. Maturation pulmonaire fœtale.....	42
1.2.2. Amélioration de l'accouchement déclenché et de la prise en charge post-natale.....	44
1.3. Pertinence du modèle.....	44
2. Conséquences physiologiques de la fermeture laryngée au cours des apnées	

centrales néonatales spontanées.....	45
2.1. Rôle bénéfique.....	45
2.2. Absence d'effets délétères de la fermeture laryngée.....	49
2.3. Origine de la fermeture de la glotte au cours des apnées.....	49
3. Régulation des déglutitions non-nutritives (DNN).....	51
3.1. Effets des stades de conscience sur la fréquence des DNN.....	51
3.2. Effets de l'âge gestationnel sur la fréquence des DNN.....	53
3.3. Coordination déglutition-respiration.....	54
3.3.1. Influence de l'âge.....	54
3.3.2. Influence de l'espèce et des conditions expérimentales.....	55
3.3.3. Mécanismes impliqués dans l'interaction déglutition-respiration.....	57
3.4. Les DNN en bouffée.....	61
3.5. Association apnées-déglutitions non-nutritives.....	63
CHAPITRE V-CONCLUSIONS.....	70
REMERCIEMENTS.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	73
ANNEXES.....	90
1. NOTION D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE DU LARYNX.....	91
2. LES DIFFÉRENTS TYPES D'APNÉES.....	93

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

Fig. 1 : Représentation des principaux volumes pulmonaires, et du volume pulmonaire de fin d'expiration.....	5
Fig. 2: Activité électromyographique (EMG) du TA au cours d'une apnée centrale hypocapnique chez un agneau à terme.....	11
Fig. 3 : Activité EMG du TA au cours d'apnées centrales spontanées chez un agneau prématuré.....	14
Fig. 4 : Apnée centrale avec activité EMG du TA non continu.....	15
Fig. 5: Apnée centrale sans activité EMG du TA.....	16
Fig. 6 : Aspect endoscopique de la glotte au cours d'une apnée centrale induite par l'hypocapnie.....	18
Fig. 7: Fermeture active et complète de la glotte au cours d'une apnée centrale.....	19
Fig. 8 : Musculature mise en jeu au cours de la phase orale de la déglutition.....	25
Fig. 9: Vague de contraction des muscles impliqués au cours de la phase pharyngolaryngée de la déglutition.....	26
Fig. 10: Afférences vers le CPG de la déglutition.....	29
Fig. 11: Coordination des déglutitions avec le cycle respiratoire.....	32
Fig. 12: Déglutitions au cours d'une apnée obstructive.....	35

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ALTE :</b>	<i>apparent life threatening events</i> (malaises graves du nourrisson)
<b>CPG :</b>	<i>central pattern generator</i> (générateur de patron central)
<b>CT :</b>	muscle cricothyroïdien
<b>CRF :</b>	capacité résiduelle fonctionnelle
<b>Di :</b>	diaphragme
<b>DNN :</b>	déglutition non-nutritive
<b>DS :</b>	déviatation standard
<b>EcoG :</b>	électrocorticogramme
<b>EEG :</b>	électroencéphalogramme
<b>EMG :</b>	électromyogramme
<b>FI<sub>O2</sub> :</b>	fraction inspirée d'oxygène
<b>FI<sub>CO2</sub> :</b>	fraction inspirée de dioxyde de carbone
<b>m. :</b>	muscle
<b>MMH :</b>	maladie des membranes hyalines
<b>NA :</b>	noyau ambigu
<b>NLS :</b>	nerf laryngé supérieur
<b>NR :</b>	nerf récurrent
<b>NREM sleep :</b>	<i>non-rapid eye movement sleep</i> (sommeil calme)
<b>NTS :</b>	<i>nucleus tractus solitarius</i> (noyau du faisceau solitaire)
<b>O<sub>2</sub> :</b>	oxygène
<b>PaCO<sub>2</sub> :</b>	pression partielle en dioxyde de carbone
<b>PaO<sub>2</sub> :</b>	pression partielle en oxygène
<b>PCA :</b>	muscle cricoaryténoïdien postérieur
<b>REM sleep :</b>	<i>rapid eye movement sleep</i> (sommeil agité)
<b>RP :</b>	respiration périodique
<b>SIDS :</b>	sudden infant death syndrome (syndrome de mort subite du nourrisson)
<b>TA :</b>	muscle thyroaryténoïdien
<b>VAI :</b>	voies aériennes inférieures
<b>VAS :</b>	voies aériennes supérieures
<b>VPFE :</b>	volume pulmonaire de fin d'expiration
<b>V<sub>T</sub> :</b>	volume courant



## LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

### 1- POUR CETTE THÈSE

#### A- ARTICLES

- **Philippe REIX**, Pierre-Hugues FORTIER, Patrick LETOURNEAU, Julie ARSENAULT, Jean-Paul PRAUD. Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003; 134: 209-18.
- **Philippe REIX**, Julie ARSENAULT, Valérie DOME, Pierre-Hugues FORTIER, Joëlle LAFOND-ROUILLARD, François MOREAU-BUSSIÈRE, Dominique DORION, Jean-Paul PRAUD. Active glottal closure during central apneas limits oxygen desaturation in premature lambs. *J Applied Physiol.* 2003; 94: 1949-54.
- **Philippe REIX**, Julie ARSENAULT, Carole LANGLOIS, Théophile NIYONSENGA, Jean-Paul PRAUD. Non-nutritive swallowing and respiration relationships in preterm lambs. Soumis à *J Applied Physiol.*

#### B- RÉSUMÉS (ABSTRACTS):

- **Philippe REIX**, Julie ARSENAULT, Jean-Paul PRAUD. L'oxytél, un apport essentiel à l'étude des apnées néonatales. Congrès du CRCQ. Mont Saint Anne. Québec. Septembre 2001 (Médecine Sciences, 2001 (2) ; 17 : 19).
- **Philippe REIX**, Patrick LETOURNEAU, Julie ARSENAULT, Pierre Hugues FORTIER, Jean-Paul PRAUD. The newborn lamb: A novel model to investigate the relationship between non-nutritive swallowing and respiration. Annual meeting of perinatal investigators at Kingston. Ontario. Novembre 2001.

- **Philippe REIX**, Julie ARSENAULT, Jean-Paul PRAUD. L'oxytel, un apport essentiel à l'étude de l'oxygénation au cours des apnées néonatales. Colloque de l'institut des matériaux et systèmes intelligents (IMSI). Université de Sherbrooke. Sherbrooke. Octobre 2001.
- **Philippe REIX**, Patrick LETOURNEAU, Julie ARSENAULT, Pierre-Hugues FORTIER, Jean-Paul PRAUD. Effet des stades de conscience sur la coordination déglutition-respiration chez les agneaux nouveau-nés. Réunion annuelle de l'association des pneumologues du Québec. Montréal. Novembre 2001.
- **Philippe REIX**, Pierre-Hugues FORTIER, Patrick LETOURNEAU, Julie ARSENAULT, Jean-Paul PRAUD. Respiration and Non-nutritive Swallowing Activity in the Newborn Lambs: The Dangerous Liaisons. American Thoracic Society Meeting. Atlanta. Mai 2002 (Am J Respir Crit Care Med, 2002, (8), 165 : A205).
- **Philippe REIX**, Julie ARSENAULT, Pierre-Hugues FORTIER, Valérie DÔME, Jean-Paul PRAUD. Respiration and non-nutritive swallowing coordination in premature lambs. Physiome. Québec. Septembre 2002 (Eur J Physiol, 2002, (444), R51).
- **Philippe REIX**, Jonathan. CYR, Julie ARSENAULT, François MOREAU-BUSSIERE, Jean-Paul PRAUD. Oxytel, a novel wireless pulse oximeter for monitoring oxygenation during néonatal apneas. 2<sup>nd</sup> annual meeting on sleep disordered breathing in infancy and childhood. Rome. Décembre 2002.
- **Philippe REIX**, Julie ARSENAULT, Valérie DÔME, Pierre-Hugues FORTIER, Jean-Paul PRAUD. Respiration and non-nutritive swallowing coupling in preterm lambs. 2<sup>nd</sup> annual meeting on sleep disordered breathing in infancy and childhood. Rome. Décembre 2002.

- Philippe REIX, Julie ARSENAULT, François MOREAU-BUSSIÈRE, Patrick LÉTOURNEAU, Jean-Paul PRAUD. Effect of C-fiber blockade on non-nutritive swallowing and its coordination with respiration in newborn lambs. American Thoracic Society meeting. Seattle. 16-21 Mai 2003 (Am J Crit Care Med, 2003, (7), 167 : A793.

## 2- AUTRES TRAVAUX

- Pierre-Hugues FORTIER, Philippe REIX, Dominique DORION, Jean-Paul PRAUD. Active upper airway closure during induced central apneas in lambs is complete at the laryngeal level only. *J Applied Physiol.* 2003; 95: 97-103.

- Julie ARSENAULT, François MOREAU-BUSSIÈRE, Philippe REIX, Théophile NIYONSENGA, Jean-Paul PRAUD. Post-natal maturation of vagal respiratory reflexes in preterm and full-term lambs. *J Applied Physiol.* 2003; 94: 1978-86.

- Sébastien ROULIER, Julie ARSENAULT, Philippe REIX, Dominique DORION, Jean-Paul PRAUD. Effects of C fiber blokage on cardiorespiratory responses to laryngeal stimulation in awake lambs. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003; 136: 13-23.

## RÉSUMÉ

### **Rôle du larynx au cours des apnées centrales et des déglutitions non-nutritives en période néonatale**

Philippe Reix, Unité de recherche respiratoire néonatale. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de philosophiae doctor (Ph.D). Faculté de médecine, Université de Sherbrooke.

Le larynx assure de multiples fonctions de régulateur du flux respiratoire, de protection des voies aériennes inférieures et de phonation chez l'adulte. Chez le fœtus et le nouveau-né, il a un rôle indispensable dans la croissance pulmonaire fœtale et, à la naissance, dans l'établissement d'une ventilation aérienne adéquate. L'implication du larynx au cours des apnées centrales est de découverte plus récente. En effet, il a été montré que le muscle adducteur des cordes vocales (activité électromyographique (EMG) du muscle thyroaryténoïdien (TA)), était continuellement actif au cours des apnées centrales induites et spontanées de l'agneau. Cette activité électromyographique est contemporaine de la fermeture complète et étanche des cordes vocales, et permet le maintien d'un volume pulmonaire élevé pendant l'apnée. Les conséquences physiologiques de cette fermeture active de la glotte restent à préciser. Par ailleurs, malgré son importance, la coordination de l'activité musculaire laryngée au cours des déglutitions avec le cycle respiratoire a été incomplètement étudiée chez le mammifère nouveau-né. Les buts de ce travail étaient 1- de caractériser le rôle bénéfique de la fermeture glottique sur l'oxygénation au cours d'apnées centrales spontanées chez des agneaux prématurés, 2- de préciser l'influence des stades de conscience sur la fréquence des déglutitions non-nutritives et sur leur coordination avec le cycle respiratoire. Nous avons étudié 1- la pente

de désaturation en oxygène au cours d'apnées spontanées chez quatre agneaux prématurés, en comparant les apnées où le volume pulmonaire était maintenu (orifice de trachéotomie fermé) avec celles où il ne l'était pas (orifice de trachéotomie ouvert), 2- la fréquence des déglutitions non nutritives isolées et en bouffée, de même que leur coordination avec le cycle respiratoire, et leur association avec les apnées spontanées chez six agneaux à terme et six agneaux prématurés.

1- Nos résultats ont montré que dans plus de 90% des apnées centrales, il existait une activité EMG continue du TA (1452 apnées/1623). Ceci permettait de maintenir un volume pulmonaire supérieur au volume pulmonaire de fin d'expiration. Lorsque l'ouverture de la glotte était mimée par l'ouverture de l'orifice de trachéotomie, on constatait que la pente de désaturation en oxygène est plus importante que lorsque l'orifice était maintenu fermé. Les stades de conscience ne modifiaient pas ces résultats.

2- Les fréquences des déglutitions non nutritives (DNN) isolées et en bouffée étaient dépendantes des stades de conscience. Chez les agneaux à terme et prématurés, ces fréquences étaient plus élevées en sommeil REM et à l'éveil, qu'en sommeil NREM. Dans les deux groupes, les DNN survenaient à tous les moments du cycle respiratoire, avec une prédominance de DNN au cours de l'inspiration.

3- Les DNN étaient contemporaines des apnées dans environ 10% des apnées. Les apnées obstructives ou mixtes étaient plus souvent concernées, alors que les DNN demeuraient rares au cours des apnées centrales en respiration périodique. Les DNN isolées s'associaient le plus souvent aux apnées centrales à l'éveil et en sommeil NREM, alors que les bouffées de déglutitions étaient plus fréquentes au cours des apnées centrales en sommeil REM et au cours des apnées obstructives ou mixtes.

En conclusion, nos résultats chez l'agneau montrent que 1- la fermeture active de la glotte au cours des apnées centrales spontanées permet de maintenir un volume pulmonaire et un stock d'oxygène alvéolaire suffisant pour préserver les échanges gazeux. Ce processus n'est pas affecté par les stades de conscience, 2- la fréquence des DNN est plus importante en sommeil REM et à l'éveil; les DNN peuvent s'interposer avec les différentes phases du cycle respiratoire sans effet notable des stades de conscience, 3- l'association des apnées avec les DNN est différente selon le type d'apnée rencontrée.

**Mots clés :** larynx, apnée néonatale, sommeil, déglutition.

## CHAPITRE I- INTRODUCTION

### 1. GÉNÉRALITÉS

Après que la ventilation aérienne ait été mise en place à la naissance, l'instabilité respiratoire peut se manifester chez les nouveau-nés par la survenue d'apnées et/ou de respiration périodique (alternance d'apnées et de respiration régulière) pendant les premières semaines de vie (RIGATTO, 2000). Ces troubles du rythme respiratoire, qui existent chez 75% des enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée (HENDERSON-SMART, 1992), peuvent également être présents chez certains nouveau-nés à terme. Au total, 3 à 4% des nouveau-nés présenteront des apnées isolées ou en respiration périodique. Les apnées récurrentes peuvent être responsables d'épisodes d'hypoxémie et de bradycardie, source d'hypoxie cérébrale. Les conséquences peuvent en être délétères à court terme et être à long terme source de séquelles neurologiques irréversibles (MARTIN et FANAROFF, 1998; URLESBERGER et al., 1999). L'amélioration constante de la survie des nouveau-nés très prématurés accroît considérablement le risque d'apnées sévères. Les traitements usuels (BHATIA, 2000) ne sont pas toujours efficaces, et les apnées réfractaires nécessitent encore parfois le recours à des traitements agressifs (intubation trachéale et ventilation mécanique). Cette dernière prise en charge est elle-même responsable d'une morbi-mortalité non négligeable chez ces nouveaux-nés constitutionnellement fragiles (DAVIES et WOODGATE, 2002). Ainsi, les apnées du prématuré sont considérées dans les unités de soins intensifs néonataux, comme l'un des

problèmes respiratoires néonataux chroniques les plus préoccupants. Mieux comprendre les mécanismes responsables et identifier les moyens de limiter les conséquences néfastes de ces arrêts respiratoires répétés font encore partie des défis en médecine néonatale. Le larynx, véritable organe régulateur des débits inspi- et expiratoire, semble aussi avoir un rôle actif au cours des apnées centrales, dont les conséquences bénéfiques restent à préciser (DORION et PRAUD, 2003; PRAUD, 1999).

*In utero*, les déglutitions du fœtus sont indispensables à la circulation et au maintien d'un volume suffisant de liquide amniotique qui est indispensable au développement harmonieux du tractus digestif (ROSS et NIJLAND, 1998). Chez le nouveau-né, ces mouvements de déglutition ont d'autres fonctions : nutritives ou non nutritives, permettant dans ce dernier cas de débarrasser la cavité buccale des sécrétions salivaires. Quoiqu'il en soit, cette activité motrice complexe nécessite d'être parfaitement coordonnée avec les autres fonctions motrices impliquant les voies aériennes supérieures, notamment la respiration. Chez les nouveau-nés, l'association entre déglutitions et apnées a été rapportée (MENON et al., 1984; MILLER et DIFIORE, 1995). Toutefois, très peu d'études sont disponibles sur les intrications existant chez le nouveau-né entre la déglutition et la respiration, notamment le moment de survenue des déglutitions au cours du cycle respiratoire. L'effet des stades de conscience n'est pas clairement connu, notamment au cours du sommeil REM, qui est chez le nouveau-né, le stade de sommeil prépondérant (CURZI-DASCALOVA et CHALLAMEL, 2000).

## **2. DYNAMIQUE LARYNGÉE AU COURS DE LA RESPIRATION NÉONATALE NORMALE**



2.1.Particularités de la mécanique respiratoire en période néonatale. Notions de capacité résiduelle fonctionnelle et de volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE).

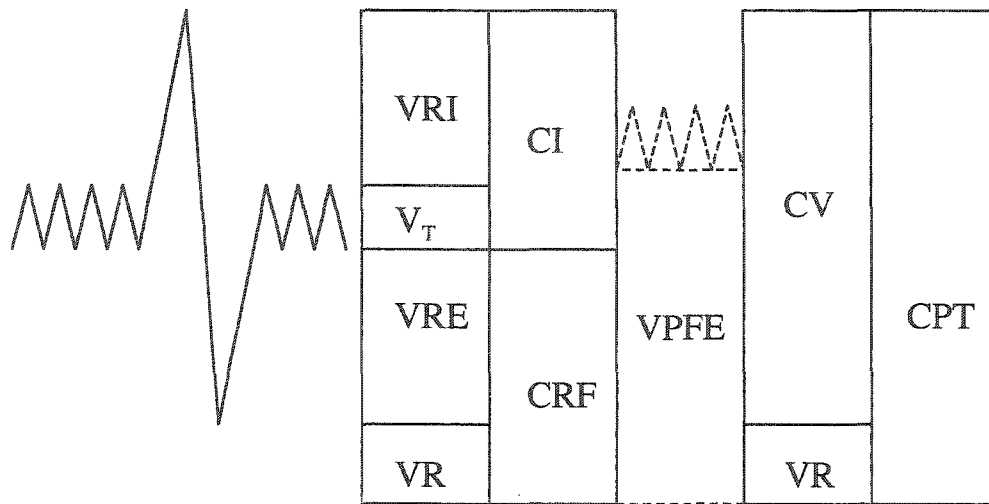
Le système pulmonaire du nouveau-né est immature à la naissance, tant au niveau du contrôle de la ventilation (regroupant en particulier les centres bulbo-pontiques de la ventilation, les organes chémosensibles centraux et périphériques, les mécanorécepteurs bronchopulmonaires) que de l'effecteur thoraco-pulmonaire. L'effecteur thoraco-pulmonaire est constitué d'une partie rigide musculo-squelettique : le thorax ; et d'une partie souple conjonctivo-élastique : le poumon. Le thorax du nouveau-né se caractérise en fait par sa grande «mollesse» nécessaire au passage dans la filière génitale lors de l'accouchement. Le terme mathématique qui définit la distensibilité d'une structure est appelé compliance (C), son inverse étant appelé l'élastance (E) (WEST, 1995b). La compliance équivaut à la variation de volume par unité de variation de pression ( $C = dV/dP$ , exprimée en  $mL.cmH_2O^{-1}.kg^{-1}$ ). Plus une structure est souple (compliant) plus elle est facilement distensible et moins elle est élastique. De faibles variations de pression appliquées à cette structure entraîneront de fortes variations de volume. L'équilibre entre les forces de rétraction élastique du thorax et du poumon est obtenu à la fin d'une expiration normale, et définit en l'absence de contraction des muscles respiratoires la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). La diminution de la force de rétraction élastique du thorax, qui chez le nouveau-né prématuré est proche de zéro, représente de loin la caractéristique la plus notable de l'immaturité de l'effecteur thoraco-pulmonaire (AGOSTONI, 1959). Gehardt et Bancalari ont mis en évidence que la compliance thoracique d'enfants prématurés de 32 semaines de gestation était de  $6.4 mL.cmH_2O^{-1}.kg^{-1}$ , contre  $4.2 mL.cmH_2O^{-1}.kg^{-1}$  chez les nouveau-nés à terme (GERHARDT et

BANCALARI, 1980). La force de rétraction élastique du poumon étant plus élevée que celle des adultes, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) des nouveau-nés prématurés ou à terme représente seulement 10% de la capacité vitale, contre environ 30% à 40% chez les individus adultes (RIGATTO, 2000). Dans ces conditions, le volume pulmonaire présent à la fin d'une expiration normale se situe très près du volume de fermeture des voies aériennes. Ceci expose le nouveau-né à un risque important de complications par obstruction des voies aériennes distales (atélectasies, anomalies du rapport ventilation-perfusion). Le nouveau-né doit par conséquent disposer de moyens lui permettant de maintenir, lors de l'équilibre des forces de rétractions élastiques du poumon et de la cage thoracique, un volume pulmonaire supérieur à la CRF passive. Ce volume, maintenu de façon active, est appelé volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE) (**Figure 1**).

## 2.2. Rôle du larynx dans le maintien du volume pulmonaire de fin d'expiration.

Le larynx joue un rôle déterminant dans le maintien du VPFE. Son rôle dans le maintien de l'hématose n'est plus à démontrer non plus. La constatation clinique par Harrison dans les années 70 que les nouveau-nés souffrant de détresse respiratoire se détérioraient plus rapidement lorsque leur larynx était court-circuité par un tube endotrachéal en est une preuve indéniable (HARRISON et al., 1968). Dès lors, le rôle bénéfique exercé par le larynx dans le maintien du VPFE a été redémontré dans des modèles expérimentaux comme chez des enfants. Le larynx se comporte comme un régulateur de flux, capable de moduler le débit aérien inspiratoire et/ou expiratoire et les durées des temps inspiratoire ( $T_I$ ) et expiratoire ( $T_E$ ). Dans les années 80, le rôle du larynx a été largement précisé grâce aux modèles expérimentaux, ovins notamment. Chez l'agneau nouveau-né, l'activité électromyographique (EMG) d'un des principaux muscles constricteurs de la glotte i.e. le

Figure 1.



Représentation des principaux volumes pulmonaires, et du volume pulmonaire de fin d'expiration.

Le *volume courant*,  $V_T$  (*tidal volume*) représente l'air entrant ou sortant des poumons à chaque cycle respiratoire normal.

Le *volume de réserve inspiratoire*,  $VRI$ , est le volume d'air supplémentaire entrant dans les poumons au cours de l'inspiration forcée.

Le *volume de réserve expiratoire*,  $VRE$ , est la quantité supplémentaire d'air pouvant être chassée des poumons au cours d'une expiration forcée.

La somme de ces trois grandeurs représente la quantité maximale d'air qui peut entrer ou sortir des poumons et a reçu le nom de *capacité vitale*,  $CV$ .

La *capacité inspiratoire*,  $CI$ , est la somme du volume courant et du volume de réserve inspiratoire.

Le *volume résiduel*,  $VR$ , est la quantité d'air restant dans les poumons à la fin d'une expiration forcée, et qu'il n'est pas possible d'expulser.

La *capacité résiduelle fonctionnelle*,  $CRF$ , est la quantité d'air présente dans les poumons à la fin d'une expiration normale chez un adulte.

La *capacité pulmonaire totale*,  $CPT$ , est la quantité maximale d'air contenue dans les poumons à la fin d'une inspiration forcée.

Le *volume pulmonaire de fin d'expiration*,  $VPFE$ , est la quantité d'air présente dans les poumons à la fin d'une expiration normale chez un nouveau-né. Cette quantité d'air est supérieure à la  $CRF$  du fait du maintien actif du niveau de ventilation au dessus de la  $CRF$ .

*muscle thyroaryténoïdien* (TA) est observée principalement au cours de la phase post-inspiratoire ou expiratoire précoce (phase E1 selon la dénomination de Richter) (HARDING et al., 1980; RICHTER, 1982). Cette activité existe aussi bien à l'éveil qu'en sommeil non-REM, alors qu'elle est largement atténuée, voire absente en sommeil REM (HARDING et al., 1980). L'activité EMG du TA est enregistrée au cours des trois premières semaines de vie chez l'agneau, puis disparaît à l'âge adulte, témoignant vraisemblablement de la maturation osseuse de la cage thoracique et de la diminution de sa compliance (HARDING et al., 1980). L'activité EMG du TA en période E1 est également retrouvée chez le chiot, où elle est aussi largement présente en éveil et en sommeil NREM, et moins fréquente en sommeil agité (ENGLAND et al., 1985). Selon les commentaires apportés par les auteurs, l'activité EMG du TA responsable du ralentissement du flux expiratoire «représente, chez des animaux nouveau-nés, dont les réserves en oxygène sont faibles, un mécanisme efficace pour améliorer les échanges gazeux en augmentant le volume pulmonaire de fin d'expiration» (ENGLAND et al., 1985).

### 2.3. Autres mécanismes impliqués dans le maintien du VPFE chez le nouveau-né.

Deux autres mécanismes sont responsables de l'augmentation active du niveau de la CRF. Ces deux procédés apparaissent plus coûteux du point de vue énergétique que la fermeture laryngée active (MORTOLA, 1987).

Le premier mécanisme consiste à prolonger la contraction de certains muscles inspiratoires (le diaphragme et les intercostaux externes) en période post-inspiratoire, ou expiratoire précoce (E1). Chez le nouveau-né, la décontraction diaphragmatique plus lente, se prolongeant dans la phase expiratoire précoce, permet de ralentir la vidange pulmonaire et

de maintenir un volume gazeux plus important en fin d'expiration (BRYAN et ENGLAND, 1984; KOSCH et STARK, 1984; LOPES et al., 1981; MORTOLA et al., 1984). Cette activité concerne de nombreux mammifères nouveau-nés, puisqu'elle a été mise en évidence aussi bien chez l'agneau (HENDERSON-SMART et al., 1982) que chez le chiot (ENGLAND et al., 1985), et chez les nouveau-nés humains à terme (BRYAN et ENGLAND, 1984; HENDERSON-SMART et READ, 1979; MORTOLA et al., 1984).

La tachypnée (augmentation de la fréquence respiratoire sans augmentation du volume courant) représente le deuxième mécanisme. En situation normale, son importance dans le maintien actif du VPFE serait moins grande que les deux mécanismes précédents (BRYAN et ENGLAND, 1984). En effet, en temps normal chez un nouveau-né, la constante de temps expiratoire (autrement dit le temps mis par les poumons pour vider 67% du volume courant expiratoire) est courte, autour de 0.2s (MORTOLA et al., 1982), alors que le temps expiratoire se situe entre 0.75 et 1s (MORTOLA et al., 1985). Par contre ce mécanisme devient important dans les situations où la fréquence respiratoire augmente et où le  $T_E$  s'approche des valeurs de la constante de temps expiratoire (enfant prématuré, maladie pulmonaire, petit rongeur nouveau-né) (VINEGAR et al., 1979).

### **3 . DYNAMIQUE LARYNGÉE AU COURS DES APNÉES CENTRALES INDUITES ET SPONTANÉES**

#### **3.1. Une constatation clinique.**

La notion de fermeture laryngée au cours des apnées centrales n'est pas de découverte récente. En effet, depuis longtemps déjà, les cliniciens amenés à intuber des enfants, rapportent qu'au moment des apnées, les cordes vocales sont en adduction complète. Cette constatation est trop souvent attribuée à la stimulation d'un réflexe laryngé désigné

sous le vocable de laryngospasme. Celui-ci est déclenché lors de la stimulation chimique ou mécanique de l'épithélium laryngé. Il s'accompagne d'une apnée et d'une réponse cardio-vasculaire majeure : bradycardie, hypertension artérielle, redistribution des flux vasculaires (vers les territoires cérébraux et myocardiques, au détriment des territoires splanchniques et rénaux) (JOHNSON et al., 1975; WENNERGREN et al., 1993). Dans la situation précédente, l'adduction des cordes vocales est indépendante des afférences à partir du nerf laryngé supérieur (FORTIER et al., 2003).

D'autres constatations corroborent les données observées quotidiennement par les cliniciens. À l'endoscopie, une adduction complète des cordes vocales a été observée au cours d'apnées centrales survenant en respiration périodique chez un enfant ayant présenté un malaise sévère du nourrisson (*Apparent Life Threatening Event* ou ALTE) (RUGGINS et MILNER, 1993). Des constatations endoscopiques similaires ont été faites au cours d'apnées centrales isolées chez des nouveau-nés prématurés, ou bien au cours des apnées obstructives ou mixtes (RUGGINS et MILNER, 1991). Alors que le site précis de l'obstruction des voies aériennes supérieures reste sujet à controverse (THACH, 1983), ces constatations soulignent le rôle actif du larynx au cours des apnées spontanées du nouveau-né, et plus particulièrement des muscles constricteurs de la glotte (dont l'un des représentants majeurs, le muscle TA est le plus facilement étudiable) dans la physiopathologie des apnées centrales néonatales.

### 3.2. Apnées centrales spontanées.

La possibilité de fermeture active du larynx au cours des apnées centrales a été suggérée dès les années 80 par Milner (MILNER et al., 1980). Mais cette hypothèse n'a pu être confirmée en raison de l'impossibilité d'enregistrer l'activité des constricteurs du larynx

chez le prématuré humain et de la rareté des apnées spontanées chez les animaux nouveau-nés étudiés. Les quelques observations montrant un EMG continu du TA chez l'agneau (HARDING et al., 1980), le chiot (ENGLAND et al., 1985), le raton et le chaton (MORTOLA et al., 1985) sont restées anecdotiques. Chez des agneaux à terme non anesthésiés ou légèrement anesthésiés, Harding *et al* ont observé une activité EMG continue du muscle thyroaryténoïdien au cours de quelques apnées centrales en sommeil REM associée à un gradient de pression transglottique de 10 à 15 cmH<sub>2</sub>O, suggérant la fermeture complète du larynx durant l'apnée (HARDING, 1980; HARDING et al., 1980). En sommeil NREM, les résultats sont différents. L'activité EMG du muscle thyroaryténoïdien n'est retrouvée que dans la partie initiale de l'apnée qui est fréquemment précédée d'un soupir (HARDING, 1980; HARDING et al., 1980). En dehors de la période néonatale, chez l'adulte sain, une activité EMG tonique du TA a été retrouvée au cours des apnées centrales spontanées survenant en sommeil lent (INSALACO et al., 1993). Cependant, le nombre trop faible d'apnées spontanées avait exclu une analyse rigoureuse de la dynamique laryngée.

### 3.3. Apnées centrales induites chez les agneaux à terme.

#### 3.3.1. Apnées induites par l'hypocapnie.

Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est un stimulant respiratoire majeur. Lorsque par hyperventilation (induite artificiellement par un ventilateur), on abaisse la pression artérielle partielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) en dessous du seuil apnéique (PaCO<sub>2</sub> < 25-30mmHg environ), des apnées centrales de durée variable vont survenir (WEST, 1995a). Ce procédé a été largement utilisé antérieurement dans notre laboratoire pour induire des apnées. Les apnées centrales ainsi induites s'accompagnent toujours tout au long de leur

durée, d'une activité EMG tonique du muscle TA (Figure 2). Lorsque la visualisation endoscopique des cordes vocales a été effectuée, on a constaté que l'activité EMG s'accompagnait toujours d'une fermeture complète et active de la glotte (KIANICKA et al., 1994). Cette activité est indépendante des modifications de la pression artérielle partielle en oxygène, puisque les variations de la fraction inspirée d'oxygène ( $FI_{O_2}$ ) de 8 à 30% (respectivement 8, 15, 21, 30%) dans le mélange gazeux inhalé ne modifie pas l'activité EMG du TA au cours des apnées (KIANICKA et al., 1994).

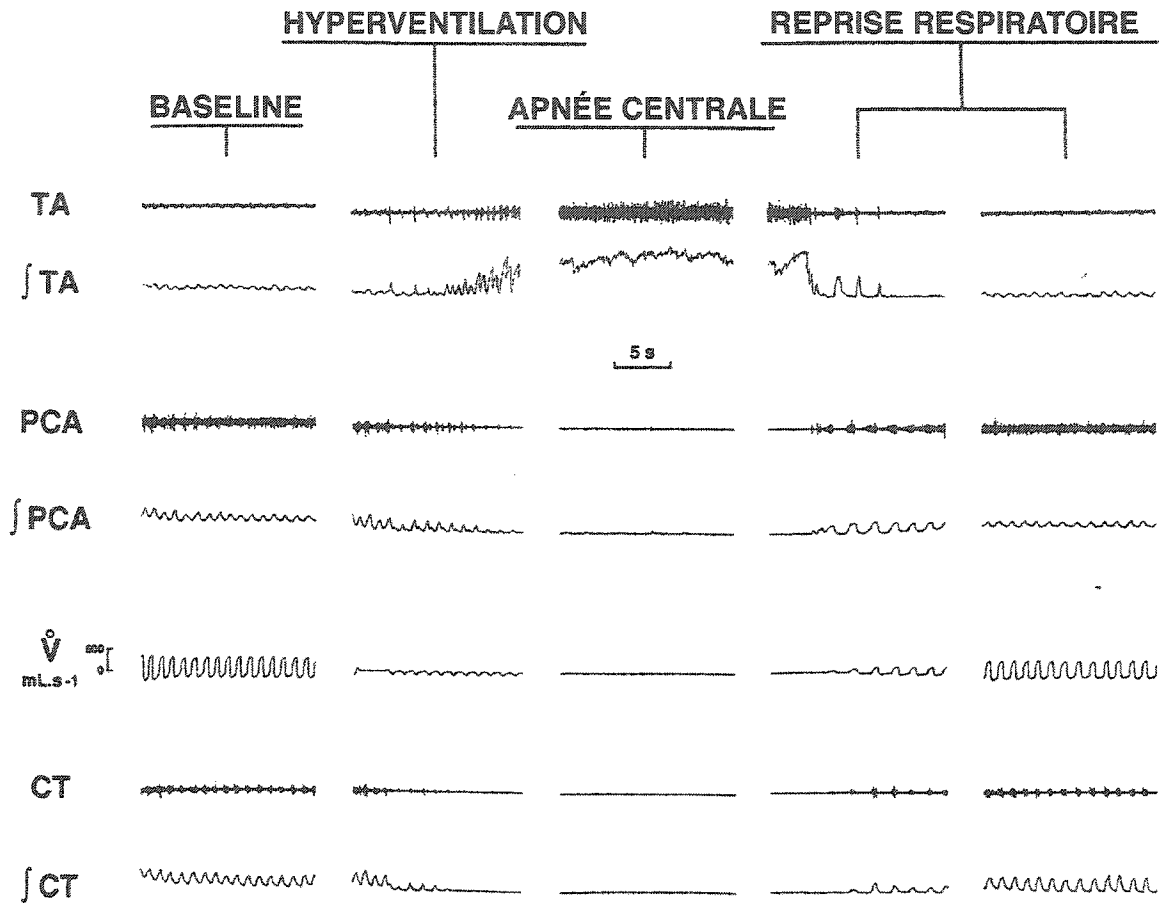
### 3.3.2. Apnées induites pharmacologiquement.

L'hypocapnie est un stimulant puissant connu des muscles adducteurs des cordes vocales (BARTLETT, 1989). Les expérimentations précédentes posent la question de la contribution du message chimique (l'hypocapnie) dans l'activation du muscle thyroaryténoïdien au cours des apnées centrales. Pour répondre à cette question, les apnées ont été induites de façon pharmacologique. Lorsque des apnées centrales sont produites par injection de barbituriques (pentobarbital), l'activité EMG tonique du TA est observée dès le début de l'apnée (normocapnique) jusqu'à la fin de l'apnée (hypercapnique) (PRAUD et al., 1996). L'activité EMG du TA s'accompagne d'une fermeture complète et étanche de la glotte chez trois agneaux étudiés en endoscopie. De plus, l'induction d'une hypoxémie ne modifie pas la réponse, indiquant une fois encore qu'elle n'est pas un élément déterminant dans la réponse observée, contrairement à ce qui avait été suggéré par certains auteurs (HUTCHISON et al., 2002).

La physiopathologie des apnées centrales isolées est différente de celle des apnées centrales survenant au cours de la respiration périodique. Dans ce dernier cas il semble admis que, plus qu'un arrêt «périodique» des centres respiratoires (à l'origine des apnées



Figure 2.



Activité électromyographique du muscle thyroaryténoïdien au cours d'une apnée centrale induite par l'hypocapnie chez un agneau à terme.

Abréviations : TA : signal électromyographique brut du muscle thyroaryténoïdien ;  $\int$ TA : signal électromyographique intégré du muscle thyroaryténoïdien ; PCA : signal électromyographique brut du muscle cricoaryténoïdien postérieur ;  $\int$ PCA : signal électromyographique intégré du muscle cricoaryténoïdien postérieur ;  $\dot{V}$  : ventilation minute ; CT : signal électromyographique brut du muscle cricothyroïdien ;  $\int$ CT : signal électromyographique intégré du muscle cricothyroïdien.

Modifié de Kianicka *et al*, *J Appl Physiol*, 1994.

centrales isolées), ce sont des anomalies du délai et/ou du niveau du gain de réponse des chémorécepteurs centraux et périphériques qui soit à l'origine d'oscillations importantes entre stimulation et inhibition des centres de la respiration (KHOO, 1999). Lors de la phase de retour à l'air après inhalation de mélange gazeux hypoxique et hypocapnique (qui augmente le gain de réponse des chémorécepteurs périphériques et centraux), des épisodes de respiration périodique peuvent être observés. Dans cette situation, l'activité EMG tonique du TA est retrouvée pendant les apnées centrales en respiration périodique (KIANICKA et al., 1998).

#### 3.4. Apnées centrales spontanées chez les agneaux prématurés.

Les résultats rapportés ci-dessus posent la question suivante : la signification physiologique des résultats obtenus au cours des apnées induites chez des animaux à terme peut-elle être extrapolée à des apnées survenant spontanément ? Le faible nombre d'apnées spontanées chez les animaux à terme a longtemps été limitant. Le développement d'un modèle d'agneau prématuré présentant spontanément de nombreuses apnées centrales répétées a permis de souligner l'intérêt physiologique de la fermeture glottique au cours des apnées centrales spontanées.

##### 3.4.1. Le modèle des agneaux prématurés.

L'utilisation d'agneaux prématurés (terme normal : 147-150 jours de gestation) n'est pas nouvelle en physiologie cardio-respiratoire et les premières descriptions datent des années 1980. Toutefois, dans ces préparations, les agneaux, dont le degré de prématurité varie entre 106 et 121 jours de gestations, sont pour la plupart étudiés *ex utero* sur de courtes périodes de quelques heures. Ils nécessitent systématiquement d'une assistance respiratoire le temps des investigations du fait de la survenue quasi constante d'une

détresse respiratoire par déficit en surfactant (BHUTANI et SHAFFER, 1983; SHAFFER et al., 1983; SOLCA et al., 1983). La difficulté avec un tel modèle est de trouver le compromis entre le niveau de la prématurité et le taux de survie néonatal.

#### 3.4.2. Effets des stades de conscience sur la dynamique laryngée au cours des apnées spontanées.

Les résultats observés au cours des apnées induites chez les agneaux à terme se sont vérifiés chez les agneaux prématurés nés entre 129 et 132 jours de gestation. Au cours des 2020 apnées centrales enregistrées dans la première série de 7 agneaux étudiée dans le laboratoire, l'activité EMG continue du TA est retrouvée dans 89.5% des apnées centrales isolées et dans 98.4% des apnées centrales en respiration périodique (Figure 3) (RENOLLEAU et al., 1999).

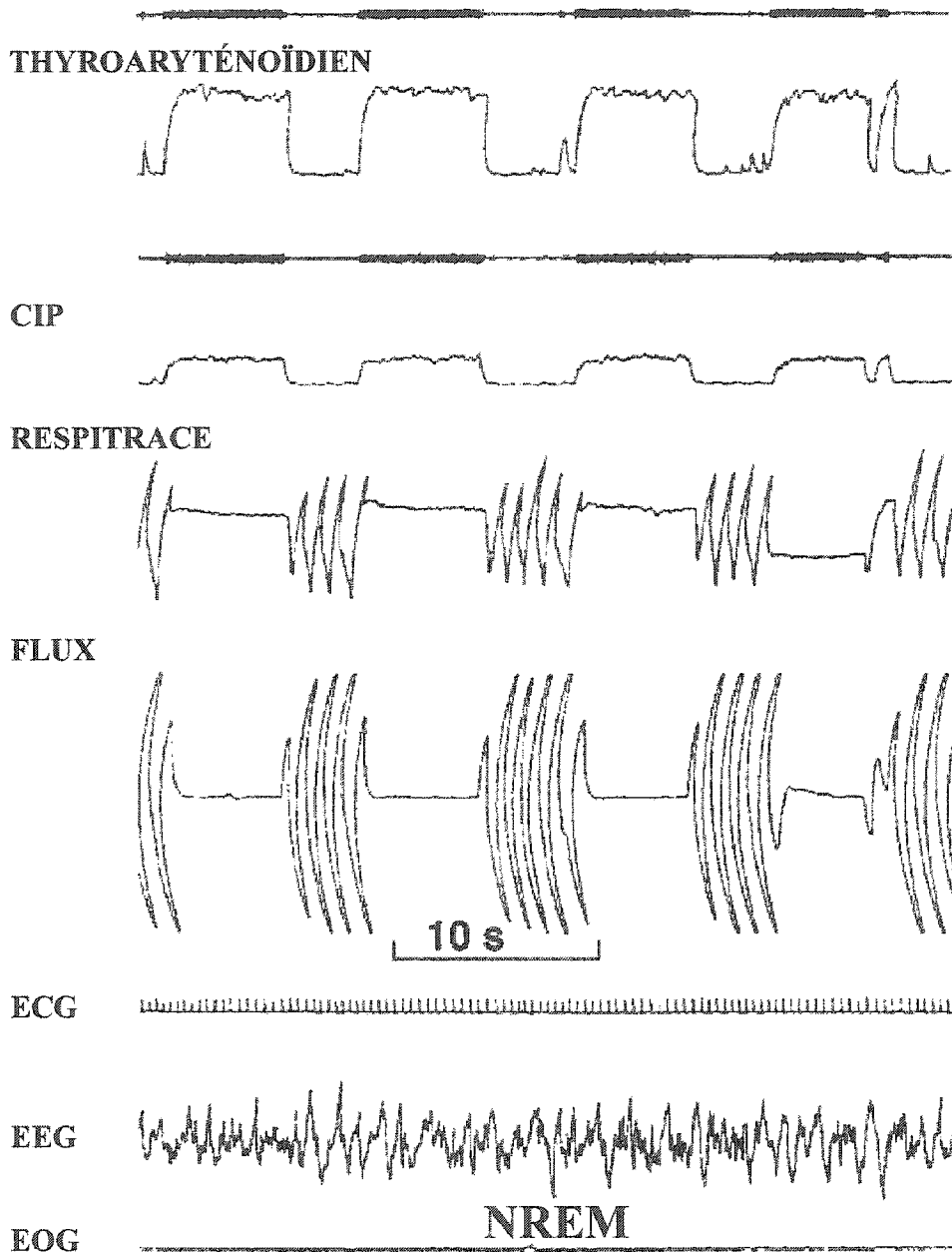
Le pourcentage d'apnées centrales avec activité EMG continue du TA est influencé par les stades de conscience. En effet, ces apnées sont moins fréquentes en sommeil agité (73.2%) qu'en sommeil NREM (91.9%) ou à l'éveil (90.1%). Dans cette étude, l'activité n'est pas modifiée par l'âge postnatal. L'activité non continue du TA est observée dans un faible nombre d'apnées (7.3% des apnées totales), indépendamment des stades de conscience (Figure 4). Ces apnées sont précédées d'évènements pré-apnéiques le plus souvent un soupir, plus rarement une déglutition. Enfin, un faible nombre d'apnées centrales se présentent sans activité EMG du TA (3.2%) (Figure 5).

### 3.5. Rôle et déterminant de la dynamique laryngée au cours des apnées centrales.

#### 3.5.1. Rôle de la fermeture glottique au cours des apnées centrales.

L'ensemble des données collectées jusqu'à maintenant chez l'agneau à terme et prématuré montre que la fermeture active de la glotte (observée électrophysiologiquement et

Figure 3.

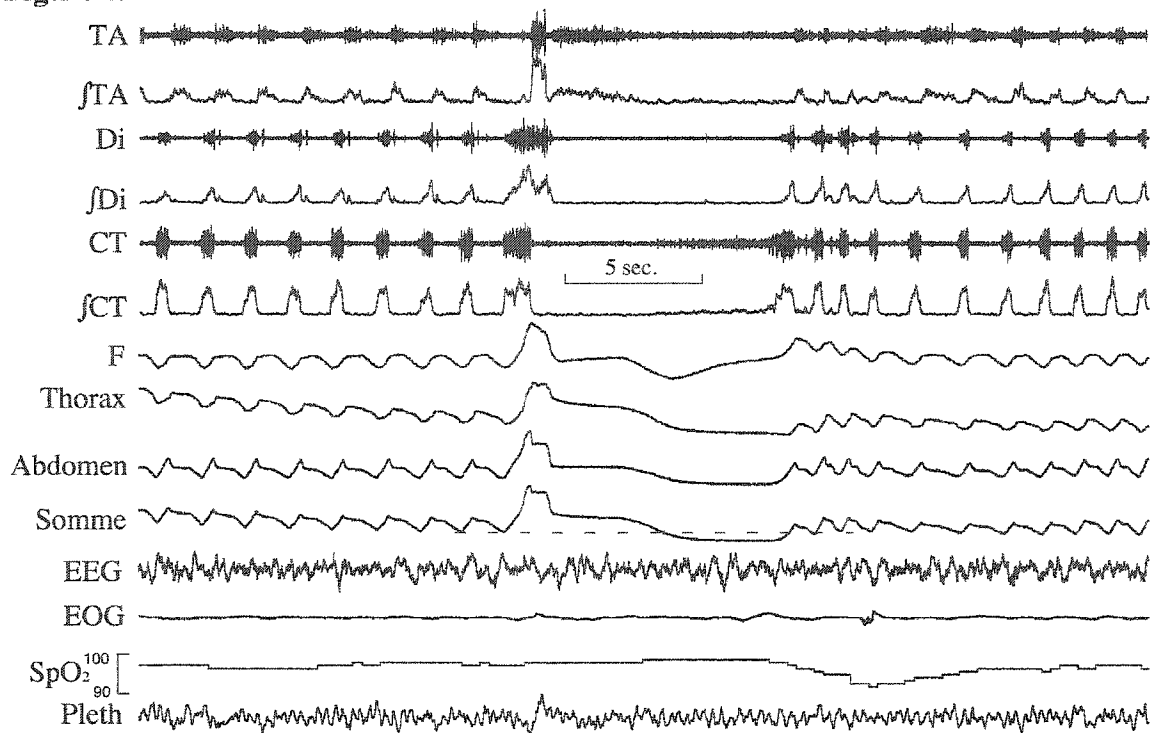


Activité EMG du TA au cours d'apnées centrales spontanées en respiration périodique au cours du sommeil nonREM (NREM) chez un agneau prématuré de 8 jours de vie (âge postnatal de 140 jours).

Abréviations : CIP (constricteur inférieur du pharynx). ECG : électrocardiogramme, EEG : électroencéphalogramme, EOG : électrooculogramme. Notez sur la trace du respitrace le maintien en position «inspiratoire» du volume pulmonaire au cours des apnées centrales.

Modifié de Renolleau *et al*, *Am J Crit Respir Care Med*, 1999.

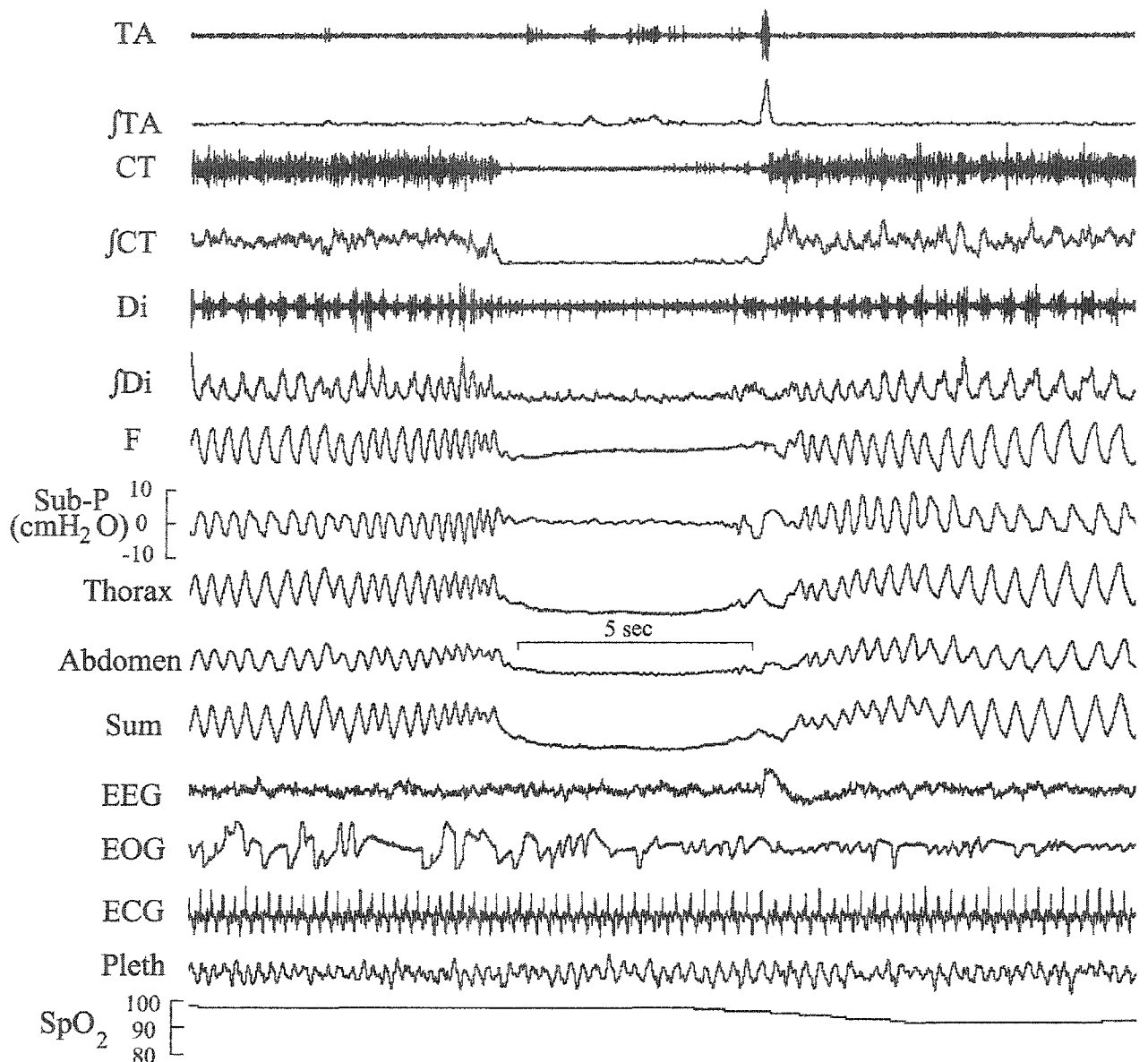
**Figure 4.**



Apnée centrale avec activité EMG du TA non continu chez un agneau prématuré de 5 jours de vie (âge postnatal de 137 jours). L'apnée est précédé d'un soupir. Notez la chute du volume pulmonaire pendant l'apnée en dessous du VPFE contemporain de la disparition de l'activité EMG du TA.

Abréviations : **TA** : signal électromyographique brut du muscle thyroaryténoïdien ; **∫TA** : signal électromyographique intégré du muscle thyroaryténoïdien ; **CT** : signal électromyographique brut du muscle cricothyroïdien ; **∫CT** : signal électromyographique intégré du muscle cricothyroïdien ; **Di** : signal électromyographique brut du muscle diaphragmatique ; **∫Di** : signal électromyographique intégré du muscle diaphragmatique ; **F** : flux nasal ; **Thorax, Abdomen, Somme** : signaux respectifs de la pléthysmographie respiratoire d'inductance ; **EEG** : électroencéphalogramme ; **EOG** : électrooculogramme ; **Pleth** : pléthysmographie, **SpO<sub>2</sub>** : saturation en oxygène.

Figure 5.

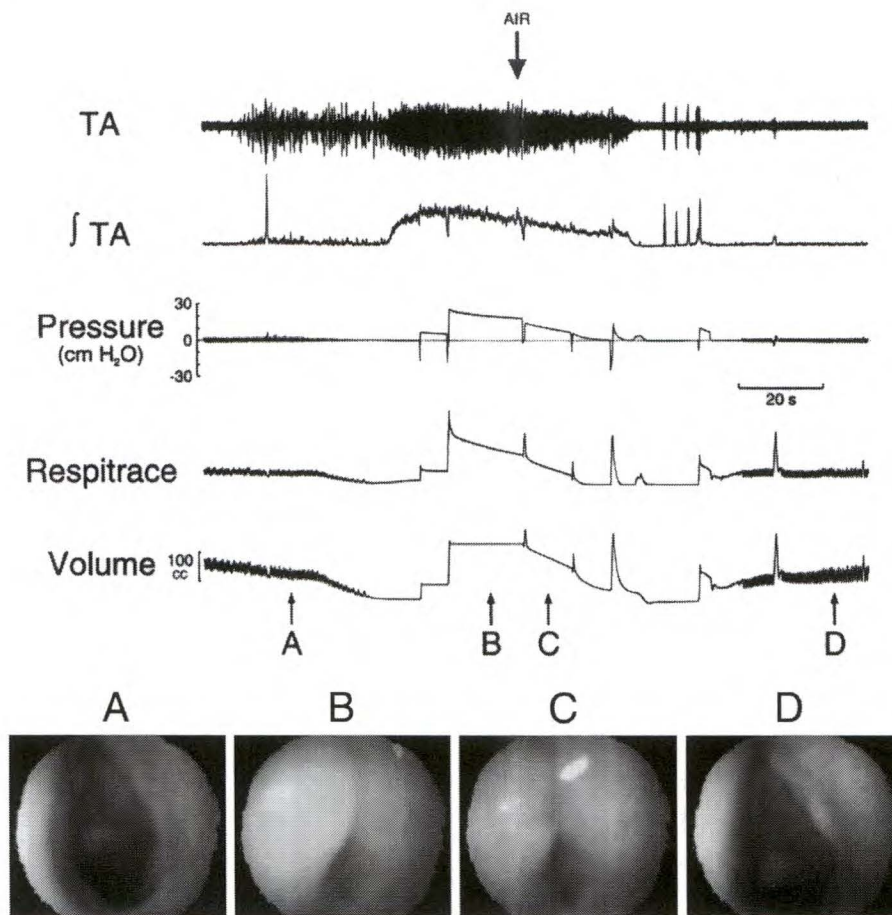


Apnées centrales en sommeil REM sans activité EMG du TA chez un agneau prématuré de 9 jours de vie (âge postnatal : 141 jours). Notez l'absence de maintien du volume pulmonaire pendant l'apnée au dessus du VPFE.

Abréviations : TA : signal électromyographique brut du muscle thyroaryténoïdien ;  $\int$ TA : signal électromyographique intégré du muscle thyroaryténoïdien ; CT : signal électromyographique brut du muscle cricothyroïdien ;  $\int$ CT : signal électromyographique intégré du muscle cricothyroïdien ; Di : signal électromyographique brut du muscle diaphragmatique ;  $\int$ Di : signal électromyographique intégré du muscle diaphragmatique ; F : flux nasal ; Sub-P : pression sous glottique ; Thorax, Abdomen, Somme : signaux respectifs de la pléthysmographie respiratoire d'inductance ; EEG : électroencéphalogramme ; EOG : électrooculogramme ; ECG : électrocardiogramme ; Pleth : pléthysmographie, SpO<sub>2</sub> : saturation en oxygène.

endoscopiquement) est un phénomène fréquent. Comme nous l'avons vu le larynx joue un rôle crucial dans le maintien du VPFE au cours de la respiration normale chez le nouveau-né. La signification physiologique de cette fermeture glottique au cours des apnées centrales va vraisemblablement dans le même sens. Alors que certains travaux antérieurs ont montré une diminution du volume pulmonaire au cours des apnées du prématuré (ADAMS et al., 1997; POETS et al., 1997), plusieurs éléments nous font penser que la fermeture active de la glotte permet de maintenir un volume pulmonaire au cours de l'apnée au moins égal au VPFE. En effet, il a été montré qu'au cours d'apnées centrales induites chez l'agneau à terme, la fermeture active de la glotte observée à l'endoscopie s'associait de façon contemporaine (1) à l'activité EMG du TA (2) au maintien du volume pulmonaire pendant l'apnée au dessus du VPFE (3) au maintien d'une pression sous glottique positive comprise entre 5 et 10 cm d'H<sub>2</sub>O (Figure 6) (LEMAIRE et al., 1999). Dans ce processus, la fermeture active de la glotte au cours des apnées centrales permettrait de stocker une réserve d'oxygène suffisante pour limiter la désaturation en oxygène, le poumon étant la principale réserve en oxygène de l'organisme (FARHI, 1964). Le caractère complet et permanent de la fermeture glottique a récemment été confirmé chez l'agneau à terme. Nous avons montré qu'au cours d'apnées centrales induites chez des agneaux à terme, il existait constamment un gradient de pression trans-glottique de  $4.3 \pm 0.8$  cm d'H<sub>2</sub>O lorsque l'activité EMG du TA était enregistrée (Figure 7) (FORTIER et al., 2003). Par ailleurs, l'existence d'une pression atmosphérique dans la région supra-glottique est en faveur de l'absence de fermeture pharyngée au cours de ce type d'apnées.

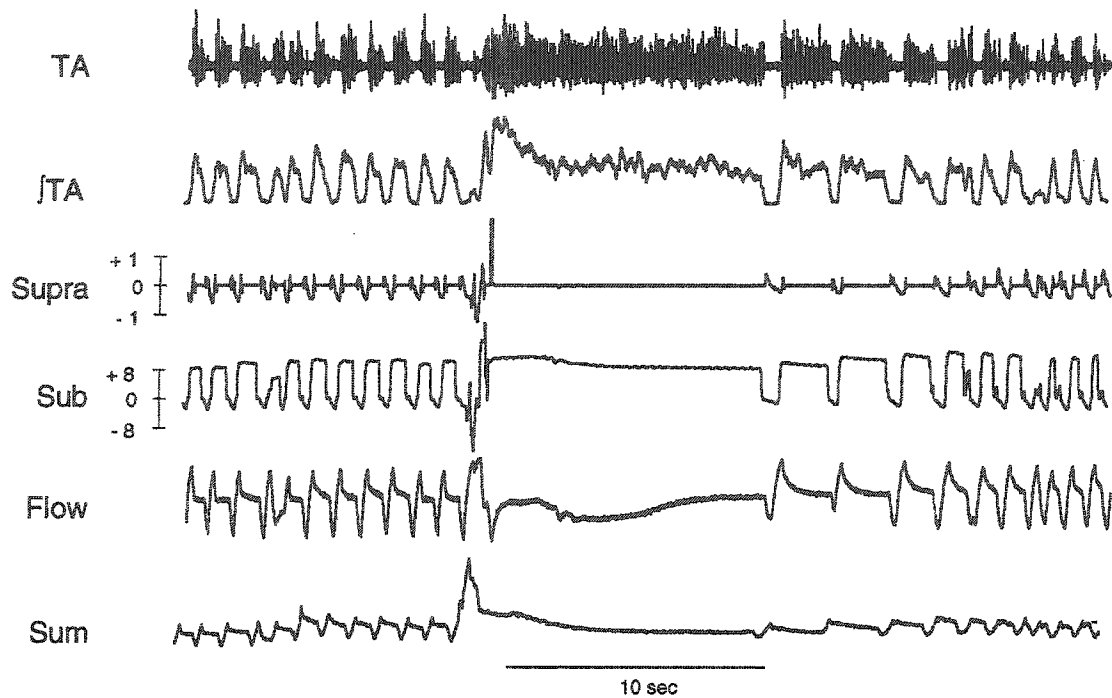
Figure 6.



Aspect endoscopique de la glotte au cours d'une apnée centrale (observation rétrograde de la glotte après introduction du fibroscope par le tube de trachéotomie) chez un agneau à terme. Corrélation entre l'activité continue de l'EMG du TA (TA et  $\int$ TA), le maintien d'un volume pulmonaire au dessus du VPFE (**Respirtrace** et **Volume**), l'existence d'une pression sous glottique positif (**Pressure**) et l'aspect endoscopique de la glotte (répérés au différents moments de l'apnée par les lettres **A** à **D**). Notez la fermeture complète de la glotte (**B** et **C**) au moment de l'apnée. Les apnées sont secondaires à l'hypocapnie induites par hyperventilation chez des agneaux à terme. Modifié de Lemaire *et al*, *J Otolaryngol*, 1999.



Figure 7.



Existence d'un gradient de pression trans-glottique au cours d'une apnée centrale induite par l'hyperventilation secondaire à l'injection de capsaïcine chez un agneau à terme. Le niveau de pression atmosphérique au niveau de la région supra-glottique (**Supra**) témoigne de l'absence de collapsus pharyngé au cours de ce type d'apnée. De plus, l'existence d'une différence de pression entre la région supra-glottique et la région sous glottique (**Sub**) signe la présence d'une fermeture étanche et complète de la glotte au cours des apnées centrales. Comme la montre cet exemple, la fermeture de la glotte est corrélée au maintien d'un volume pulmonaire (**Sum**) supérieur au VPFE.  
Modifié d'après Fortier *et al*, *J Appl Physiol*, 2003.

### 3.5.2. Déterminants de la fermeture glottique au cours des apnées centrales.

Comme cela a déjà été mentionné, ni les variations de  $\text{PaO}_2$  ni celles de  $\text{PaCO}_2$  ne modifient la fermeture glottique au cours des apnées centrales. La même réponse est observée que les conditions d'oxygénation soient hypoxiques, normo- ou hyperoxiques, hypo, normo ou hypercapniques (FORTIER et al., 2003; KIANICKA et al., 1994; LEMAIRE et al., 1999; PRAUD et al., 1996). Cela indique que les informations en provenance des chémorécepteurs périphériques ou centraux ne sont pas primordiales dans l'élaboration de cette réponse. D'autres éléments vont dans ce sens. Lorsque les chémorécepteurs périphériques sont inhibés par des procédés pharmacologiques (injection intraveineuse de dopamine) ou chimiques (test de Dejours), l'apnée qui en découle s'accompagne d'une activité EMG continue du TA (FORTIER et al., 2003). Pour certains, le message chimique, et plus particulièrement le rôle de l'hypoxie tissulaire cérébrale serait important dans l'activation de la fermeture glottique (HUTCHISON et al., 2002). Cette contribution semble probable dans des situations particulières comme l'est celle de la naissance avec la nécessité de l'établissement de la CRF, et au cours du gasping anoxique. Dans des situations moins extrêmes comme le sont les apnées centrales isolées du prématuré, l'hypoxie, inconstante et secondaire, ne permet pas d'expliquer à elle seule l'activation du TA. Des éléments phylogéniques, ontogéniques et de physiologie comparée (discutés en infra) apportent certaines explications. L'existence d'une ébauche de larynx chez les poissons pulmonés (lungfish) permet à ces poissons d'alterner des périodes d'apnées prolongées à haut volume pulmonaire. Ce patron respiratoire existe également chez certains amphibiens et certains reptiles aquatiques. Par ailleurs, la

fermeture active de la glotte est nécessaire à la croissance pulmonaire pendant la vie fœtale, et après la naissance à l'établissement de la CRF. Enfin, la fermeture active de la glotte et le maintien en position inspiratoire du volume pulmonaire pendant l'apnée ont été observés dans plusieurs espèces de mammifères nouveau-nés mais également chez l'adulte (KUNA et al., 1993; MORTOLA et al., 1985). Dans ces conditions, la fermeture active de la glotte au cours des apnées du nouveau-né peut être considérée comme une prolongation de phénomènes moteurs ancestraux sous la dépendance principale de mécanismes neurologiques centraux.

### 3.6. Déterminants de l'oxygénation au décours d'une apnée centrale chez le nouveau-né.

#### 3.6.1. Période pré-apnéique et post-apnéique.

De nombreux facteurs au cours des périodes pré- et post-apnéiques sont susceptibles d'influencer le niveau de la saturation après l'apnée. Certains tiennent à la qualité de la commande respiratoire centrale au cours de ces deux périodes (*i.e. fréquence respiratoire et «puissance» de la commande centrale*). D'autres sont en relation avec la mécanique respiratoire, notamment le degré de compliance pulmonaire et thoracique, de résistance des voies aériennes, et d'asynchronisme thoraco-abdominal. Dans ce cas, ces paramètres qui déterminent le niveau du VPFE, sont fondamentaux dans le maintien d'un stock d'oxygène alvéolaire suffisant dans les cycles ventilatoires qui précèdent et suivent l'apnée (cf chapitre 1, paragraphe 2). Enfin le niveau du volume courant et de la ventilation minute pendant les phases respiratoires pré- et post- apnéique est aussi un élément déterminant. Il a été établi que la diminution du volume courant (au cours de la respiration paradoxale ou lors d'hypopnée (cycle respiratoire ayant un volume courant

inférieur à 20% des valeurs normales) en période pré- et post-apnéique était responsable de désaturations plus sévères au décours des apnées des prématurés (ADAMS et al., 1997).

### 3.6.2. Période per-apnéique.

En dehors de l'oxygène lié à l'hémoglobine, la principale réserve d'oxygène est pulmonaire (FARHI, 1964). Ainsi, nous pensons que le volume pulmonaire pendant l'apnée est un élément déterminant du degré de désaturation après l'apnée. De sorte que les apnées qui surviennent en position inspiratoire, donc à volume pulmonaire supérieur au VPFE au cours de l'apnée, sont moins hypoxémiantes que les apnées sans maintien du volume pulmonaire. La relation existant entre le niveau d'inflation pulmonaire au moment de l'apnée et le degré de désaturation a été bien illustré chez des individus adultes (FINDLEY et al., 1983) et modélisé dans le cas des nourrissons (ZAMEL et al., 1989). Jusqu'alors, les études réalisées chez les enfants prématurés n'ont pas mis en évidence de maintien du volume pulmonaire au cours des apnées centrales (ADAMS et al., 1997; POETS et al., 1997). Mais les apnées n'étaient retenues que lorsqu'elles s'accompagnaient d'hypoxémie sévère ( $SpO_2 < 80\%$ ), excluant la possibilité qu'un tel mécanisme puisse exister avec des apnées moins sévères. Finalement, il faut citer l'importance de la durée de l'apnée, qui comme cela a pu être démontré, est en relation proportionnelle directe avec le le niveau de désaturation (HENDERSON-SMART, 1992; UPTON et al., 1991).

Certains travaux cliniques ou expérimentaux ont mis en évidence l'influence du type d'apnées sur le niveau de désaturation. Ces données n'ont toutefois pas été retrouvées au cours des apnées des nouveau-nés prématurés. Citons quand même qu'à longueur

équivalente, les apnées obstructives de l'adulte provoquent des désaturations plus importantes que les apnées centrales (FLETCHER et al., 1991; SERIES et al., 1990). Toutefois, selon certains auteurs, les apnées centrales survenant en respiration périodique entraînent des désaturations plus importantes que les apnées centrales isolées (POETS et SOUTHALL, 1991). Cela n'a pas été reconfirmé par d'autres équipes. Certains facteurs supplémentaires sont susceptibles d'intervenir bien qu'ils n'aient pas été spécifiquement étudiés. On peut citer par exemple, le niveau de consommation en oxygène au cours de l'apnée, de même que la possibilité d'anomalie des rapports ventilation-perfusion ou l'existence d'un shunt droit-gauche transitoire.

En somme, bien que de nombreux facteurs soient susceptibles de moduler le niveau de désaturation, nous pensons que le maintien d'un volume pulmonaire et d'un stock d'oxygène suffisants durant l'apnée est un déterminant majeur de limitation de la désaturation en oxygène. À ce titre, le larynx joue un rôle actif du maintien du volume pulmonaire en position inspiratoire.

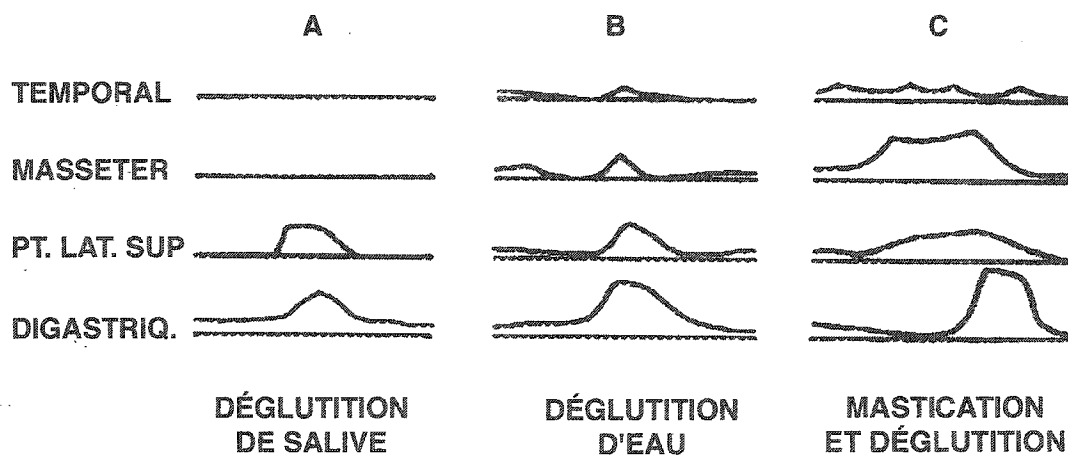
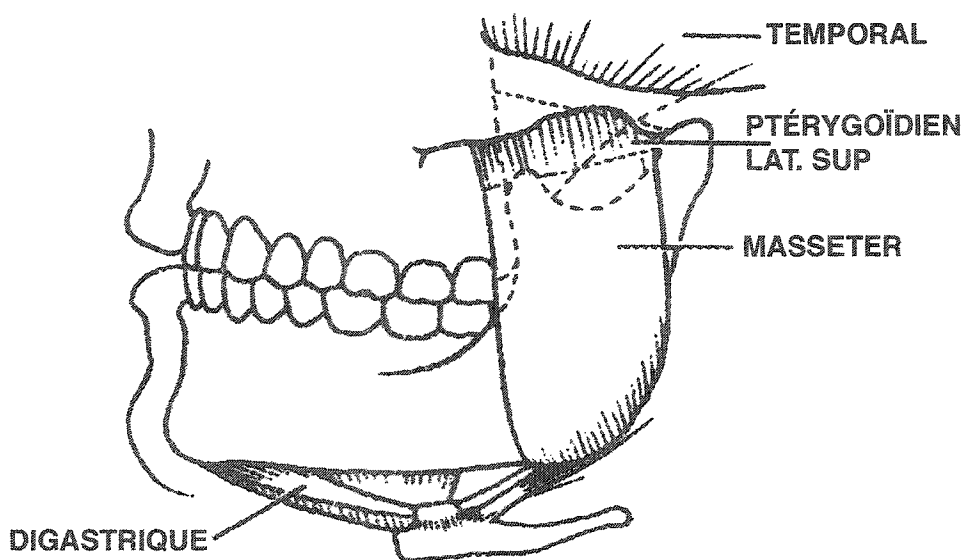
#### **4. LES DÉGLUTITIONS NON-NUTRITIVES**

##### **4.1. Définition et description des phases de la déglutition.**

Il s'agit de déglutitions dont la fonction, non nutritive, est de dégager la cavité buccale et les voies aériennes supérieures des sécrétions salivaires. En ce sens, les déglutitions sont considérées comme étant un réflexe majeur de protection des voies aériennes inférieures (ALTSCHULER, 2001). La déglutition est un mouvement semi-automatique complexe, qui à partir des informations reçues par une afférence nerveuse principale (le nerf laryngé supérieur) met en jeu la coordination de nombreux muscles de la filière oro-pharyngo-laryngée. Trois phases se succèdent au cours de la déglutition normale. *La première*

*phase, orale*, permet la préparation du bol alimentaire. Elle est volontaire et peut être interrompue à chaque instant (DOTY, 1968). Les muscles mis en jeu (principalement les muscles masseters, les muscles digastriques et les muscles temporaux) au cours de cette phase sont sollicités à des degrés variables selon les individus (**Figure 8**) (MILLER, 1986). Cette phase est inexistante au cours des déglutitions non nutritives. *La phase suivante, pharyngo-laryngée*, débute lorsque le bol alimentaire a gagné la région pharyngée postérieure. Elle est involontaire et permet de guider le bol alimentaire au travers du carrefour aéro-digestif, vers la bouche supérieure de l'oesophage. Cette phase se caractérise par une vague de contraction de nombreux muscles du plancher de la bouche, du pharynx et du larynx. Certains de ces muscles participent à d'autres activités motrices, comme la respiration, rendant impossible la co-exécution de ces fonctions antagonistes (**Figure 9**) (DOTY, 1968; DOTY et BOSMA, 1956). Cette phase débute toujours par la contraction de muscle protracteur de la langue (le muscle génioglosse) et des muscles élévateurs de l'os hyoïde (les muscles mylohyoïdien, stylohyoïdien et géniopharyngien). Ces muscles constituent le «complexe majeur» dont la séquence d'activation est remarquablement conservée entre les espèces. Ensuite, la contraction des muscles du voile du palais, des muscles de la face postérieure de la langue et de ceux de la paroi pharyngée postérieure permettent respectivement d'empêcher le reflux nasal du bol alimentaire, et d'obliger la progression du bol alimentaire vers l'oesophage. L'élévation du larynx couplée à l'abaissement de l'épiglotte et à l'adduction des cordes vocales confèrent une protection efficace contre le risque d'intrusion du bol alimentaire dans les VAI. La durée totale de cette phase varie entre 0.6 et 1 seconde. Elle s'accompagne obligatoirement et constamment d'un courte période d'arrêt du flux respiratoire : l'apnée de la déglutition

Figure 8.

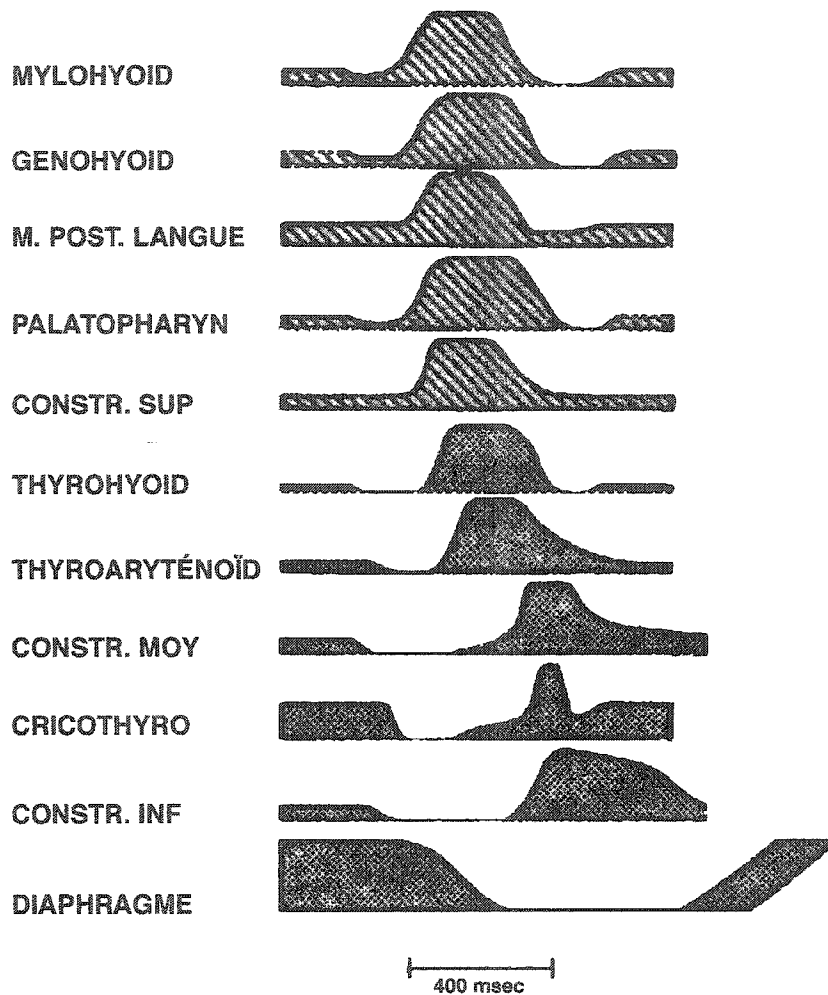


Musculature mise en jeu au cours de la phase orale de la déglutition.

Notez la variabilité de la mise en jeu de ces muscles au cours de différentes situations : déglutition de salive (A), déglutition d'eau (B) ou déglutition après mastication (C). Axe des abscisses: échelle de temps arbitraire.

Modifié de Miller *et al*, *Dysphagia*, 1986.

Figure 9.



Vague de contraction des principaux muscles impliqués dans la phase pharyngo-laryngée de la déglutition.

Abréviations : **mylohyoid** : muscle mylohyoïdien, **genohyoid** : muscle génohyoïdien, **m. post. langue** : muscle postérieur de la langue, **palatopharyn** : muscle palatopharyngé, **constr. sup, moy, inf** : muscles constricteur pharyngé supérieur, moyen et inférieur, **thyrohyoid** : muscle thyrohyoïdien, **thyroaryténoïd** : muscle thyroaryténoïdien, **cricothyro** : muscle cricothyroïdien.

Modifié de Miller *et al*, *Dysphagia*, 1986.



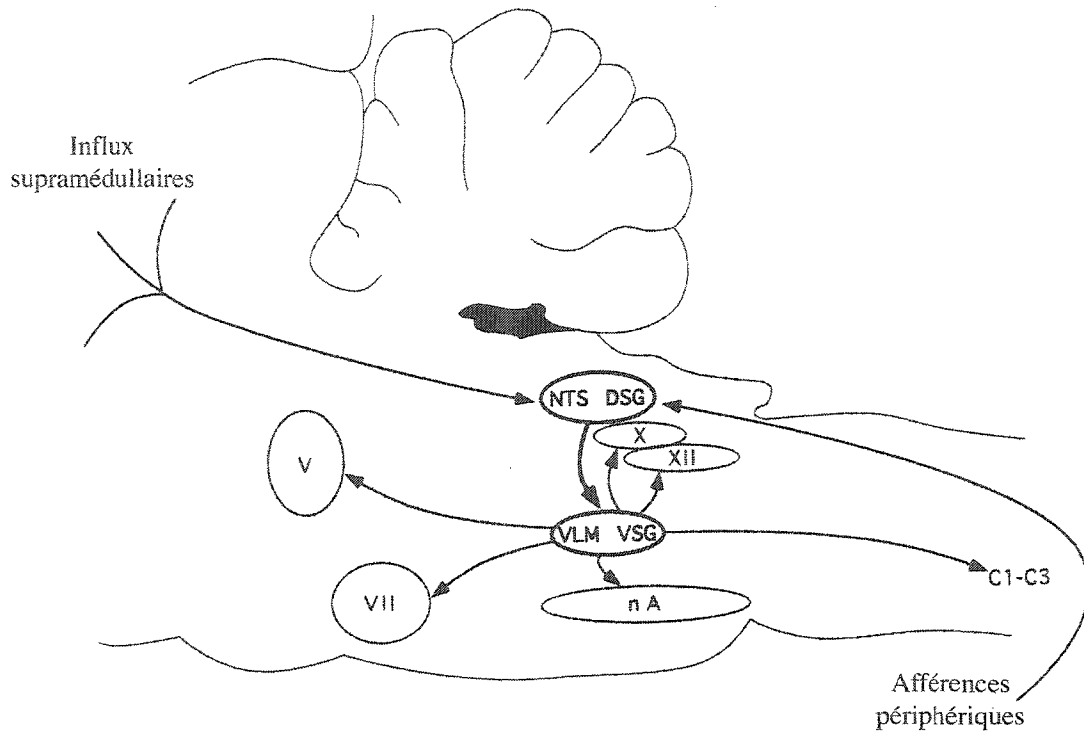
(DOTY, 1968). *La phase oesophagienne*, involontaire, est la dernière étape du processus, et conduit le bol alimentaire vers l'estomac. Elle se caractérise par la contraction péristaltique du muscle lisse oesophagien qui permet la progression du bol alimentaire vers l'estomac même lorsque la tête positionnée vers le bas (DOTY, 1968). Selon les espèces, 2 à 10 secondes sont nécessaires à la propulsion du bol alimentaire depuis le pharynx jusqu'à l'estomac.

#### 4.2. Organisation neuronale du CPG (*central pattern generator*) de la déglutition.

Tous comme ses homologues respiratoire et cardiaque, le «*central pattern generator*» (CPG) de la déglutition se situe au niveau du bulbe dans le tronc cérébral. D'une façon générale, le CPG est constitué d'un réseau neuronal recevant des informations de la périphérie qui en modulent l'activité sans toutefois être indispensables à son fonctionnement et au déclenchement des activités motrices rythmiques. Dans le cas du CPG de la déglutition, les afférences proviennent des régions pharyngées et laryngées et sont véhiculées par les 5<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> paires crâniennes (*via* le nerf laryngé supérieur pour cette dernière). Parallèlement, certaines afférences corticales et sous corticales peuvent déclencher des déglutitions lorsque l'on les stimule. C'est le cas notamment des régions antéro-latérale du cortex pré-frontal chez le lapin, de la région supra-orbitaire chez le mouton, et des zones sous corticales : la capsule interne, l'hypothalamus ou la substance grise périaqueducale (revue dans (JEAN, 2001)). Malgré cela, l'essentiel des informations afférentielles est transmis par le nerf laryngé supérieur, puisque sa stimulation électrique reste la méthode la plus simple et la plus reproductible de provoquer des déglutitions (DOTY, 1968; DOTY et BOSMA, 1956).

Les informations en provenance des afférences périphériques et centrales convergent vers le noyau du faisceau solitaire, au niveau des zones intermédiaire et interstitielle, les corps cellulaires des neurones afférents périphériques étant situés au niveau du ganglion plexiforme. Les terminaisons des neurones afférents font synapse avec le premier relai d'interneurones de la déglutition rassemblés en groupe des noyaux dorsaux de la déglutition (GND) (Figure 10). A ce niveau le glutamate est le principal neurotransmetteur. Un second groupe d'interneurones compose le groupe des noyaux ventraux de la déglutition, et se situe dans la substance réticulée activatrice adjacente au noyau ambigu (qui contient les corps cellulaires des motoneurones à destination des muscles pharyngés et laryngés). Les groupes dorsaux et ventraux de noyaux de la déglutition se composent de neurones dit de la phase «oropharyngée» ou «oesophagienne» selon qu'ils sont activés préférentiellement lors de l'une ou l'autre de ces phases. Les neurotransmetteurs impliqués dans la connection chimique entre ces deux groupes d'interneurones sont principalement le GABA et l'acétylcholine (JEAN, 2001). Plusieurs motoneurones actifs au cours de la déglutition ont été identifiés. Ces motoneurones sont situés dans les noyaux moteurs des 5<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> paires crâniennes, au niveau du noyau ambigu, du noyau dorsal du vague, des noyaux spinaux moteurs entre C1 et C5. Toutefois, ces motoneurones ne participent pas à part égale à la déglutition, tout au moins au cours de la déglutition de base. En effet, les noyaux moteurs des 5<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> paires crâniennes sont impliqués dans d'autres activités motrices orofaciales comme la mastication, le léchage ou la succion. Le noyau ambigu et le noyau moteur de la 12<sup>ème</sup> paire crânienne contrôlent la motricité des muscles pharyngés et laryngés impliqués dans

Figure 10.



Représentation schématique de l'organisation du CPG de la déglutition. Le CPG est constitué de deux groupes neuronaux principaux localisés dans le tronc cérébral : le groupe dorsal de la déglutition (DSG : *dorsal swallowing group*), situé dans le noyau du faisceau solitaire (NTS : *nucleus tractus solitarii*) et dans la substance réticulée adjacente, et un groupe ventral de la déglutition (VSG : *ventral swallowing group*) localisé dans la région ventro-latérale de la moëlle (VLM : *ventrolateral medulla*) à côté du noyau ambiguë (NA : *nucleus ambiguus*). Le DSG contient les neurones générateurs du déclenchement et de la structuration de la déglutition. Le VSG contient les neurones qui permettent de coordonner le phénomène moteur de la déglutition en distribuant la commande aux différents motoneurones impliqués dans la déglutition. D'après les travaux, il semble que c'est le DSG qui reçoit les informations supramédullaires et les afférences périphériques.

Modifié de Jean *et al*, *Physiol Review*, 2000.

la seconde phase de la déglutition. Le noyau dorsal du vague et les noyaux moteurs spinaux ont en charge la motricité oesophagienne.

Il est important de souligner une certaine similitude entre l'organisation du CPG de la déglutition et celui de la respiration. En effet, c'est également au niveau du bulbe, dans ses régions dorsales et ventrolatérales que sont concentrés les neurones respiratoires. Ils reçoivent les informations en provenance de la périphérie (nerf laryngé supérieur essentiellement) *via* le noyau du faisceau solitaire situé à proximité. Enfin, ils s'organisent en deux groupes de neurones dorsaux et ventraux, constitués de neurones dont l'activité prédomine soit à l'inspiration soit à l'expiration (BIANCHI et al., 1995). Les connections physiques et neurophysiologiques entre ces deux CPG ne sont pas complètement connues.

#### 4.3. La fréquence des déglutitions

Selon certains travaux, chez l'adulte, le processus de déglutition non-nutritive survient approximativement 25 fois par heure à l'éveil, alors qu'il n'est que de 5 fois par heure au cours du sommeil (LEAR et al., 1965). Les effets spécifiques des différents stades de sommeil ne sont pas parfaitement connus pour autant. Lichter montre qu'au cours du sommeil lent léger (stade 1 et 2) les déglutitions sont presque absentes, alors qu'elles surviennent de façon contemporaine aux mouvements d'éveil en sommeil paradoxal (LICHTER et MUIR, 1975). Un travail récent montre que chez le nouveau-né et le nourrisson, la fréquence des déglutitions non-nutritives ne semble pas influencée par les stades de conscience, et se situe aux alentours de 24 déglutitions par heure (DON et WATERS, 2003). Cela est en désaccord avec certains travaux antérieurs, qui bien que méthodologiquement différents, mettaient en évidence une augmentation des déglutitions induites par instillation de sérum salé isotonique au cours du sommeil REM, et une

réduction voire une absence de déglutitions en sommeil NREM (JEFFERY et al., 2000; PAGE et JEFFERY, 1998).

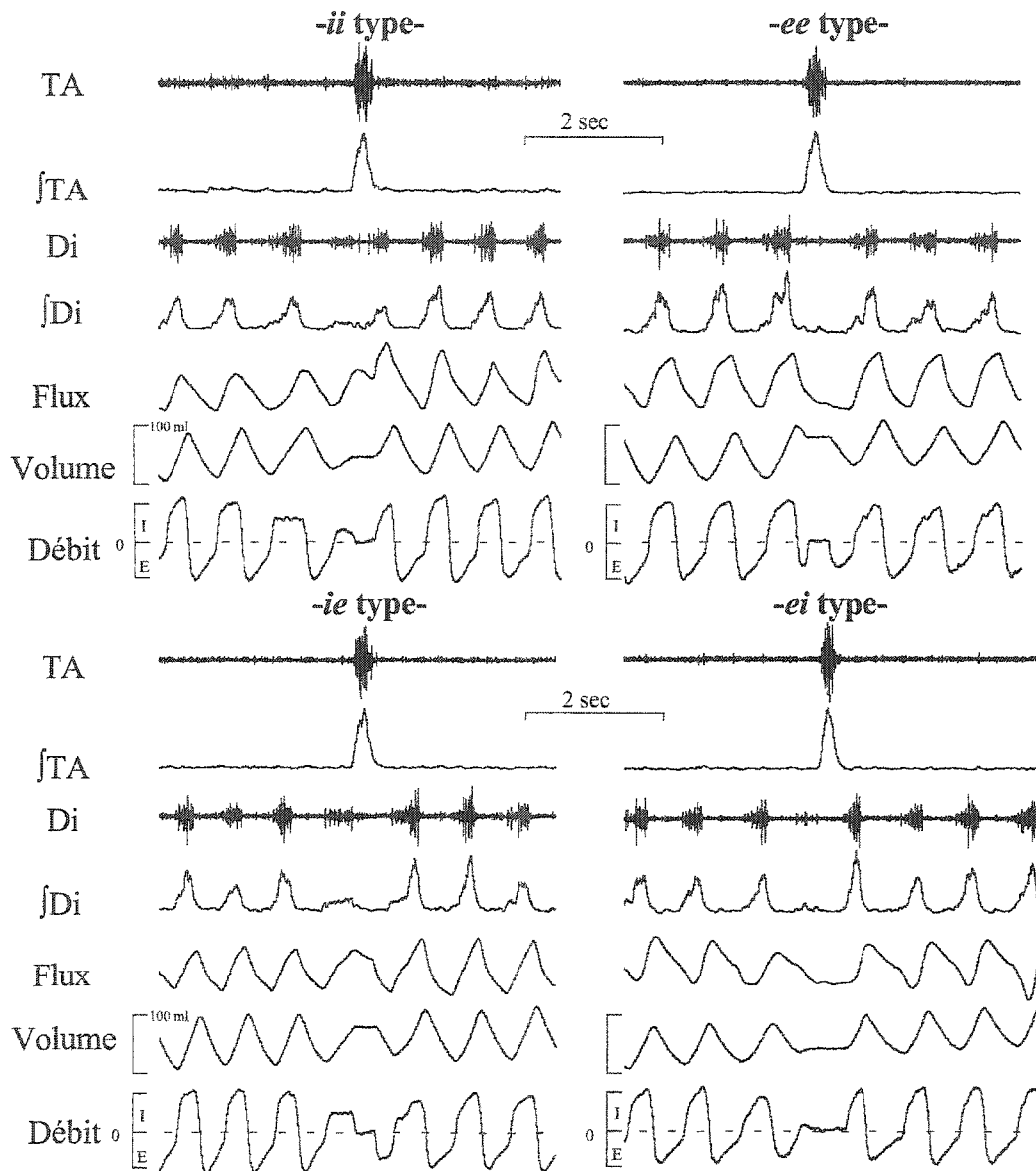
#### 4.4. Coordination des déglutitions avec les phases du cycle respiratoire.

##### 4.4.1. Chez l'adulte.

Il n'existe très peu de données sur la coordination des déglutitions non-nutritives avec le cycle respiratoire. La plupart des résultats rapporté ici concerne des déglutitions nutritives obtenues le plus souvent par instillation d'eau dans le pharynx.

Toutefois, il est possible de classer les déglutitions en 4 catégories selon la phase du cycle respiratoire qui précède et qui suit la déglutition. Cette classification a été proposé chez l'adulte, mais n'a pas été toujours utilisée. On peut distinguer 4 types de déglutitions selon la phase du cycle respiratoire qui précède et qui suit la déglutition. Les types *ee* et *ii*, lorsque les déglutitions sont précédées et suivies par une expiration ou une inspiration, et les types *ei* et *ie*, qui surviennent aux phases transitionnelles du cycle respiratoire, en fin d'expiration (*ei*) ou en fin d'inspiration (*ie*) (Figure 11) (NISHINO et HIRAGA, 1991). Malgré l'absence de classification uniforme entre ces études, il apparaît que chez l'homme adulte, la quasi majorité (75 à 100%) des déglutitions sont de type *ee* (HISS et al., 2001; KLAHN et PERLMAN, 1999; MARTIN et al., 1994; PREIKSAITIS et al., 1992; SHAKER et al., 1992). Ce processus de coordination préférentiel des déglutitions avec l'expiration permet de limiter au maximum le risque d'aspiration, même si certains résultats laissent penser que cela ne représente pas un processus majeur de protection des VAI (HADJIKOUTIS et al., 2000; JAFARI et al., 2003). En effet, s'ajoutant à d'autres processus de protection des VAI (inhibition complète de la respiration ou «apnée de la déglutition», fermeture laryngée étanche), l'existence d'un

Figure 11.



Différentes combinaisons possibles de coordination des déglutitions avec le cycle respiratoire.

Les déglutitions sont classées selon le cycle respiratoire qui précède et qui suit la déglutition. Les déglutitions de type *ii* et *ee*, sont respectivement précédées et suivies d'une inspiration ou d'une expiration. Les déglutitions de type *ie* et *ei*, surviennent aux phases de transition du cycle respiratoire.

Abréviations : **TA** : signal électromyographique brut du muscle thyroaryténoïdien ; **∫TA** : signal électromyographique intégré du muscle thyroaryténoïdien ; **Di** : signal électromyographique brut du muscle diaphragmatique ; **∫Di** : signal électromyographique intégré du muscle diaphragmatique.

flux expiratoire entourant la déglutition permettrait de diriger vers l'extérieur le flux aérien et l'éventuel corps étranger qui s'y trouve. Comme cela a été montré, la phase transitionnelle située entre la fin de l'expiration et le début de l'inspiration est la plus à risque de pénétration de corps étranger dans les VAI (PAYDARFAR et al., 1995).

Chez les animaux étudiés dans des stades de conscience comparable, les résultats sont différents. Ainsi, chez les chèvres adultes à l'éveil, la majorité des déglutitions spontanées non-nutritives survient au cours de l'inspiration avec la répartition suivante *ii* (45%), *ee* (28%), *ei* (26%) et *ie* (0,01%) (FEROAH et al., 2002).

#### 4.4.2. Chez le nouveau-né.

Il y a très peu de données sur la coordination des déglutitions non-nutritives avec le cycle respiratoire chez le nouveau-né, la plupart des résultats ayant été obtenus lors de déglutitions nutritives. À l'instar des adultes, une proportion importante (entre 11 et 55%) des déglutitions nutritives est précédée et suivie d'une pause respiratoire (BAMFORD et al., 1992; LAU et al., 2003; MIZUNO et UEDA, 2003; MIZUNO et al., 2002). En dehors de cela, les déglutitions nutritives peuvent survenir à tous les stades du cycle respiratoire, les déglutitions les plus fréquentes étant de type *ie* (entre 8.1 et 34.6%) alors que les déglutitions de type *ee* représentent seulement 3 à 6% des déglutitions (BAMFORD et al., 1992; LAU et al., 2003; MIZUNO et UEDA, 2003; MIZUNO et al., 2002; SELLEY et al., 1990). Selon deux études récentes menées chez des enfants prématurés, la coordination des déglutitions nutritives avec le cycle respiratoire subit une réorganisation avec l'âge gestationnel. Cela est marqué par une diminution des déglutitions survenant au cours des pauses respiratoires et augmentation des déglutitions de type *ie* comme cela est observé le plus souvent chez les nouveau-nés à terme (LAU et al., 2003; MIZUNO et UEDA, 2003).

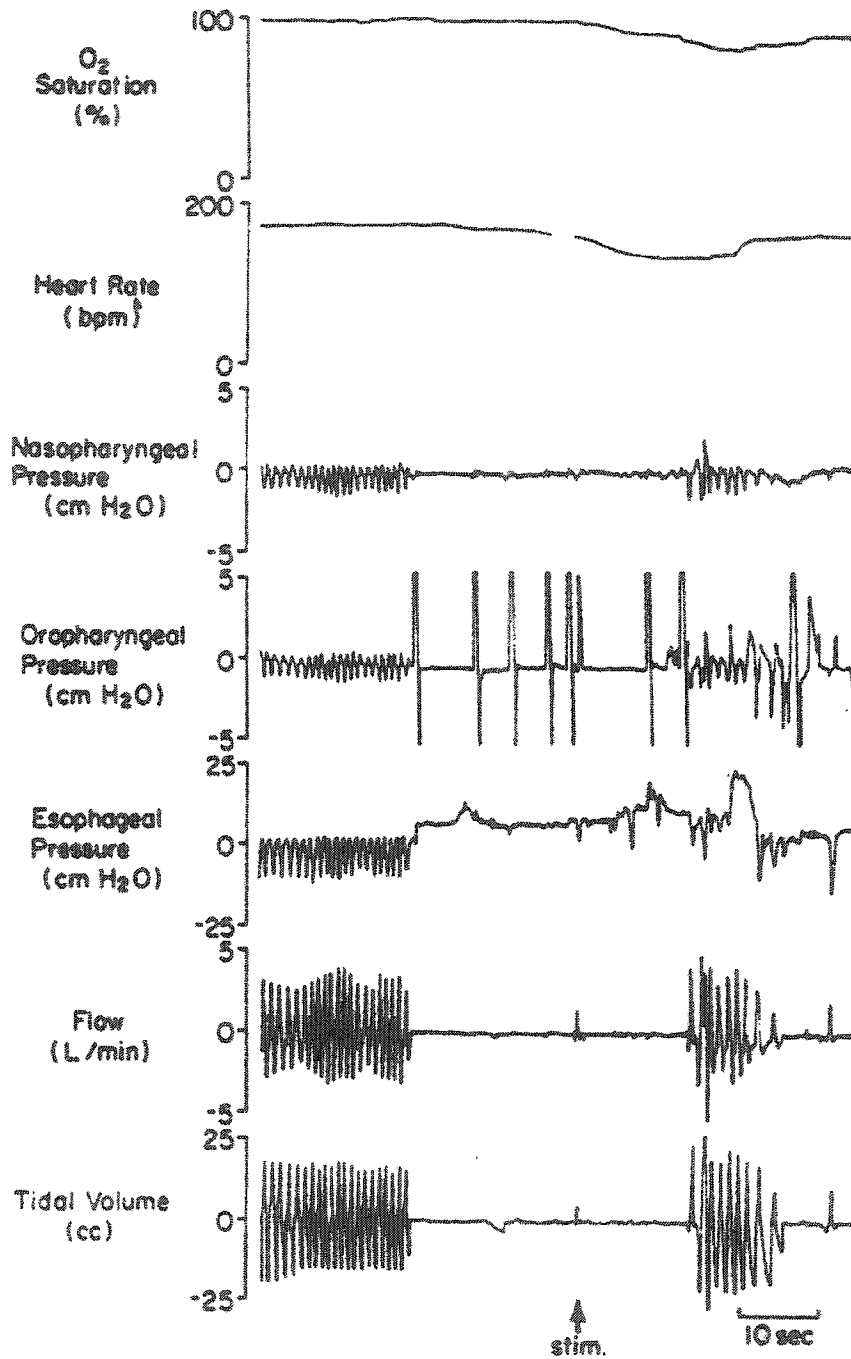
Enfin, il faut souligner la rareté des études concernant les déglutitions non-nutritives. Selon Wilson *et al*, les déglutitions non-nutritives surviennent «au hasard» dans le cycle respiratoire (WILSON et al., 1981).

#### 4.4.3. Déglutitions et apnées.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, chez les nouveau-nés immatures, les déglutitions au cours de l'alimentation peuvent survenir au cours d'apnées très brèves (BAMFORD et al., 1992; LAU et al., 2003; MIZUNO et UEDA, 2003; MIZUNO et al., 2002). En dehors des périodes d'alimentation, la survenue plus fréquente de déglutitions (non-nutritives) a été rapportée au cours d'apnées prolongées spontanées centrales, mixtes ou obstructives (DON et WATERS, 2003; MENON et al., 1984; WILSON et al., 1980), et au cours d'apnées centrales en respiration périodique (MILLER et DIFIORE, 1995). D'après ces travaux, une majorité des apnées obstructives et mixtes (97 à 100%) serait associée à des déglutitions non-nutritives (**Figure 12**). Hélas seules les apnées de plus de 10 ou 20 secondes et/ou responsables de bradycardie ou de désaturation ont été retenues, laissant de côté les apnées plus courtes et «asymptomatiques». Il faut noter qu'un très faible pourcentage d'apnées est précédé dans la seconde de déglutitions, supportant l'idée que ce ne sont vraisemblablement pas les déglutitions qui sont à l'origine des apnées (MENON et al., 1984). Enfin, les effets des stades de sommeil n'ont été précisés dans aucun des articles. Selon Menon *et al*, ces déglutitions (qui ne sont pas contemporaines d'épisodes de reflux gastro-oesophagien), permettraient de débarrasser les voies aériennes supérieures des sécrétions salivaires accumulées pendant l'apnée (MENON et al., 1984). Pour Miller *et al*, leur origine n'est pas aussi claire, et les auteurs avancent les hypothèses d'une stimulation périphérique à l'origine de la survenue des apnées et des déglutitions.



Figure 12.



Succession de déglutitions au cours d'une apnée mixte chez un nouveau-né humain (visible par les inflexions sur la courbe de la pression oropharyngée). Modifié de Miller *et al*, *Pediatr Res*, 1995.

## CHAPITRE II- OBJECTIFS DES TRAVAUX DE RECHERCHE

Dans une première partie de mon travail de PhD, l'objectif était de déterminer le rôle bénéfique potentiel de la fermeture glottique au cours des apnées centrales spontanées de l'agneau prématuré. La fermeture active de la glotte au cours des apnées centrales a été observée dans de multiples conditions expérimentales, l'importance physiologique et la finalité n'a toutefois pas été abordée.

L'hypothèse testée est la suivante : la fermeture glottique active observée au cours des apnées centrales spontanées chez l'agneau prématuré permet de maintenir le volume pulmonaire pendant l'apnée au-dessus du volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE). Ce volume pulmonaire constitue une réserve d'oxygène qui autorise la poursuite des échanges gazeux pendant l'apnée ce qui limite le niveau de désaturation en oxygène (Article I). La fermeture active de la glotte ne se présenterait pas comme un effet délétère supplémentaire, mais serait protecteur vis à vis des conséquences néfastes des apnées.

Dans une seconde partie, nous avons voulu préciser les relations existant entre les déglutitions non-nutritives et le cycle respiratoire chez l'agneau nouveau-né à terme et prématuré. Il existe peu de travaux fondamentaux sur ce sujet, et les quelques études réalisées chez les adultes sont incomplètes. Chez l'adulte comme chez l'enfant, l'effet des stades de conscience sur la fréquence des déglutitions non-nutritives et sur leur coordination avec le cycle respiratoire est peu ou pas rapporté. L'hypothèse est de vérifier chez l'agneau à terme que les stades de conscience influencent la fréquence des

déglutitions non nutritives isolées ou survenant en bouffée, mais n'affectent pas la coordination entre les déglutitions non-nutritives et le cycle respiratoire (Article II). L'existence d'une ontogénie de la déglutition nutritive chez le nouveau-né humain fait se poser la question de son corrolaire dans l'espèce ovine. De même, les études portant sur l'association entre apnées du prématuré et déglutitions non-nutritives restent anecdotiques. Nous avons voulu comparer les données obtenues chez des agneaux prématurés à celles collectées chez des agneaux à terme. Nous avons souhaité préciser l'influence de l'immatunité neurologique sur les déglutitions non-nutritives (fréquence et coordination avec le cycle respiratoire) et préciser les relations existant entre déglutitions non-nutritives et les apnées spontanées survenant chez des agneaux prématurés (Article III).

## CHAPITRE III- RÉSULTATS OBTENUS

### 1. ARTICLE I

#### ACTIVE GLOTTAL CLOSURE DURING CENTRAL APNEAS LIMITS OXYGEN DESATURATION IN PREMATURE LAMBS

Philippe Reix, Julie Arsenault, Valérie Dôme, Pierre-Huges Fortier, Joëlle Rouillard-Lafond, François Moreau-Bussière, Dominique Dorion and Jean-Paul Praud (2003).

*Journal of Applied Physiology.* 94 : 1949-1954

## 2. ARTICLE II

### **NON-NUTRITIVE SWALLOWING AND RESPIRATION COORDINATION IN FULL-TERM NEWBORN LAMBS**

**Philippe Reix**, Pierre-Hugues Fortier, Théophile Niyonsenga, Julie Arsenault, Patrick Létourneau, and Jean-Paul Praud. (2003). *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 134: 209-218.

### 3. ARTICLE III

#### **NON-NUTRITIVE SWALLOWING AND RESPIRATION RELATIONSHIPS IN PRETERM LAMBS**

**Philippe Reix, Julie Arsenault, Carole Langlois, Théophile Niyonsenga and  
Jean-Paul Praud.** Soumis à *Journal of Applied Physiology*.

# Non Nutritive Swallowing and Respiration Relationships in Preterm Lambs

Philippe Reix<sup>1</sup>, Julie Arsenault<sup>1</sup>, Carole Langlois<sup>2</sup>,  
Théophile Niyonsenga<sup>2</sup>, Jean-Paul Praud<sup>1</sup>

Neonatal Respiratory Research Unit,

<sup>1</sup>Departments of Pediatrics and Physiology,

<sup>2</sup>Department of Public Health

University of Sherbrooke, Quebec, Canada

**Running head:** Swallowing in preterm lambs

**Keywords:** deglutition, sleep, neonatal apnea, preterm, radiotelemetry

**Author for correspondence:**

Jean-Paul Praud MD PhD

Department of Pediatrics and Physiology

University of Sherbrooke

J1H 5N4 - PQ- Canada

Tel. (819) 346-1110 Ext. 14851

Fax: (819) 564-5215

**E-mail:** [Jean-Paul.Praud@USherbrooke.ca](mailto:Jean-Paul.Praud@USherbrooke.ca)

## **Abstract**

The aims of the present study were to assess the effects of the different states of alertness on (1) the frequency of non-nutritive swallowing (NNS), (2) the relationships between NNS and the respiratory cycle, and (3) the association of NNS with spontaneous apneas in preterm lambs. Six preterm lambs (gestational age 132 days) were studied. Recordings of sleep states, diaphragm and laryngeal constrictor electrical activity, nasal flow, electrocardiogram, respiratory inductance plethysmography and pulse oximetry were obtained without sedation. A total of 2468 NNS were analyzed. Frequency of NNS was significantly higher during quiet wakefulness and active sleep (AS) than in quiet sleep. In all states of alertness, many more NNS (38%) were preceded and followed by an inspiration than expiration (6%). In addition, NNS were frequently associated with obstructive and central apneas in AS. The later finding complements results we recently obtained in full-term lambs.

**Keywords:** deglutition, sleep, neonatal apnea, preterm, radiotelemetry



## Introduction

Swallowing is a fundamental function, beginning as early as 11 weeks of gestation in humans and being readily efficient at 35 weeks of gestation (6). Prenatally, *in utero* swallowing contributes importantly to the regulation of amniotic fluid volume and composition, to the ingestion and potential recirculation of solutes from the fetal environment, and to the maturation of the gastrointestinal tract (31). Postnatally, efficient nutritive swallowing activity is crucial to allow sufficient food intake and normal growth. However, the newborn must now coordinate swallowing with air breathing. Feeding problems due to immature swallowing function and problems of coordination with breathing are among the most frequent problems in preterm newborns (1; 32). Besides nutritive swallows, non-nutritive swallows (NNS) are equally of major importance for clearing both secretions from the airways and liquid regurgitated from the stomach (10; 35). Impairment of either nutritive or non-nutritive swallowing activity can lead to acute life threatening events.

A few studies have reported data on NNS in newborn mammals, including on NNS frequency, on the fine coordination between NNS and the phases of the respiratory cycle, and on the potential association between bursts of NNS and apneas. First, data on NNS frequency are conflicting. While NNS frequency was reported to be higher in active sleep (AS) than during both wakefulness (W) and quiet sleep (QS) in term and preterm human newborns (10) and in full term lambs (27), no effects of sleep states has been recently found in full-term human newborns (4). Secondly, regarding the precise coordination between NNS and the respiratory phases, NNS were reported to occur randomly within the respiratory cycle during sleep in preterm humans (36). Recently, we showed that

NNS frequently occurred during inspiration in full-term newborn lambs (27), whatever the state of alertness. Thirdly, obstructive/mixed apneas, and to a lesser extent central apneas, were reported to be frequently associated with NNS in preterm infants (19; 20). However, the potential influence of the states of alertness on this association was not assessed.

The aim of the present study in preterm newborn lambs was to assess the influence of the states of alertness on (1) the frequency of both isolated NNS and bursts of NNS, (2) the coordination between NNS and respiration and (3) the association between NNS and spontaneous apneas. We hypothesized that NNS frequency is higher in AS than QS, that the states of alertness do not modify the coordination between NNS and the phases of the respiratory cycle, and that bursts of NNS are linked to obstructive apneas, especially in AS.

## **Materials and methods**

The experiments were conducted in 6 preterm lambs with a postconceptional age of 132 days (normal gestation 147 days) and a mean birth weight of  $3.1 \pm 0.2$  kg (range 2.9 to 3.6 kg). The protocol of the study was approved by the ethics committee for animal care and experimentation of our institution.

### **Preterm Lamb Model**

Four lambs were delivered vaginally after prenatal lung maturation as previously described (28). Two lambs were delivered by cesarean section under epidural anesthesia with 5 ml of 2% lidocaine. Exogenous surfactant (10 ml of BLES, London, ON) was given to the lamb by transcutaneous, intratracheal injection immediately after birth, and repeated 24h later. Standard care for the first postnatal hours was implemented as previously reported, including continuous positive airway pressure for a few hours and O<sub>2</sub> supplementation as needed (26). Continuous nasogastric feeding with natural ewe's milk was initiated 3-4 hours after birth, and replaced by discontinuous gastric feeding after 1 to 2 days. The nasogastric tube was systematically removed for polysomnographic recordings.

### **Surgical preparation**

Surgery was performed 2 to 3 days after birth under general anesthesia (Isoflurane 1 to 2% + N<sub>2</sub>O 30% + O<sub>2</sub> 68%). Atropine sulfate (150 µg/kg subcutaneously) was given preoperatively with 5 mg/kg ketamine and 100 µg/kg midazolam intramuscularly. Bipolar enameled chrome wire electrodes were inserted into the thyroarytenoid (TA) and diaphragm muscles for recording electromyographic activity (EMG) (11), together with

custom-made electrodes for electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG) and electrocardiogram (ECG) (28). Leads from each electrode were subcutaneously tunneled to exit on the back of the lambs. The lambs were also enrolled in another study (26), which required a tracheostomy. The latter was performed as previously described, with the tracheostomy tube being entirely external to the tracheal lumen (26). Post-operative care included intramuscular buprenorphine (50  $\mu$ g/kg, one dose at the end of surgery), and intramuscular injection of 50 mg/kg ampicillin and 2.5 mg/kg gentamicin daily thereafter. Lambs were euthanized at the end of experiments by an overdose of pentobarbital. Correct electrode positioning was systematically verified at autopsy.

### **Recording equipment**

Polysomnographic recordings were obtained using our custom-made radiotelemetry system, as previously described (14). The raw EMG signals were rectified, integrated and moving-time averaged (100 ms). Nasal airflow was recorded using a thermocouple. Thoracic and abdominal volume variations were assessed with their sum using respiratory inductance plethysmography (Respirace, NIMS, Miami Beach, FL). Oxygenation was continuously monitored using a pulse oximeter built from a Nonin OEM with transmission by radiotelemetry (26). The oximeter probe was attached at the base of the tail. All signals were recorded on a Power Macintosh 7300, using the Acknowledge 3.2 acquisition software (Biopac Systems, Santa Barbara, CA).

### **Design of the study**

Each lamb was studied without sedation, at least 48 h after surgery. The telemetry transmitters were connected to the electrode leads and attached to the lamb's back prior to each recording session. As telemetry transmission was not yet available for respiratory

inductance plethysmography, lambs were studied in an incubator for 3 to 6 hours daily with no restraints. Periods of feeding, including five minutes following feeding, were excluded from analysis. NNS frequency and coordination with respiration analysis were performed during the first postnatal week in the 6 lambs, to be able to compare the results with those we previously published at the same age in full-term lambs (27). However, the association of NNS to apneas was also studied during the second postnatal week in 4 of the preterm lambs, because most apneas occurred during this period. The tracheostomy was kept tightly closed during recordings.

### **Data Analysis**

*States of alertness.* Standard electrophysiological and behavioral criteria were used to define W, QS and AS, from EEG, EOG and continuous visual observation (28). Arousal from QS was characterized by sudden disappearance of high-amplitude waves in the EEG, and arousal from AS was recognized by direct observation of the lamb and disappearance of intense EOG activity.

*Non-nutritive swallowing activity.* NNS was recognized by a brief, high amplitude TA EMG burst with interruption of nasal airflow, as previously validated (27). Analysis of NNS from TA EMG signal was then pursued as follows. NNS frequency (number of NNS per hour) was first calculated for each state of alertness in each lamb then averaged for the 6 lambs as a whole. Periods of active wakefulness were excluded from analysis, because of the high proportion of movement artifacts. Thus, calculation of NNS frequency during wakefulness was restricted to periods of quiet wakefulness. Secondly, recognition of the phase of the respiratory cycle disrupted by isolated NNS was performed by visual analysis of the traces of diaphragmatic EMG, nasal airflow and TA

EMG activity, as previously validated (27), together with the respiratory inductance plethysmography signal. As previously reported, four types of NNS were described, including *e*-type NNS (preceded by and followed by expiration), *ei*-type NNS (at the transition from expiration to inspiration), *ie*-type NNS (at the transition from inspiration to expiration), and *i*-type NNS (preceded by and followed by inspiration) (27) (Figure 1). NNS frequency was then calculated for each type of NNS, in each state of alertness and averaged for each lamb, then for the 6 lambs as a whole. The frequency of NNS bursts, defined as 2 or more NNS occurring within a 10 sec-period (27), was then calculated for each state of alertness. Finally, the association of NNS bursts with apneas was assessed as follows. For that purpose, apneas defined as a cessation of the nasal flow of at least 3 seconds were considered. Central, obstructive and mixed apneas were recognized from the diaphragmatic EMG activity and the respiratory efforts observed on the respiratory inductance plethysmography traces. The apnea index was first calculated for each apnea type in each state of alertness and averaged for each lamb, then averaged for the 6 lambs as a whole. In addition, the average minimal SpO<sub>2</sub> value and the average percentage of decrease in heart rate were calculated. Then, the percentage of NNS bursts associated with each type of apneas, including isolated central apneas, central apneas during periodic breathing and obstructive/mixed apneas, was calculated. Also, in an attempt to assess whether NNS triggered apneas, the percentage of apneas immediately ( $\leq 1$  sec) preceded by NNS were calculated in each state of alertness.

***Statistical analysis.*** Statistical analyses on NNS frequency and the relationships between NNS and the respiratory cycles were performed using SAS and SPSS software packages, as previously described (27). For quantitative variables, summary results were expressed

as means  $\pm$  standard deviation (SD). The effects of the state of alertness on NNS frequency, respiratory-swallowing coordination, and the association of NNS with apneas were tested using generalized linear models with repeated measures (GEMROD procedure of SAS). The working correlation structure chosen was the exchangeable type. For count data, generalized linear models consisted in Poisson regression models. For continuous data, linear models, which assume normality for the response variables, were used. Normality was tested first (Shapiro-Wilks test); when absent, square root transformation of the response variable was performed. Results with p values less or equal to 0.05 were considered significant, and the Bonferroni correction was used whenever applicable.

## **Results**

Total duration of recordings in the 6 lambs during the first postnatal week was 41 hours with a mean total recording time of  $153 \pm 68$  min (range 68 to 223) for quiet W,  $111 \pm 32$  min (range 71 to 155) for QS and  $64 \pm 32$  min (24 to 109) for AS. A total of 2468 NNS were recorded during the first postnatal week in our 6 preterm lambs, including 1627 isolated NNS and 841 NNS distributed in 297 bursts.

### **Non nutritive swallows frequency**

States of alertness influenced the frequency of both isolated NNS and NNS bursts. Isolated NNS frequency was significantly higher in both W [ $57 \pm 10 \cdot h^{-1}$  (range 46 to 75)] and AS [ $66 \pm 26 \cdot h^{-1}$  (range 39 to 113)] than during QS [ $37 \pm 5 \cdot h^{-1}$  (range 28 to 42)] ( $p < 0.0001$ ) (Figure 2.A). Similarly, NNS burst frequency was significantly higher in AS [ $31 \pm 22 \cdot h^{-1}$  (range 13 to 66)] and W [ $8 \pm 6 \cdot h^{-1}$  (range 2 to 19)] than in QS [ $3 \pm 3 \cdot h^{-1}$  (range 0 to 8)] ( $p < 0.0001$ ) (Figure 2.B). Although there was no periodicity in swallowing process, NNS were found to occur more regularly in QS than in AS. Moreover, no EEG arousals were observed simultaneously to NNS.

### **Relationships between non nutritive swallowing activity and respiratory phases**

A total of 1440 isolated NNS could be analyzed in 6 lambs, including 703 (83%) during quiet W, 335 (93%) during QS and 402 (97%) during AS. As a whole, *i*-type NNS were the most frequent NNS type ( $19 \pm 11 \cdot h^{-1}$ ) (38%). NNS occurring at the transition of respiratory phases (*ei* and *ie*-type) were equally distributed [respectively  $13 \pm 10 \cdot h^{-1}$  (25%) and  $13 \pm 6 \cdot h^{-1}$  (21%)]. Finally, the frequency of *e*-type NNS ( $3 \pm 3.5 \cdot h^{-1}$ ) (6%) was the lowest, significantly lower than the *i*-type ( $p = 0.0001$ ), the *ei*-type ( $p = 0.0004$ ) and the *ie*-type ( $p = 0.0001$ ). The states of alertness had few effects on this pattern of



distribution. In W and AS, the tendency for a higher frequency of the *ei*-type NNS, as compared to the *e*-type NNS, did not reach significance ( $p = 0.007$  and  $0.025$  respectively,  $p < 0.004$  expected using the Bonferroni correction). The effect of the states of alertness was significant only for the *ie*-type NNS, which were more frequent in AS than in QS ( $p = 0.0006$ ) (Figure 3).

#### **Bursts of Non nutritive swallows**

A total of 841 NNS were distributed in 297 bursts. Most NNS bursts (239/297, = 79%) had 2 to 4 NNS/burst, 19% (56/297) had 4 to 6 NNS/burst and only 2% (5/297) had more than 6 NNS/burst. In the two latter groups, 54% of the bursts occurred during AS, 39% during W and 7% during QS. Overall, the mean number of NNS by burst was  $2.8 \pm 1.3$ , and there were no statistical differences among states of alertness ( $p = 0.9$ ). Finally, the duration of NNS bursts was longer during W and AS (respectively  $5.2 \pm 2.6$  sec and  $5.2 \pm 2.5$  sec) than in QS ( $3.3 \pm 1.5$  sec) ( $p = 0.001$ ).

#### **Association between non nutritive swallows and spontaneous apneas**

A total of 2196 apneas were recorded during the first two postnatal weeks in 4 lambs. Most apneas ( $n = 2119$ ) were central apneas, including 943 isolated apneas in 4 lambs and 1176 apneas during periodic breathing epochs in 2 lambs. Only 77 apneas were obstructive or mixed. The index of isolated central apneas was  $15.4 \pm 8.5.h^{-1}$  during W,  $20.6 \pm 12.6.h^{-1}$  during QS and  $11.9 \pm 5.8.h^{-1}$  during AS. Periodic breathing epochs were almost exclusively observed during QS (never during AS). The overall index of obstructive/mixed apneas was  $2.6 \pm 2.3.h^{-1}$ , with 79% of these apneas occurring in AS, 12% in QS and 9% in W. On average, duration of obstructive/mixed apneas was shorter ( $5.3 \pm 3.0$  s) than duration of central apneas ( $7.0 \pm 2.6$  s) ( $p = 0.012$ ). Minimal SpO<sub>2</sub> was

lower after obstructive/mixed apneas ( $86 \pm 7\%$ ) than after central apneas ( $90 \pm 5\%$ ) ( $p = 0.0002$ ). However, the percentage of decrease in heart rate was not statistically different between obstructive/mixed apneas and central apneas ( $17 \pm 14\%$  vs.  $23 \pm 17\%$ , respectively,  $p = 0.09$ ).

While the association between NNS and apneas was highly variable from one lamb to another, it was not a close association, especially for central apneas. Overall, central and mixed/obstructive apneas being considered altogether, 95% of NNS occurred away from apneas, and 90% of apneas occurred without NNS. The association was however dependent on the state of consciousness and was clearly different between central and mixed/obstructive apneas. Indeed, few central apneas, either isolated or within PB, were associated with NNS in quiet W ( $11 \pm 8\%$  of apneas, range 1 to 18%) and QS ( $9 \pm 4\%$  of apneas, range 6 to 14%). In comparison, the association between NNS and central apneas was more frequent during AS ( $28 \pm 16\%$ , range 14 to 50%) ( $p < 0.05$ ). On the contrary,  $74 \pm 10\%$  (range 59 to 82%) of mixed/obstructive apneas were associated with NNS, this association being significantly higher than for central apneas ( $p = 0.0001$ ). When present, NNS were usually observed within the first 3 seconds after apnea onset, and only 0.4% of the apneas were immediately preceded by NNS. Moreover, the average number of NNS during apneas was not correlated to apnea duration ( $r = 0.04$ ,  $p = 0.2$  for central apneas;  $r = 0.03$ ,  $p = 0.14$  for obstructive/mixed apneas). Finally, assessment of the effects of the states of alertness yielded the following results. While in AS NNS frequency was higher during than outside apneas, either obstructive/mixed ( $p < 0.0001$ ) or central apneas ( $p < 0.02$ ), this was not the case for apneas in quiet W ( $p = 0.9$ ) and QS ( $p$

= 0.5). Also, NNS frequency outside apneas was higher in AS than in quiet W and QS ( $p < 0.03$ ).

The distribution of isolated NNS vs. bursts of NNS was different, depending on the apnea type. Indeed, while 74% of the NNS observed during isolated central apneas and 100% of the NNS observed during periodic breathing were single NNS, 68% of the NNS observed during obstructive/mixed apneas were bursts of NNS ( $p = 0.009$ ) (Figure 4A). Also, NNS bursts were more often associated with isolated central apneas in AS than in QS ( $p = 0.014$ ) or W ( $p = 0.013$ ) (Figure 4B). Examples of NNS bursts associated with an obstructive apnea and a central apnea are shown in figure 5.

## **Discussion**

The present study brings new knowledge on the interaction between non nutritive swallowing and respiration in immature, preterm lambs. We showed that: (1) states of alertness influence the frequency of both isolated NNS and bursts of NNS, and have a modest influence on the respiratory-NNS coordination; (2) preterm lambs have a higher rate of NNS bursts than full term lambs; (3) while NNS and central apneas are rarely coincidental, AS appears to favor the association; (4) most obstructive apneas occur in AS and are coincidental with bursts of NNS.

### **Frequency of non-nutritive swallows in the preterm lamb**

*Influence of REM sleep.* Both isolated NNS and bursts of NNS were found to be more frequent in AS. Several studies have consistently documented the same effect of REM sleep on NNS frequency, including in adult life (15) and perinatally. Indeed, NNS frequency was found to be higher in AS in near term ovine fetuses (review in (31)), in full-term newborn lambs (12; 27), and in both full-term and preterm healthy infants (10; 35). While a recent study did not report an effect of sleep states on NNS frequency in human newborns, this may be due to the study design, with swallows being measured while saline was slowly infused into the pharynx (4). The influence of REM sleep in triggering irregular and higher respiratory rate is an established fact (review in (30)). The same is true for vegetative functions such as heart rate (16). Given the close localization and similar organization (9) of the central pattern generators driving those functions, it is not surprising that REM sleep exerts a similar influence on NNS, respiration and heart beating.

*Influence of premature birth.* In our study, although frequency of isolated NNS was similar to what we previously observed during sleep in full-term lambs, we found that isolated NNS frequency was lower during W in preterm than full-term lambs. This apparent discrepancy must be interpreted carefully. Indeed, it must be underlined that while preterm lambs in the present study were recorded permanently lying in an incubator, the full-term lambs were recorded remotely while moving freely in a pen with their mother and siblings. Consequently, as compared to full-term lambs, recordings in preterm lambs were characterized by a higher proportion of quiet wakefulness, which may be responsible for the differences between preterm and full-term lambs during W.

Our study also revealed that frequency of NNS bursts was higher in preterm than in full-term lambs, in the three states of alertness (respectively 3 to 4 fold in W and AS, and 25 fold in QS). One explanation could be that preterm lambs had an increased sensitivity to fluid stimuli compare to full term lambs. Accordingly, pharyngeal stimulation with warm water was shown to yield more frequent responses (swallowing, obstructed breath, apnea) in preterm than in full-term infants (23; 24). Moreover, multiple swallows were commonly observed in preterm infants, and considered to be maladaptive, since a single swallow may be sufficient for clearing the airway (24). Of note, as in full-term lambs, the frequency of NNS bursts was much higher in AS than QS. Our hypothesis is that NNS activity is part of the REM sleep-related phasic motor activity, equivalent to ponto-geniculo-occipital (PGO) waves, bursts of rapid eye movements or body twitches (8).

#### **Coordination between isolated non nutritive swallows and the respiratory cycle**

Our results indicate that, whatever the sleep stage, 72% of NNS are preceded by inspiration in preterm lambs. This is in agreement with our recent results in full-term

lambs (38), but not with a number of previous data in adult humans. Indeed, in awake adult humans, 75% to 95% of swallows, mostly induced by water (range 1-100 ml), were consistently reported to begin in *expiration* (2; 7; 13; 17; 18; 22; 25; 33). On the contrary, 55% of NNS began during inspiration in awake, adult goats (5). Moreover, while breathing resumed most often with expiration in adult humans (7; 13; 17; 25; 33), it resumed most often with inspiration in adult goats (5). While species differences (ruminants vs. humans) may explain that NNS-respiration coordination (coordination in preterm and full-term lambs is similar to adult goats and different from adult humans), a number of other explanations are possible, including awareness of the study and induction of swallows by water in awake humans, and immaturity. To our knowledge, only two studies of the precise coordination between NNS and respiration have been performed in the neonatal period. While spontaneous NNS have been reported to occur randomly within the ventilatory cycle in sleeping infants (36), we have recently reported that 57% of NNS begin in inspiration in full-term lambs (27). The later results are in accordance with results of the present study, with an even higher frequency in preterm lambs (72% vs. 57%). The higher frequency of NNS beginning in inspiration in awake adult goats (5), and both full-term (38) and preterm (present study) lambs suggests that the precise coordination between respiration and NNS is mature at birth, even in the preterm lamb.

Our results suggest that the states of alertness have only a slight influence on the coordination between NNS and respiration in preterm lambs, *i.e.* a modest but significant decrease of the *ie*-type NNS in QS in comparison to AS. This is identical to what we have recently reported in full-term lambs (27). The reason for this effect of QS is unclear but may reflect the stronger inspiratory drive present in QS, as compared with AS. This is in

accordance with the observation that neonatal central apneas are more frequent in AS than QS (29). To our knowledge, there are no other data on the effects of the states of alertness on the coordination between respiration and NNS.

#### **Non-nutritive swallowing and spontaneous neonatal apneas**

Conflicting results have been previously reported regarding the temporal relationship between NNS and neonatal apneas in human preterm infants. One study on prolonged apneas in preterm infants, aged 2-4 weeks, reported a temporal relationship between NNS and apneas, which was more frequent for obstructive/mixed than central apneas (19). A second study comparing isolated apneas longer than 10 sec to periodic breathing in preterm infants, aged 5 weeks on average, reported an association between NNS and isolated apneas of all types, but not between NNS and periodic breathing (20). Finally, a more recent study, which was conducted in a heterogeneous population of preterm and term infants, aged 15 weeks on average, and which included shorter apneas (from 2 missed breaths and above), found that 30% of all apneas were associated with NNS, especially in AS (4). Our present study conducted in a homogeneous population of 1-2 week old preterm lambs allows us to gaining further insight on the association between NNS and neonatal apneas, including the influence of AS vs. QS, of obstructive/mixed vs. central apneas, and to compare isolated apneas to periodic breathing. Overall, we found that 95% NNS and 90% apneas occur independently from each other in preterm lambs. However, most obstructive/mixed apneas, which were nearly all observed in AS, were coincidental with bursts of NNS. In addition, central apneas were more frequently associated with NNS in AS than QS. Our findings confirm previous data in human infants, including that the vast majority of NNS occurs independently from apneas (4), the positive influence of

AS on the association between NNS and apnea (4), the virtual absence of association between periodic breathing and NNS (20), and the preferred association between obstructive/mixed apneas and NNS (19). Some discrepancies between the present findings and previous findings, such as the absence of any effect related to the apnea type (4), may be due to the design of the study and/or the age of the infants studied. Moreover, our findings show that NNS do not trigger apneas.

The potential mechanisms explaining the association between apneas and NNS in AS are worthwhile discussing. Several mechanisms are unlikely to be involved. As apnea onset consistently occurs prior to NNS, the association cannot be explained by sustained inhibition of brainstem respiratory neurons due to repetitive swallows (34). Secondly, though it has been previously suggested that disinhibition of the swallowing central pattern generator during apneas would increase swallowing frequency (20), this seems unlikely, given that NNS bursts are more frequent during obstructive/mixed apneas, as compared to central apneas. Thirdly, the potential effect of chemical stimuli, such as hypoxia and/or hypercapnia secondary to apnea, in triggering NNS burst, is unlikely. This is supported by our inability to find a significant correlation between apnea duration and swallowing occurrence during apneas, and previous results on the effects of hypoxia or hypercapnia by others (12; 19; 21). Finally, while it is conceivable that NNS burst and apnea can be simultaneously induced as part of the REM sleep-related phasic motor events, this would not explain why NNS consistently follow apnea onset (8). On the other way, stimulation of pharyngeal and/or laryngeal chemo- and/or mechanoreceptors during apneas could induce swallowing. Indeed, previous studies have shown that pharyngeal instillation of warm water or saline in newborn infants or mammals sometimes



induces obstructed breaths and central apneas (3; 24). AS would then favor the occurrence of that reflex through an unknown pathway. However, our study was not designed to give a conclusive answer to the question of what is the mechanism(s) involved in the association between NNS and apneas in the preterm lamb, and the question remains open.

## **Conclusion**

Whatever the state of alertness, the precise coupling between non-nutritive swallowing and the different phases of the respiratory cycle does not appear to be influenced by premature birth in non-sedated lambs. Premature birth is however associated with a higher frequency of NNS bursts in newborn lambs, especially in AS where obstructive/mixed apneas are frequently associated to NNS bursts. Further studies are necessary to investigate the mechanisms controlling the coordination between NNS and respiration, and to explain the association between isolated NNS and central apneas in QS, and between NNS bursts and obstructive/mixed or central apneas in AS.

## Acknowledgments

The authors thank Christophe Grenier and Christine Mayrand-Charrette for their technical assistance. Philippe Reix is a scholar of the *Société de pneumologie de langue française*. Jean-Paul Praud is a national researcher of the *Fonds de la recherche en santé du Québec*. The research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant MOP15558), and the Quebec Foundation for Research into Children's Diseases. The authors also wish to acknowledge the generous donation of surfactant by BLES Inc, London, ON, Canada.

## References

1. Bamford O, Taciak V and Gewolb IH. The relationship between rhythmic swallowing and breathing during suckle feeding in term neonates. *Pediatr. Res* 31: 619-624, 1992.
2. Clark GA. Deglutition apnea. *J. Physiol. London* 54: 59, 1920.
3. Davies AM, Koenig JS and Thach BT. Upper airway chemoreflex responses to saline and water in preterm infants. *J Appl Physiol* 64: 1412-1420, 1988.
4. Don GW and Waters KA. Influence of sleep state on frequency of swallowing, apnea, and arousal in human infants. *J Appl Physiol* 94: 2456-2464, 2003.
5. Feroah TR, Forster HV, Fuentes CG, Lang IM, Beste D, Martino P, Pan L and Rice T. Effects of spontaneous swallows on breathing in awake goats. *J Appl Physiol* 92: 1923-1935, 2002.
6. Herbst JJ. Development of suck and swallow. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2 Suppl 1: S131-135, 1983.
7. Hiss SG, Treole K and Stuart A. Effects of age, gender, bolus volume, and trial on swallowing apnea duration and swallow/respiratory phase relationships of normal adults. *Dysphagia* 16: 128-135, 2001.
8. Horne JA. REM sleep - by default? *Neurosci Biobehav Rev* 24: 777-797, 2000.
9. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol. Rev* 81: 929-969, 2001.
10. Jeffery HE, Ius D and Page M. The role of swallowing during active sleep in the clearance of reflux in term and preterm infants. *J. Pediatr* 137: 545-548, 2000.

11. **Kianicka I, Leroux JF and Praud JP.** Thyroarytenoid muscle activity during hypocapnic central apneas in awake nonsedated lambs. *J. Appl. Physiol* 76: 1262-1268, 1994.
12. **Kianicka I and Praud JP.** Influence of sleep states on laryngeal and abdominal muscle response to upper airway occlusion in lambs. *Pediatr. Res* 41: 862-871, 1997.
13. **Klahn MS and Perlman AL.** Temporal and durational patterns associating respiration and swallowing. *Dysphagia* 14: 131-138, 1999.
14. **Letourneau P, Dumont S, Kianicka I, Diaz V, Dorion D, Drolet R and Praud JP.** Radiotelemetry system for apnea study in lambs. *Respir. Physiol. Neurobiol* 116: 85-93, 1999.
15. **Lichter I and Muir RC.** The pattern of swallowing during sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 38: 427-432, 1975.
16. **Lydic R.** Central regulation of sleep and autonomic physiology. In: *Clinical physiology of sleep*, edited by Lydic R and Biebuyck JF. Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1988, p. 1-20.
17. **Martin BJ, Logemann JA, Shaker R and Dodds WJ.** Coordination between respiration and swallowing: respiratory phase relationships and temporal integration. *J Appl Physiol* 76: 714-723, 1994.
18. **McFarland DH and Lund JP.** Modification of mastication and respiration during swallowing in the adult human. *J. Neurophysiol* 74: 1509-1517, 1995.
19. **Menon AP, Schefft GL and Thach BT.** Frequency and significance of swallowing during prolonged apnea in infants. *Am. Rev. Respir. Dis* 130: 969-973, 1984.

20. **Miller MJ and DiFiore JM.** A comparison of swallowing during apnea and periodic breathing in premature infants. *Pediatr. Res* 37: 796-799, 1995.
21. **Nishino T, Hasegawa R, Ide T and Isono S.** Hypercapnia enhances the development of coughing during continuous infusion of water into the pharynx. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 815-821, 1998.
22. **Nishino T, Yonezawa T and Honda Y.** Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *Am Rev Respir Dis* 132: 1219-1222, 1985.
23. **Page M and Jeffery HE.** Airway protection in sleeping infants in response to pharyngeal fluid stimulation in the supine position. *Pediatr. Res* 44: 691-698, 1998.
24. **Pickens DL, Schefft GL and Thach BT.** Pharyngeal fluid clearance and aspiration preventive mechanisms in sleeping infants. *J Appl Physiol* 66: 1164-1171, 1989.
25. **Preiksaitis HG, Mayrand S, Robins K and Diamant NE.** Coordination of respiration and swallowing: effect of bolus volume in normal adults. *Am J Physiol* 263: R624-630, 1992.
26. **Reix P, Arsenault J, Dome V, Fortier PH, Lafond-Rouillard J, Moreau-Bussiere F, Dorion D and Praud JP.** Active Glottal Closure during Central Apneas Limits Oxygen Desaturation in Premature Lambs. *J Appl Physiol* 94: 1949-1954, 2003.
27. **Reix P, Fortier P-H, Nyionsenga T, Arsenault J, Létourneau P and Praud JP.** Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs. *Respir Physiol Neurobiol* 134: 209-218, 2003.
28. **Renolleau S, Letourneau P, Niyonsenga T and Praud JP.** Thyroarytenoid muscle electrical activity during spontaneous apneas in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1396-1404, 1999.

29. **Rigatto H.** Breathing and sleep in preterm infants. In: *Sleep and Breathing in Children: A developmental Approach*, edited by Loughin G, Carroll J and Marcus C. New York: Marcel Dekker Inc, 2000, p. 495-523.
30. **Rosen CL.** Maturation of breathing during sleep. In: *Sleep and Breathing in Children: A developmental Approach*, edited by Loughin G, Carroll J and Marcus C. New York: Marcel Dekker Inc, 2000, p. 181-196.
31. **Ross MG and Nijland MJ.** Development of ingestive behavior. *Am. J. Physiol* 274: R879-893, 1998.
32. **Selley WG, Ellis RE, Flack FC and Brooks WA.** Coordination of sucking, swallowing and breathing in the newborn: its relationship to infant feeding and normal development. *Br J Disord Commun* 25: 311-327, 1990.
33. **Shaker R, Li Q, Ren J, Townsend WF, Dodds WJ, Martin BJ, Kern MK and Rynders A.** Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 263: G750-755, 1992.
34. **Sumi T.** The nature and postnatal development of reflex deglutition in the kitten. *Jpn. J. Physiol* 17: 200-210, 1967.
35. **Thach BT and Menon A.** Pulmonary protective mechanisms in human infants. *Am Rev Respir Dis* 131: S55-58, 1985.
36. **Wilson SL, Thach BT, Brouillette RT and Abu-Osba YK.** Coordination of breathing and swallowing in human infants. *J. Appl. Physiol* 50: 851-858, 1981.

## Figures Legends

**Figure 1:** (A) *i*-type NNS (preceded by and followed by inspiration) during W. (B) *e*-type NNS (preceded by and followed by expiration) occurring during W. (C) *ie*-type NNS (at the phase transition between inspiration and expiration) occurring during QS. (D) *ei*-type NNS (at the phase transition between expiration and inspiration) during W. Abbreviations: F: nasal airflow, inspiration upward; TA: raw thyroarytenoid EMG signal,  $\int$ TA: integrated thyroarytenoid EMG signal; Dia: raw diaphragmatic EMG signal;  $\int$ Dia: integrated diaphragmatic EMG signal; Thorax, Abdomen, Sum: signals of respiratory volume measured by respiratory inductive plethysmography; EEG: electroencephalogram; EOG: electrooculogram.

**Figure 2:** (A) Effect of states of alertness on isolated non-nutritive swallows (NNS) frequency (number of NNS per hour). (B) Effect of states of alertness on NNS bursts frequency (NNS bursts were defined as the occurrence of at least two NNS in less than 10sec). Results are presented as means  $\pm$  SD. Abbreviations: W: wakefulness; AS: active sleep; QS: quiet sleep. \*  $p < 0.05$ .

**Figure 3:** Pattern of coordination between NNS and respiratory phases. Results are presented as means  $\pm$  SD for each states of alertness. Abbreviations of NNS pattern: *e*-type NNS (preceded and followed by expiration), *ei*-type NNS (at the phase transition between expiration and inspiration), *ie*-type NNS (at the phase transition between inspiration and expiration), and *i*-type NNS (preceded and followed by inspiration).

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.05$  AS vs QS.

**Figure 4:** (A) Repartition of isolated (open bars) and NNS bursts (closed bars) in the different types of spontaneous apneas. (B) Repartition of isolated (opened bars) and NNS bursts in central apneas occurring in the three states of alertness (NNS during periodic breathing were excluded from this analysis). Results are represented as means  $\pm$  SD. The number of total events analyzed is indicated under each apnea type. Abbreviations: C-I-W: central apneas during wakefulness; C-I-AS: central apneas during active sleep; C-I-QS: central apneas during quiet sleep. OM: obstructive/mixed apneas; C-I: isolated central apneas; C-PB: central apneas during periodic breathing. \*:  $p < 0.05$  OM vs C-I and C-PB, \*\*:  $p < 0.05$  C-I-AS vs C-I-W and C-I-QS.

**Figure 5:** (A) Spontaneous obstructive apnea associated with NNS burst (4 NNS in 2.6sec, the fifth NNS was not taken into account because it occurred after breathing resumption) in a 9 days old preterm lamb (141 days of postconceptional age) during AS. (B) NNS burst (5 NNS in 2.7sec, the fifth NNS occurred simultaneously to breathing resumption) associated with central apnea occurring during an AS epoch in the same lamb. See figure 1 for abbreviations. SpO<sub>2</sub>: oxygen saturation, Pleth: plethysmographic pulse waveform.



Figure 1.

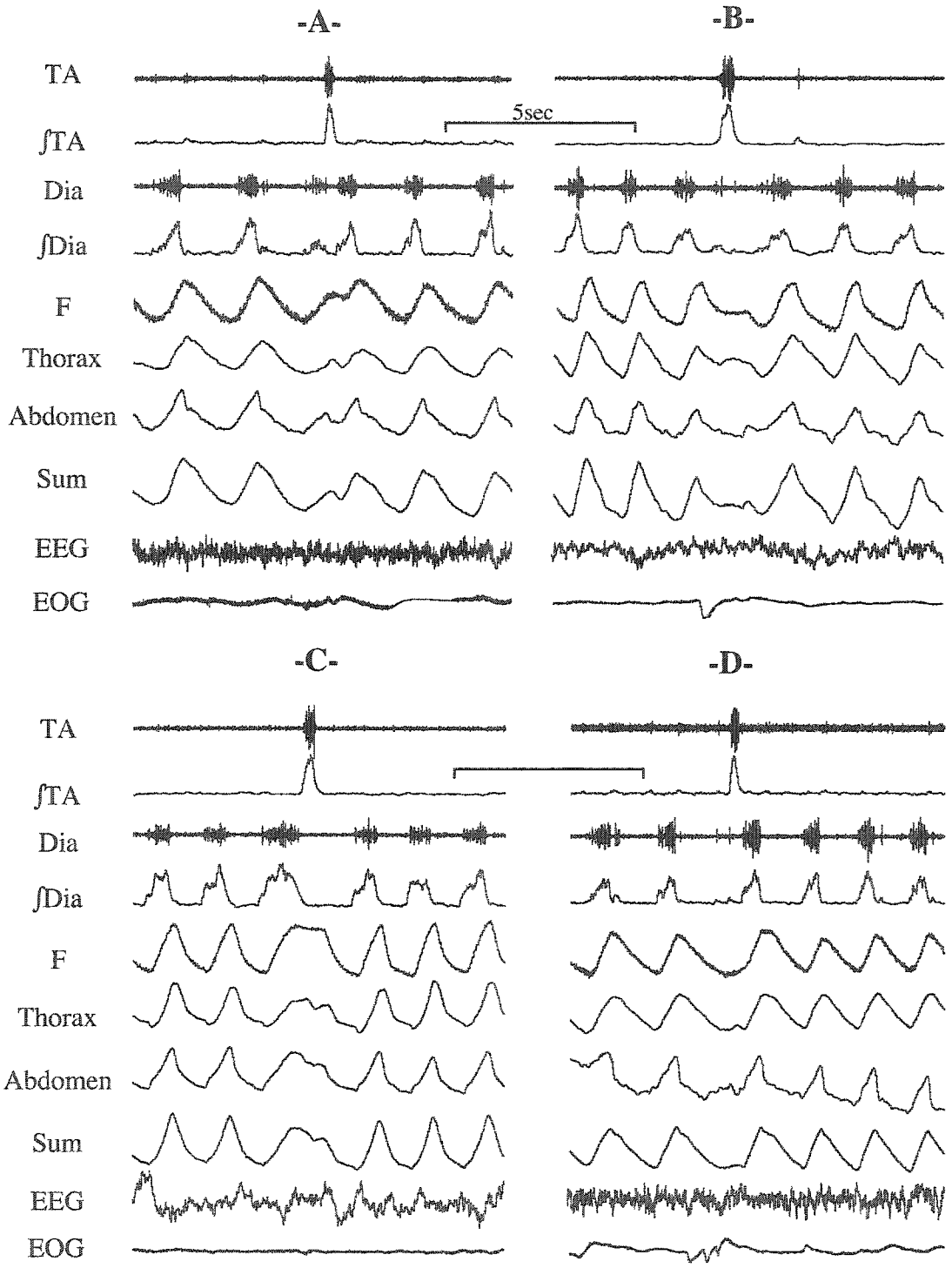


Figure 2.

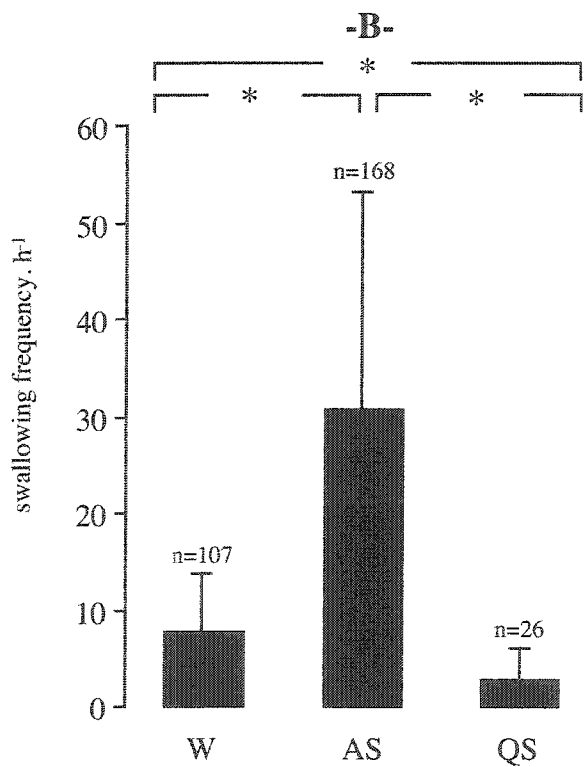
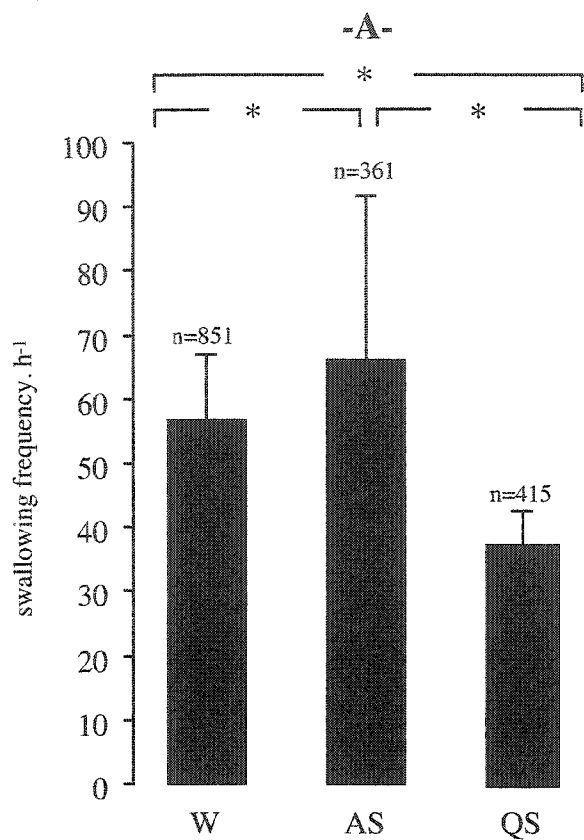


Figure 3.

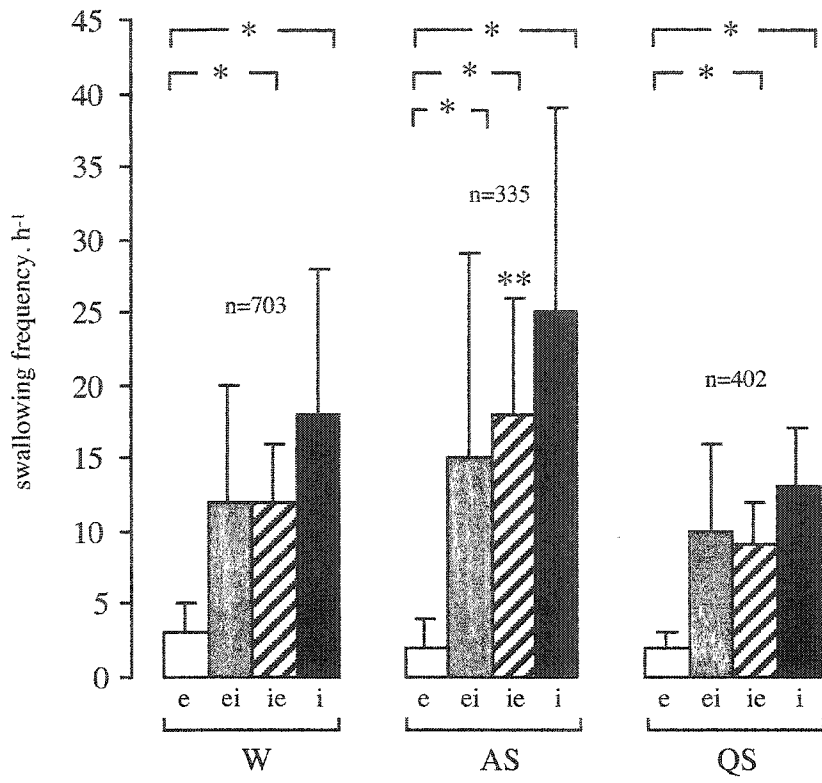
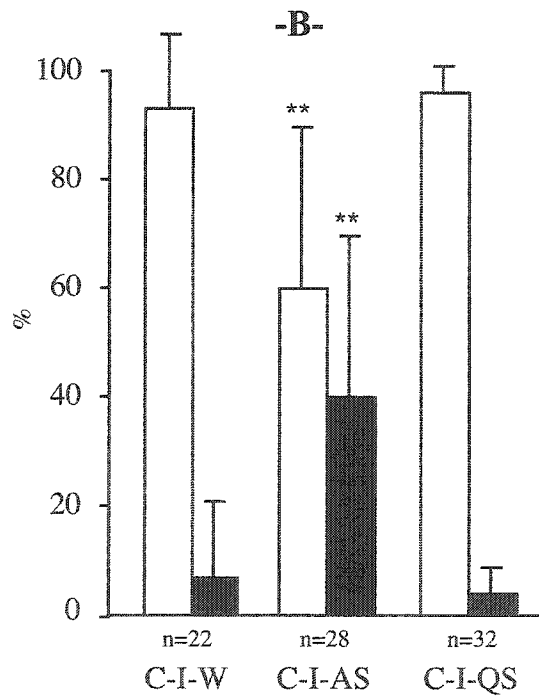
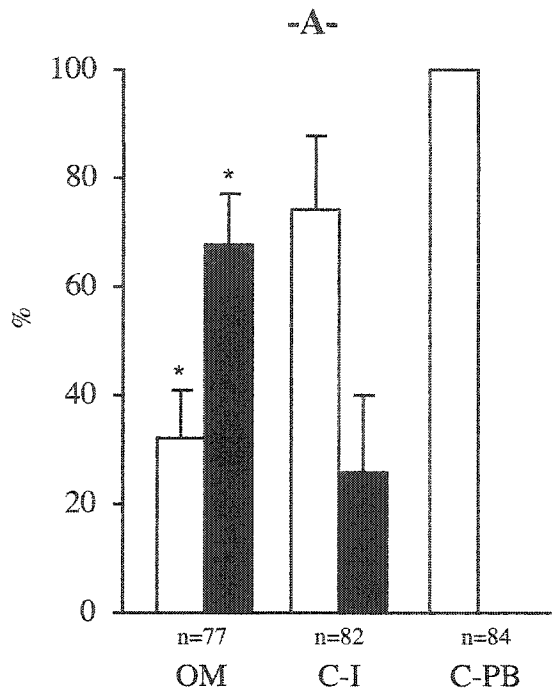
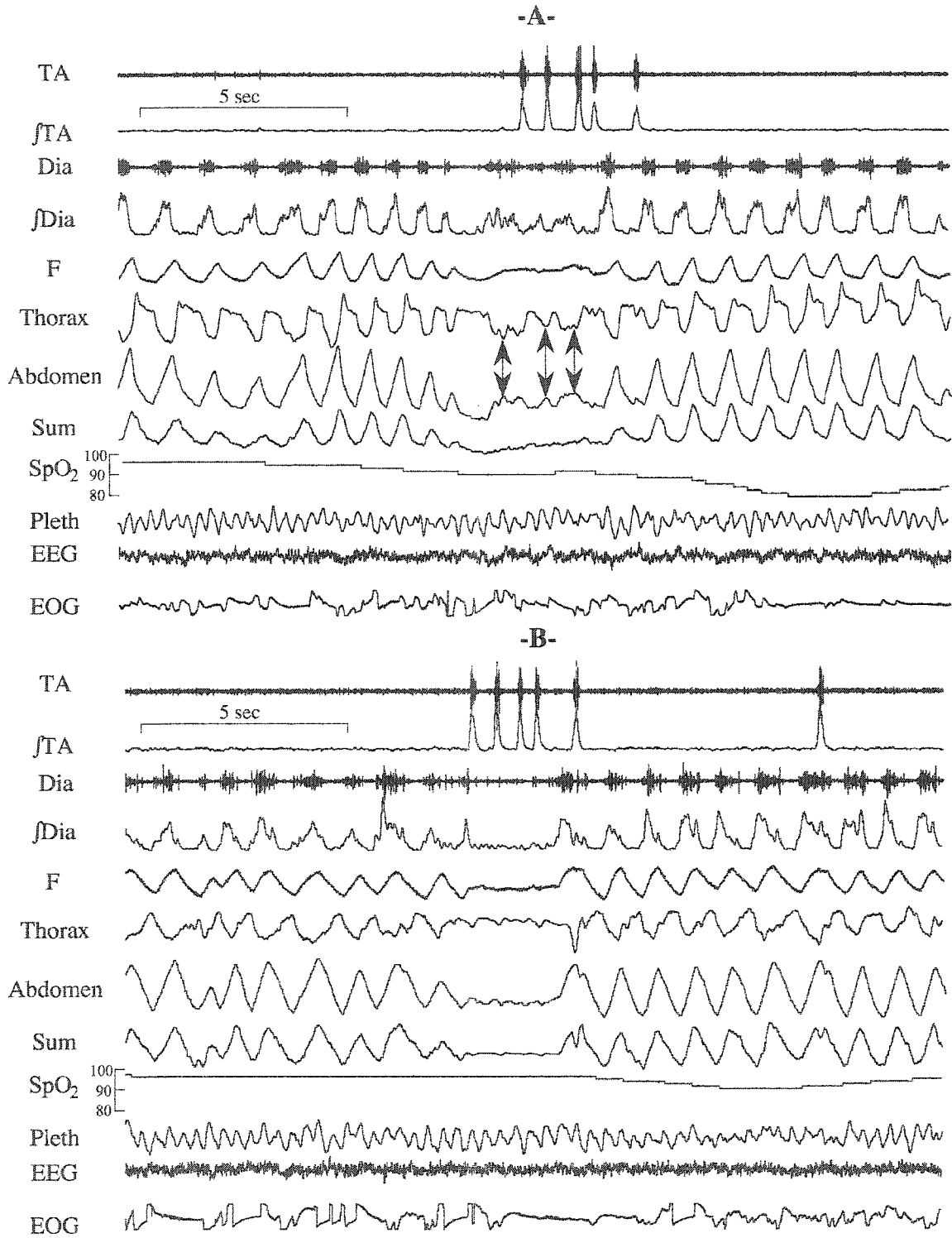


Figure 4.



**Figure 5.**



## CHAPITRE IV- DISCUSSION

### 1 LE MODELE DES AGNEAUX PREMATURES

#### 1.1. Compromis entre survie et niveau de prématurité.

Les résultats obtenus sont originaux du fait de l'utilisation d'un modèle qui n'a jusqu'alors pas été utilisé de façon aussi prolongé ex-utero (PRAUD et al., 2003). Les premières utilisations des agneaux prématurés datent des années 80 (COWETT et al., 1980). Ces études, et celles qui ont suivi, étaient principalement axées sur les mécanismes d'adaptation cardio-pulmonaire du mammifère nouveau-né prématuré ou sur les techniques de ventilation mécanique aérienne ou liquide (BHUTANI et SHAFFER, 1983; SHAFFER et al., 1983; SOLCA et al., 1983). Dans toutes ces études, le niveau de prématurité va de 106 à 136 jours de gestation (gestation normale de 147-150jours). Le plus souvent, les agneaux sont étudiés durant les premières heures de vie et dans la majorité des cas l'hématose est maintenue grâce à une ventilation mécanique, la survenue d'une détresse respiratoire sévère étant quasi inéluctable à ces termes (KOLOBOW et al., 1987; SOLCA et al., 1983). De très rares études rapportent l'utilisation plus prolongée d'agneaux nés à 135 jours, inclus dans des études sur le chémoréflexe laryngé (GROGAARD et al., 1986; MARCHAL et al., 1982) ou sur la maturation de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie (DAVEY et al., 1996). Une étude rapporte la survie de deux agneaux prématurés de 135 jours sur neuf au-delà d'une semaine (CABELLO, 1983). A l'heure actuelle, la plupart des études incluant des agneaux

prématurés sont axées sur les effets immédiats de la ventilation mécanique ou travaillent sur des modèles de dysplasie broncho-pulmonaire (IKEGAMI et JOBE, 2002; JOBE, 2003b; STRAND et al., 2003). Ces agneaux ne sont souvent étudiés que quelques heures, et il n'est pas réalisé de maturation pulmonaire fœtale dans le but de diminuer l'incidence de la MMH chez les agneaux prématurés.

## 1.2. Maturation pulmonaire fœtale et amélioration de la survie post-natale.

### 1.2.1. Maturation pulmonaire fœtale.

L'utilisation bénéfique de la thyrolibérine (ou TRH pour *Thyrotropin-Releasing Hormone*), est un outil de prévention de la détresse respiratoire par maladie des membranes hyalines. La TRH agirait comme un neurotransmetteur par des mécanismes indépendants de la voie thyroïdienne. La stimulation de la synthèse du surfactant dépendrait des effets de la TRH sur le système nerveux autonome (stimulation sympathique et parasympathique), et sur la médullo-surrénale (stimulation de la libération de noradrénaline, elle-même stimulante de la synthèse de surfactant) (ANSARI et al., 1997). En pratique clinique, cette technique de maturation pulmonaire fœtale n'est pas utilisée, notamment du fait des risques cardiovasculaires chez la mère et des effets néfastes potentiels sur le fœtus (FISK et PEEK, 1995) contrebalançant l'absence d'effets bénéfiques démontrés par rapport à l'utilisation seule des glucocorticoïdes (MERRILL et BALLARD, 1998). Dans les études faisant l'objet de cette thèse, nous n'avons utilisé ce procédé de maturation pulmonaire qu'au cours de cinq accouchements prématurés sur un total de dix-huit, compte tenu d'un nombre important de décès chez les agneaux concernés. Cependant, comme l'abandon de la TRH a coïncidé avec le remplacement de l'accouchement par voie basse provoqué par la césarienne sous anesthésie péridurale (voir

paragraphe 1-2-2 ci-dessous), nous ne pouvons pas conclure à l'effet néfaste de la TRH.

De toutes façons, cela n'était pas le but de notre étude.

L'injection de glucocorticoïdes est moins sujette à controverse, au moins pour son effet bénéfique immédiat dans la prévention de la MMH. En effet, l'injection unique de glucocorticoïdes dans les heures qui précèdent l'accouchement prématuré (48 heures dans notre cas) est une pratique courante en médecine humaine et les bénéfices en terme de diminution de détresse respiratoire sévère par MMH ne sont plus à démontrer (MERRILL et BALLARD, 1998). L'action des glucocorticoïdes serait principalement de stimuler la synthèse de surfactant par les pneumocytes de type II (MORAGA et al., 1994). Par ailleurs, s'ajoutent aux effets bénéfiques pulmonaires des effets rénaux et cardiovasculaires bénéfiques (meilleure adaptation cardiovasculaire et rénale lors des épisodes répétés d'expansion volémique, et diminution de l'extravasation vasculaire) (SMITH et al., 2003; SMITH et al., 2000). Le risque d'hypotrophie foetale, de conséquences neuro-psychologiques pendant l'enfance et de perturbations de la sécrétion d'insuline rencontrés plus vraisemblablement au décours des injections répétées, font préférer l'injection unique de ces produits en médecine humaine (DOYLE et al., 2000; NEWNHAM, 2001). Cela ne nous concerne pas en recherche. Toutefois, l'effet potentiellement abortif des glucocorticoïdes est un problème plus spécifique à la recherche, surtout lorsque l'accouchement prématuré est programmé à une date précise. Il a été montré que les glucocorticoïdes sont responsables d'accouchements prématurés, notamment chez la brebis et ceux d'autant que les injections sont répétées (revue dans (JOBE, 2003a; NEWNHAM et MOSS, 2001). Cela a été notre cas dans la série de huit accouchements par voie basse, puisque à trois reprises, les accouchements se sont faits



inopinément. Il faut toutefois mentionner que ces animaux avaient également reçu un traitement supplémentaire pour le déclenchement du travail par application locale de gel de prostaglandines E2 placé sur le col 24 heures avant le déclenchement de l'accouchement par voie basse.

#### 1.2.2. Amélioration de l'accouchement déclenché et de la prise en charge post-natale.

Les 8 premiers accouchements ont été réalisés par voie basse, avec un protocole de déclenchement utilisant une perfusion d'ocytocine à débit croissant. Dans le but de limiter au maximum le risque de souffrance fœtale au cours de l'accouchement déclenché, et de façon à pouvoir contrôler au maximum le moment de survenue de l'accouchement, nous avons opté pour la réalisation d'une césarienne. Concernant la prise en charge postnatale, nous avons répété systématiquement une seconde dose de 10 ml de surfactant intratrachéale 24h après la première dose. L'ensemble de ces modifications a permis de faire passer le pourcentage de décès dans les 48 premières heures de vie de 36% (5/14) lors des accouchements par voie basse, à 11% (2/18) pour les accouchements par césarienne. Quel que soit le type d'accouchement (voie basse ou césarienne), nos résultats se comparent très favorablement à ceux rapportés antérieurement par Cabello *et al* concernant des agneaux nés par voie basse à 135 jours de gestation, mais n'ayant bénéficié d'aucune prise en charge (CABELLO, 1983). En effet, dans cette étude, 7 agneaux sur 9 (78%) étaient décédés. Notre protocole rend désormais possible la survie d'un pourcentage élevé d'agneaux prématurés, et l'étude prolongée de certains paramètres physiologiques.

#### 1.3. Pertinence du modèle.

L'utilisation de l'agneau comme modèle d'étude du contrôle respiratoire néonatal peut être discutable, surtout lorsque l'on connaît la maturation neurologique avancée de ces animaux par rapport au nouveau-né humain. Malgré cela, ces animaux nés prématurément restent immatures comme le prouve l'existence d'une instabilité respiratoire majeure dans les premières semaines de vie (RENOLLEAU et al., 1999), et d'anomalies des réponses cardio-respiratoires à l'hypoxie (ARSENAULT et al., 2002). Ils offrent par ailleurs de sérieux avantages par rapport à d'autres espèces: 1- ces animaux sont disponibles dans le monde entier et tout au long de l'année, 2- il est possible de les étudier longitudinalement, depuis la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte, 3- leur poids (équivalent à celui de nouveau-nés humain) autorise une instrumentation chirurgicale complexe et reproductible, 4- ces animaux, réputés pour leur calme, peuvent être étudiés sans sédation.

## **2. CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES DE LA FERMETURE LARYNGEE AU COURS DES APNEES CENTRALES NEONATALES SPONTANEEES**

### **2.1. Rôle bénéfique.**

Nos résultats indiquent que l'activité EMG du TA est extrêmement fréquente au cours des apnées centrales spontanées, puisqu'elle est retrouvée dans 90% des apnées centrales (isolées et en respiration périodique). Cela est en accord avec nos précédents résultats (RENOLLEAU et al., 1999). Comme cela a été également montré, il ne s'agit pas que d'une activité électromyographique, puisque cette activité s'accompagne d'une fermeture active de la glotte observée en endoscopie (KIANICKA et al., 1994; LEMAIRE et al., 1999; PRAUD et al., 1996). Cette fermeture active est complète et étanche comme le prouve la présence d'un gradient de pression transglottique d'environ 5 cm d'H<sub>2</sub>O en

moyenne enregistré au cours des apnées (FORTIER et al., 2003). Le faible pourcentage d'apnées centrales sans activité EMG du TA (3% dans notre série) ne permet pas de comparer les apnées spontanées à glotte ouverte (sans EMG du TA) par rapport à celle où la glotte reste fermée (avec EMG du TA continu). C'est pour cette raison que nous avons mimé l'ouverture de la glotte par l'ouverture de l'orifice de trachéotomie au moment de l'apnée.

Notre première étude (article I) démontre l'effet bénéfique de la fermeture laryngée dans la limitation de la désaturation en oxygène faisant suite aux apnées centrales isolées ou en respiration périodique. Ce type d'apnée est le plus fréquent chez les enfants prématurés (RIGATTO, 2000). Comme nous en faisons l'hypothèse, cet effet dépend du maintien d'un volume pulmonaire pendant l'apnée qui reste supérieur au VPFE. Ceci permet de conserver un stock suffisant d'oxygène alvéolaire pour assurer l'hématose malgré l'absence de mouvements respiratoires, le poumon étant la principale réserve en oxygène de l'organisme après l'hémoglobine (FARHI, 1964). La relation directe qui existe entre le niveau de réserve en oxygène (déterminé par le volume pulmonaire au moment de l'apnée) et la profondeur de la désaturation après une période d'apnée a été clairement démontrée chez l'adulte (FINDLEY et al., 1983) et modélisée chez le nouveau-né (ZAMEL et al., 1989). Les études réalisées jusqu'alors n'ont pas mis en évidence de maintien du volume pulmonaire au cours des apnées du prématuré (ADAMS et al., 1997; POETS et al., 1997). Mais, on peut contester l'aspect incomplet de l'étude d'Adams *et al*, qui n'a étudié que les accidents hypoxémiques sévères (i.e. désaturation inférieure à 80% plus de 4 secondes) en négligeant d'étudier les apnées ne provoquant pas de désaturation sévère. De même, la mesure de la CRF passive par Poets *et al* comme marqueur du

volume pulmonaire au cours de l'apnée est contestable car leur mesure représente un VPFE moyen durant plusieurs dizaines de secondes durant une période ventilatoire proche de l'apnée, et non pas le volume pulmonaire au cours de l'apnée. Enfin, ces études n'ont pas précisé l'effet potentiel des stades de conscience ou du type d'apnée.

L'effet protecteur de la fermeture glottique vis-à-vis de la désaturation en oxygène est également observé au cours des apnées spontanées avec une glotte s'ouvrant peu après le début de l'apnée (apnées avec EMG du TA non continu). En effet, ce dernier groupe d'apnées semble être à l'origine d'une désaturation plus rapide que lorsque la glotte reste totalement fermée tout le long de l'apnée. Ce résultat souligne la réalité physiologique de ce mécanisme.

Dans notre étude, le rôle bénéfique de la fermeture active de la glotte a été retrouvé au cours du sommeil NREM et de l'éveil. En effet, la pente de désaturation est moins importante au cours des apnées où l'orifice de trachéotomie est fermé (VPFE maintenu), par rapport à celles où l'orifice est maintenu ouvert.

Bien que la tendance ait été la même en sommeil REM, nous n'avons pas été capable de montrer un résultat significatif. Nous pensons que cela est plus d'ordre méthodologique que physiologique, le nombre d'apnées à comparer étant trop faible dans chacun des groupes (trachéotomie ouverte *versus* fermée). On peut tout de même spéculer que la diminution de le VPFE observé au cours du sommeil REM chez les nouveau-nés prématurés (BRYAN et ENGLAND, 1984; HENDERSON-SMART et READ, 1979) fournisse une plus faible réserve d'oxygène à l'organisme avant la survenue des apnées. De sorte que, même en maintenant un volume supérieur au VPFE durant l'apnée, la

réserve d'oxygène s'avère insuffisante pour limiter la désaturation aussi efficacement qu'à l'éveil et qu'en sommeil NREM. Cela resterait néanmoins à démontrer.

Le maintien actif d'un volume pulmonaire au-dessus du VPF<sub>E</sub> au cours des apnées centrales semble efficace quelle que soit la durée de l'apnée, même si ce sont surtout des apnées de courte durée (entre 3 et 12 secondes) qui sont étudiées ici. Nous n'avons pas pu prouver que ce mécanisme était valable pour des apnées plus longues, supérieures à 12 secondes. Il est toutefois fort probable que ceci est vrai pour ces catégories d'apnées. En effet, bien que statistiquement non significatif, les valeurs des pentes de désaturation des apnées avec trachéotomie fermée sont plus faibles que celle où la trachéotomie est ouverte. Cette tendance s'observe aussi bien à l'éveil qu'au sommeil REM pour les catégories d'apnées entre 9 et 12 secondes et de plus de 12 secondes. Dans ces cas, il est probable que le faible nombre d'apnées dans chacun de ces groupes soit la principale limitation. Pour les apnées plus longues, répondant à la définition des apnées des prématurés utilisée en clinique (i.e. apnée de plus de 20 secondes ou entraînant une désaturation significative ou une bradycardie), il est vraisemblable que l'effet bénéfique du maintien d'un stock pulmonaire d'oxygène soit moins évident. En effet, on peut supposer que malgré la présence d'une activité EMG du TA tout au long de l'apnée (RENOLLEAU et al., 1999), les conséquences de l'arrêt respiratoire (hypercapnie et acidose) dépassent les effets bénéfiques du maintien d'un stock alvéolaire d'oxygène.

Par ailleurs, le maintien d'une pression sous-glottique positive augmente la stabilité pulmonaire d'un thorax très compliant chez le nouveau-né, et évite vraisemblablement la survenue de zone de collapsus alvéolaire. Finalement, la position inspiratoire de la

majorité des apnées, et la reprise en expiration qui s'en suit limite le risque d'aspirations des sécrétions qui auraient pu s'accumuler dans le pharynx au cours de l'apnée.

### 2.2. Absence d'effet délétère de la fermeture laryngée.

Un effet délétère potentiel aurait pu être observé, il repose sur la présence du réflexe d'Hering-Breuer chez le nouveau-né. Ce réflexe est à l'origine de la régulation fine et instantanée (cycle par cycle) du niveau d'inflation pulmonaire et de la durée des temps inspiratoire et expiratoire (MORTOLA, 2001). Il est classiquement médié par les récepteurs à adaptation lente (ou récepteurs à l'étirement) présents au niveau des muscles lisses des voies aériennes extra et intra-thoracique (WIDDICOMBE, 2001). Le réflexe d'Hering-Breuer se caractérise par une inhibition de l'inspiration et une prolongation de l'expiration lors de la stimulation de ces récepteurs (classiquement par l'occlusion des voies aériennes) en fin d'inspiration. Ce réflexe inhibiteur de l'inflation pulmonaire a un corrolaire sous la forme d'un réflexe de déflation pulmonaire (stimulation de la respiration lors de l'occlusion en fin d'expiration). Le réflexe d'Hering-Breuer est obtenu aussi bien chez le nouveau-né humain (RABBETTE et al., 1994) qu'ovin (ARSENAULT et al., 2003). L'apnée obtenue lors de ce réflexe dure généralement moins de deux secondes (ARSENAULT et al., 2003). En se basant sur ce principe, il n'aurait pas été surprenant de constater que les apnées à volume pulmonaire élevé durent plus longtemps que celles à faible volume pulmonaire. Tel n'a pas été le cas, puisque les durées de ces apnées étaient sinon plus courtes, au moins égales. Il est vraisemblable que, même présent, la durée du réflexe d'Hering-Breuer ne soit pas suffisante pour allonger significativement une apnée qui est d'emblée d'une durée supérieure.

### 2.3. Origine de la fermeture de la glotte au cours des apnées.

Selon le modèle à «trois phases» du cycle respiratoire décrit par Richter, les motoneurones des muscles adducteurs des cordes vocales sont actifs durant la phase E1 (expiratoire précoce ou postinspiratoire), et inhibés durant la phase E2 (expiratoire tardive) (RICHTER, 1982). Chez le nouveau-né, la majorité des apnées centrales correspond à un arrêt respiratoire en fin d'inspiration (*inspiratory breath-holding*). Dans ces conditions, les apnées correspondent à une prolongation de cette phase postinspiratoire, il n'est pas surprenant de constater une activité EMG tonique du TA. Bien que les mécanismes mis en jeu ne soient pas élucidés, notre hypothèse est que les neurones inspiratoires des centres respiratoires exercent un effet permanent inhibiteur sur les motoneurones laryngés des muscles adducteurs des cordes vocales situés dans le noyau ambigu (GESTREAU et al., 2000). L'absence de commande centrale au cours des apnées désinhiberait les motoneurones adducteurs des cordes vocales générant une fermeture de la glotte. Ce mécanisme trouve des liens ontogéniques et phylogéniques intéressants. *D'un point de vue ontogénique*, au cours de la vie fœtale, l'absence de mouvements respiratoires s'accompagne d'une fermeture permanente de la glotte indispensable à la croissance pulmonaire (HARDING et HOOPER, 1996). Pour certains auteurs, l'instabilité respiratoire observée chez le nouveau-né prématuré serait la persistance d'une respiration de type fœtal, avec alternance de périodes de «mouvements respiratoires fœtaux» et d'apnées centrales à glotte fermée (HUTCHISON, 1994). *D'un point de vue phylogénique*, la transition de la vie aquatique à la vie aérienne des premiers animaux terrestres a été rendue possible grâce à l'apparition d'une valve de fermeture étanche de l'appareil respiratoire aérien: le larynx. Ceci a permis l'alternance d'une respiration aérienne cyclique et de période d'apnée prolongée à glotte fermée évitant le

risque d'inondation pulmonaire au cours des périodes de ré-immersions. Ce patron de ventilation primitif existe encore de nos jours dans certaines espèces comme chez les amphibiens et les mammifères plongeurs (BARTLETT, 1988; CASTELLINI, 2003; SHELTON et BOUTILIER, 1982). Selon Bartlett, ce patron de ventilation primitif persisterait à l'état vestigial chez l'adulte, mais serait prépondérant chez le nouveau-né (BARTLETT, 1988).

### 3. REGULATION DES DEGLUTITIONS NON-NUTRITIVES

#### 3.1. Effets des stades de conscience sur la fréquence des DNN.

Nos deux études (article II et III) montrent clairement que les fréquences des déglutitions non-nutritives sont plus élevées au cours du sommeil REM et de l'éveil qu'au cours du sommeil NREM. Cela concerne à la fois les déglutitions isolées et en bouffées. Peu de travaux se sont intéressés à l'influence des stades de conscience sur la fréquence des DNN, plus particulièrement au cours de la période néonatale caractérisé par une proportion importante de sommeil REM. Dès la vie fœtale il semble exister une influence des stades de conscience sur la fréquence des déglutitions. Chez l'agneau fœtal, Nijland *et al* notent une fréquence plus élevée des déglutitions contemporaine d'une activité électroencéphalographique de faible amplitude et de haute fréquence assimilable au sommeil REM (NIJLAND *et al.*, 1997). Chez le nourrisson humain, l'instillation pharyngée de sérum salin isotonique provoque un plus grand nombre de déglutitions en sommeil REM qu'en sommeil NREM (JEFFERY *et al.*, 2000; PAGE et JEFFERY, 1998). À l'opposé, un récent rapport ne retrouve pas de différences de fréquences de déglutitions au cours des différents stades de conscience dans un groupe de nourrissons âgés de 1



semaine à 8 mois 1/2 (DON et WATERS, 2003). Pourtant, d'après les travaux de Lichter *et al*, cette influence semble exister également chez l'homme adulte. Comme celui-ci le mentionne, les DNN, contemporaines des mouvements d'éveils, sont plus fréquentes au cours du sommeil paradoxal et des stades 1 et 2 du sommeil lent (LICHTER et MUIR, 1975).

La raison de l'augmentation des DNN en sommeil REM et à l'éveil n'est pas connue. On peut supposer qu'à l'identique d'autres fonctions végétatives comme la respiration, le sommeil REM modifie la programmation du CPG de la déglutition. En effet, la respiration est plus irrégulière et plus rapide au cours d'épisodes de sommeil REM (ROSEN, 2000). On peut supposer que, du fait de leur proximité anatomique, les CPG de la respiration et de la déglutition situés au niveau du tronc cérébral subissent les effets similaires des systèmes neuronaux exécutifs impliqués dans le contrôle des différents stades de conscience (CURZI-DASCALOVA et CHALLAMEL, 2000). De la même façon, les modifications de la fréquence des déglutitions au cours de l'éveil peuvent être superposées à celles observées pour la respiration sous l'effet «stimulant de l'éveil» (OREM, 1994). Cet effet est responsable de la modification du patron de ventilation et des réponses ventilatoires à certains stimuli. Par exemple, comme l'a décrit initialement Haldane, l'hypocapnie est susceptible de déclencher des apnées lorsque la valeur de la PaCO<sub>2</sub> chute en dessous du seuil apnéique (HALDANE et PRIESTLEY, 1905). A seuil identique, Fink *et al* montre qu'il est plus difficile de générer des apnées au cours de l'éveil qu'au cours du sommeil (FINK, 1961). Cet effet stimulant de l'éveil prend son origine anatomique principalement au niveau du tronc cérébral, dans une région comprise entre l'hypothalamus postérieur et la partie rostrale du pont (entre les colliculi) (OREM,

1994). On peut supposer que des afférences en provenance de la substance réticulée activatrice (SRA) présente dans cette région, influencent la fréquence d'activités motrices répétées comme le sont les déglutitions. Il existe peu d'éléments permettant de caractériser précisément les liens fonctionnels ou anatomiques entre la SRA et le système respiratoire. Les preuves existantes semblent montrer que les projections à partir de la SRA vers le système respiratoire se font soit vers des motoneurones respiratoires, soit vers des groupes neuronaux du CPG lui même (OREM, 1994).

### 3.2. Effet de l'âge gestationnel sur la fréquence des DNN.

Nos résultats ont permis de mettre en évidence des différences de fréquence de DNN entre les agneaux nés à terme et les agneaux prématurés, notamment pour les DNN en bouffée. Pour ce qui est des DNN isolées, les fréquences sont comparables au cours du sommeil REM et NREM, et moins importantes au cours de l'éveil chez les agneaux prématurés. Cette différence à l'éveil semble être avant tout d'ordre méthodologique. En effet, les conditions d'enregistrements polysomnographiques n'étaient pas les mêmes au cours de ces deux études. Dans le cas des agneaux prématurés, les enregistrements ont été réalisés dans un incubateur, alors que les agneaux à terme ont été enregistrés en présence d'autres animaux dans un enclos. On peut penser que le niveau de stimulation extérieure moins important chez les agneaux prématurés explique cette différence à l'éveil, ce d'autant que les déglutitions sont soumises à l'influence des stimuli extérieurs (JEAN, 2001). L'augmentation des bouffées de déglutitions est observée chez les agneaux prématurés dans les trois stades conscience, à des niveaux parfois importants (de l'ordre de 3 à 4 fois à l'éveil et en sommeil REM, et de 10 fois en sommeil NREM). Cette constatation est en accord avec ce que rapportent d'autres études incluant des enfants prématurés (PAGE et

JEFFERY, 1998; PICKENS et al., 1989). Ces travaux semblent indiquer que la sensibilité pharyngo-laryngée accrue des nouveau-nés prématurés serait responsable de l'augmentation de la fréquence des déglutitions et de la survenue plus fréquente d'efforts respiratoires contre des VAS obstruées (PICKENS et al., 1989). La fonction physiologique de ces déglutitions répétées reste néanmoins à prouver, certains auteurs considérant qu'elles n'ont pas de rôle propre (PICKENS et al., 1989), d'autres indiquant qu'elles limitent les effets néfastes des reflux acides dans la sphère ORL (JEFFERY et al., 2000).

### 3.3. Coordination déglutition-respiration.

Dans nos deux études (Article II et III), nous mettons en évidence que les types de déglutitions les plus fréquemment rencontrés sont, par ordre de fréquence les types *ii*, *ie* et *ei*, et *ee*. Cette distribution est sensiblement la même chez les agneaux à terme et les agneaux prématurés. L'inspiration est la phase du cycle respiratoire qui précède et qui suit le plus souvent la déglutition. Cette coordination semble être variable selon l'âge et selon les espèces. L'utilisation d'un conduit unique (le pharynx) pour la réalisation de fonctions aussi complexes et antagonistes que la déglutition (nutritive ou non-) et la respiration, nécessite une coordination parfaite de ces deux activités motrices.

#### 3.3.1. Influence de l'âge.

Aucune étude longitudinale ne décrit l'évolution de la coordination de la déglutition avec la respiration. Toutefois certaines éléments permettent de penser que ce processus subit des changements avec l'âge. En effet, la seule étude disponible sur les déglutitions non-nutritives chez des nourissons anciens prématurés, montre que les DNN sont précédés de façon aléatoire par une expiration ou une inspiration (WILSON et al., 1981). Les études

sur les déglutitions non-nutritives sont rares, et lorsque ce sont les déglutitions nutritives qui sont étudiées chez le nouveau-né, elles sont précédées d'une inspiration dans 36% à 75% des cas (BAMFORD et al., 1992; LAU et al., 2003; MIZUNO et UEDA, 2003; SELLEY et al., 1990). À l'âge adulte, la coordination ne se fait plus sur le même mode puisque la majorité des déglutitions chez l'homme adulte sont précédées d'une expiration dans 71% à 93% (CLARK, 1920; HISS et al., 2001; KLAHN et PERLMAN, 1999; MARTIN et al., 1994; MCFARLAND et LUND, 1995; MCFARLAND et al., 1994; NISHINO et HIRAGA, 1991; NISHINO et al., 1985; PREIKSAITIS et al., 1992; SHAKER et al., 1992).

A la différence d'autres mammifères nouveau-nés, nous n'avons pas observé la survenue de déglutitions non-nutritives au cours de courtes pauses respiratoires (cf paragraphe 4.4.2, chapitre I). Selon les résultats disponibles chez des nouveau-nés humains au cours de déglutitions nutritives, ce type de déglutition serait le plus fréquent. De plus, l'âge gestationnel semble également susceptible de modifier cette coordination. En effet, au fur et à mesure que l'âge gestationnel s'accroît, la proportion des déglutitions survenant au cours des pauses diminue, pour voir la proportion des déglutitions de type *ie* augmenter comme cela s'observe chez le nouveau-né à terme (LAU et al., 2003; MIZUNO et UEDA, 2003). Vraisemblablement, la maturation neurologique plus importante des agneaux nouveau-nés explique cette différence, de la même façon que les déglutitions étudiées ne sont pas du même type.

### 3.3.2. Influence de l'espèce et des conditions expérimentales.

*L'espèce* semble jouer un rôle particulier dans la coordination de la respiration avec les déglutitions. Cette variabilité avait été notée dès les premiers travaux effectués par Bosma

et Doty. En effet, chez le chien et le singe adulte anesthésiés, les déglutitions (déclenchées par la stimulation du nerf laryngé supérieur) interrompent principalement l'inspiration alors qu'elles interrompent l'expiration chez le chat (DOTY et BOSMA, 1956). L'interruption de l'inspiration a été relevée par d'autres équipes en ce qui concerne le chien (KAWASAKI et al., 1964). De la même façon, la chèvre (FEROAH et al., 2002), comme le lapin (MCFARLAND et LUND, 1993), débutent leurs déglutitions dans plus de 50% des cas au cours d'une inspiration. Dans l'ensemble, ces résultats obtenus chez des animaux d'espèces différentes contrastent avec ceux mentionnés plus haut chez l'homme. *Les conditions* pour obtenir les déglutitions et l'état de vigilance varient également selon les protocoles. Cela introduit un biais d'interprétation supplémentaire. En effet, les travaux initiaux sur les animaux ont été réalisés sous anesthésie (uréthane ou barbituriques), les déglutitions étant provoquées par stimulation du NLS (DOTY et BOSMA, 1956; KAWASAKI et al., 1964). Dans une même espèce animale, le type d'anesthésie peut modifier la coordination avec la respiration, comme cela est rapporté pour le chat (DOTY et BOSMA, 1956). Les autres études ont été réalisées sur des animaux éveillés (FEROAH et al., 2002; KAWASAKI et al., 1964; MCFARLAND et LUND, 1993). La technique utilisée pour déclencher les déglutitions est également différente selon les protocoles. Chez l'animal anesthésié, les déglutitions sont provoquées par stimulation du NLS, alors que chez l'animal éveillé elles sont spontanées (FEROAH et al., 2002) ou provoquées par l'ingestion d'aliment (MCFARLAND et LUND, 1993). Chez l'homme, l'étude concerne les déglutitions spontanées (HISS et al., 2001; NISHINO et HIRAGA, 1991; PREIKSAITIS et al., 1992), ou induites (de façon non standardisée) par ingestion de quantité variable de liquide (de 1 à 100ml d'eau à boire) (CLARK, 1920;

HISS et al., 2001; KLAHN et PERLMAN, 1999; MARTIN et al., 1994; NISHINO et al., 1985; SHAKER et al., 1992) ou de solide (CLARK, 1920; MCFARLAND et LUND, 1995; MCFARLAND et al., 1994). L'ensemble de ces données rend difficile l'interprétation et la comparaison des résultats sur la coordination de la respiration avec les déglutitions. Il est toutefois intéressant de noter que pour d'autres ruminants comme la chèvre, les déglutitions les plus fréquentes sont de type *ii*. Par contre, les déglutitions de type *ie* ne représente que 0.01% des déglutitions (FEROAH et al., 2002). Cela laisse penser, que pour ces espèces il y a sûrement une modification du patron de coordination avec l'âge.

Enfin, un facteur supplémentaire, jusqu'alors laissé de côté par la plupart des équipes s'intéressant à ce sujet, est l'influence de la position corporelle sur la coordination respiration-déglutition. Chez l'homme, il a toutefois été montré que la coordination était modifiée par la position corporelle, la coordination se déplaçant vers la première partie de l'expiration (phase E1 ou post-inspiratoire) lorsque les sujets doivent déglutir en position «à quatre pattes» par rapport à la position verticale habituelle (MCFARLAND et al., 1994). Il faut spécifier que dans ce cas, ce sont des déglutitions nutritives provoquées par l'ingestion de carotte qui sont étudiées.

### 3.3.3. Mécanismes impliqués dans l'interaction déglutition-respiration.

Certains de ces mécanismes commencent à être connus. Selon le groupe de Nishino, ce sont les informations vagales sur le niveau d'inflation pulmonaire qui réguleraient la coordination de ces deux fonctions. Plusieurs arguments avancés par cette équipe plaident en ce sens. Une des premières preuves qui a été apportée concerne l'effet inhibiteur de la ventilation en pression positive par CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) sur la

fréquence des déglutitions et sur l'allongement de la latence de survenue des déglutitions après injection intra-orale d'un bolus de sérum salin isotonique. Les auteurs montrent clairement que l'effet observé est directement dépendant du niveau de CPAP et vraisemblablement du volume pulmonaire (NISHINO et al., 1989). Ils ne démontrent toutefois pas que l'augmentation des volumes pulmonaires est seule en cause, laissant supposer que la stimulation des VAS au cours de la CPAP est potentiellement responsable des effets observés. Le rôle des informations pulmonaires à partir des récepteurs à adaptation lente *via* le nerf vague a été précisé ultérieurement. En effet, l'augmentation des volumes pulmonaires par application d'une pression négative extrathoracique diminue la fréquence, augmente la latence de survenue des déglutitions et modifie la coordination des déglutitions avec le cycle respiratoire (KIJIMA et al., 2000). Malgré cela, on peut contester l'utilisation d'un tel procédé pour augmenter le volume pulmonaire. La possibilité d'un effet direct sur la paroi thoracique de l'application d'une pression négative extrathoracique oblige à la prudence dans l'interprétation de ces résultats. Toutefois, la pertinence physiologique du rôle des messages vagues en provenance des récepteurs pulmonaires à adaptation lente dans la coordination entre déglutition et respiration semble avoir été montrée récemment. En effet, la stimulation des récepteurs pulmonaires à adaptation lente (au cours d'une manœuvre d'hyperpnée) ou au contraire leur inhibition (au cours d'une apnée) modifie la fréquence et la coordination des déglutitions (YAMAMOTO et NISHINO, 2002). Cela supporte l'hypothèse selon laquelle les informations d'origine pulmonaire véhiculées par le nerf vague interviennent dans la coordination entre déglutition et respiration. Certains résultats publiés par d'autres équipes vont dans le même sens. D'après ces auteurs, le paramètre important dans le

processus de coordination respiration-déglutition, serait le niveau de pression sous glottique *via* les récepteurs à l'étirement, dont les variations sont étroitement liées au niveau du volume pulmonaire. Plusieurs éléments, cliniques ou expérimentaux plaident en cette faveur. D'une part, le risque d'aspiration est plus important lorsque la trachéotomie est laissée ouverte (à pression sous glottique atmosphérique) sans système de valve expiratoire. Le risque d'aspiration est lié à l'allongement de la phase pharyngée de la déglutition, qui expose à un risque plus important d'intrusion de salive ou d'aliments lors de la réouverture glottique en fin de déglutition (EIBLING et GROSS, 1996; GROSS et al., 2003b). D'autre part, il a été récemment démontré que la variation du niveau d'inflation pulmonaire (trois niveaux testés : CVF, CRF et VR), et du niveau de pression sous glottique qui y est associée, modifiait la longueur de la phase pharyngée de la déglutition. En d'autres termes, les situations les plus favorables à la survenue des déglutitions (i.e. sans risque d'aspiration) sont celles où il existe de hauts volumes pulmonaires et une pression sous glottique élevée (phase pharyngée la plus courte) (GROSS et al., 2003a). Cette théorie accrédite d'ailleurs la constatation par de nombreuses équipes selon laquelle, la vaste majorité des déglutitions chez l'adulte surviennent peu après le début de l'expiration, lorsque le volume pulmonaire est encore élevé. Si l'on considère le CPG de la déglutition comme un réseau neuronal capable d'adapter son activité selon les niveaux d'inflation pulmonaire, il ne faut pas pour autant sous estimer le rôle des afférences des voies aériennes supérieures. Récemment, il a été montré que les informations véhiculées par le nerf laryngé supérieur revêtaient une importance capitale au cours de la déglutition normale. En effet, la privation des afférences par anesthésie du NLS chez des adultes humains éveillés, est à l'origine d'un



taux plus élevé d'aspiration. Ceci est plus la conséquence d'une mauvaise fermeture laryngée que de la désorganisation de la coordination des déglutitions avec la respiration (JAFARI et al., 2003). Ces données indiquent donc que les afférences du NLS ont une importance au cours de la déglutition normale, en particulier au moment de la fermeture du larynx au cours de la phase pharyngo-laryngée de la déglutition. Par contre, ces afférences ne semblent pas intervenir dans la coordination de la déglutition avec le cycle respiratoire. De la même façon, les informations en provenance des poumons (*via* le nerf vague) jouent un rôle non négligeable. Comme cela a pu être observé au cours des déglutitions nutritives chez les nouveau-nés prématurés et à terme, les déglutitions se font préférentiellement au cours des phases transitionnelles du cycle respiratoire (*ie* et *ei*) et au cours de l'inspiration (*ii*) (LAU et al., 2003; MIZUNO et UEDA, 2003). Cela peut être expliqué de la façon suivante. *Premièrement*, la salive ou le bolus alimentaire suivra la voie la plus sécuritaire pour éviter le risque d'aspiration, et/ou, par souci énergétique, la voie de plus faible résistance entre le pharynx et l'oesophage. Ainsi, le moment le plus sécuritaire pour déglutir est l'instant où le débit ventilatoire est nul, c'est à dire au moment des phases transitionnelles entre l'inspiration et l'expiration. *Deuxièmement*, la période du cycle respiratoire où la plus faible résistance au passage sera rencontrée correspond au moment où le gradient de pression entre le pharynx et l'oesophage est le plus faible ( $R = dP/dV$ ). Il a été montré qu'au cours de l'expiration, ce gradient était plus élevé qu'en inspiration (KAWASAKI et OGURA, 1968). De sorte qu'un effort plus important serait nécessaire pour propulser la salive au moment de l'expiration. Dans ces conditions, le nouveau-né, qui à l'instar des adultes n'a pas la capacité à générer des pressions de propulsion de bolus importantes, privilégierait les phases du cycle

ventilatoire à débit nul (*ie et ei*), et à plus faible résistance de passage entre le pharynx et l'oesophage (*ii*). Ces éléments restent toutefois à vérifier formellement. Le rôle du niveau d'inflation pulmonaire reste également à préciser, des travaux récents indiquent toutefois, que la durée de la phase pharyngée de la déglutition est allongée lors de déglutitions survenant à faible volume pulmonaire (au niveau du volume résiduel) (GROSS et al., 2003a)).

Quoi qu'il en soit, on peut penser que les ruminants qui déglutissent principalement au cours de l'inspiration, doivent posséder des moyens de protection des VAI efficaces pour minimiser le risque d'aspiration. Selon Negus *et al*, la longueur importante de l'épiglotte chez les ruminants permettrait de recouvrir directement la glotte et de protéger les VAI en séparant la filière aérienne de la filière digestive (NEGUS, 1943). Un tel mécanisme existe sûrement aussi chez les nouveau-nés dont les déglutitions non-nutritives surviennent de façon plus fréquente que chez l'adulte en inspiration (WILSON et al., 1981).

#### 3.4. Les DNN en bouffée.

Nous avons voulu séparer les déglutitions isolées de celles survenant en bouffées comme cela a pu être décrit chez l'agneau foetal (ROSS et al., 1993). Arbitrairement, nous avons défini une bouffée de déglutitions comme la survenue d'au moins deux DNN séparés de moins de 10 secondes. Nous avons trouvé que la fréquence des bouffées de déglutitions était plus importante au cours du sommeil REM chez les agneaux à terme et chez les agneaux prématurés. La fonction et la signification de ces bouffées de déglutitions restent mal connues. Il est important de noter qu'au cours des descriptions initiales chez l'agneau foetal, ces bouffées de déglutitions survenaient de façon exclusive au cours du sommeil

REM, en même temps que les mouvements respiratoires fœtaux. Selon les auteurs, les mouvements respiratoires fœtaux permettaient de mobiliser le liquide pulmonaire jusqu'à la région oro-pharyngée où il était ensuite dégluti (HARDING et al., 1984a; ROSS et NIJLAND, 1998). Toutefois, les bouffées de déglutitions persistent lorsque le liquide pulmonaire est dérivé directement dans la cavité amniotique sans passer par le carrefour oro-pharyngé (HARDING et al., 1984b). Pour cela, il semble qu'en période fœtale, et peut être aussi en période néonatale immédiate, l'activité de déglutitions non-nutritives soit plus en relation directe avec l'état d'activation du système nerveux central qu'avec un stimulus oropharyngé. Le fait que les bouffées de DNN surviennent le plus souvent au cours du sommeil REM fait supposer que de tels phénomènes moteurs soient assimilables aux activités motrices phasiques du sommeil REM comme les ondes ponto-géniculoccipitales (PGO) ou les mouvements oculaires rapides (PEIGNEUX et al., 2001). Certains résultats expérimentaux vont dans ce sens. Premièrement, chez l'agneau fœtal la stimulation de l'activité cérébrale centrale et la réduction du temps en sommeil de bas voltage (assimilable au sommeil REM) par injection de sulfate d'atropine, s'accompagne d'une réduction de la fréquence de déglutitions (revue dans (ROSS et NIJLAND, 1998)). Deuxièmement, la diminution du flux des sécrétions salivaires au cours du sommeil lent et paradoxal chez l'adulte ne fournit pas d'explication «périphérique» à l'augmentation de la fréquence des bouffées de déglutitions observée au cours du sommeil REM (GEMBA et al., 1996; THIE et al., 2002).

Les bouffées de déglutitions que nous observons également au cours du sommeil NREM et de l'éveil n'ont probablement pas la même origine. D'une part, le choix de notre définition de bouffée de DNN (présence d'au moins 2 DNN en l'espace de 10 secondes)

est probablement trop large et nous fait inclure des déglutitions répétées mais n'ayant pas les mêmes caractéristiques que celles survenant en sommeil REM. D'autre part, la plus grande sensibilité du nouveau-né aux stimuli pharyngo-laryngés explique vraisemblablement pourquoi des déglutitions répétées peuvent être observées en sommeil NREM et à l'éveil chez des agneaux. À l'avenir, la caractérisation des bouffées de DNN sera à redéfinir.

### 3.5. Association apnées-déglutitions non-nutritives.

La première étude (Article II) a souligné l'association possible des bouffées de déglutitions avec les apnées obstructives. Hélas, le trop faible nombre d'apnées spontanées chez les agneaux à terme ne permettait pas d'aller plus loin dans les analyses et les conclusions. L'étude réalisée chez les agneaux prématurés (Article III) a permis de préciser les liens existants entre ces deux phénomènes. Comme le montrent nos résultats, l'association entre les DNN et les apnées ne se fait pas au hasard. Nous avons tout d'abord constaté qu'un nombre restreint de bouffées de DNN était associé à des apnées (9%), et qu'inversement 10% des apnées s'accompagnaient de DNN. Ces apnées sont de type central ou obstructif-mixte, les bouffées de DNN ne s'observant jamais au cours des apnées centrales en respiration périodique. Finalement, les déglutitions isolées sont susceptibles de survenir dans tous les types d'apnées et dans tous les stades de conscience avec une prédilection pour les apnées centrales en sommeil NREM et à l'éveil. Les DNN isolées comme les DNN en bouffée ne sont pratiquement jamais observées avant les apnées, suggérant que chronologiquement, les apnées précèdent les DNN. Cela exclut quasiment l'hypothèse selon laquelle les déglutitions pourraient «déclencher» des apnées et contredit les travaux récents de Don *et al* qui rapportent que  $25.2 \pm 7.9\%$  des apnées

sont précédées de déglutitions (DON et WATERS, 2003). Dans l'hypothèse où la déglutition «déclenche» l'apnée, celle-ci doit survenir immédiatement avant l'apnée (dans la seconde qui précède comme nous l'avons choisi). Dans ces conditions, le délai de 5 secondes choisi par les auteurs séparant la déglutition du début de l'apnée paraît trop long pour pouvoir raisonnablement établir le lien de causalité entre ces deux phénomènes.

La prédominance de certains types d'apnées en association avec les déglutitions a initialement été décrite par Wilson *et al* (WILSON et al., 1980), puis par Menon *et al* (MENON et al., 1984) et enfin par Miller *et al* (MILLER et DIFIORE, 1995). Les résultats de Wilson *et al* et de Menon *et al* rapportent que les DNN, isolées ou en bouffées, sont plus fréquentes au cours des apnées obstructives et mixtes qu'au cours des apnées centrales. Pour les apnées centrales, Miller *et al* mentionne que les DNN sont plus fréquentes au cours des apnées isolées qu'au cours des apnées en respiration périodique. Une étude récente contredit ces résultats, puisque chez des enfants âgés de 1 semaine à 8 mois 1/2, les déglutitions (induites par instillation d'eau) sont réparties également entre les apnées centrales, mixtes ou obstructives (DON et WATERS, 2003). Malgré cela, l'origine d'une telle association n'est pas claire. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. *Dans la première*, on peut penser que le mécanisme en cause pour cette association soit périphérique, c'est à dire par la voie de la stimulation de chémo- ou mécanorécepteurs pharyngés et/ou laryngés. Cette hypothèse est d'autant plus acceptable que la stimulation du NLS, qui regroupe une grande partie des afférences pharyngo-laryngées, peut provoquer aussi bien des DNN que des apnées (LAWSON et al., 1991). Dans ce cas, c'est l'intensité et le train de stimulation électrique qui déterminent la réponse observée (DNN ou apnée). On peut donc spéculer que la survenue d'une réponse

complexe incluant à la fois une apnée (centrale ou non) et des déglutitions soit la conséquence de la stimulation de récepteurs pharyngés et/ou laryngés chémo ou mécanosensibles. Cette hypothèse semble d'ailleurs être soutenue par les résultats de travaux menés dans différentes équipes. Ainsi, l'instillation de sérum salin dans le pharynx de nourrisson provoque des réponses motrices incluant déglutitions, apnées, éveils, et parfois des réponses composites (DAVIES et al., 1988; PICKENS et al., 1988), les apnées étant pour la plupart de type obstructif. La comparaison des réponses entre enfants à terme et prématurés montrent que les apnées prolongées après instillation de sérum salin sont plus fréquentes chez les enfants prématurés, qui présentent par ailleurs plus de réponses composites (PICKENS et al., 1989). Pour d'autres, au contraire, la stimulation des chémorécepteurs pharyngés au cours du sommeil déclencherait un éveil et des déglutitions sans la survenue d'apnée (PAGE et JEFFERY, 1998; PAGE et al., 1995). Selon ces auteurs, la mise en jeu de réflexe de défense efficace à partir de la stimulation des récepteurs laryngés (i.e. la déglutition), éviterait la survenue d'apnée qui serait secondaire à la stimulation des récepteurs laryngés. L'hypothèse d'une origine périphérique est donc intéressante et plausible, mais le stimulant initial n'est pas clairement identifié. Certains incriminent les sécrétions salivaires hypochloriques, qui pourraient stimuler les récepteurs aux irritants sensibles aux concentrations en ions chlorures (Cl<sup>-</sup>) (BOGGS et BARTLETT, 1982; PICKENS et al., 1989). La preuve de leur participation n'est pas faite, ce d'autant que des solutions utilisant des taux «physiologiques» de chlorures (d'environ 150mmol/l) comme le sérum salin sont susceptibles de déclencher de telles réponses (PICKENS et al., 1988; PICKENS et al., 1989). Parallèlement, les reflux gastriques acides ne semblent pas être impliqués dans la

genèse de tel processus (MENON et al., 1984), bien que ces mêmes auteurs en aient fait par la suite leur postulat principal (THACH, 1997). Enfin, on peut également supposer que la stimulation de mécanorécepteurs des VAS par des pressions négatives importantes développées au cours des apnées obstructives et mixtes puisse être à l'origine du déclenchement de déglutitions. Expérimentalement, cela a été mis en évidence lors de l'obstruction des VAS chez l'agneau au cours du sommeil REM (KIANICKA et PRAUD, 1997) et chez l'adulte éveillé (résultats non publiés). En somme, le rôle éventuel des afférences périphériques au cours de ces manifestations gagnera à être précisé, notamment à l'aide d'expérimentations avec privation des informations en provenance des VAS, par anesthésie locale ou section du NLS. *La seconde possibilité* est que l'origine de cette association soit centrale. En effet, les DNN et la respiration exercent une inhibition réciproque rendant impossible la réalisation simultanée de ces deux fonctions. En ce sens, il est établi que les DNN inhibent les neurones respiratoires inspiratoires (JEAN, 2001; KAWASAKI et al., 1964), et Miller *et al* formulent l'hypothèse que la survenue de déglutitions au cours des apnées est secondaire à la désinhibition du CPG de la déglutition lors de l'arrêt de la commande respiratoire centrale. Toutefois, ce postulat ne permet pas d'expliquer pourquoi les apnées obstructives ou mixtes (avec présence d'une commande respiratoire centrale) présentent plus de déglutitions que les apnées centrales au cours desquelles la commande respiratoire centrale est absente.

Par ailleurs, nos résultats indiquent que l'association entre les déglutitions et apnées est plus fréquente au cours du sommeil REM (cela concerne aussi bien les déglutitions isolées et les bouffées de déglutitions), notamment pour les apnées obstructives/mixtes. Alors que les deux articles précédents n'avaient pas pris en compte l'influence possible

des différents stades de sommeil, l'article récent de Don *et al* va dans le même sens que nos résultats et retrouve une proportion plus élevée d'apnées avec déglutitions au cours du sommeil REM par rapport au sommeil NREM (DON et WATERS, 2003). Lorsque l'on analyse séparément, pour chaque stade de vigilance, la fréquence des déglutitions pendant les apnées et en dehors des apnées, certaines informations supplémentaires apparaissent. En effet, nous avons trouvé que la fréquence des déglutitions hors apnée était la même au cours des apnées centrales à l'éveil et en sommeil NREM. Au contraire, en sommeil REM, la fréquence des déglutitions au cours des apnées centrales ou obstructives et mixtes, est nettement supérieure à celle en dehors des apnées. Ces résultats semblent indiquer que ce phénomène peut être influencé par des mécanismes centraux associés au sommeil REM. Cela écarte la possibilité de la simple coïncidence de deux phénomènes survenant à des fréquences différentes. Plusieurs mécanismes, susceptibles de s'additionner, peuvent être discutés. Tout d'abord, l'ensemble des réflexes prenant naissance dans les VAS subit l'influence des stades de sommeil. Sullivan *et al* rapportent que l'instillation laryngée d'eau chez des chiens adultes en sommeil REM provoque moins de réaction d'éveil et la survenue d'apnées plus longues qu'au cours du sommeil NREM (SULLIVAN et al., 1978). Parallèlement, la diminution de la commande respiratoire centrale au cours de ce stade de sommeil facilite probablement la survenue plus fréquente d'apnées, comme le montre l'incidence plus élevée d'apnées au cours de ce stade de conscience (RIGATTO, 2000). On peut supposer que la levée de l'inhibition réciproque du CPG de la respiration sur le CPG de la déglutition lors des apnées favorise la survenue de bouffées de DNN sous la forme de phénomènes phasiques du REM comme le sont les mouvements oculaires rapides. Cela est possible mais n'explique pas pourquoi



la grande majorité des bouffées de déglutitions surviennent en dehors des périodes d'apnées. Cela laisse penser que la relation unissant les deux réseaux neuronaux des CPG n'est pas qu'une simple relation d'inhibition réciproque. En se basant sur d'autres modèles de réseaux neuronaux de CPG plus simples et mieux identifiés, on peut formuler certaines hypothèses. En particulier, on peut supposer que des neurones communs aux CPGs de la déglutition et de la respiration aient une activité duale inhibitrice et/ou activatrice. L'étude des mouvements rythmiques d'alimentation fictive (reconnue à partir des enregistrements électroneurographiques) et de la déglutition de l'escargot des mers (*Lymnaea stagnalis*) montre qu'un neurone commun aux deux CPG peut avoir un rôle intrinsèque important de régulation de l'activité d'un CPG tout en ayant une activité propre de générateur de rythme (STARAS et al., 2003). Dans ce cas particulier, le neurone N3t, commun aux deux CPG de l'alimentation et de la déglutition, peut selon le niveau comportemental avoir une action soit activatrice (activité phasique lors de la déglutition lors de la stimulation par le sucrose), soit inhibitrice (activité continue tonique d'inhibition des neurones de l'alimentation (N1M) lors des périodes de jeûne. Ces données montrent qu'un neurone de CPG peut, selon le niveau comportemental et les informations en provenance de la périphérie, soit aider à générer une activité motrice rythmique, ou au contraire à inhiber un patron d'expression motrice, et de ce fait participer à la fois à l'activité rythmique et aux phases de quiescence. Dans notre cas, le parallèle serait qu'un ou des neurones communs (les motoneurones laryngés dans le noyau ambigu par exemple) participant à la réalisation de ces deux activités motrices rythmiques que sont la respiration et la déglutition, aient selon le niveau comportemental (influence des stades de conscience) et les informations en provenance des afférences,

des activités mixtes activatrice ou inhibitrice. Ainsi, l'hypothèse de stimulation des VAS au cours des AOM prend alors tout son intérêt pour expliquer que l'association DNN en bouffées et AOM soit prédominante sur l'association DNN et AC.

## CHAPITRE V- CONCLUSIONS

Pour la première fois, l'effet bénéfique de l'obstruction des voies aériennes supérieures (par fermeture glottique) a été mis en évidence au cours des apnées centrales spontanées. Elle limite la désaturation en oxygène au décours des apnées. Cette démonstration a été rendue possible grâce à l'utilisation du modèle unique des agneaux prématurés qui a été développé par notre laboratoire. Par ailleurs, les relations existants entre les déglutitions non nutritives et la respiration, de même que l'effet des stades de conscience ont pu être précisé. Le caractère robuste et stable de la coordination des déglutitions avec le cycle respiratoire chez l'agneau nouveau-né est original. L'association des différents types d'apnées avec les déglutitions non-nutritives subit l'influence des stades de sommeil, avec une influence particulière du sommeil REM.

Malgré les différences d'espèce, on peut penser que ces mécanismes physiologiques existent aussi chez le nouveau-né humain. En effet, les apnées centrales sont les plus fréquentes, et ne sont pas toutes à l'origine d'épisodes de désaturation. Par ailleurs, l'existence de troubles fréquents de la déglutition chez les nouveau-nés à terme et prématurés est-elle en rapport avec des anomalies de la coordination déglutition-respiration? C'est en enrichissant nos connaissances à l'aide de modèles animaux complétés par des protocoles de recherche clinique que nous lutterons efficacement contre les deux problèmes chroniques les plus fréquemment rencontrés dans les unités de néonatalogie.

## **REMERCIEMENTS**

### **Au Dr. Jean-Paul Praud**

Je le remercie de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir guidé tout au long de ma formation de chercheur. Que ce travail soit l'occasion de lui témoigner ma profonde admiration pour son énergie et son extraordinaire capacité de travail. Il a été l'initiateur d'une expérience de vie extraordinaire tant du point de vue scientifique qu'humain.

### **Aux membres du jury, les Drs. Gérard Plante, Hervé Walti et Keith Barrington,**

Je les remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Leurs carrières de médecin-chercheur est un exemple à suivre pour moi.

### **Aux professeurs du département de physiologie**

Je les remercie de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué. J'admire leur curiosité et leur passion pour la science.

### **Au Dr. Gabriel Bellon,**

Que ce travail soit l'occasion de lui témoigner ma profonde reconnaissance et mon admiration pour son sens clinique incomparable et son humanisme. Je le remercie de la confiance qu'il me porte.

### **Au Dr. Théophile Niyonsenga,**

Je le remercie de l'aide précieuse qu'il m'a apporté pour le choix et l'élaboration des tests statistiques. J'admire la patience et la ténacité avec laquelle il m'a guidé dans les méandres des subtilités statistiques.

### **Au Dr. Dominique Dorion,**

Je le remercie de m'avoir fait profité de son expertise clinique au cours de ces deux années de recherche.

**À mon épouse Béatrice,**

En souvenir des bons et des moins bons moments qui ont parsemé cette thèse, et pour son soutien permanent tout au long de ce périple québécois. Que ce travail soit l'occasion de lui redire tout mon amour.

**À mes filles, Léocadie, Clothilde, Éléonore et Lou,**

Les quatres autres femmes de ma vie, qui ont partagé (certaine *in utero*) cette aventure sherbrookoise. Je les remercie du bonheur qu'elles m'apportent quotidiennement et je leur dédie cette thèse qu'elles m'ont aidé à faire.

**À ma famille, parents, beaux-parents, frères et sœurs, beaux-frères et belles-sœurs, nièces et neveux,**

**À Julie, Pierre-Hugues, Christophe, Christine, François, Joelle, Nicole, Marie, Élise, Nathalie, Valérie, aux autres étudiants du programme,**

Aux «maudits» québécois, pour leur accueil chaleureux, pour leur sympathie, mais pas pour leur poutine. Bonne chance à vous tous.

**Aux amis des deux côtés de l'atlantique,**

**Au personnel de l'animalerie centrale.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Adams JA, Zabaleta IA and Sackner MA.** Hypoxemic events in spontaneously breathing premature infants: etiologic basis. *Pediatr Res* 42: 463-471, 1997.
2. **Agostoni E.** Volume-pressure relationships of the thorax and the lung in the newborn. *J Appl Physiol* 14: 909-913, 1959.
3. **Altschuler SM.** Laryngeal and respiratory protective reflexes. *Am J Med* 111 Suppl 8A: 90S-94S, 2001.
4. **Ansari MA, Demello DE, Polk DH and Devaskar UP.** Thyrotropin-releasing hormone accelerates fetal mouse lung ultrastructural maturation via stimulation of extra thyroidal pathway. *Pediatr Res* 42: 709-714, 1997.
5. **Arsenault J, Moreau-Bussiere F, Reix P, Niyonsenga T and Praud JP.** Postnatal maturation of vagal respiratory reflexes in preterm and full-term lambs. *J Appl Physiol* 94: 1978-1986, 2003.
6. **Arsenault J, Reix P, Moreau-Bussiere F, Lafond JR, Dorion D and Praud JP.** Postnatal response to hypoxia is altered in preterm versus full term lambs. *5th International Congress on Pediatric Pulmonology Nice*, 2002.
7. **Bamford O, Taciak V and Gewolb IH.** The relationship between rhythmic swallowing and breathing during suckle feeding in term neonates. *Pediatr. Res* 31: 619-624, 1992.
8. **Bartlett D, Jr.** Comparative aspects of upper airway structure and function. In: *Respiratory function of the upper airway*, edited by Mathew OP and Sant'Ambrogio G. New York: Marcel Dekker Inc, 1988, p. 31-45.
9. **Bartlett D, Jr.** Respiratory functions of the larynx. *Physiol Rev* 69: 33-57, 1989.

10. **Bhatia J.** Current options in the management of apnea of prematurity. *Clin Pediatr (Phila)* 39: 327-336, 2000.
11. **Bhutani VK and Shaffer TH.** Effect of liquid ventilation on preterm lamb tracheal mechanics. *Biol Neonate* 44: 257-263, 1983.
12. **Bianchi AL, Denavit-Saubie M and Champagnat J.** Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol Rev* 75: 1-45, 1995.
13. **Boggs DF and Bartlett D, Jr.** Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. *J Appl Physiol* 53: 455-462, 1982.
14. **Bryan AC and England SJ.** Maintenance of an elevated FRC in the newborn. Paradox of REM sleep. *Am Rev Respir Dis* 129: 209-210, 1984.
15. **Cabello G.** Endocrine reactivity (T3, T4, cortisol) during cold exposure in preterm and full-term lambs. *Biol Neonate* 44: 224-233, 1983.
16. **Castellini MA.** Sleep in aquatic mammals. In: *Sleep-related breathing disorders. Experimental models and therapeutic potential*, edited by Carley DW and Radulovacki M. New York: Marcel Dekker, Inc, 2003, p. 317-333.
17. **Clark GA.** Deglutition apnoea. *J. Physiol. London* 54: 59, 1920.
18. **Cowett RM, Susa JB, Warburton D, Stonestreet B, Schwartz R and Oh W.** Endogenous posthepatic insulin secretion and metabolic clearance rates in the neonatal lamb. *Pediatr Res* 14: 1391-1394, 1980.
19. **Curzi-Dascalova L and Challamel M.** Neurophysiological basis of sleep development. In: *Sleep and breathing in children: a developmental approach*, edited

- by Loughin GM, Carroll JL and Marcus CL. New York: Marcel Dekker Inc, 2000, p. 3-37.
20. **Davey MG, Moss TJ, McCrabb GJ and Harding R.** Prematurity alters hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in developing lambs. *Respir Physiol* 105: 57-67, 1996.
  21. **Davies AM, Koenig JS and Thach BT.** Upper airway chemoreflex responses to saline and water in preterm infants. *J Appl Physiol* 64: 1412-1420, 1988.
  22. **Davies MW and Woodgate PG.** Tracheal gas insufflation for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002973, 2002.
  23. **Don GW and Waters KA.** Influence of sleep state on frequency of swallowing, apnea, and arousal in human infants. *J Appl Physiol* 94: 2456-2464, 2003.
  24. **Dorion D and Praud JP.** The larynx and neonatal apneas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 463-469, 2003.
  25. **Doty RW.** Neural organization of deglutition. In: *Handbook of Physiology*. Washington, D. C., 1968, p. 1861-1902.
  26. **Doty RW and Bosma JF.** An electromyographic analysis of reflex deglutition. *J. Neurophysiol* 19: 44-60, 1956.
  27. **Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C and Olinsky A.** Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics* 106: E2, 2000.
  28. **Eibling DE and Gross RD.** Subglottic air pressure: a key component of swallowing efficiency. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105: 253-258, 1996.



29. **England SJ, Kent G and Stogryn HA.** Laryngeal muscle and diaphragmatic activities in conscious dog pups. *Respir Physiol* 60: 95-108, 1985.
30. **Farhi LE.** Gas stores of the body. In: *Handbook of physiology. Section 3: Respiration*, edited by Fenn WO and Rahn H. Washington: American Physiological Society, 1964, p. 873-885.
31. **Feroah TR, Forster HV, Fuentes CG, Lang IM, Beste D, Martino P, Pan L and Rice T.** Effects of spontaneous swallows on breathing in awake goats. *J Appl Physiol* 92: 1923-1935, 2002.
32. **Findley LJ, Ries AL, Tisi GM and Wagner PD.** Hypoxemia during apnea in normal subjects: mechanisms and impact of lung volume. *J Appl Physiol* 55: 1777-1783, 1983.
33. **Fink BR.** Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. *J Physiol (Lond)* 16: 15-20, 1961.
34. **Fisk NM and Peek MJ.** Antenatal lung maturation--should we all be using thyrotropin-releasing hormone? *Eur J Pediatr* 154: S7-9, 1995.
35. **Fletcher EC, Goodnight-White S, Munafò D, Miller CC, 3rd, Luckett R and Qian W.** Rate of oxyhemoglobin desaturation in obstructive versus nonobstructive apnea. *Am Rev Respir Dis* 143: 657-660, 1991.
36. **Fortier PH, Reix P, Arsenault J, Dorion D and Praud JP.** Active upper airway closure during induced central apneas in lambs is complete at the laryngeal level only. *J Appl Physiol* 95: 97-103, 2003.
37. **Gemba H, Teranaka A and Takemura K.** Influences of emotion upon parotid secretion in human. *Neurosci Lett* 211: 159-162, 1996.

38. **Gerhardt T and Bancalari E.** Chest wall compliance in full-term and premature infants. *Acta Paediatr Scand* 69: 359-364, 1980.
39. **Gestreau C, Grelot L and Bianchi AL.** Activity of respiratory laryngeal motoneurons during fictive coughing and swallowing. *Exp. Brain. Res* 130: 27-34, 2000.
40. **Grogaard J, Kreuger E, Lindstrom D and Sundell H.** Effects of carotid body maturation and terbutaline on the laryngeal chemoreflex in newborn lambs. *Pediatr Res* 20: 724-729, 1986.
41. **Gross RD, Atwood Jr CW, Grayhack JP and Shaiman S.** Lung volume effects on pharyngeal swallowing physiology. *J Appl Physiol*, 2003a.
42. **Gross RD, Mahlmann J and Grayhack JP.** Physiologic effects of open and closed tracheostomy tubes on the pharyngeal swallow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112: 143-152, 2003b.
43. **Hadjikoutis S, Pickersgill TP, Dawson K and Wiles CM.** Abnormal patterns of breathing during swallowing in neurological disorders. *Brain* 123 ( Pt 9): 1863-1873, 2000.
44. **Haldane JS and Priestley JG.** The regulation of lung-ventilation. *J Physiol (Lond)* 32: 225-266, 1905.
45. **Harding R.** State-related and developmental changes in laryngeal function. *Sleep* 3: 307-322, 1980.
46. **Harding R, Bocking AD, Sigger JN and Wickham PJ.** Composition and volume of fluid swallowed by fetal sheep. *Q. J. Exp. Physiol* 69: 487-495, 1984a.

47. **Harding R and Hooper SB.** Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *J Appl Physiol* 81: 209-224, 1996.
48. **Harding R, Johnson P and McClelland ME.** Respiratory function of the larynx in developing sheep and the influence of sleep state. *Respir Physiol* 40: 165-179, 1980.
49. **Harding R, Sigger JN, Poore ER and Johnson P.** Ingestion in fetal sheep and its relation to sleep states and breathing movements. *Q J Exp Physiol* 69: 477-486, 1984b.
50. **Harrison VC, Heese Hde V and Klein M.** The significance of grunting in hyaline membrane disease. *Pediatrics* 41: 549-559, 1968.
51. **Henderson-Smart DJ.** Apnea of prematurity. In: *Respiratory control disorders in infants and children*, edited by Beckerman RC, Brouillette RT and Hunt CE. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992, p. 161-177.
52. **Henderson-Smart DJ, Johnson P and McClelland ME.** Asynchronous respiratory activity of the diaphragm during spontaneous breathing in the lamb. *J Physiol* 327: 377-391, 1982.
53. **Henderson-Smart DJ and Read DJ.** Reduced lung volume during behavioral active sleep in the newborn. *J Appl Physiol* 46: 1081-1085, 1979.
54. **Hiss SG, Treole K and Stuart A.** Effects of age, gender, bolus volume, and trial on swallowing apnea duration and swallow/respiratory phase relationships of normal adults. *Dysphagia* 16: 128-135, 2001.
55. **Hutchison AA.** Respiratory disorders of the neonate. *Curr Opin Pediatr* 6: 142-153, 1994.

56. **Hutchison AA, Burchfield DJ, Wozniak JA and Mohrman SJ.** Laryngeal muscle activities with cerebral hypoxia-ischemia in newborn lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 85-91, 2002.
57. **Ikegami M and Jobe AH.** Injury responses to different surfactants in ventilated premature lamb lungs. *Pediatr Res* 51: 689-695, 2002.
58. **Insalaco G, Kuna ST, Catania G, Marrone O, Costanza BM, Bellia V and Bonsignore G.** Thyroarytenoid muscle activity in sleep apneas. *J Appl Physiol* 74: 704-709, 1993.
59. **Jafari S, Prince RA, Kim DY and Paydarfar D.** Sensory regulation of swallowing and airway protection: a role for the internal superior laryngeal nerve in humans. *J Physiol* 550: 287-304, 2003.
60. **Jean A.** Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol. Rev* 81: 929-969, 2001.
61. **Jeffery HE, Ius D and Page M.** The role of swallowing during active sleep in the clearance of reflux in term and preterm infants. *J. Pediatr* 137: 545-548, 2000.
62. **Jobe AH.** Animal models of antenatal corticosteroids: clinical implications. *Clin Obstet Gynecol* 46: 174-189, 2003a.
63. **Jobe AH.** Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 8: 9-17, 2003b.
64. **Johnson P, Salisbury DM and Storey AT.** Apnea induced by stimulation off sensory receptors in the larynx. In: *Symposium on development of upper respiratory anatomy and function. Implications for sudden infant death syndrome*, edited by Bosma JF and

- Showacre J. Washington, DC: US Department of health, education and welfare, 1975, p. 160-185.
65. **Kawasaki M and Ogura JH.** Interdependence of deglutition with respiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 77: 906-913, 1968.
66. **Kawasaki M, Ogura JH and Takenouchi S.** Neurophysiologic observations of normal deglutition. I. Its relationship to the respiratory cycle. *Laryngoscope* 74: 1747-1765, 1964.
67. **Khoo MCK.** Periodic breathing and central apneas. In: *Control of breathing in health and disease*, edited by Altose MD and Kawakami Y. New York: Marcel Dekker, 1999, p. 203-250.
68. **Kianicka I, Diaz V, Renolleau S, Canet E and Praud JP.** Laryngeal and abdominal muscle electrical activity during periodic breathing in nonsedated lambs. *J Appl Physiol* 84: 669-675, 1998.
69. **Kianicka I, Leroux JF and Praud JP.** Thyroarytenoid muscle activity during hypocapnic central apneas in awake nonsedated lambs. *J. Appl. Physiol* 76: 1262-1268, 1994.
70. **Kianicka I and Praud JP.** Influence of sleep states on laryngeal and abdominal muscle response to upper airway occlusion in lambs. *Pediatr. Res* 41: 862-871, 1997.
71. **Kijima M, Isono S and Nishino T.** Modulation of swallowing reflex by lung volume changes. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* 162: 1855-1858, 2000.
72. **Klahn MS and Perlman AL.** Temporal and durational patterns associating respiration and swallowing. *Dysphagia* 14: 131-138, 1999.

73. **Kolobow T, Solca M, Chen V, Buckhold DK and Pierce JE.** Enhancement of lung conditioning by acetylcholine in the prevention of respiratory distress syndrome in the preterm fetal lamb. *Biol Neonate* 51: 224-233, 1987.
74. **Kosch PC and Stark AR.** Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 57: 1126-1133, 1984.
75. **Kuna ST, McCarthy MP and Smickley JS.** Laryngeal response to passively induced hypocapnia during NREM sleep in normal adult humans. *J Appl Physiol* 75: 1088-1096, 1993.
76. **Lau C, Smith EO and Schanler RJ.** Coordination of suck-swallow and swallow respiration in preterm infants. *Acta Paediatr* 92: 721-727, 2003.
77. **Lawson EE, Richter DW, Czyzyk-Krzeska MF, Bischoff A and Rudesill RC.** Respiratory neuronal activity during apnea and other breathing patterns induced by laryngeal stimulation. *J Appl Physiol* 70: 2742-2749, 1991.
78. **Lear CS, Flanagan JB, Jr. and Moorrees CF.** The frequency of deglutition in man. *Arch Oral Biol* 10: 83-100, 1965.
79. **Lemaire D, Letourneau P, Dorion D and Praud JP.** Complete glottic closure during central apnea in lambs. *J. Otolaryngol* 28: 13-19, 1999.
80. **Lichter I and Muir RC.** The pattern of swallowing during sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 38: 427-432, 1975.
81. **Lopes J, Muller NL, Bryan MH and Bryan AC.** Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. *J Appl Physiol* 51: 830-834, 1981.
82. **Marchal F, Corke BC and Sundell H.** Reflex apnea from laryngeal chemostimulation in the sleeping premature newborn lamb. *Pediatr. Res* 16: 621-627, 1982.

83. **Martin BJ, Logemann JA, Shaker R and Dodds WJ.** Coordination between respiration and swallowing: respiratory phase relationships and temporal integration. *J Appl Physiol* 76: 714-723, 1994.
84. **Martin RJ and Fanaroff AA.** Neonatal apnea, bradycardia, or desaturation: does it matter? *J Pediatr* 132: 758-759, 1998.
85. **McFarland DH and Lund JP.** An investigation of the coupling between respiration, mastication, and swallowing in the awake rabbit. *J Neurophysiol* 69: 95-108, 1993.
86. **McFarland DH and Lund JP.** Modification of mastication and respiration during swallowing in the adult human. *J Neurophysiol* 74: 1509-1517, 1995.
87. **McFarland DH, Lund JP and Gagner M.** Effects of posture on the coordination of respiration and swallowing. *J Neurophysiol* 72: 2431-2437, 1994.
88. **Menon AP, Schefft GL and Thach BT.** Frequency and significance of swallowing during prolonged apnea in infants. *Am. Rev. Respir. Dis* 130: 969-973, 1984.
89. **Merrill JD and Ballard RA.** Antenatal hormone therapy for fetal lung maturation. *Clin Perinatol* 25: 983-997, 1998.
90. **Miller AJ.** Neurophysiological basis of swallowing. *Dysphagia* 1: 91-100, 1986.
91. **Miller MJ and DiFiore JM.** A comparison of swallowing during apnea and periodic breathing in premature infants. *Pediatr. Res* 37: 796-799, 1995.
92. **Milner AD, Boon AW, Saunders RA and Hopkin IE.** Upper airways obstruction and apnoea in preterm babies. *Arch Dis Child* 55: 22-25, 1980.
93. **Mizuno K and Ueda A.** The maturation and coordination of sucking, swallowing, and respiration in preterm infants. *J Pediatr* 142: 36-40, 2003.

94. Mizuno K, Ueda A and Takeuchi T. Effects of different fluids on the relationship between swallowing and breathing during nutritive sucking in neonates. *Biol Neonate* 81: 45-50, 2002.
95. Moraga FA, Riquelme RA, Lopez AA, Moya FR and Llanos AJ. Maternal administration of glucocorticoid and thyrotropin-releasing hormone enhances fetal lung maturation in undisturbed preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 171: 729-734, 1994.
96. Mortola JP. Dynamics of breathing in newborn mammals. *Physiol Rev* 67: 187-243, 1987.
97. Mortola JP. Reflex control of the breathing pattern. In: *Respiratory physiology of newborn mammals: a comparative perspective.*, edited by Mortola JP. Baltimore and London: The John Hopkins University Press, 2001, p. 129-170.
98. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G and Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol* 52: 1209-1215, 1982.
99. Mortola JP, Magnante D and Saetta M. Expiratory pattern of newborn mammals. *J Appl Physiol* 58: 528-533, 1985.
100. Mortola JP, Milic-Emili J, Noworaj A, Smith B, Fox G and Weeks S. Muscle pressure and flow during expiration in infants. *Am Rev Respir Dis* 129: 49-53, 1984.
101. Negus VE. The mechanism of swallowing. *J. Laryngol. Otol.* 58: 46-59, 1943.
102. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28: 957-961, 2001.
103. Newnham JP and Moss TJ. Antenatal glucocorticoids and growth: single versus multiple doses in animal and human studies. *Semin Neonatol* 6: 285-292, 2001.



104. Nijland MJ, Chao CR and Ross MG. Anticholinergic suppression of ovine fetal swallowing activity. *Am. J. Obstet. Gynecol* 177: 1105-1112, 1997.
105. Nishino T and Hiraga K. Coordination of swallowing and respiration in unconscious subjects. *J. Appl. Physiol* 70: 988-993, 1991.
106. Nishino T, Sugimori K, Kohchi A and Hiraga K. Nasal constant positive airway pressure inhibits the swallowing reflex. *Am Rev Respir Dis* 140: 1290-1293, 1989.
107. Nishino T, Yonezawa T and Honda Y. Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *Am Rev Respir Dis* 132: 1219-1222, 1985.
108. Orem J. *The wakefulness stimulus of breathing*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994.
109. Page M and Jeffery HE. Airway protection in sleeping infants in response to pharyngeal fluid stimulation in the supine position. *Pediatr. Res* 44: 691-698, 1998.
110. Page M, Jeffery HE, Marks V, Post EJ and Wood AK. Mechanisms of airway protection after pharyngeal fluid infusion in healthy sleeping piglets. *J Appl Physiol* 78: 1942-1949, 1995.
111. Paydarfar D, Gilbert RJ, Poppel CS and Nassab PF. Respiratory phase resetting and airflow changes induced by swallowing in humans. *J. Physiol. London* 483 ( Pt 1): 273-288, 1995.
112. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Delbeuck X, Degueldre C, Aerts J, Delfiore G, Luxen A and Maquet P. Generation of rapid eye movements during paradoxical sleep in humans. *Neuroimage* 14: 701-708, 2001.

113. **Pickens DL, Schefft G and Thach BT.** Prolonged apnea associated with upper airway protective reflexes in apnea of prematurity. *Am Rev Respir Dis* 137: 113-118, 1988.
114. **Pickens DL, Schefft GL and Thach BT.** Pharyngeal fluid clearance and aspiration preventive mechanisms in sleeping infants. *J Appl Physiol* 66: 1164-1171, 1989.
115. **Poets CF, Rau GA, Neuber K, Gappa M and Seidenberg J.** Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 649-653, 1997.
116. **Poets CF and Southall DP.** Patterns of oxygenation during periodic breathing in preterm infants. *Early Hum Dev* 26: 1-12, 1991.
117. **Praud JP.** Larynx and neonatal apneas. *Pediatr. Pulmonol. Suppl* 18: 190-193, 1999.
118. **Praud JP, Arsenault J and Renolleau S.** The preterm lamb. A unique model of neonatal respiratory instability. In: *Sleep-related breathing disorders. Experimental models and therapeutic potential*, edited by Carley DW and Radulovacki M. New York: Marcel Dekker, Inc, 2003, p. 223-238.
119. **Praud JP, Kianicka I, Diaz V, Leroux JF and Dalle D.** Prolonged active glottic closure after barbiturate-induced respiratory arrest in lambs. *Respir Physiol* 104: 221-229, 1996.
120. **Preiksaitis HG, Mayrand S, Robins K and Diamant NE.** Coordination of respiration and swallowing: effect of bolus volume in normal adults. *Am J Physiol* 263: R624-630, 1992.

121. **Rabbette PS, Fletcher ME, Dezateux CA, Soriano-Brucher H and Stocks J.** Hering-Breuer reflex and respiratory system compliance in the first year of life: a longitudinal study. *J Appl Physiol* 76: 650-656, 1994.
122. **Renolleau S, Letourneau P, Niyonsenga T and Praud JP.** Thyroarytenoid muscle electrical activity during spontaneous apneas in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1396-1404, 1999.
123. **Richter DW.** Generation and maintenance of the respiratory rhythm. *J Exp Biol* 100: 93-107, 1982.
124. **Rigatto H.** Breathing and sleep in preterm infants. In: *Sleep and breathing in children: a developmental approach*, edited by Loughin GM, Carroll JL and Marcus CL. New York: Marcel Dekker Inc, 2000, p. 495-523.
125. **Rosen CL.** Maturation of breathing during sleep. In: *Sleep and Breathing in Children: A developmental Approach*, edited by Loughin G, Carroll J and Marcus C. New York: Marcel Dekker Inc, 2000, p. 181-196.
126. **Ross MG, Dodd A, Agnew C, Fujino Y and Ervin MG.** Ovine fetal swallowing and behavioral state responses to sublingual water. *Biol. Neonate* 64: 127-133, 1993.
127. **Ross MG and Nijland MJ.** Development of ingestive behavior. *Am. J. Physiol* 274: R879-893, 1998.
128. **Ruggins NR and Milner AD.** Site of upper airway obstruction in infants following an acute life-threatening event. *Pediatrics* 91: 595-601, 1993.
129. **Ruggins NR and Milner AD.** Site of upper airway obstruction in preterm infants with problematical apnoea. *Arch Dis Child* 66: 787-792, 1991.

130. Selley WG, Ellis RE, Flack FC and Brooks WA. Coordination of sucking, swallowing and breathing in the newborn: its relationship to infant feeding and normal development. *Br J Disord Commun* 25: 311-327, 1990.
131. Series F, Cormier Y and La Forge J. Influence of apnea type and sleep stage on nocturnal postapneic desaturation. *Am Rev Respir Dis* 141: 1522-1526, 1990.
132. Shaffer TH, Tran N, Bhutani VK and Sivieri EM. Cardiopulmonary function in very preterm lambs during liquid ventilation. *Pediatr Res* 17: 680-684, 1983.
133. Shaker R, Li Q, Ren J, Townsend WF, Dodds WJ, Martin BJ, Kern MK and Rynders A. Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 263: G750-755, 1992.
134. Shelton G and Boutilier RG. Apnoea in amphibians and reptiles. *J Exp Biol* 100: 245-273, 1982.
135. Smith LM, Ervin MG, Wada N, Ikegami M and Jobe AH. Single and multiple prenatal glucocorticoid exposures improve preterm newborn lamb cardiovascular and renal function similarly. *Am J Obstet Gynecol* 188: 444-453, 2003.
136. Smith LM, Ervin MG, Wada N, Ikegami M, Polk DH and Jobe AH. Antenatal glucocorticoids alter postnatal preterm lamb renal and cardiovascular responses to intravascular volume expansion. *Pediatr Res* 47: 622-627, 2000.
137. Solca M, Kolobow T, Huang H, Pesenti A, Buckhold D and Pierce JE. Management of the antenatal preterm fetal lung in the prevention of respiratory distress syndrome in lambs. *Biol Neonate* 44: 93-101, 1983.

138. **Staras K, Kemenes I, Benjamin PR and Kemenes G.** Loss of self-inhibition is a cellular mechanism for episodic rhythmic behavior. *Curr Biol* 13: 116-124, 2003.
139. **Strand M, Ikegami M and Jobe AH.** Effects of high PCO<sub>2</sub> on ventilated preterm lamb lungs. *Pediatr Res* 53: 468-472, 2003.
140. **Sullivan CE, Murphy E, Kozar LF and Phillipson EA.** Waking and ventilatory responses to laryngeal stimulation in sleeping dogs. *J. Appl. Physiol* 45: 681-689, 1978.
141. **Thach BT.** Reflux associated apnea in infants: evidence for a laryngeal chemoreflex. *Am J Med* 103: 120S-124S, 1997.
142. **Thach BT.** The role of pharyngeal airway obstruction in prolonging infantile apneic spells. In: *Sudden Infant Death Syndrome*, edited by Tilden JT, Roeder LM and Steinschneider A. New York: Academic Press, 1983, p. 279-292.
143. **Thie NM, Kato T, Bader G, Montplaisir JY and Lavigne GJ.** The significance of saliva during sleep and the relevance of oromotor movements. *Sleep Med Rev* 6: 213-227, 2002.
144. **Upton CJ, Milner AD and Stokes GM.** Apnoea, bradycardia, and oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child* 66: 381-385, 1991.
145. **Urlesberger B, Kasperek A, Pichler G and Muller W.** Apnoea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuropediatrics* 30: 29-33, 1999.
146. **Vinegar A, Sinnott EE and Leith DE.** Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, *Mus musculus*. *J Appl Physiol* 46: 867-871, 1979.

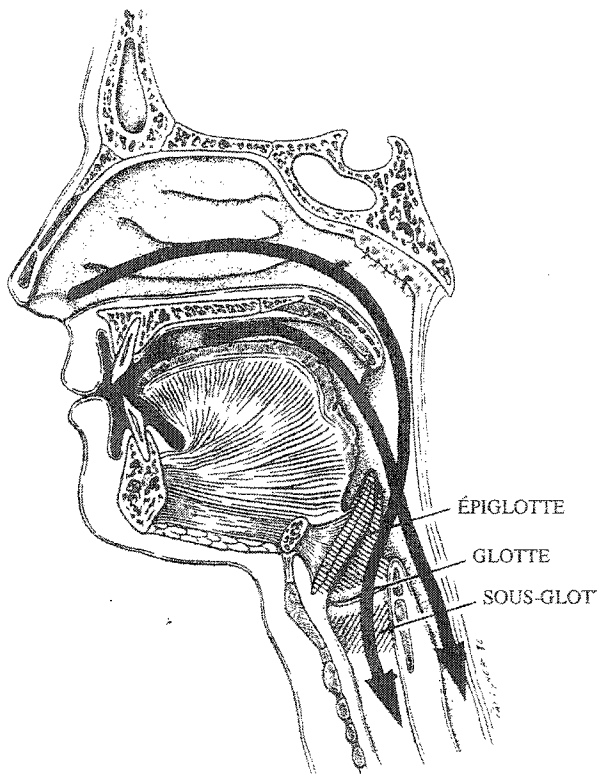
147. **Wennergren G, Bjure J, Hertzberg T, Lagercrantz H and Milerad J.** Laryngeal reflex. *Acta Paediatr Suppl* 82 Suppl 389: 53-56, 1993.
148. **West JB.** Contrôle de la ventilation. In: *Physiologie respiratoire. 4ème édition*, edited by Pradel. Paris, 1995a, p. 111-125.
149. **West JB.** Mécanique ventilatoire. In: *Physiologie respiratoire. 4ème édition*, edited by Pradel. Paris, 1995b, p. 85-111.
150. **Widdicombe J.** Airway receptors. *Respir Physiol* 125: 3-15, 2001.
151. **Wilson SL, Thach BT, Brouillette RT and Abu-Osba YK.** Coordination of breathing and swallowing in human infants. *J. Appl. Physiol* 50: 851-858, 1981.
152. **Wilson SL, Thach BT, Brouillette RT and Abu-Osba YK.** Swallowing associated with respiratory pauses in preterm infants. *Pediatr. Res* 14: 653, 1980.
153. **Yamamoto F and Nishino T.** Phasic vagal influence on the rate and timing of reflex swallowing. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1400-1403, 2002.
154. **Zamel D, Revow M and England SJ.** Expiratory airflow patterns and gas exchange in the newborn infant: results of model simulations. *Respir Physiol* 75: 19-27, 1989.

## ANNEXES

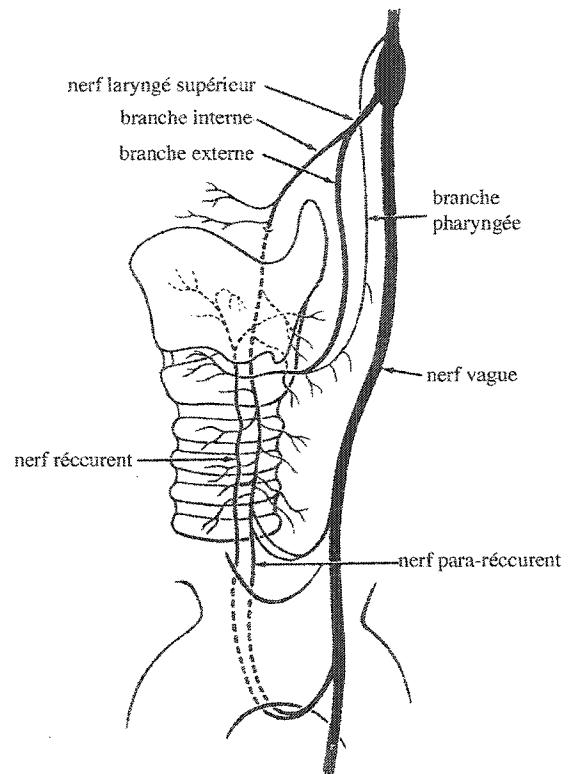
## NOTION D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE DU LARYNX

Le larynx est un organe impair situé en regard du rachis cervical. Il se situe au zone de croisement des voies aériennes et digestives (carrefour aérodigestif, **Figure A**) et délimite la jonction entre les voies aériennes supérieures (sus glottique) et inférieures (sous glottique).

**Figure A**



**Figure B**



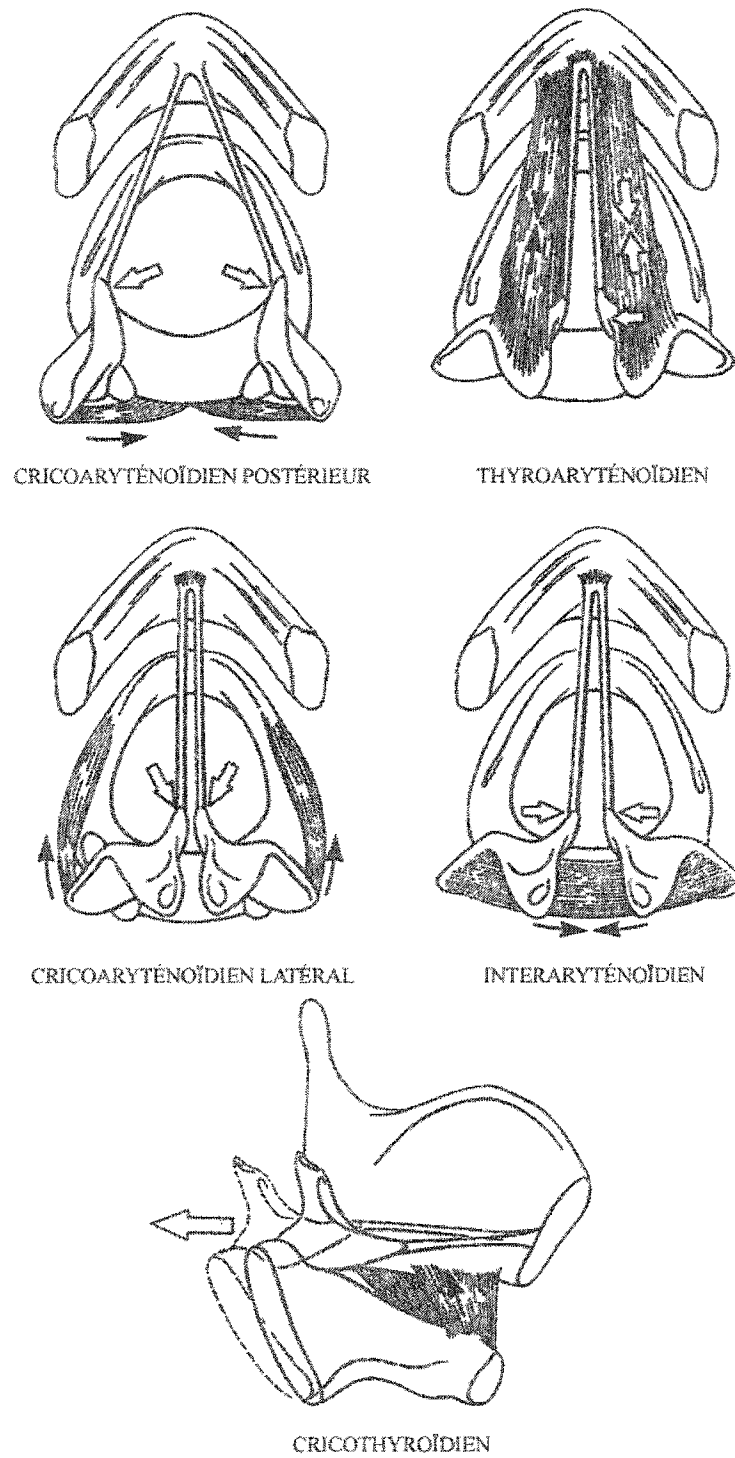
L'innervation sensitive du larynx est assurée dans la région sus glottique par le nerf récurrent laryngé, et dans la partie sous glottique par la branche interne du nerf laryngé supérieur. L'innervation motrice des muscles laryngés intrinsèques est assurée par le nerf récurrent laryngé, à l'exception du muscle cricothyroïdien qui est innervé par la branche externe du nerf laryngé supérieur (**Figure B**).

Les cordes vocales, qui se trouve dans le plan de la glotte, se déplacent en abduction (éloignement de la ligne médiane) ou en adduction (rapprochement de la ligne médiane), sous l'effet de cinq muscles laryngés intrinsèques.

Ces muscles prennent leur insertion sur les trois structures rigides cartilagineuses principales du larynx : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et les cartilages aryénoïdiens. On distingue ainsi les muscles thyroaryénoïdien, les muscle cricothyroïdien, les muscles cricoaryénoïdiens postérieurs et latéraux et l'interaryénoïdien. Les muscles laryngés intrinsèques sont tous des adducteurs des cordes vocales à l'exception des muscles cricoaryénoïdiens postérieurs qui sont des abducteurs (**Figure C**).



Figure C

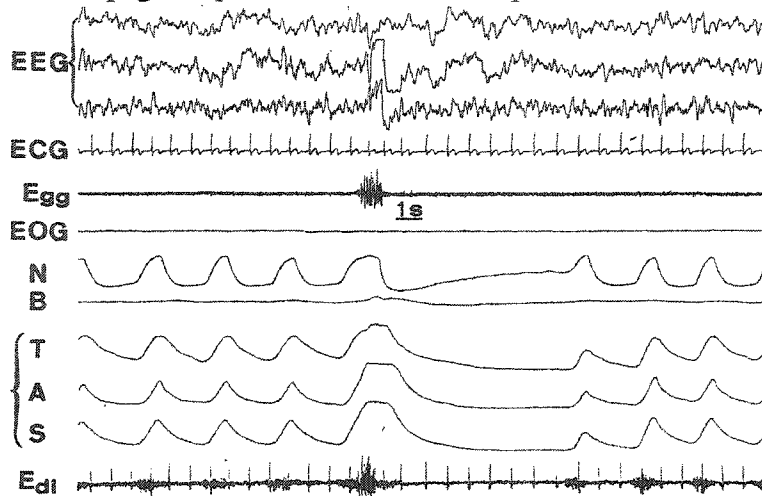


Représentation schématique des muscles laryngés intrinsèques.  
Modifié de Sasaki *et al*, *Am J Med*, 1997.

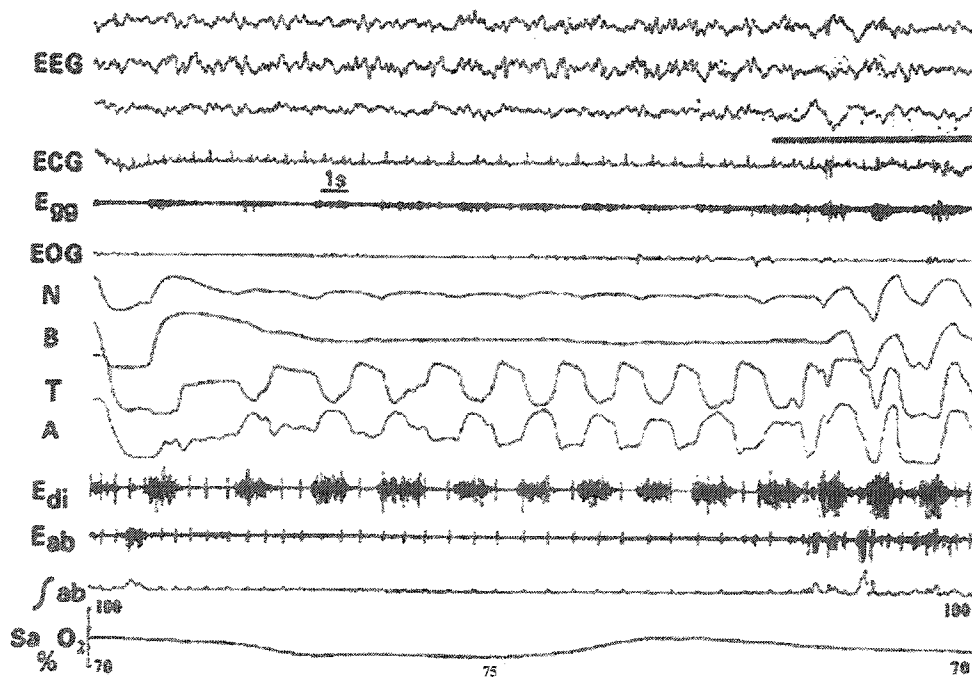
## LES DIFFÉRENTS TYPE D'APNÉES

Une apnée se définit par l'absence de flux oro-nasal pendant un durée d'au moins 3 secondes (équivalente à la durée de deux cycles respiratoires). Elles sont classées en type central, obstructif ou mixte selon l'existence ou non de mouvements respiratoires contemporains de l'apnée.

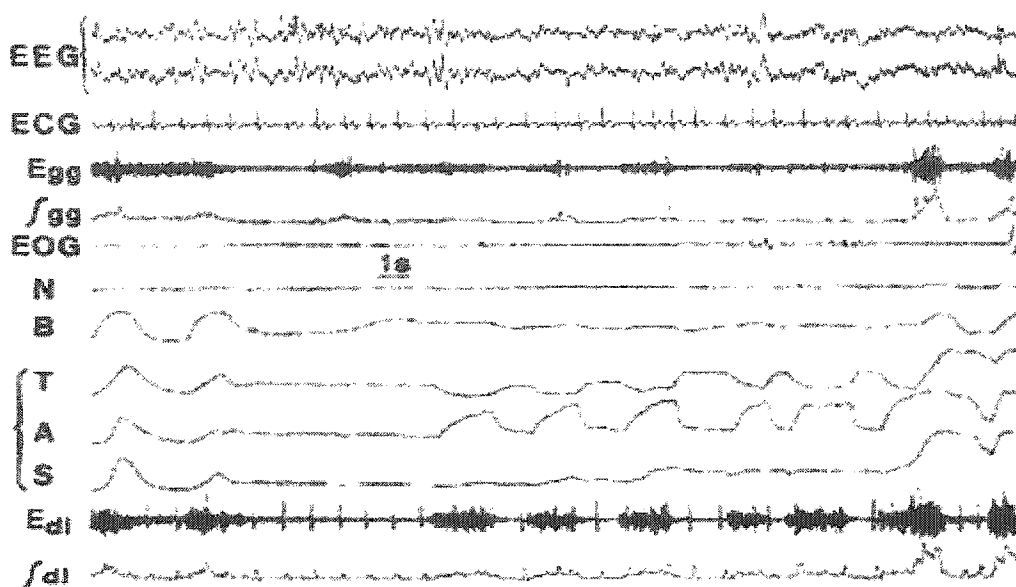
Les *apnées centrales*, secondaires à l'absence d'influx nerveux central, ne s'accompagnent pas de mouvements respiratoires.



Les *apnées obstructives*, secondaire à l'obstruction des voies aériennes supérieures, s'accompagnent de mouvements respiratoires en opposition de phase.



Les *apnées mixtes* sont des apnées comportant une partie centrale (le plus souvent en début d'apnée) et une partie obstructive.



Abréviations : EEG : électroencéphalogramme, ECG : électrocardiogramme, Egg : électromyogramme du muscle génioglosse, EOG : électrooculogramme, N : flux nasal, B : flux buccal, T : mouvement thoracique, A : mouvement abdominal, Edi : électromyogramme du muscle diaphragmatique, Eab : électromyogramme des muscles abdominaux, fab : électromyogramme intégré des muscles abdominaux, SaO<sub>2</sub> : saturation en oxygène.

Modifié de Praud *et al*, *Pathologie respiratoire du sommeil du nourrisson et de l'enfant*, (sous la direction de Claude Gaultier), eds Vigot, 1989