

NOTE TO USERS

This reproduction is the best copy available.



UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**Interactions des déglutitions non-nutritives avec la respiration de la
période néonatale jusqu'à l'âge adulte**

Nathalie Samson M.Sc.

Laboratoire du Dr Jean-Paul Praud

Départements de physiologie et pédiatrie (service de pneumopédiatrie)

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du grade de philosophiae doctor (Ph.D) en Physiologie

20 janvier 2009

Évaluateurs :

Dr Jean-Paul Praud ; département de pédiatrie et physiologie

Dr Hervé Walti ; département de pédiatrie et physiologie

Dr André Cantin ; département de médecine

Dr John Kimoff ; département de médecine de l'université McGill



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-52856-3
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-52856-3

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.

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

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

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


Canada

- TABLE DES MATIÈRES -

TABLE DES MATIÈRES.....	i
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	iv
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	v
RÉSUMÉ.....	1
CHAPITRE I – INTRODUCTION –	3
Physiologie des déglutitions.....	3
Déroulement des déglutitions non-nutritives.....	4
Neurophysiologie du contrôle des déglutitions non-nutritives.....	6
Voies afférentes.....	6
Centre de la déglutition.....	7
Voies efférentes.....	9
Coordination déglutitions non-nutritives et respiration.....	10
Localisation anatomique des centres respiratoires.....	10
Programme de recherche doctoral.....	15
Mécanisme(s) responsable(s) de l'inhibition des déglutitions non-nutritives suite à l'application d'une pression positive nasale en sommeil calme chez l'agneau nouveau-né.....	18
Support ventilatoire nasal.....	18
Récepteurs des voies aériennes supérieures et inférieures.....	19
Récepteurs des voies aériennes supérieures.....	19
Récepteurs bronchopulmonaires.....	21
Contexte et objectif de l'étude.....	22

Coordination déglutitions non-nutritives et respiration chez l'ovin adulte en fonction des stades de conscience.....	24
Maturation des stades de conscience et rumination chez l'ovin.....	24
Stades de conscience.....	24
Rumination.....	24
Contexte et objectif de l'étude.....	25
Effet de la posture et du genre sur la coordination déglutitions non-nutritives – respiration chez les jeunes adultes en santé.....	27
Contexte et objectifs de l'étude.....	27
CHAPITRE II – RÉSULTATS OBTENUS -	29
ARTICLE I.....	29
<i>Origins of the inhibiting effects of nasal CPAP on non-nutritive swallowing in newborn lambs</i>	
ARTICLE II.....	61
<i>Non-nutritive swallowing and respiration coordination among states of alertness in adult sheep</i>	
ARTICLE III.....	84
<i>The impact of posture and gender on non-nutritive swallowing breathing coordination in young healthy adults</i>	
CHAPITRE III – DISCUSSION -.....	113
Mécanisme(s) responsable(s) de l'inhibition des déglutitions non-nutritives suite à l'application d'une pression positive nasale en sommeil calme chez l'agneau nouveau-né.....	113
Modèle de voies aériennes supérieures isolées.....	114
Modèle de vagotomie bilatérale différée par vidéo-thoroscopie....	116

Mécanisme(s) responsable(s) de l'inhibition des DNN durant le SC.	119
Effets sur la fréquence des déglutitions non-nutritives.....	119
Implication des récepteurs bronchopulmonaires.....	119
Implication des récepteurs des voies aériennes supérieures...	121
Effets sur la coordination DNN et respiration.....	123
Influence afférences bronchopulmonaires sur le contrôle des DNN..	124
Coordination déglutitions non-nutritives et respiration chez l'ovin adulte en fonction des stades de conscience.....	125
Régulation des déglutitions non-nutritives chez l'ovin adulte.....	125
Effet des stades de conscience sur la fréquence des DNN.....	125
Coordination déglutitions non-nutritives et respiration.....	127
Effet de la rumination.....	130
Effet de la posture et du genre sur la coordination déglutitions non-nutritives – respiration chez les adultes sains.....	131
Coordination DNN et respiration chez l'humain adulte.....	131
Effet de la posture.....	132
Effet du genre.....	136
Perturbation(s) respiratoire(s) suivant la déglutition non-nutritive...	137
CHAPITRE IV – CONCLUSIONS -.....	138
REMERCIEMENTS.....	140
BIBLIOGRAPHIE.....	142
ANNEXES -LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES-.....	155

- LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX -

FIGURES

Figure 1 : Organisation neuronale du centre déglutiteur

Figure 2 : Séquence motrice stéréotypée d'une déglutition

Figure 3 : Organisation neuronale du centre respiratoire

Figure 4 : Coordination des déglutitions avec le cycle respiratoire; classification descriptive des déglutitions

Figure 5 : Coordination des déglutitions avec le cycle respiratoire; classification quantitative des déglutitions

Figure 6 : Représentation graphique des stades de conscience des agneaux nouveau-nés vs. les brebis adultes; maturation des stades de conscience chez l'ovine

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques du déroulement d'une déglutition non-nutritive

Tableau 2 : Caractéristiques des récepteurs des voies aériennes supérieures

Tableau 3 : Caractéristiques des récepteurs bronchopulmonaires

- LISTE DES ABRÉVIATIONS –

- CPAP** : *continuous positive airway pressure* (pression positive continue)
- CPG** : *central pattern generator* (générateur de patron central)
- CTVA** : chirurgie thoracique vidéo-assistée
- DNN** : déglutition non-nutritive
- DSG** : *dorsal swallowing group* (groupe dorsal de la déglutition)
- GRV** : groupe respiratoire ventral
- NA** : noyau ambigu
- NEB** : *neuroepithelial bodies* (récepteurs ou corps neuroépithéliaux)
- NFS** : noyau du faisceau solitaire
- NLS** : nerf laryngé supérieur
- PaO₂** : pression partielle en oxygène
- RAR** : *rapidly adapting receptors* (récepteurs à adaptation rapide)
- REM** : *rapid eye movement sleep* (sommeil agité)
- SAR** : *slowly adapting receptors* (récepteurs à adaptation lente)
- SC** : sommeil calme
- SO₂** : dioxyde de soufre
- VAI** : voies aériennes inférieures
- VAS** : voies aériennes supérieures
- VSG** : *ventral swallowing group* (groupe ventral de la déglutition)

- RÉSUMÉ -

Les problèmes respiratoires et de la déglutition constituent des problèmes fréquemment rencontrés en période néonatale et perturbent la qualité de vie de millions de patients adultes. Malgré ces constatations cliniques, l'interaction entre ces deux fonctions demeure encore peu connue et ceci est particulièrement vrai pour les déglutitions non-nutritives (DNN), qui assurent le rôle fondamental de clairance des sécrétions salivaires oro-pharyngées et gastro-pharyngées. En effet, les interactions entre DNN et respiration sont cruciales chez le nouveau-né afin d'empêcher les aspirations trachéales et la prolongation des apnées. Par conséquent, plusieurs facteurs, tels que la ventilation nasale, le développement pré- et postnatal ainsi que la posture, peuvent avoir un effet sur ces interactions et engendrer des conséquences désastreuses. Ainsi, les objectifs de ce doctorat étaient : 1) d'identifier le(s) mécanisme(s) réflexe(s) à l'origine de l'inhibition des DNN suite à l'application d'une pression positive continue (CPAP) par masque nasal durant le sommeil calme (SC) chez l'agneau nouveau-né, 2) de caractériser la coordination DNN - respiration chez l'ovin adulte, 3) de déterminer l'effet de la posture et du genre sur la coordination DNN – respiration chez l'adulte humain.

Pour réaliser ces trois études, nous avons étudié 1) L'implication des récepteurs des voies aériennes supérieures et inférieures dans l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN, grâce à deux modèles animaux distincts soit : 6 agneaux ayant subi une séparation chronique entre les voies aériennes supérieures (VAS) et inférieures (VAI) et 6 autres ayant subi une vagotomie

bilatérale différée par vidéo-thoracoscopie ; 2) La fréquence et la coordination des DNN avec la respiration en fonction des stades de conscience chez 6 brebis adultes ; 3) La coordination DNN – respiration chez 12 participants (6 hommes et 6 femmes) adultes en fonction de trois postures expérimentales (assise vs. couchée vs. à 4 pattes) et interprétée par deux types d'analyse.

Les résultats de ces trois études ont montré que : 1) L'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN durant le SC est médié par les récepteurs VAI dans toutes les conditions expérimentales, tandis que les récepteurs des VAS n'y sont impliqués que dans une seule ; 2) La coordination DNN – respiration de la brebis adulte est similaire à celle des agneaux nouveau-nés prématurés et nés à terme avec une fréquence des DNN plus élevée en sommeil REM qu'à l'éveil et qu'en sommeil non-REM, et avec une prédominance des DNN survenant au cours de l'inspiration ; 3) Les DNN surviennent plus précocement à l'intérieur du cycle respiratoire chez les hommes que chez les femmes et la posture n'a aucun effet sur la coordination DNN - respiration.

En conclusion, les résultats de ces trois études ont mis en évidence que : 1) Aussi bien les récepteurs des VAI que des VAS participent à l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN, avec un effet plus cohérent des récepteurs des VAI dans tous les modèles expérimentaux ; 2) La coordination DNN – respiration ne subit aucune maturation au cours du développement postnatal chez l'ovin ; 3) Seulement le genre et non la posture influence la coordination DNN – respiration chez l'adulte humain.

CHAPITRE I – INTRODUCTION –

Physiologie des déglutitions

Une déglutition est une séquence sensorimotrice très complexe nécessitant à la fois une coordination de la contraction et de la relaxation de la musculature localisée autour de la bouche, la langue, le larynx, le pharynx et l'œsophage. Elle correspond ainsi à l'ensemble des mécanismes permettant le transport des aliments et de la salive de la cavité buccale à l'estomac et est considérée comme étant le réflexe majeur de protection des voies respiratoires inférieures contre l'aspiration de matières ingérées, régurgitées ou normalement sécrétées (Altschuler, 2001).

Il existe deux types de déglutitions, qui se différencient principalement par leur rôle physiologique distinct. Ainsi, il est primordial de distinguer la déglutition nutritive de la déglutition non-nutritive (DNN). D'une part, la déglutition nutritive s'effectue au cours des périodes d'alimentation et sert principalement à la propulsion du bol alimentaire vers l'estomac. D'autre part, la déglutition non-nutritive, qui s'effectue en dehors des périodes d'alimentation, sert principalement à la clairance des sécrétions salivaires oro-pharyngées et des reflux gastro-pharyngés. Bien que les déglutitions nutritives aient reçu une grande attention, les DNN sont d'une importance cruciale pour la clairance des quantités importantes de sécrétions présentes au niveau des voies aériennes supérieures, estimés à plus de 2 litres par jour chez un adulte (Thach, 2005).

Ainsi, la présente thèse ne s'intéressera qu'aux DNN du nouveau-né jusqu'à l'âge adulte.

Déroulement des déglutitions non-nutritives

Le déroulement d'une DNN est subdivisé en trois phases : 1) orale; 2) pharyngée; 3) oesophagienne (Tableau 1) (Jean, 2001).

La phase orale, dite partiellement volontaire, est la phase de propulsion du bol vers le pharynx où la langue joue un rôle prédominant. Cette phase assure donc la propulsion du bol de l'avant vers l'arrière à travers la cavité buccale et déclenche le réflexe de déglutition pharyngien. En bref, elle est caractérisée par une élévation de la langue avec mouvement de va et vient vers l'arrière principalement dû à l'action des muscles styloglosses. Le bol est alors propulsé dans le pharynx et déclenche le réflexe de déglutition.

La phase pharyngée, sous contrôle involontaire, est caractérisée par trois événements coordonnés, qui assurent la propulsion du bol vers l'œsophage et ferment tous les orifices où le bol ne doit pas pénétrer : 1) occlusion du sphincter vélopharyngé; 2) occlusion du sphincter laryngé; 3) propulsion du bol à travers le pharynx. Dans un premier temps, l'occlusion du sphincter vélopharyngé, assurée par l'élévation du palais mou, permet d'isoler l'oropharynx et le rinopharynx et éviter un reflux nasal des aliments. Simultanément, le larynx est activement fermé par la contraction des muscles suprahyoïdiens (mylohyoïdien et géniohyoïdien) et thyrohyoïdien, tirant l'os hyoïde et le larynx vers le haut et l'avant, sous la base de la langue, tandis que l'épiglotte bascule et que la musculature interne du larynx se contracte et

assurent l'occlusion du sphincter laryngé. Finalement, la progression du bol dans le pharynx est réalisée grâce à une vague de péristaltisme qui se propage de l'oropharynx à l'hypopharynx, suite à la contraction des muscles constricteurs du pharynx (constricteur supérieur, moyen et inférieur).

La phase oesophagienne, entièrement sous l'influence du système nerveux autonome, fait intervenir deux mécanismes qui se succèdent dans le temps, soit la relaxation puis l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage. L'inhibition du tonus vagal, exercé sur le muscle cricopharyngien, permet la relaxation du sphincter, tandis que l'élévation du larynx participe à son ouverture. Cette phase se poursuit ensuite par des contractions péristaltiques du muscle oesophagien menant au passage du bol dans l'estomac à travers le sphincter inférieur de l'œsophage (cardia).

Tableau 1 : Caractéristiques du déroulement d'une déglutition non-nutritive

Phases	Structures	Activités	Durée (secs)
ORALE	Langue	Bol est déplacé vers la partie postérieure et déclenche le réflexe de déglutition pharyngien	> 1 s
PHARYNGÉE	Voile du palais mou	Élévation du voile	0.5 à 0.7 s
	Épiglotte	Fermeture épiglottique	
	Larynx	Fermeture et élévation du larynx	
	Constricteurs pharyngiens	Péristaltisme pharyngien	
OESOPHAGIENNE	Sphincters supérieur et inférieur de l'œsophage	Relaxation et ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage	≈ 2 s liquides
	Œsophage	Mouvements péristaltiques Ouverture sphincter inférieur de l'œsophage	7 à 9 s solides

Neurophysiologie du contrôle des déglutitions non-nutritives

Les différentes séquences motrices composant l'acte de déglutition s'enchaînent de façon extrêmement précise et ceci grâce à un mécanisme nerveux commandant et contrôlant la déglutition. Ainsi, le centre déglutiteur (CPG = «central pattern generator»), localisé dans le bulbe rachidien du tronc cérébral, n'est constitué que de neurones associés à la déglutition. Ce centre déclenche et contrôle la séquence motrice en fonction des informations qu'il reçoit de la périphérie (récepteurs sensoriels) et/ou du cortex cérébral, en élaborant un programme des différents événements moteurs composant la déglutition.

Voies afférentes

Les récepteurs sensoriels, ainsi que leurs rôles spécifiques dans l'initiation d'une déglutition ne sont pas encore parfaitement connus. Ces récepteurs et stimuli semblent être différents suivant les régions anatomiques (cavité orale, pharynx, larynx). L'eau semble être le stimulus le plus efficace au niveau du vestibule laryngé et de la région glottique. En revanche, les stimuli mécaniques semblent être les plus efficaces au niveau de l'oropharynx. Ainsi, la majorité des récepteurs sensitifs impliqués dans le déclenchement d'une déglutition pharyngée semble être des terminaisons libres superficielles, fonctionnant comme des récepteurs à adaptation lente et sensibles à des pressions légères. En contraste, les thermorécepteurs et chémorécepteurs sont capables de moduler le déclenchement d'une déglutition, mais leur rôle spécifique n'est pas très bien connu (Plant, 1998).

Les afférences sensorielles de ce réflexe sont acheminées via les nerfs crâniens V (nerf trijumeau), IX (glosso-pharyngien) et X (nerf laryngé supérieur, surtout sa branche sensitive laryngée, le nerf laryngé supérieur) vers le centre déglutiteur.

Centre de la déglutition

L'organisation fonctionnelle du centre déglutiteur est répartie en trois étages : 1) étage afférent ou sensitif; 2) étage organisateur; 3) étage efférent ou moteur (Car et al., 1998; Jean et al., 2001; Ertekin et al., 2003) (Figure 1).

L'étage afférent est impliqué dans l'initiation et la facilitation du réflexe de déglutition. Il est composé de fibres nerveuses afférentes (V, IX, X) qui convergent et se terminent dans le noyau du faisceau solitaire (NFS).

L'étage organisateur est constitué d'un réseau d'interneurones assurant la programmation de l'acte de déglutition et la distribution successive de l'excitation aux divers groupes de motoneurones concernés. Ces interneurones sont regroupés en deux amas : un amas dorsal situé dans le NFS et la substance réticulée sous-jacente, et un amas ventral situé autour du noyau ambigu (NA). Les interneurones de l'amas dorsal reçoivent les afférences en provenance de la périphérie (voies aériennes supérieures) et/ou des structures suprabulbaires, dont le cortex cérébral. Ils sont impliqués dans l'élaboration du programme de déglutition et dans le déclenchement de l'acte. Les interneurones de l'amas ventral, activés par l'amas dorsal, distribuent le programme de déglutition aux différents groupes de motoneurones.

Finalement, l'étage efférent contient les corps cellulaires des motoneurones mis en jeu au cours de la déglutition. Ces motoneurones assurent l'innervation motrice des muscles (~ 31 paires de muscles) impliqués dans une déglutition. Les efférences sont acheminées vers les muscles via les nerfs crâniens V, VII (nerf facial), IX, X et XII (nerf grand hypoglosse) ainsi que les nerfs cervicaux C1-C3.

Figure 1 : Organisation neuronale du centre déglutiteur (Jean et al., 2001)

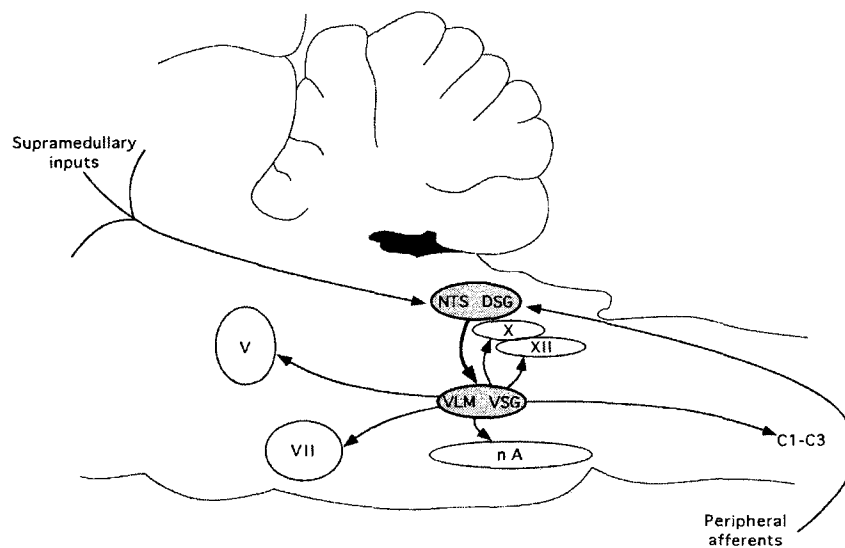
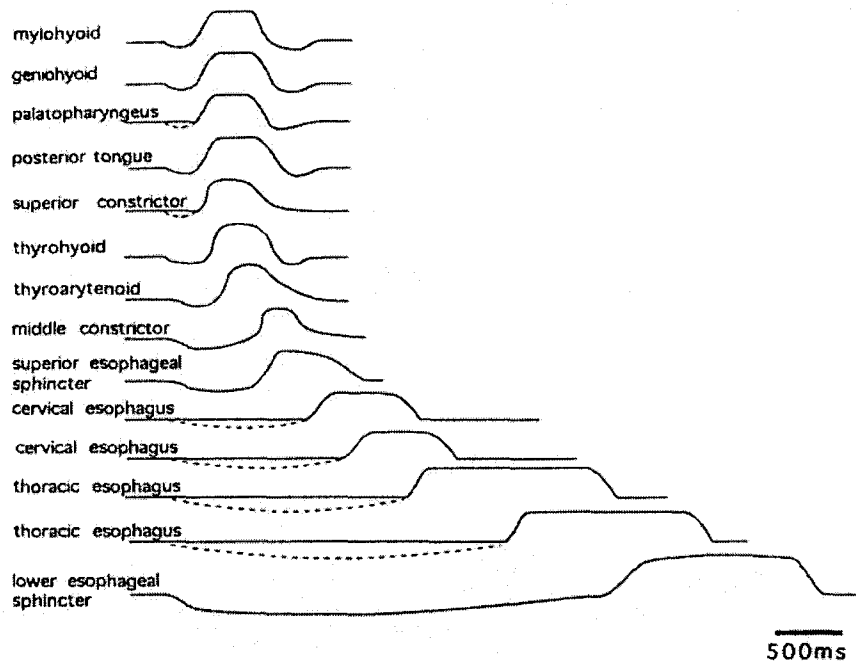


Diagramme du CPG de la déglutition. Ce CPG est constitué de deux groupes de neurones, localisés dans le bulbe rachidien du tronc cérébral : le groupe dorsal de la déglutition (DSG) situé dans le noyau du tractus solitaire (NTS) et la substance réticulée sous-jacente et le groupe ventral de la déglutition (VSG) localisé dans la région ventrolatérale (VLM) adjacent au noyau ambigu (NA). Le DSG reçoit les afférences en provenance de la périphérie (peripheral afferents) et/ou du cortex cérébral (supramedullary inputs) et est responsable de l'élaboration du programme de déglutition et du déclenchement de l'acte. Le VSG, activé par le DSG, distribue le programme de déglutition aux différents groupes de motoneurones via les nerfs crâniens V, VII, IX, X et XII ainsi que les nerfs cervicaux C1-C3.

Voies efférentes

La notion de programme central de la déglutition implique que les différentes séquences motrices se succèdent toujours dans le même ordre une fois qu'elles ont été initiées. Ainsi, la déglutition est le phénomène le plus complexe du style tout ou rien. Ce réflexe est donc caractérisé par une séquence motrice stéréotypée impliquant la contraction de plus de 31 paires de muscles, incluant les muscles de la mâchoire et muscles périoraux, les muscles sous-mandibulaires / suprahyoïdiens, les muscles de la langue, les muscles pharyngés et laryngés, ainsi que le muscle crico-pharyngien du sphincter supérieur de l'œsophage (Jean, 2001; Miller, 1982) (Figure 2).

Figure 2 : Séquence motrice stéréotypée d'une déglutition (Jean, 2001)



Coordination déglutitions non-nutritives et respiration

Localisation anatomique des neurones respiratoires

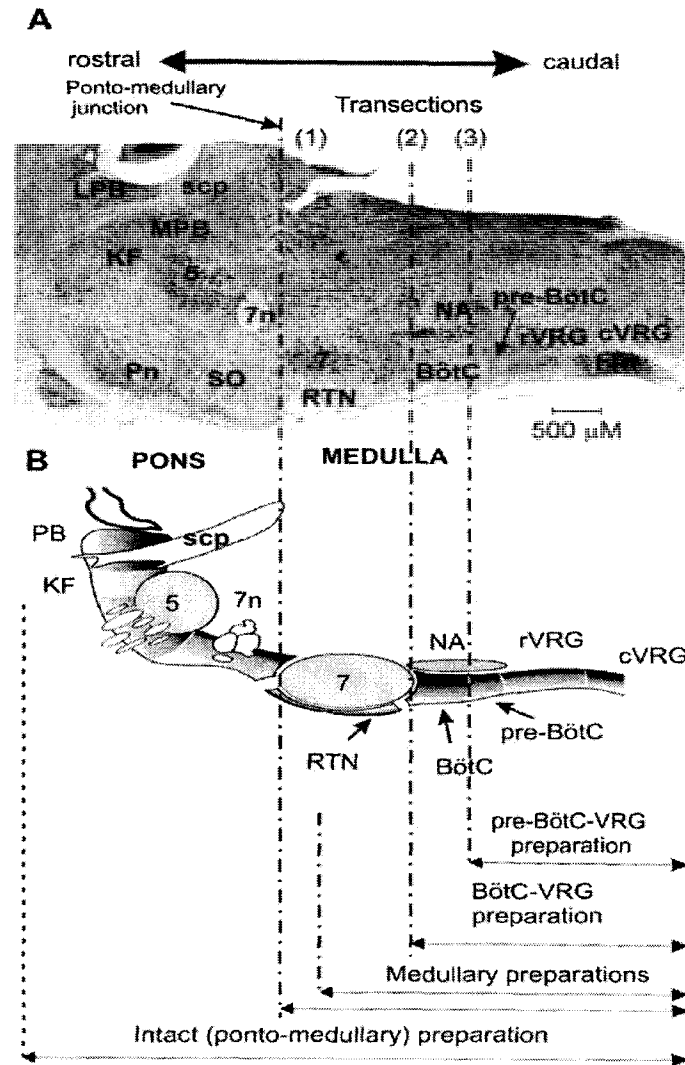
Le contrôle de la respiration dépend d'un réseau neuronal complexe dont les centres intégrateurs; c'est-à-dire le «central pattern generator = CPG», sont situés dans le tronc cérébral (réseau respiratoire ponto-médullaire). La grande proportion des neurones respiratoires bulbospinaux est retrouvée au niveau du groupe respiratoire ventral (GRV), situé au niveau ventro-latéral du bulbe rachidien, à proximité du noyau ambigu. Ce GRV contient à la fois des neurones bulbo-spinaux inspiratoires (portion rostrale du GRV) et expiratoires (portion caudale du GRV), ainsi que deux entités fonctionnelles; le complexe de Bötzing et de pré-Bötzing. Le complexe de Bötzing contient principalement des neurones à activité expiratoire (Ezure, 1990; Jiang et al., 1990; Tian et al., 1999), alors que le complexe de pré-Bötzing contient un réseau neuronal classiquement responsable de la genèse de l'activité inspiratoire (Feldman et al., 2006; Smith et al., 1991; Smith et al., 2000).

En fait, malgré de nombreuses études récentes sur le contrôle central de la respiration, il n'existe encore aucun consensus sur les réseaux respiratoires générant le rythme respiratoire (voir Figure 3). Ainsi, en plus du complexe de pré-Bötzing, les amas de neurones pontiques connus sous les noms de Kölliker-Fuse (KF) et complexe parabrachial (PB), ainsi que le noyau rétrotrapezoïde (RTN) chémosensible, sont trois régions qui semblent jouer un rôle important dans la génération et le contrôle du rythme respiratoire (Rybak et al., 2007). Quant au noyau parafacial, son activité pré-inspiratoire très importante

dans la rythmogénèse respiratoire rapportée dans les préparations de tronc cérébral isolé de rat nouveau-né n'est pas retrouvée chez le rat anesthésié à l'âge adulte (Fortuna et al., 2008). Ainsi, l'implication de ce noyau parafacial est discutée. Générateur de rythme expiratoire pour certains, précurseur néonatal du RTN pour d'autres, le groupe de Guyenet propose même qu'il s'agit d'un simple groupe hétérogène de neurones sans activité rythmogénique indépendante pouvant acquérir une activité pré-inspiratoire dans certaines circonstances expérimentales.

Ainsi, la région ventrale du bulbe rachidien contient à la fois des neurones responsables de la programmation des déglutitions et de la rythmogénèse respiratoire. Il est donc extrêmement important que les CPG associés à la respiration et aux déglutitions soient parfaitement coordonnés afin d'assurer une clairance efficace de la salive, des sécrétions d'origine respiratoires (nasales et trachéo-bronchiques) et des reflux d'origine gastriques (reflux laryngopharyngés). Ainsi, lorsqu'un ordre de déglutition part du centre de déglutition bulbaire vers les différents muscles effecteurs, des influx inhibiteurs partent simultanément vers les centres respiratoires pour inhiber la commande inspiratoire centrale (Jean, 2001). Les déglutitions sont par conséquent systématiquement associées à une courte pause respiratoire quels que soient l'espèce et l'âge, incluant chez l'homme et les nouveau-nés (Hiss et al., 2003; Kelly et al., 2006; McFarland et al., 1993; Stevenson et al., 1991).

Figure 3 : Organisation neuronale du centre respirateur (Rybak et al., 2007)



Coupe (A) et vue (B) parasagittale du réseau respiratoire ponto-médulaire d'un tronc cérébral de rongeur adulte.

Abréviations : 5 – noyau du trigémeu; 7 – noyau facial; 7n – nerf facial; BötC – complexe de Bötzing; cVRG – groupe respiratoire ventral caudal; KF – noyau Kölliker-Fuse; LPB – noyau parabrachial latéral; LRT – noyau réticulaire latéral; MPB – noyau parabrachial médian; NA – noyau ambigu; PB – noyau parabrachial; Pn – noyau pontique; pre- BötC - complexe pré-Bötzing; RTN – noyau retrotrapezoide; rVRG – groupe respiratoire ventral rostral; scp – pédoncule cérébelleux supérieur; SO – Olive supérieur

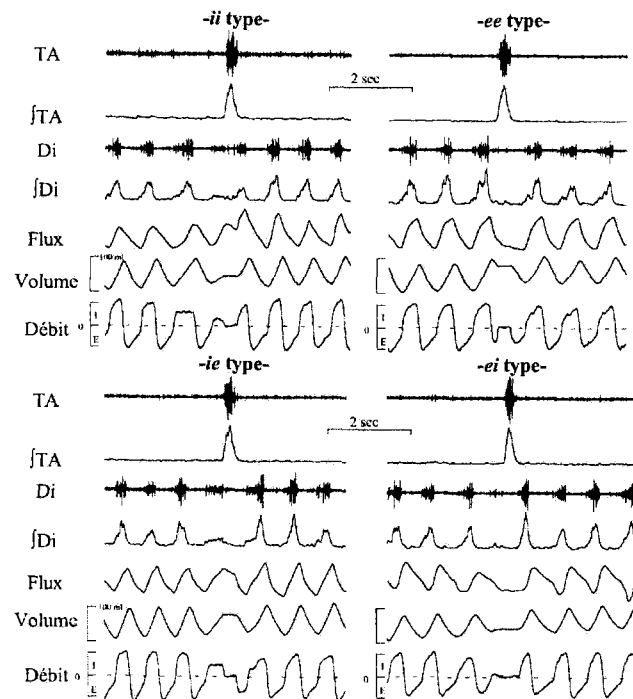
Les pauses respiratoires accommodant les DNN peuvent donc être classées en fonction de leur survenue à l'intérieur du cycle respiratoire. Dans la littérature, il existe deux classifications complémentaires, couramment utilisées, qui caractérisent la coordination des déglutitions avec la respiration. La première est une classification *descriptive* (classification par type) qui évalue la portion du cycle respiratoire précédant et suivant immédiatement la pause respiratoire accommodant la DNN (Figure 4) (Reix et al., 2003). La seconde *quantifie* la phase respiratoire (calcul de phase) perturbée par la déglutition en fonction de la durée de l'inspiration et l'expiration du cycle respiratoire contrôle précédent (Figure 5) (Charbonneau et al., 2005).

Brièvement, la classification descriptive propose 4 types de DNN selon la portion du cycle respiratoire qui précède et suit la pause respiratoire accommodant la DNN (Reix et al., 2003) : les types *ii* et *ee*, lorsque la pause respiratoire accommodant la DNN est respectivement précédée et suivie par une inspiration ou une expiration, et les types *ie* et *ei*, qui surviennent aux phases transitionnelles du cycle respiratoire, en fin d'inspiration (*ie*) ou en fin d'expiration (*ei*) (Figure 4).

Brièvement, la deuxième classification quantifie la perturbation du cycle respiratoire induite par une déglutition, en exprimant le temps initial d'apparition de la déglutition, à l'intérieur de son cycle respiratoire respectif, en pourcentage de la durée du cycle respiratoire contrôle précédent. Par convention, les déglutitions survenant durant une prolongation du cycle au-delà de la durée du cycle contrôle sont classées dans l'intervalle 100% et plus. Conséquemment, la

durée du cycle respiratoire est subdivisée en déciles, variant entre 0% et 100%, 0% étant le début de la phase inspiratoire du cycle respiratoire contrôle et 100% incluant les valeurs au-delà de la fin de l'expiration du cycle contrôle (Charbonneau et al., 2005) (Figure 5).

Figure 4 : Classification descriptive des déglutitions (Reix et al., 2003)



Les pauses respiratoires accommodant les déglutitions sont classées en fonction du cycle respiratoire qui les précède et suit. Les déglutitions de types *ii* et *ee*, sont respectivement précédées et suivies d'une inspiration ou d'une expiration, tandis que les déglutitions de type *ie* et *ei*, surviennent aux phases de transition du cycle respiratoire. Abréviations : **TA**, signal électromyographique (EMG) brut du muscle thyroaryténoïdien; **∫TA**, signal EMG intégré du muscle thyroaryténoïdien; **Di**, signal EMG brut du muscle diaphragmatique; **∫Di**, signal EMG intégré du muscle diaphragmatique; **Flux**, flux nasal (inspiration vers le haut); **Volume**, variations des volumes thoracique et abdominal; **Débit**, débit respiratoire (inspiration en débit positif).

Figure 5 : Classification quantitative des déglutitions (Charbonneau et al., 2005)

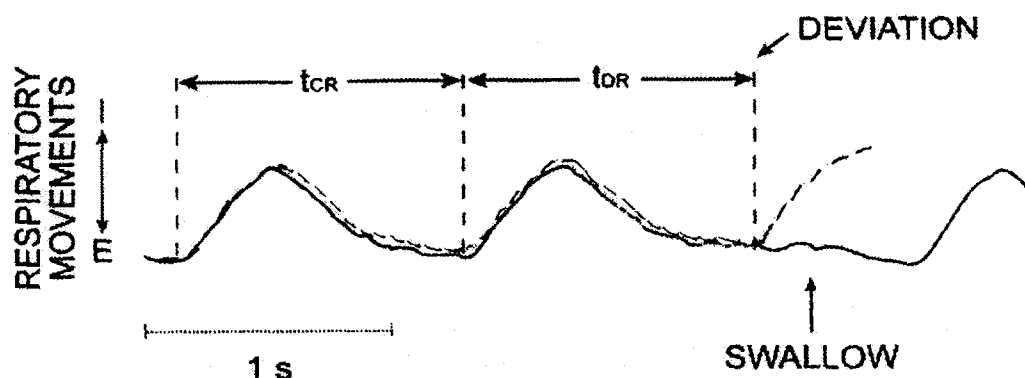


Illustration de la procédure utilisée pour identifier la perturbation du cycle respiratoire induite par la déglutition (swallow). Le cycle respiratoire contrôle (tracé en pointillé) est superposé sur le cycle respiratoire contenant la déglutition (tracé en continu), afin de déterminer le temps de la perturbation du cycle respiratoire ou phase (ligne verticale pointillée). Cette perturbation exprime le temps initial d'apparition de la déglutition à l'intérieur du cycle respiratoire respectif (t_{DR}) comme un pourcentage de la durée du cycle respiratoire contrôle précédent (t_{CR}).

Programme de recherche doctoral

De nombreuses études se sont attardées à la caractérisation de l'immaturation de la déglutition nutritive chez le nouveau-né et à sa maturation postnatale (Mathew, 2003). Cependant, très peu d'études se sont intéressées, malgré leur grande importance, aux DNN responsables de la clairance de la salive, des sécrétions d'origine respiratoire (nasales et trachéo-bronchiques) et de liquide reflué de l'estomac. Cette fonction de clairance est particulièrement importante chez le nouveau-né, qui est exposé au fardeau supplémentaire des reflux gastro-pharyngés fréquents à cet âge (Jeffery et al., 2000).

Le laboratoire de recherche à l'intérieur duquel j'ai effectué mes études doctorales a un intérêt important dans les apnées des nouveau-nés et parallèlement dans les interactions entre DNN et respiration en période néonatale. Dans ce laboratoire, ces interactions ont été initialement caractérisées chez l'agneau nouveau-né prématuré et à terme en fonction des stades de conscience (Reix et al., 2003; Reix et al., 2004). Ensuite, lors de mes études de maîtrise, j'ai caractérisé les effets de l'application d'une ventilation nasale sur les DNN et leur coordination avec la respiration. Les résultats de cette dernière étude ont révélé que l'administration d'une CPAP nasale inhibe les DNN durant le SC chez l'agneau nouveau-né (Samson et al., 2005). De ce fait, la première voie d'investigation de mes études doctorales était d'identifier le(s) mécanisme(s) responsable(s) de l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN en période néonatale (Samson et al., 2008). Une suite intéressante à ce projet est actuellement en cours en néonatalogie avec le Dr Céline Catelin, et permettra ainsi d'identifier si les nouveau-nés sous CPAP s'alimentent correctement. Par ailleurs, les résultats de ces trois études ont révélé que la coordination DNN – respiration des agneaux nouveau-nés était divergente de celle ayant été caractérisée à l'éveil chez l'adulte humain (Preiksaitis et al., 1992), mais similaire à celle de la chèvre adulte (Feroah et al., 2002). Ainsi, la seconde voie d'investigation de mes études doctorales était la validation de notre modèle ovin pour l'étude des DNN, en comparaison avec l'humain. Les études de cette seconde voie ont donc débuté par la caractérisation de la coordination DNN – respiration chez l'ovin adulte, pour tester l'hypothèse que la maturation

postnatale, jusqu'à l'âge adulte, n'est pas responsable d'une modification de la coordination DNN - respiration. Les résultats de cette étude ont révélé que la coordination DNN – respiration de la brebis adulte à l'éveil et au cours du sommeil est similaire à celle des agneaux nouveau-nés prématurés et nés à terme (Roberge et al., 2007), confirmant notre hypothèse de départ. Afin de tenter d'expliquer les différences de coordination observées entre l'humain et l'ovin (et la chèvre), nous avons alors fait l'hypothèse que la posture corporelle (bipède vs. quadrupède) serait responsable des différences inter-espèces. Le troisième projet que j'ai réalisé lors de mes études doctorales nous a donc permis de vérifier l'effet de la posture corporelle et du genre sur la coordination DNN - respiration chez de jeunes adultes en santé.

À des fins de clarté et de compréhension didactique, je vais présenter et discuter des trois projets doctoraux individuellement :

- 1) Mécanisme(s) responsable(s) de l'inhibition des DNN suite à l'application d'une pression positive continue nasale en sommeil calme chez l'agneau nouveau-né
- 2) Coordination DNN – respiration chez l'ovin adulte en fonction des stades de conscience
- 3) Effet de la posture et du genre sur la coordination DNN – respiration chez de jeunes adultes en santé

MÉCANISME(S) RESPONSABLE(S) DE L'INHIBITION DES DNN SUITE À L'APPLICATION D'UNE PRESSION POSITIVE CONTINUE NASALE EN SOMMEIL CALME CHEZ L'AGNEAU NOUVEAU-NÉ

Support ventilatoire nasal

L'administration nasale d'une pression positive est une technique de support ventilatoire non-invasive, qui ne nécessite pas d'intubation endotrachéale. L'administration s'effectue donc via une canule (simple ou double) ou un masque nasale. Ce support ventilatoire est de plus en plus favorisé et utilisé en période néonatale, puisqu'il permet d'éviter les nombreuses complications reliées à l'intubation endotrachéale et apporte ainsi de nombreux bénéfices cliniques. En effet, l'utilisation prolongée d'une ventilation mécanique via un tube endotrachéal, peut engendrer de nombreuses complications telles que les traumatismes laryngés (ex. : luxation aryénoïdienne), une sténose sous-glottique, une infection des voies respiratoires sous-glottiques, une hémorragie d'origine trachéale et des altérations de la fonction muco-ciliaire trachéo-bronchique (Divatia et al, 2005).

Le support ventilatoire par voie nasale est en effet de plus en plus utilisé en période néonatale dans le traitement des apnées du prématuré (Lin et al., 1998), des syndromes de détresse respiratoire chez les prématurés (Polin et al., 2002; Tooley et al., 2003; Verder et al., 1999) et pour le sevrage de la ventilation mécanique endotrachéale (De Paoli et al., 2003; Espagne et al., 2002). De plus, l'administration d'une pression positive continue nasale (CPAP) associée à l'instillation préventive très précoce de surfactant est utilisée comme traitement

primaire de la maladie des membranes hyalines, afin de diminuer l'incidence et la gravité de cette maladie (Storme et al., 1999).

Une ventilation à pression positive nasale peut-être administrée de façon intermittente (VPPI) ou continue (CPAP). En période néonatale, l'administration d'une (CPAP) est couramment utilisée. Par définition, le mode CPAP est simplement le maintien artificiel d'une pression positive dans les voies respiratoires à un niveau supra-atmosphérique constant durant tout le cycle respiratoire. Le patient génère en totalité les efforts respiratoires nécessaires pour assurer sa ventilation pulmonaire. Ce support ventilatoire permet de maintenir les voies aériennes supérieures ouvertes lorsqu'elles ont tendance à se collaber (apnées obstructives), favorise le recrutement des zones atelectasiées (Millar et al., 2004) et augmente la compliance pulmonaire, le volume de fin d'expiration au-dessus de la capacité résiduelle fonctionnelle, la pression partielle en oxygène (PAO_2) alvéolaire et la diffusion alvéolo-capillaire et ultimement la PaO_2 artérielle.

Récepteurs des voies aériennes supérieures et inférieures

Récepteurs des voies aériennes supérieures

Suite aux travaux exhaustifs de Sant'Ambrogio et collègues, classiquement, cinq types de récepteurs ont été décrits au niveau des voies aériennes supérieures (VAS; voir Tableau 2) (Sant'Ambrogio et al., 1995; Tsubone et al., 1991; Widdicombe, 2001). Par contre, la découverte récente de plusieurs récepteurs au niveau de la région laryngée vient compliquer cette classification (voir (Reix et al., 2007), résumé sur le sujet).

Tableau 2 : Caractéristiques des récepteurs des voies aériennes supérieures

CATÉGORIE	STIMULUS	CARACTÉRISTIQUES
	Température / débit	Fibres afférentes myélinisées Activité modulée par les variations de température de l'air inspiré et sensibles au L-menthol
MÉCANORÉCEPTEURS	Mouvement	Fibres afférentes myélinisées Localiser en profondeur à proximité des muscles laryngés Sensibles aux mouvements du larynx secondaires à la contraction des muscles laryngés (actif) ou aux mouvements transmis d'étirement de la trachée (passif) Actions réflexes pas bien établies, pourraient moduler la contraction des muscles laryngés (Widdicombe, 2001)
	Pression	Fibres afférentes myélinisées Sensibles à la pression négative (80%) et/ou positive (20%) (Sant'Ambrogio et al., 1995) Responsable des altérations du calibre des VAS induit par des changements de pression au niveau laryngé (Widdicombe, 2001)
CHÉMORÉCEPTEURS / OSMORÉCEPTEURS	Irritants Variations osmolarité	Fibres afférentes myélinisées Responsables principalement des réflexes de défense des VAI (toux, déglutition, réflexe d'expiration, le chémoréflexe laryngé, ect... (Sant'Ambrogio et al., 2001)
TERMINAISONS NERVEUSES FIBRES C	Irritants Acidité	Fibres afférentes non-myélinisées Particulièrement sensibles à la capsaïcine Responsables des sensations douloureuses Actions réflexes incertains, mais pourraient inclure les apnées prolongées observées lors d'une irritation laryngée (Widdicombe, 2001)

Plus récemment, les récepteurs TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily vanilloid member 1), situé sur les terminaisons nerveuses des fibres C, ont été identifiés et seraient impliqués dans la sensibilité laryngée (voir Reix et al., 2007).

Par ces récepteurs, le larynx peut ainsi assurer son rôle important de protection des voies aériennes inférieures. Ces afférences laryngées sont donc acheminées via la branche interne du nerf laryngé supérieur jusqu'au tronc cérébral (NFS) qui les intègre et les relaie aux divers centres CPG (respiratoire, cardiaque et de déglutiteur).

Récepteurs bronchopulmonaires

Classiquement, trois types de récepteurs bronchopulmonaires ont été décrits et incluent les récepteurs à adaptation lente (SAR), récepteurs à adaptation rapide ou récepteurs aux irritants (RAR) et les terminaisons nerveuses des fibres C (Bailey et al., 2006) (voir Tableau 3).

Un quatrième type de récepteurs bronchopulmonaires a été plus récemment identifiés; les corps neuroépithéliaux (NEB). Ainsi, le système neuroendocrinien pulmonaire est constitué de cellules épithéliales endocrines spécialisées associées à des fibres nerveuses. Les NEB sont un groupe de cellules endocrines contenant une grande variété de substances neuroendocrines actives. Ce sont des chémorécepteurs sensibles à l'oxygène et jouant un rôle régulateur au niveau de la croissance et du développement des voies aériennes (Van Lommel et al., 1999).

Tableau 3 : Caractéristiques des récepteurs bronchopulmonaires

CATÉGORIE	STIMULUS	CARACTÉRISTIQUES
MÉCANORÉCEPTEURS À ADAPTATION LENTE (SAR)	À l'étirement	Fibres afférentes myélinisées Situés à proximité des muscles respiratoires lisses de la trachée et des bronches Responsables du réflexe de Hering-Breuer
MÉCANORÉCEPTEURS À ADAPTATION RAPIDE (RAR)	Mécaniques Irritants chimiques	Fibres afférentes myélinisées Situés au niveau de l'épithélium de la muqueuse trachéobronchique
TERMINAISONS NERVEUSES FIBRES C	Irritants chimiques	Fibres afférentes non-myélinisées Récepteurs nonicepteurs Situées au niveau de la muqueuse bronchique et sensibles aux irritants Juxta-alvéolaire au niveau pulmonaire et sensibles à la congestion pulmonaire et à l'oedème interstitiel

Tous les récepteurs bronchopulmonaires acheminent leurs afférences par les nerfs vagues jusqu'au NFS, qui sert de relais jusqu'aux centres de contrôle cardiorespiratoires.

Contexte et objectif de l'étude

La CPAP nasale a été utilisée chez le nouveau-né depuis plusieurs années dans le traitement des syndromes de détresse respiratoire, des apnées du prématurés et pour le sevrage de la ventilation mécanique endotrachéale (Ersch et al., 2007; Greenough et al., 2008; Miksch et al., 2008). Par contre, les fonctions laryngées, telles que les DNN, non pas été spécifiquement étudiées chez le nouveau-né sous CPAP nasale, à part d'une étude qui a démontré que la

CPAP nasale augmente l'ouverture laryngée (Gaon et al., 1999). Nous avons récemment identifié qu'une CPAP nasale de 6 cm H₂O inhibe les DNN chez l'agneau nouveau-né, en particulier durant le sommeil calme (SC) (Samson et al., 2005). Bien que cet effet inhibiteur de la CPAP avait été identifié auparavant pour les déglutitions induites par un bolus d'eau chez l'adulte éveillé (Nishino et al., 1985), le(s) mécanisme(s) précis par le(s)quel(s) les déglutitions sont inhibées par la CPAP demeure(nt) inconnu(s). Les données de la littérature suggèrent que cet effet inhibiteur est médié par les mécanorécepteurs des VAS (Stella et al., 2001) ou par les récepteurs bronchopulmonaires à adaptation lente (Kijima et al., 2000; Yamamoto et al., 2002). Ainsi, l'objectif spécifique de cette première étude était d'identifier le(s) mécanisme(s) responsable(s) de l'inhibition des DNN suite à l'application d'une CPAP nasale en SC chez l'agneau nouveau-né. En d'autres termes, il s'agissait d'identifier l'implication précise des récepteurs des VAS et des récepteurs bronchopulmonaires dans cet effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN.

COORDINATION DNN ET RESPIRATION CHEZ L'OVIN ADULTE EN FONCTION DES STADES DE CONSCIENCE

Maturation des stades de conscience et de la rumination chez l'ovin

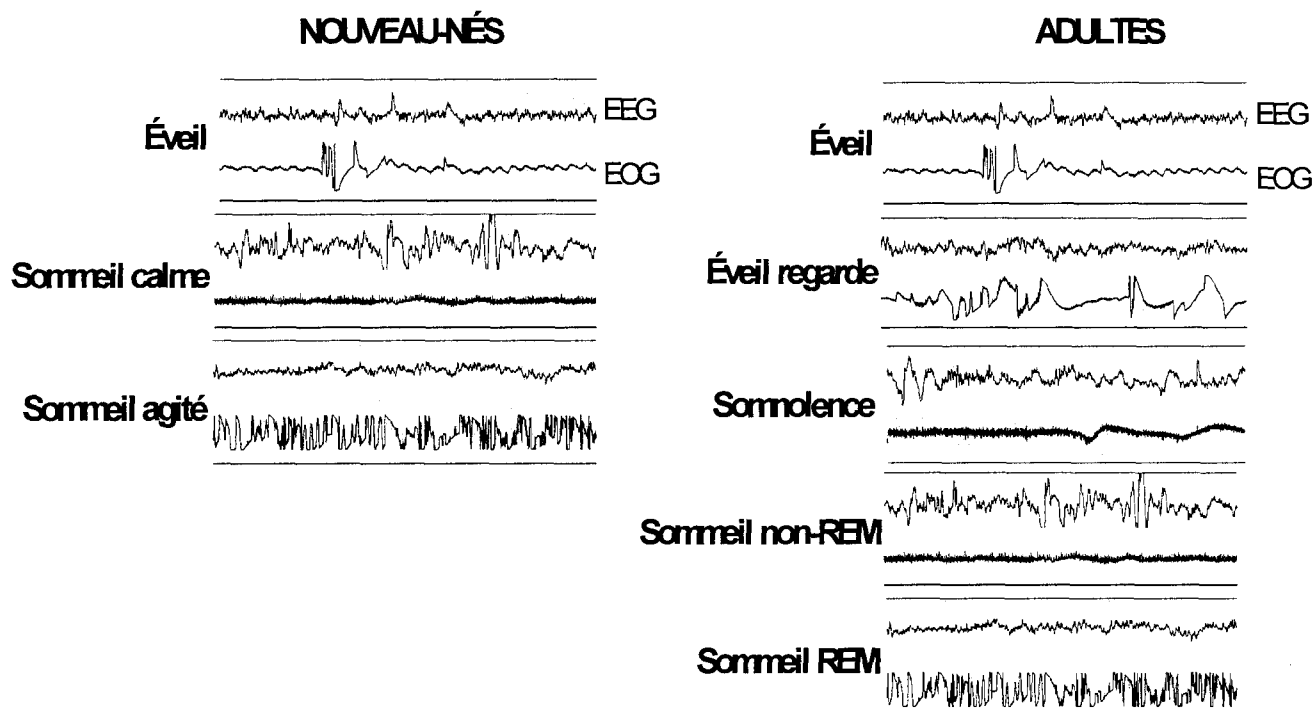
Stades de conscience

Tout comme le nouveau-né humain, les stades de conscience subissent une maturation postnatale chez l'ovin. En effet, chez l'agneau nouveau-né prématuré et à terme trois stades de conscience peuvent être identifiés par les critères comportementaux et électrophysiologiques. Par contre, avec ces mêmes critères, cinq stades ont été décrits chez l'ovin adulte (Bell, 1972) (Figure 6). Afin de faciliter la comparaison des résultats obtenus chez les nouveau-nés avec ceux des adultes, certains stades de conscience chez l'adulte sont regroupés et, trois stades de conscience sont couramment utilisés et reconnus (éveil, sommeil non-REM, sommeil REM (*rapid eye movement*)).

Rumination

L'une des caractéristiques physiologiques de notre modèle ovin à partir de l'âge d'un mois environ est la rumination, régurgitation périodique des aliments déjà avalés dans la bouche pour être à nouveau mastiqués. La présence de la rumination dans notre modèle pourrait modifier la coordination DNN –respiration et expliquer des différences entre le nouveau-né et l'adulte.

Figure 6 : Maturation des stades de conscience chez l'ovine



Iconographie représentant l'électroencéphalogramme (EEG) et l'électro-oculogramme (EOG) des divers stades de conscience identifiés chez l'agneau nouveau-né (colonne de gauche) et la brebis adulte (colonne de droite).

Contexte et objectif de l'étude

La coordination DNN et respiration a été caractérisée en fonction des stades de conscience chez l'agneau nouveau-né prématuré et à terme (Reix et al., 2003; Reix et al., 2004). Ces études ont révélé qu'une grande majorité des DNN sont précédées et suivies par une inspiration, quel que soit le stade de conscience. Par contre, la coordination DNN - respiration de l'agneau nouveau-né est très divergente de celle ayant été caractérisée chez l'adulte humain

(Preiksaitis et al., 1992), mais similaire à celle de la chèvre adulte (Feroah et al., 2002). Une étude récente de la littérature a ainsi suggéré que la coordination des déglutitions nutritives avec la respiration subit une maturation au cours du développement postnatal chez l'humain (Kelly et al., 2007). Ainsi, l'objectif spécifique de cette deuxième étude était de vérifier si la coordination DNN - respiration subit une maturation similaire à celle identifiée pour les déglutitions nutritives chez l'humain, expliquant par conséquent les différences de coordination observées entre l'agneau nouveau-né et l'humain adulte.

EFFET DE LA POSTURE ET DU GENRE SUR LA COORDINATION DNN – RESPIRATION CHEZ LES JEUNES ADULTES EN SANTÉ

Contexte et objectifs de l'étude

La coordination déglutition – respiration a été bien documenté à l'éveil chez les mammifères adultes, incluant l'humain. Par contre, les études sur les déglutitions non-nutritives sont rares. À la différence des adultes humains, dont la majorité des DNN sont précédées et suivies par une expiration (Preiksaitis et al., 1992), les DNN chez les chèvres et brebis adultes surviennent préférentiellement durant l'inspiration (Feroah et al., 2002; Roberge et al., 2007). Il y a plusieurs explications plausibles pour ces différences entre espèces au niveau de la coordination DNN – respiration. L'un des facteurs évident, comme suggéré par McFarland et collègues, fait intervenir les différences de position corporelle et/ou de la tête lors de l'alimentation (McFarland et al., 1994). En effet, les humains sont des bipèdes qui déglutissent en position verticale, tandis que les animaux quadrupèdes déglutissent à 4 pattes. Afin de tester cette hypothèse, l'équipe de McFarland et al. a comparé la coordination des déglutitions nutritives avec la respiration chez des jeunes adultes humains en position assise et à 4 pattes, lors de l'alimentation de bolus solides. En adoptant la position assise, les déglutitions nutritives survenaient préférentiellement en fin d'expiration. En passant de la position assise à 4 pattes, ce patron de coordination est modifié et est ainsi caractérisé par des déglutitions nutritives surviennent plus tôt durant l'expiration (McFarland et al., 1994). Cependant, bien que la coordination déglutitions nutritives – respiration soit significativement influencée par la

position corporelle, les déglutitions nutritives des sujets à 4 pattes sont, pour les plupart, initiées durant l'expiration. Les résultats de cette étude suggèrent donc qu'il y a certainement d'autres facteurs spécifiques à l'espèce animale considérée qui influencent cette coordination, dont les différences anatomiques au niveau de leurs voies aériennes supérieures ou l'inclinaison de la tête par rapport au torse. Au contraire des résultats obtenus avec des bolus solides, la coordination déglutitions nutritives de bolus liquides avec la respiration ne semble pas être affectée par la position corporelle (Shaker et al., 1992). À notre connaissance, aucune étude n'a investigué l'impact potentiel de la position corporelle sur la coordination DNN - respiration. Ainsi, l'objectif principal de cette troisième étude était d'identifier l'impact potentiel de trois postures expérimentales (Assise, Couchée et à 4 pattes) sur la coordination des DNN avec la respiration chez de jeunes adultes sains. Dans un deuxième temps, nous voulions également explorer l'impact potentiel du genre sur cette coordination. En effet, bien qu'il a été démontré très récemment, que le genre a peu ou pas d'effets sur le coordination déglutition – respiration chez l'adulte (Hiss et al., 2001; Martin-Harris et al., 2003; Martin-Harris et al., 2005), des différences anatomiques et fonctionnelles au niveau des voies aériennes existent entre les femmes et les hommes et pourraient influencer l'effet de la posture sur la coordination déglutition – respiration.

CHAPITRE II – RÉSULTATS OBTENUS –

Article I

ORIGINS OF THE INHIBITING EFFECTS OF NASAL CPAP ON NON-NUTRITIVE SWALLOWING IN NEWBORN LAMBS

Samson N, Roy B, Ouimet A, Moreau-Bussière F, Dorion D, Mayer S, Praud JP. *J Appl Physiol* 105 : 1083-90, 2008.

Résumé

Il a été démontré que l'application d'une CPAP nasale inhibe le réflexe de déglutition chez l'adulte humain (Nishino T et al, 1989) et chez l'agneau nouveau-né durant le sommeil calme (SC) (Samson N et al, 2005). Le(s) mécanisme(s) précis par le(s)quel(s) les déglutitions sont inhibées par cette CPAP demeure(nt) encore nébuleux. Certaines évidences de la littérature suggèrent l'implication des récepteurs à adaptation lente bronchopulmonaires (Kijima M et al, 2000 ; Yamamoto F et al, 2002) ou des récepteurs à pression positive des voies aériennes supérieures (VAS) (Stella MH et al, 2001). Ainsi, l'objectif de la présente étude est d'identifier le mécanisme réflexe principal à l'origine de l'effet inhibiteur de la CPAP nasale sur les déglutitions non-nutritives (DNN) chez l'agneau nouveau-né durant le SC. Dix-huit agneaux nouveau-nés ont été instrumentés chirurgicalement à 2 jours de vie, et distribués dans 3 groupes expérimentaux distincts. 6 agneaux ont été trachéotomisés, 6 autres

agneaux ont subi une vagotomie bilatérale en 2 étapes par thoraco-vidéoscopie, et les 6 agneaux restants ont été soumis à une séparation chronique entre les VAS et les voies aériennes inférieures (VAI). Trois enregistrements polysomnographiques ont été effectués, 48 h suivant la chirurgie, chez chaque agneau sans sédation. Les stades de consciences, les DNN et les mouvements respiratoires ont été enregistrés. Les résultats ont révélé que l'administration d'une CPAP 6 cm H₂O directement sur les VAI inhibe les DNN durant le SC. Cette inhibition des DNN est prévenue suite à l'élimination des afférences vagales en provenance des récepteurs bronchopulmonaires. Par contre, l'application d'une CPAP sur les VAS seulement inhibe aussi les DNN durant le SC. En conclusion, l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN durant le SC est médié par les récepteurs bronchopulmonaires dans toutes les conditions expérimentales, tandis que les récepteurs des voies aériennes supérieures n'y sont impliqués que dans une seule.

Contributions

Pour cet article, j'ai réalisé toutes les étapes menant à sa rédaction; incluant la mise au point des modèles animaux (avec l'aide des chirurgiens spécifiques), tous les enregistrements polysomnographiques, la totalité des analyses de données et l'écriture proprement dite (supervisée par mon directeur de recherche).

ORIGINS OF THE INHIBITING EFFECTS OF NASAL CPAP ON NON-NUTRITIVE SWALLOWING IN NEWBORN LAMBS

Nathalie Samson[†], Bianca Roy[†], Alain Ouimet[¶], François Moreau-Bussière[†],
Dominique Dorion^{*†}, Sandeep Mayer[¶], Jean-Paul Praud^{*†}

Équipe de recherche périnatale sur les ovins. [†]Departments of Pediatrics and
Physiology, [¶]Department of Surgery, ^{*}ENT Division, Université de Sherbrooke,
Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4

Short title: CPAP and non-nutritive swallowing

Address for correspondence and proofs:

Jean-Paul Praud MD PhD

Departments of Pediatrics and Physiology

Université de Sherbrooke

J1H 5N4, QC Canada

Abstract

The present study investigated the mechanism by which CPAP suppresses non-nutritive swallowing (NNS) during quiet sleep (QS) in newborn lambs. Eighteen full-term lambs were chronically instrumented and evenly distributed into 3 separate groups to determine the extent to which modulation of NNS may be attributed to stimulation of upper airway and/or bronchopulmonary mechanoreceptors. Six lambs were tracheotomized, six other lambs underwent a 2-step bilateral intrathoracic vagotomy while the remaining 6 lambs underwent chronic laryngo-tracheal separation (isolated upper airway group). Forty-eight hours after surgery, each non-sedated lamb underwent polysomnographic recordings on 3 consecutive days. States of alertness, NNS and respiratory movements were recorded. Results demonstrate that a CPAP of 6 cm H₂O inhibited NNS during QS while administered directly on the lower airways, and that bivagotomy prevented this inhibition. However, application of CPAP on the upper airways only also inhibited NNS during QS. Finally, the application of a CPAP of 6 cm H₂O had no systematic effect on NNS-breathing coordination (assessed by the respiratory phase preceding and following NNS). In conclusion, our results suggest that bronchopulmonary receptors are implicated in the inhibiting effects of nasal CPAP 6 cm H₂O on NNS in all our experimental conditions, whereas upper airway receptors are only implicated in certain conditions.

Keywords: Nasal and tracheal CPAP; vagotomy; laryngo-tracheal separation; non-nutritive swallowing; bronchopulmonary receptors.

Introduction

Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) has been used in newborns for a number of years for treating respiratory distress syndrome, apneas of prematurity and as a bridge between endotracheal tube ventilation and spontaneous ventilation (4, 6, 10). However, laryngeal functions, such as non-nutritive swallowing (NNS), which fulfils the important task of clearing upper airways from secretions and liquids refluxed from the stomach, have not been specifically assessed in newborns during nasal CPAP, aside from one study wherein nasal CPAP was shown to increase laryngeal opening (5). We recently reported that a nasal CPAP of 6 cm H₂O inhibits spontaneous NNS in newborn lambs during quiet sleep (QS) (19). Although such effects were previously reported for water-induced swallowing in conscious adult humans (12), the precise mechanism by which swallowing is inhibited by nasal CPAP remains unclear. Recent findings suggest it may be mediated by mechanoreceptors in the upper airways or by bronchopulmonary slowly adapting stretch receptors (SARs). Indeed, a recent study showed that application of CPAP on isolated larynx enhances laryngeal constrictor muscle (thyroarytenoid) activity in piglets (22). Alternatively, continuous lung inflation induced by negative extra thoracic pressure in awake adult humans also inhibits water-triggered swallows (7), suggesting that SARs can modulate swallowing. According to the authors, the latter hypothesis was further supported by the observation that voluntary hyperpnoea (hypocapnic or normocapnic) inhibits water-induced swallows in awake adult humans (26). Therefore, the main aim of this study was to test the

hypothesis that the inhibitory effect of nasal CPAP on spontaneous NNS is mediated by stimulation of bronchopulmonary receptors and/or receptors located in the upper airways.

Materials and methods

Animals

A total of eighteen lambs (three groups of 6 lambs) were included in the study. The study protocol was approved by the ethics committee of the Université de Sherbrooke for animal care and experimentation.

Common surgical preparation

Aseptic surgery was performed under general anaesthesia (2% isoflurane, 30% N₂O, 68% O₂). Anaesthesia was preceded by an intramuscular injection of ketamine (10 mg/kg), atropine sulfate (0.1 mg/kg), an intra-venous bolus (10 ml/kg) of Ringer lactate solution and one dose of ketoprofen (3 mg/kg intramuscularly) for analgesia and repeated if needed 12h after the first dose. Antibiotics (5 mg/kg gentamicin and 0.05 ml/kg duplocilline) were administered intramuscularly prior to surgery and daily thereafter. Bipolar gold plated stainless steel barbed broach electrodes were inserted into both thyroarytenoid muscles (TA) through the thyroid cartilage for electrical activity (EMG) recording. A bipolar electrode, custom-manufactured from two stainless steel Michel cutaneous staples (CDMV, St-Hyacinthe, QC, Canada), was inserted 5 cm distal to the oesophageal inlet to record oesophageal muscle EMG. Two needle-electrodes (E7-12, Grass Instruments Company, Quincy, MA) were inserted into the parietal cortex directly through the skull for electroencephalogram (EEG) recording. A third needle-electrode was also inserted under the scalp as a ground. Leads from each electrode were subcutaneously tunnelled to exit on the back of the animals.

Finally, a catheter was introduced into the artery of the lamb's forepaw to monitor arterial blood gases and pH. On experimental days, just before recordings, two needle electrodes (F-E2, Grass Instrument) were inserted subcutaneously near the right eye socket for electrooculogram (EOG) recording. Euthanasia was performed by an intravenous injection of 100 mg/kg of pentobarbital. Correct electrode positioning was systematically verified at autopsy.

Specific surgical preparation

Tracheotomized group. A tracheostomy was performed between the fifth and sixth tracheal rings in six lambs. An external tracheal tube was sewn and glued around the tracheostomy, leaving the tracheal lumen free of any instrumentation (8).

Bivagotomy group. A 2-step, bilateral, intrathoracic vagotomy using video assisted thoracic surgery (Tele Pack control unit; no 20043120-020) was performed in 6 other lambs. A rigid endoscope (Hopkins II, Karl Storz Endoscopy Canada, Mississauga, ON) and surgical instruments (no 30340 FL, 30310 DBS, Karl Storz, Germany) were inserted into the right pleural space through two small parietal incisions. The thoracic portion of the right vagus nerve was first visualized, dissected and isolated. The central bared portion of an enamelled chrome wire electrode (0.12 mm diameter; Leico Industries Inc, New-York, USA) was positioned around the nerve, immediately caudal to the origin of the laryngeal recurrent nerve. The two free ends of the enamelled chrome wire

ultimately exited the pleural cavity and were anchored to the skin. A similar procedure was subsequently performed on the left side.

Isolated upper airway group. The remaining six lambs underwent a laryngo-tracheal separation to isolate the upper airways. The separation was performed directly under the larynx, just above the first tracheal ring. The caudal end of the larynx was sewn and glued to a 2 cm-long Dacron aortic prosthesis tube, whose extremity was sutured to a neck stoma. The rostral end of the trachea was sewn closed and an external tracheal tube was installed around a tracheostomy, as described above for the tracheotomized group.

Recording equipment

In order to obtain data from prolonged recordings in lambs under the least possible restraining conditions, we used our custom-designed radio telemetry system, composed of eight channels for nasal flow, ECG, EOG, EEG and EMG recordings (9). The raw EMG signals were rectified, integrated and moving time averaged (100 ms). Qualitative variations of lung volume were monitored using respiratory inductance plethysmography (Respirace, NIMS, Miami Beach, FL). A custom-made nasal mask was installed on the lambs' muzzle during nasal ventilation, in such a manner that they were able to open their mouth at will (19). During tracheal ventilation (tracheotomized group), a cuffed endotracheal tube was inserted through the external tracheotomy tube. Nasal and tracheal CPAP were administered by using a Neopuff infant resuscitator mechanical ventilator (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New-Zealand) with heated (33°C),

humidified air. Polysomnographic signals were recorded using Acknowledge software (version 3.7.3, Biopac Systems, Santa Barbara, CA). In addition, an observer was continuously present to note all events occurring during recordings.

Design of the study

All lambs were housed with their mother, with the exception of lambs of the isolated upper airway group, because of specific care related to permanent tracheostomy breathing. Lambs from that group were placed in a Plexiglas chamber (1.2 m³, in agreement with recommendations by the Canadian Council for Animal Care for sheep housing), through which water-saturated air was continuously flowed (10 L/min) using an Allegiance Airlife™ Nebulizer no 5207 and a home humidifier. Tracheal secretions were suctioned at least three times a day (21). Lambs from that group were also fed *ad libitum* three times a day with ewe's milk.

Polysomnographic recordings were performed for 4 to 6 hours on post-surgical days 2, 3 and 4 for the tracheotomized and isolated upper airways groups, and on post-surgical days 3, 4 and 5 for the bivagotomy group. All lambs were studied without sedation between 6:00 AM and 12:00 PM, while placed in a Plexiglas chamber (1.2 x 1.2 x 1 m), where they could move as freely as possible (connected to the ventilator) and sleep in the position they felt the most comfortable in. The CPAP level administered in all lambs and in all experimental conditions was 6 cm H₂O.

BRONCHOPULMONARY RECEPTOR STUDIES

Tracheotomized group. Three different experimental conditions (one per day) were tested in a random order: 1) a control recording during which the lamb breathed through its nasal mask, without CPAP, and with the tracheostomy tube closed (no CPAP); 2) a recording with CPAP administered through the nasal mask with the tracheostomy tube closed (nasal CPAP, nCPAP); 3) a recording with CPAP administered through a cuffed tracheostomy tube (tracheal CPAP, tCPAP).

Bivagotomy group. Three different experimental conditions were tested but only the first two conditions could be randomized: 1) a control recording during which the lamb breathed through its nasal mask, without CPAP and with intact vagi (no CPAP); 2) a recording with CPAP administered through the nasal mask and with intact vagi (pre-vago experiment). The third experimental condition was carried out on the last experimental day. A CPAP was administered through the nasal mask after thoracic bivagotomy (post-vago experiment). Thoracic bivagotomy was performed as follows. The free ends of each vagus nerve wire electrode were attached to an electrocauter (model 770, Electrosectilis, Britcher, CA). Traction was applied to the wires during electrocautery, thus sectioning the vagus nerve. The procedure took less than 5 sec and resulted in minimal discomfort (a short startle at most) for the lamb. The procedure was immediately repeated on the other side. Both vagus nerves were sectioned just caudally to the origin of the laryngeal recurrent nerve. Complete, bilateral vagotomy was always verified at necropsy.

ISOLATED UPPER AIRWAY RECEPTOR STUDY

Isolated upper airway group. Three different experimental conditions were tested in random order: 1) a control recording during which the lamb breathed through the tracheostomy tube without CPAP (no CPAP); 2) a recording with CPAP administered through the nasal mask on the isolated upper airways, while the lamb breathed through the tracheostomy tube (CPAP 6 UA); 3) a recording with CPAP administered through the tracheostomy tube, directly on the lower airways (CPAP 6 LA). The specific goal of this group was to compare the importance of NNS inhibition coming from the upper airways vs. the lower airways in the same lamb.

Data analysis

States of alertness. Since the inhibiting effect of CPAP is specific to quiet sleep (QS) (19), only the data recorded during QS were considered. Standard electrophysiological and behavioral criteria were used to define sleep states (17).

Non-nutritive swallowing activity. NNS activity was recognized by a brief, high-amplitude TA EMG burst, as previously validated (16). Many TA EMG bursts were followed by a high amplitude oesophageal EMG burst (propagated NNS). NNS were defined depending on the respiratory phase preceding and following NNS. Four types of NNS were described: *e*-type NNS (preceded 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 and followed by inspiration) (16). NNS activity was characterized either as an

isolated NNS or a burst of NNS, which was defined as at least two NNS occurring within a period of 4 s (19). These bursts may be part of the AS related phasic motor activity, equivalent to ponto-geniculo-occipital waves or bursts of rapid eye movements. Alternatively, they may be triggered by laryngo-pharyngeal reflux or pooling of upper airway secretions. Interestingly, obstructive and mixed apneas are frequently associated with bursts of NNS in AS in both premature lambs (15) and human infants (13). First, NNS frequency (number of NNS per hour) was calculated for isolated NNS, bursts of NNS, and total NNS (isolated + bursts of NNS), for each group and under each experimental condition. Then, the sum signal of the respiratory inductance plethysmograph was used to recognize the phase of the respiratory cycle disrupted by isolated NNS. NNS frequency was then calculated for each type of isolated NNS, for each group and under each experimental condition.

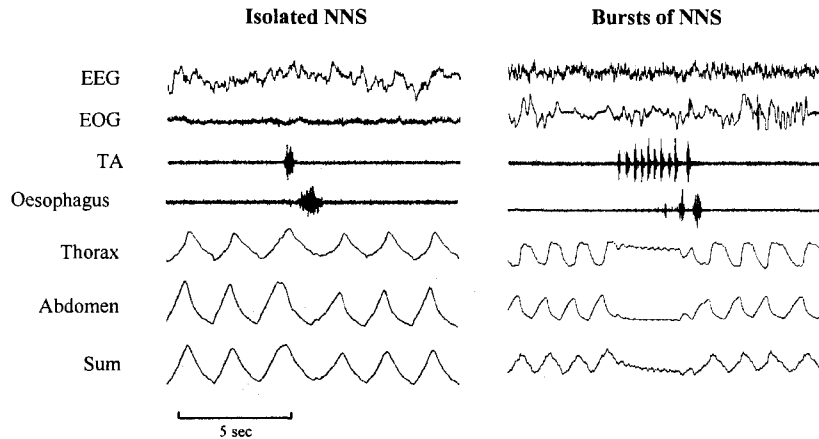
Statistical analysis. Statistical analyses were performed using SAS software. For quantitative variables, data were expressed as mean and standard deviation (SD). Results on NNS frequency were first averaged for each lamb, and then averaged for the 6 lambs as a whole for each group. Normality was tested using the Shapiro-Wilks test. The effects of each experimental condition were then tested for each group by generalized linear models with repeated measures (GENMOD procedure) consisting in a normal regression model (total, isolated or burst of NNS) or a Poisson regression model (NNS-breathing coordination). One-way ANOVA was used to test differences between our animal models. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

General characteristics

A sample tracing obtained in one lamb with a nCPAP is given in Fig. 1.

Figure 1:



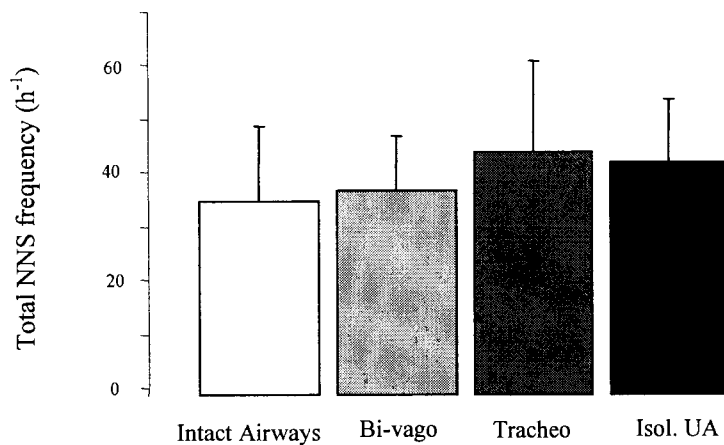
Sample recording of an isolated NNS (left tracing) occurring during QS compared with a burst of NNS (right tracing) occurring during AS in the same full-term lamb under nasal CPAP. EEG, electroencephalogram; EOG, electrooculogram; TA, raw thyroarytenoid electromyographic activity (EMG); oesophagus, raw oesophageal EMG; thorax, thoracic movement; abdomen, abdominal movement; sum, sum signal of the respiratory inductance plethysmography (inspiration upwards).

General characteristics relative to respiratory pattern, weight on the day of surgery and arterial blood gases, which were corrected for lambs corporal temperature (39.5 ± 0.5) (1), are given for all lambs in Table 1. As expected, bivagotomy was responsible for a decrease in respiratory rate. Distribution of states of alertness is given for all lambs in Table 2. A total of six lambs were included in each group with the exception of the tCPAP condition in the tracheotomized group and the CPAP 6 LA condition in the isolated upper airway group, in which only 5 lambs were studied.

No statistical differences were observed ($P = 0.6$) when comparing NNS frequency during no CPAP condition in QS for all three experimental groups [tracheotomized ($45 \pm 17 \text{ h}^{-1}$), bivagotomy ($38 \pm 10 \text{ h}^{-1}$) and isolated upper airway ($43 \pm 13 \text{ h}^{-1}$) group]. These results were similar to our previous results (19) obtained under the same conditions but in lambs with intact airways ($36 \pm 14 \text{ h}^{-1}$) (Fig. 2).

Figure 2:

Comparison of NNS frequency during No CPAP conditions for all three experimental groups with previous results in lambs with intact airways



Comparison of NNS frequency under no CPAP conditions in QS for all three experimental groups (Bi-vago, bivagotomy group; Tracheo, tracheotomized group; Isol. UA, isolated upper airway group). Results obtained in a previous study (14) under identical experimental conditions, but in lambs with intact airways (intact airways) are added for comparison.

Table 1: General characteristics relative to respiratory pattern, animal weight and blood gases for each study

Respiratory pattern	Tracheotomized group				Bivagotomy group				Isolated upper airway group			
	RR	TI	TE		RR	TI	TE		RR	TI	TE	
Respiratory pattern	nCPAP	29 ± 6	0.8 ± 0.2	1.4 ± 0.3	Pre-vago	53 ± 4	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.1	CPAP6 UA	55 ± 8	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1
	tCPAP	32 ± 8	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.3	Post-vago	43 ± 7	0.5 ± 0.1	1.0 ± 0.2	CPAP6 LA	38 ± 5	0.7 ± 0.1	1.0 ± 0.2
Weight (kg)	3.7 ± 0.8 (range 2.8-4.7)				3.9 ± 0.7 (range 3.3-5.1)				3.5 ± 0.6 (range 2.8-4.5)			
Arterial blood gases (Torr)	No CPAP	nCPAP	tCPAP		No CPAP	Pre-vago	Post-vago		No CPAP	CPAP6 UA	CPAP6 LA	
pH	7.43 ± 0.03	7.42 ± 0.04	7.43 ± 0.01		7.44 ± 0.01	7.44 ± 0.02	7.44 ± 0.02		7.39 ± 0.03	7.42 ± 0.04	7.43 ± 0.04	
PCO ₂	42.6 ± 3.2	41.3 ± 4.0	43.3 ± 4.2		38.8 ± 0.7	39.0 ± 1.9	38.5 ± 2.4		41.0 ± 4.0	41.1 ± 5.4	40.2 ± 5.0	
PO ₂	88.0 ± 15.6	103.7 ± 13.6	91.0 ± 13.0		89.5 ± 11.4	91.0 ± 9.5	91.1 ± 8.5		89.5 ± 11.4	77.5 ± 13.6	85.3 ± 13.0	
HCO ₃ ⁻	27.1 ± 2.6	25.8 ± 3.8	27.5 ± 2.8		25.8 ± 2.2	25.7 ± 2.1	25.6 ± 2.0		26.1 ± 3.3	26.1 ± 3.3	26.0 ± 3.2	

Values are expressed as mean ± SD. No CPAP, lambs breathed through a nasal mask without CPAP; nCPAP, lambs breathed through a nasal mask during administration of CPAP; tCPAP, lambs breathed through a tracheostomy tube during administration of CPAP; CPAP6 UA, lambs breathed through a tracheostomy tube during administration of CPAP before bi-vagotomy; Post-vago, lambs breathed through a nasal mask during administration of CPAP after bi-lateral vagotomy; CPAP 6 UA, lambs breathed through a tracheostomy tube during administration of CPAP on the upper airways only; CPAP 6 LA, lambs breathed through a tracheostomy tube during administration of CPAP on the lower airways only. RR, respiratory rate; TI, inspiratory time; TE, expiratory time.

Table 2: Distribution of states of alertness for each experimental condition for all lambs

	Tracheotomized group			Bivagotomy group			Isolated upper airway group		
	No CPAP	nCPAP	tCPAP	No CPAP	Pre-vago	Post-vago	No CPAP	CPAP6 UA	CPAP6 LA
Total time (hour)	3.2 ± 0.2	3.3 ± 0.3	3.6 ± 0.3	3.5 ± 0.4	3.4 ± 0.2	3.2 ± 0.3	3.2 ± 0.3	3.3 ± 0.4	3.9 ± 0.5
W (hour)	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.5
QS (hour)	2.0 ± 0.1	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.0 ± 0.2	1.9 ± 0.1	2.0 ± 0.1	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.1	1.9 ± 0.1
AS (hour)	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1

Values are expressed as mean ± SD. No CPAP, lambs breathed through a nasal mask without CPAP; nCPAP, lambs breathed through a nasal mask during administration of CPAP; tCPAP, lambs breathed through a tracheostomy tube during administration of CPAP; a nasal mask during administration of CPAP; Pre-vago, lambs breathed through a nasal mask during administration of CPAP before bi-vagotomy; Post-vago, lambs breathed through a nasal mask during administration of CPAP after bi-lateral vagotomy; CPAP 6 UA, lambs breathed through a tracheostomy tube during administration of CPAP on the upper airways only; CPAP 6 LA, lambs breathed through a tracheostomy tube during administration of CPAP on the lower airways only. W, wakefulness; QS, quiet sleep; AS, active sleep.

Table 3: Frequency of total NNS, isolated NNS and NNS bursts for all three studies during quiet sleep

TRACHEOTOMIZED GROUP									
		tCPAP			nCPAP			P	
		No CPAP (mean ± SD)	Mean ± SD	vs. No CPAP	vs. nCPAP	Mean ± SD	P vs. No CPAP		
Total NNS frequency, h ⁻¹		45 ± 17	24 ± 14	0.0001	1	26 ± 12	< 0.0001		
Isolated NNS frequency, h ⁻¹		41 ± 15	22 ± 10	< 0.0001	0.5	25 ± 11	< 0.0001		
Bursts of NNS frequency, h ⁻¹		4 ± 4	2 ± 4	0.1	0.4	1 ± 1	0.001		
BIVAGOTOMY GROUP									
		Post-vago			pre-vago			P	
		No CPAP (mean ± SD)	Mean ± SD	vs. No CPAP	vs. pre-vago	Mean ± SD	P vs. No CPAP		
Total NNS frequency, h ⁻¹		38 ± 10	38 ± 9	0.6	< 0.0001	28 ± 8	< 0.0001		
Isolated NNS frequency, h ⁻¹		37 ± 10	38 ± 10	0.6	< 0.0001	28 ± 8	< 0.0001		
Bursts of NNS frequency, h ⁻¹		0.8 ± 1	0.5 ± 0.9	0.4	0.05	0 ± 0	0.01		
ISOLATED UPPER AIRWAY GROUP									
		CPAP 6 LA			CPAP 6 UA			P	
		No CPAP (mean ± SD)	Mean ± SD	vs. No CPAP	vs. CPAP 6 UA	Mean ± SD	P vs. No CPAP		
Total NNS frequency, h ⁻¹		43 ± 13	31 ± 9	< 0.0001	0.09	33 ± 10	0.0007		
Isolated NNS frequency, h ⁻¹		39 ± 9	30 ± 9	0.0003	0.04	33 ± 10	0.01		
Bursts of NNS frequency, h ⁻¹		3 ± 5	0.9 ± 1.3	0.2	0.3	0.4 ± 0.7	0.04		

Values are expressed as mean ± SD. n = 6 for each study with the exception of the tCPAP condition in the tracheotomized group and the CPAP 6 LA condition in the isolated upper airway group, in which n = 5. NNS, non-nutritive swallowing. P values in bold indicate statistically significant differences.

Effect of positive airway pressure on NNS frequency

The effects of CPAP on NNS frequency are reported in table 3.

BRONCHOPULMONARY RECEPTOR STUDIES

Tracheotomized group. Compared to no CPAP, both nasal (nCPAP) and tracheal (tCPAP) CPAP inhibited total and isolated NNS frequency during QS ($p \leq 0.0001$). However, only nasal CPAP ($P = 0.001$) inhibited bursts of NNS frequency.

Bivagotomy group. Compared to no CPAP, nasal CPAP with intact vagus nerves inhibited total and isolated NNS ($p < 0.0001$) and bursts of NNS ($p = 0.01$) during QS. This NNS inhibition was not observed after bilateral vagotomy ($p \geq 0.4$ vs. no CPAP).

ISOLATED UPPER AIRWAY RECEPTOR STUDY

Isolated upper airway group. Compared to no CPAP, CPAP on either the upper or the lower airways inhibited total ($p < 0.0007$) and isolated ($p < 0.01$) NNS frequency during QS. On the other hand, only the application of CPAP on the upper airways inhibited bursts of NNS frequency ($p = 0.04$).

IN SUMMARY, CPAP consistently decreased total and isolated NNS frequency in QS when administered directly on the lower airways. This NNS inhibition was prevented by elimination of vagal afferent messages originating from bronchopulmonary receptors. In addition, application of CPAP on the upper airways only inhibited total, isolated and bursts of NNS frequency during QS.

NNS-breathing coordination

The effects of CPAP on NNS-breathing coordination are reported in fig. 3. Overall, NNS-breathing coordination was similar for all experimental conditions. While *i*-type NNS were the most frequent, *e*-type NNS were the least common. Furthermore, *ei*-type NNS were slightly more frequent than *ie*-type NNS in almost all experimental conditions, with the exception of the pre-vago condition of the bivagotomy group and the no CPAP condition of the isolated upper airway group.

BRONCHOPULMONARY RECEPTOR STUDIES

Tracheotomized group. Compared to no CPAP, both tCPAP 6 ($p = 0.009$) and nCPAP 6 ($p = 0.003$) decreased *i*-type NNS. Moreover, nCPAP 6 decreased *ei*-type NNS ($p = 0.009$). In contrast, tCPAP6 increased *e*-type NNS ($p = 0.008$).

Bivagotomy group. Compared to no CPAP, nasal CPAP with intact vagus nerves decreased both *ei*-type NNS ($p = 0.0002$) and *e*-type NNS ($p < 0.0001$). In contrast, nasal CPAP after bilateral vagotomy did not alter NNS-breathing coordination.

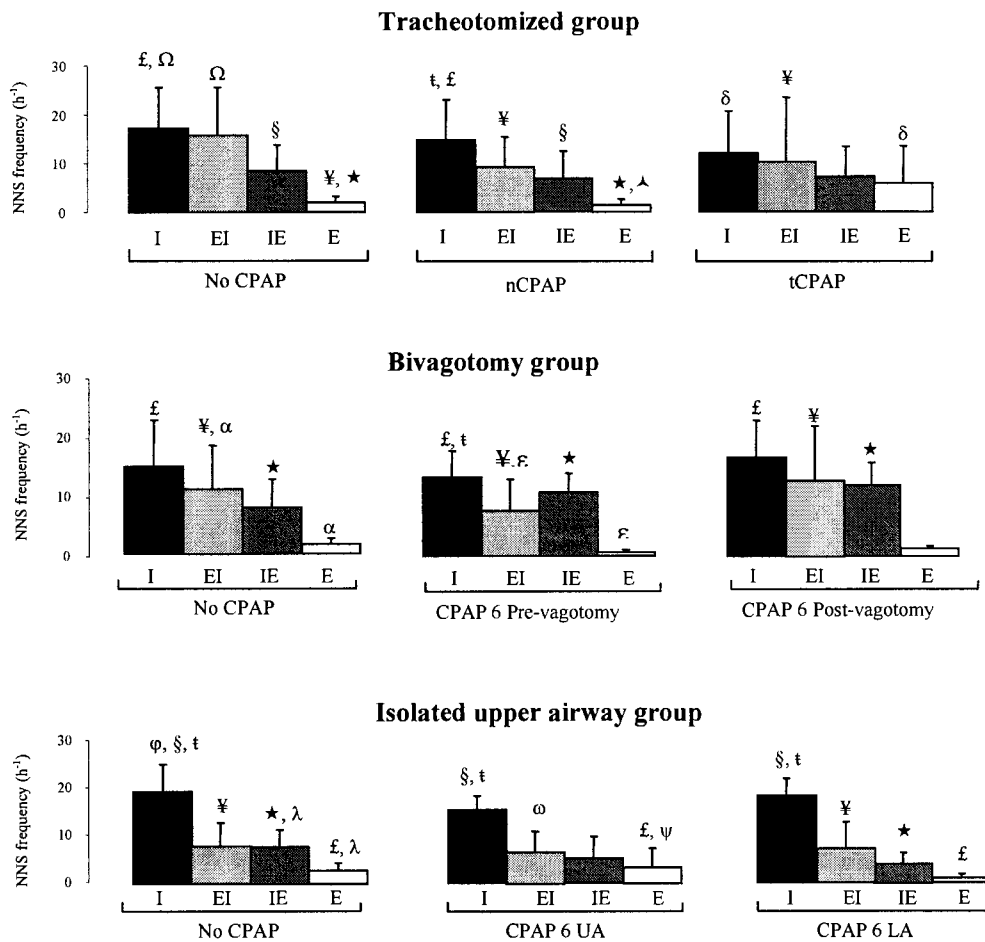
ISOLATED UPPER AIRWAY RECEPTOR STUDY

Isolated upper airway group. Compared to no CPAP, CPAP on the lower airways decreased both *ie*-type NNS ($P < 0.0001$) and *e*-type NNS ($P = 0.002$). CPAP on the upper airways also decreased *i*-type NNS ($P = 0.02$).

OVERALL, CPAP had no systematic effect on NNS-breathing coordination. A slight decrease in variable types of NNS, specific for each group, was frequently observed.

Figure 3

Effect of continuous positive airway pressure on NNS-breathing coordination



Effects of continuous positive airway pressure (CPAP 6 cmH₂O) on NNS-breathing coordination during the various experimental conditions. *i*-type, NNS preceded and followed by inspiration; *ei*-type, NNS at the transition from expiration to inspiration; *ie*-type, NNS at the transition from inspiration to expiration and *e*-type, NNS preceded and followed by expiration. † P < 0.05, *i*-type NNS vs. *ei*-type NNS; § P < 0.05, *i*-type NNS vs. *ie*-type NNS; £ P < 0.05, *i*-type NNS vs. *e*-type NNS; ¶ P < 0.05, *ei*-type NNS vs. *e*-type NNS; ★ P < 0.05, *ie*-type NNS vs. *e*-type NNS; ω P < 0.05, *ie*-type NNS vs. *ei*-type NNS; Ω P < 0.05, no CPAP tracheotomized group vs. nCPAP 6; δ no CPAP tracheotomized group vs. tCPAP 6; ▲ P < 0.05 nCPAP 6 vs. tCPAP 6; α P < 0.05 no CPAP bivagotomy group vs. CPAP 6 pre-vago; ε P < 0.05 pre-vago vs. post-vago; φ P < 0.05 no CPAP isolated upper airway group vs. CPAP 6 UA; λ P < 0.05 no CPAP isolated upper airway group vs. CPAP 6 LA; ψ P < 0.05 CPAP 6 UA vs. CPAP 6 LA.

Discussion

Statement of principal findings

The present study provides new insight on reflex mechanisms, which are involved in the inhibiting effects of nasal CPAP on spontaneous NNS in the neonatal period. Our results show that a CPAP of 6 cm H₂O inhibits NNS during QS when administered directly on the lower (sub glottal) airways. This NNS inhibition is prevented when most vagal afferent messages, originating from bronchopulmonary receptors, are eliminated by bilateral vagotomy. In addition to the NNS-inhibiting effects of bronchopulmonary receptors, our results also reveal that the application of a CPAP on the isolated upper airways inhibits NNS during QS. Finally, the present study reveals that CPAP does not alter NNS-breathing coordination in any of our animal models, all of which were uniquely designed using sophisticated surgical techniques.

Effect of positive airway pressure on NNS frequency

Nasal CPAP has been previously shown to inhibit water-induced swallowing in conscious adult humans (12) and spontaneous NNS in newborn lambs during QS (19). However, the precise reflex mechanism(s) by which swallowing is inhibited by nasal CPAP remains unclear. Data from the literature either suggest that the upper airways receptors (22) or the bronchopulmonary receptors are implicated (7,26).

BRONCHOPULMONARY RECEPTOR STUDIES

Three types of afferent bronchopulmonary receptors are traditionally described, including the SARs, the rapidly adapting stretch receptors or "irritant" receptors

and the bronchopulmonary C-fibre endings (24). Since administration of CPAP is associated with lung inflation at a constant transmural pressure, rapidly adapting receptors and bronchopulmonary C-fibres are not stimulated by CPAP (2). Thus, nasal CPAP could particularly inhibit NNS by stimulation of SARs by a vagally mediated lung reflex. In support of this hypothesis, continuous lung inflation brought about by continuous negative extra thoracic pressure in awake adult humans inhibits water-triggered swallows (7). The involvement of the SARs was deemed to be further supported by observing that voluntary hyperpnoea (hypocapnic or normocapnic) inhibits water-induced swallows in awake adult humans (26). Moreover, our present results that a tracheal CPAP inhibits NNS in a manner similar to that of nasal CPAP suggest an involvement of bronchopulmonary receptors. This is further confirmed by our observation that bilateral vagotomy prevents NNS inhibition by nasal CPAP. The latter result also suggests that chest wall receptors are not implicated in NNS inhibition. In brief, the present data strongly suggest that the inhibiting effect of nasal CPAP on NNS during QS in the newborn lamb is mediated by a reflex mechanism originating from the bronchopulmonary receptors, most likely the SARs.

ISOLATED UPPER AIRWAY RECEPTORS STUDY

Theoretically, inhibition of NNS could be elicited by stimulation of upper airway receptors, including pressure, drive, cold (flow), irritant and C-fibre receptors, all of which are particularly numerous in the nasal and laryngeal regions (20). The pressure receptors, whose activity is modulated by negative or positive pressure, account for most receptors of the nasal and laryngeal regions (20). Since the air

driving CPAP in experiments herein was heated at body temperature and at a constant pressure, the inhibiting effect observed with CPAP on isolated upper airways is most probably mediated by stimulation of mechanoreceptors. Interestingly, direct application of CPAP on the isolated larynx was recently shown to enhance thyroarytenoid muscle activity in piglets (22). Results obtained in our isolated upper airway group show that, in this experimental condition, NNS inhibition is as important when CPAP is applied on the upper airways as on the lower airways. However, we do not have any satisfactory explanation for our observation that the inhibiting effect of CPAP on the upper airways appears less consistent among our various experimental conditions than the effect of CPAP on the lower airways.

Overall, our results strongly suggest that bronchopulmonary receptors consistently mediate NNS inhibition by nasal CPAP, while upper airway receptors participate in the inhibition in certain experimental conditions only.

NNS-breathing coordination

NNS breathing-coordination is crucial for minimizing the risk of aspiration or prolonged apneas, especially in vulnerable infants, such as preterm newborns. Results of the present study confirm our previous results that inspiratory NNS are more frequent than expiratory NNS in control conditions (no CPAP) in newborn lambs (16, 19). These results also illustrate that, overall, application of CPAP has no systematic effect on NNS breathing-coordination in our three different animal models and experimental conditions. Interestingly, the absence of any alteration,

after elimination of most bronchopulmonary afferent messages, suggests that they are not important for NNS-breathing coordination in neonates. We already showed that many conditions and external stimuli, such as prematurity (15), maturation and rumination (18), nasal ventilation (19) and hypoxia (3), do not alter NNS-breathing coordination in lambs. All these findings further support our hypothesis that NNS-breathing coordination is well established at the central nervous system level from birth.

Validation of our animal models

According to a recent review, considerable gaps still exist in our knowledge on the modulation of upper airway muscles by bronchopulmonary afferents (2). With this in mind, we specifically developed two unique animal models to study the effects of upper airway vs. bronchopulmonary receptors on the regulation of NNS.

We first developed a chronically isolated upper airway lamb model. Results obtained in this model, when a CPAP was directly administered *via* a tracheostomy tube, reproduce results obtained in our tracheotomized group. This consistent finding in our 2 experimental groups suggests that upper airway surgery in our isolated upper airway group did not alter NNS activity in a manner, which would preclude any further conclusions. Furthermore, the relevance of this model for our physiological studies on NNS is suggested by the clinical observation that bottle-feeding was identical to that in lambs with intact airways, and that there were no signs of upper airway hypersecretion. Finally, NNS

frequency in baseline conditions (no CPAP) was not different from lambs in the other experimental groups of the present study, or from lambs having undergone no airway surgery in a previous study (19). Secondly, we developed a lamb model using a 2-step, intrathoracic bilateral vagotomy using video-assisted thoracic surgery. This model offers several advantages over previously reported lamb models with bilateral vagotomy (14, 25). On the one hand, video-assisted thoracic surgery allows for a much less aggressive intervention than when using a standard thoracotomy. In addition, the 2-step procedure is better tolerated by the lamb, allowing to wait for postoperative recovery during which the two vagal nerves still remain operational, and to use each lamb as its own control. Again, the relevance of this bilateral vagotomy model was shown by the absence of observable swallowing abnormalities, both clinically during and between bottle-feeding and when computing NNS frequency in baseline conditions.

Hence, the development of these 2 unique lamb models constitutes a very important aspect of the present study. It paves the way for further studies exploring the origins of various upper airway functions in the neonatal period, including, *e.g.*, studies on the laryngeal chemoreflexes (23) or during nasal ventilation (11).

In conclusion, the present study illustrates for the first time that the inhibiting effect of nasal CPAP on NNS in newborn lambs during QS is mediated by stimulation of the bronchopulmonary receptors (most likely the slow-adapting stretch receptors). Besides this consistent effect in all our experimental

conditions, our results show that the inhibitory effect of CPAP can also be mediated by stimulation of upper airway receptors in certain conditions. The results also illustrate that, overall, the application of CPAP in newborn lambs has no systematic effect on NNS-breathing coordination, suggesting that NNS-breathing coordination is well established at the central nervous system level from birth. Finally, the present study has enabled the development of two unique and sophisticated animal models relevant for studying the modulation of upper airway muscles by bronchopulmonary afferents.

Acknowledgement

The authors gratefully acknowledge Jean-Philippe Gagné for invaluable technical support, as well as Nathalie Carrier for expert assistance with the statistical analyses. Also, we would like to acknowledge the Storz company for the loan of the video-thoracic surgery equipment.

Grants

Nathalie Samson is a recipient of a Canada doctoral research scholarship from the Canadian Institutes of Health Research (*Bourse d'études supérieures du Canada*). Jean-Paul Praud is a national scholar of the *Fonds de recherche en santé du Québec*. The research is supported by grants from the Canadian Institute for Health Research (MOP 15558) and the Foundation of Stars. Jean-Paul Praud is a member of the FRSQ-funded *Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS*.

References

1. **Andritsch RF, Muravchick S and Gold MI.** Temperature correction of arterial blood-gas parameters: A comparative review of methodology. *Anesthesiology* 55: 3: 311-316, 1981.
2. **Bailey EF and Fregosi RF.** Modulation of upper airway muscle activities by bronchopulmonary afferents. *J.Appl.Physiol.* 101: 2: 609-617, 2006.
3. **Duvareille C, Lafrance M, Samson N, St-Hilaire M, Pladys P, Micheau P, Bournival V, Langlois C and Praud JP.** Effects of hypoxia and hypercapnia on nonnutritive swallowing in newborn lambs. *J.Appl.Physiol.* 103: 4: 1180-1188, 2007.
4. **Ersch J, Roth-Kleiner M, Baeckert P and Bucher HU.** Increasing incidence of respiratory distress in neonates. *Acta Paediatr.* 96: 11: 1577-1581, 2007.
5. **Gaon P, Lee S, Hannan S, Ingram D and Milner AD.** Assessment of effect of nasal continuous positive pressure on laryngeal opening using fibre optic laryngoscopy. *Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed.* 80: 3: F230-2, 1999.
6. **Greenough A and Prendergast M.** Difficult extubation in low birth weight infants. *Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed.* 2007.
7. **Kijima M, Isono S and Nishino T.** Modulation of swallowing reflex by lung volume changes. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 162: 5: 1855-1858, 2000.

8. **Lemaire D, Letourneau P, Dorion D and Praud JP.** Complete glottic closure during central apnea in lambs. *J.Otolaryngol.* 28: 1: 13-19, 1999.
9. **Letourneau P, Dumont S, Kianicka I, Diaz V, Dorion D, Drolet R and Praud JP.** Radiotelemetry system for apnea study in lambs. *Respir.Physiol.* 116: 1: 85-93, 1999.
10. **Miksch RM, Armbrust S, Pahnke J and Fusch C.** Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal CPAP. *Eur.J.Pediatr.* 2008.
11. **Moreau-Bussiere F, Samson N, St-Hilaire M, Reix P, Lafond JR, Nsegbe E and Praud JP.** Laryngeal response to nasal ventilation in nonsedated newborn lambs. *J.Appl.Physiol.* 102: 6: 2149-2157, 2007.
12. **Nishino T, Sugimori K, Kohchi A and Hiraga K.** Nasal constant positive airway pressure inhibits the swallowing reflex. *Am.Rev.Respir.Dis.* 140: 5: 1290-1293, 1989.
13. **Pickens DL, Schefft G and Thach BT.** Prolonged apnea associated with upper airway protective reflexes in apnea of prematurity. *Am.Rev.Respir.Dis.* 137: 1: 113-118, 1988.
14. **Praud JP, Canet E and Bureau MA.** Chemoreceptor and vagal influences on thyroarytenoid muscle activity in awake lambs during hypoxia. *J.Appl.Physiol.* 72: 3: 962-969, 1992.

15. **Reix P, Arsenault J, Langlois C, Niyonsenga T and Praud JP.** Nonnutritive swallowing and respiration relationships in preterm lambs. *J.Appl.Physiol.* 97: 4: 1283-1290, 2004.
16. **Reix P, Fortier PH, Niyonsenga T, Arsenault J, Letourneau P and Praud JP.** Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs. *Respir.Physiol.Neurobiol.* 134: 3: 209-218, 2003.
17. **Renolleau S, Letourneau P, Niyonsenga T, Praud JP and Gagne B.** Thyroarytenoid muscle electrical activity during spontaneous apneas in preterm lambs. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 159: 5 Pt 1: 1396-1404, 1999.
18. **Roberge S, Samson N, Dorion S, Dorion D and Praud JP.** Non-nutritive swallowing and respiration coordination among states of alertness in adult sheep. *J.Otolaryngol.* 36: 3: 140-147, 2007.
19. **Samson N, St-Hilaire M, Nsegbe E, Reix P, Moreau-Bussiere F and Praud JP.** Effect of nasal continuous or intermittent positive airway pressure on nonnutritive swallowing in the newborn lamb. *J.Appl.Physiol.* 99: 5: 1636-1642, 2005.
20. **Sant'Ambrogio G, Tsubone H and Sant'Ambrogio FB.** Sensory information from the upper airway: role in the control of breathing. *Respir.Physiol.* 102: 1: 1-16, 1995.
21. **Sherman JM, Davis S, Albamonte-Petrick S, Chatburn RL, Fitton C, Green C, Johnston J, Lyrene RK, Myer C,3rd, Othersen HB, Wood R, Zach**

M, Zander J and Zinman R. Care of the child with a chronic tracheostomy. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 161: 1: 297-308, 2000.

22. **Stella MH and England SJ.** Laryngeal muscle response to phasic and tonic upper airway pressure and flow. *J.Appl.Physiol.* 91: 2: 905-911, 2001.

23. **St-Hilaire M, Nsegbe E, Gagnon-Gervais K, Samson N, Moreau-Bussiere F, Fortier PH and Praud JP.** Laryngeal chemoreflexes induced by acid, water, and saline in nonsedated newborn lambs during quiet sleep. *J.Appl.Physiol.* 98: 6: 2197-2203, 2005.

24. **Widdicombe J.** Airway receptors. *Respir.Physiol.* 125: 1-2: 3-15, 2001.

25. **Wong KA, Bano A, Rigaux A, Wang B, Bharadwaj B, Schurch S, Green F, Remmers JE and Hasan SU.** Pulmonary vagal innervation is required to establish adequate alveolar ventilation in the newborn lamb. *J.Appl.Physiol.* 85: 3: 849-859, 1998.

26. **Yamamoto F and Nishino T.** Phasic vagal influence on the rate and timing of reflex swallowing. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 165: 10: 1400-1403, 2002.

Article II

NON-NUTRITIVE SWALLOWING AND RESPIRATION COORDINATION AMONG STATES OF ALERTNESS IN ADULT SHEEP

Samson N, Roberge S, Dorion S, Dorion D, Praud JP. *J Otolaryngol* 36: 140-7, 2007

Résumé

La déglutition est un puissant inhibiteur de la respiration. Sa coordination avec la respiration est ainsi cruciale afin d'éviter les aspirations trachéales et les apnées. Nous avons initialement caractérisé la coordination des déglutitions non-nutritives (DNN) avec la respiration chez les agneaux prématurés et nés à terme en fonction des stades de conscience (Reix P et al, 2003 et 2004). Ainsi, l'objectif de cette étude a été de caractériser la coordination DNN - respiration chez la brebis adulte, incluant l'évaluation de l'effet des stades de conscience, pour tester l'hypothèse que la maturation postnatale n'influence pas cette coordination chez l'ovin. Six brebis adultes ont été instrumentées chirurgicalement sous anesthésie générale, afin d'installer les électrodes nous permettant d'évaluer la fréquence et la coordination des DNN avec la respiration en fonction des stades de conscience. Un enregistrement polysomnographique sans sédation a été réalisé chez chaque brebis. Les résultats ont montré que la coordination DNN – respiration de la brebis adulte est similaire à celle des agneaux nouveau-nés prématurés et nés à terme avec une fréquence des DNN plus élevée en sommeil REM qu'à l'éveil et qu'en sommeil non-REM, et avec une prédominance des DNN survenant au cours de l'inspiration. En conclusion, la

coordination DNN – respiration ne subit aucune maturation au cours du développement postnatal chez l'ovin.

Contributions

Pour cet article, j'ai réalisé toutes les étapes menant à sa rédaction; incluant, tous les enregistrements polysmnographiques, l'analyse des données à 50% et l'écriture proprement dite à 75% (supervisée par mon directeur de recherche).

**Non-nutritive swallowing and respiration coordination among
the states of alertness in the adult sheep**

Stéphane Roberge^{*a}, Nathalie Samson^{*b},

Stéphanie Dorion, Dominique Dorion^{a b}, Jean-Paul Praud^b

* co-first-authors

^a Division of Otolaryngology, Faculty of Medicine, University of Sherbrooke,
Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4

^b Neonatal Respiratory Research Unit, Departments of Pediatrics and
Physiology, University of Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4.

Short title: Non-nutritive swallowing in adult sheep

Address for correspondence and proofs:

Jean-Paul Praud MD PhD

Departments of Pediatrics and Physiology

University of Sherbrooke

J1H 5N4, QC Canada

Abstract

Swallowing is a powerful inhibitor of respiration. Its coordination with respiration is therefore crucial to avoid aspiration and apnea. The aim of this study was to determine the coordination between non-nutritive swallowing (NNS) and phases of the respiratory cycle, including the assessment of the effect of the states of alertness in the adult sheep. Six animals were surgically instrumented under general anaesthesia to record EEG, EOG (state of alertness); diaphragmatic EMG, nasal flow (respiration); oesophageal EMG and thyroarytenoid muscle (NNS). Our results revealed that (1) the highest NNS frequency is observed in REM sleep, especially for bursts of NNS; (2) while NNS begin mainly during inspiration in all states of alertness, REM sleep is however responsible for an increase in the proportion of NNS beginning in expiration; (3) the link between inspiration and NNS is not affected by rumination. In conclusion, the link between NNS and inspiration in adult sheep is similar to that of lambs but contrary to previous reports on NNS induced by water in humans. Whether these differences are related to inter-species differences or the experimental techniques clearly needs further studies on spontaneous NNS in humans.

Keywords : non-nutritive swallowing; control of breathing; sheep; rumination; sleep

Introduction

Non-nutritive swallowing (NNS) which is responsible for the clearance of saliva, nasopharyngeal secretions and gastric reflux is essential for survival. Without competent NNS, the lungs would rapidly fill with these secretions, producing death within a few days. As swallowing is associated with a brief pause in the respiratory cycle and uses the same upper airway muscles ^{1,2}, a perfect coordination between NNS and respiration is crucial to prevent consequences such as aspiration, pneumonias and apneas. Several conditions, e.g., stroke, vocal cord paralysis, muscular dystrophia or amyotrophic sclerosis, can disrupt this coordination ³. In fact pulmonary complications are usually the cause of death for the majority of these patients. Despite its clinical importance, the complex interrelationship between NNS and respiration is anything but understood. To our knowledge, no study has ever evaluated the coordination between NNS and the respiratory cycle across the states of alertness in adult mammals. A few studies have investigated spontaneous NNS during wakefulness in adult goats ⁴ or NNS induced by water in adult humans ¹. Thus, the main goal of the present study was to assess the coordination between NNS and phases of the respiratory cycle across the different states of alertness in the adult sheep. In addition, we aimed at assessing whether a postnatal maturation of NNS is observed in the ovine model, by comparing results of the present study to our previous results obtained in premature and full-term newborn lambs ⁵⁻⁷.

Materials and methods

Animals

A total of six ewes were involved in the study. All animals came from our usual local provider sheepfold. The study protocol was approved by the ethics committee of the University of Sherbrooke for animal care and experimentation.

Surgical preparation

Aseptic surgery was performed under general anesthesia (2% isoflurane, 30% N₂O, 68% O₂). Anesthesia was preceded by an intramuscular injection of ketamine (10 mg/kg), glycopyrolate (0.05 mg/kg) and xylazine (0.15 mg/kg) and an intra-venous bolus (10 cc/kg) of Ringer lactate solution. Antibiotics (5 mg/kg gentamicin and 0.05 cc/kg duplocilline) were administered intramuscularly before surgery and daily until the end of the experiments. One dose of ketoprofen (3 mg/kg intramuscularly) was systematically given immediately after induction of the anesthesia for analgesia; it was repeated if needed on the first postoperative day, 12h after the first dose. Bipolar gold plated stainless steel barbed broach (3mm length) electrodes were inserted into both thyroarytenoid muscles (TA) through the lateral aspect of the thyroid cartilage for electrical activity (EMG) recording. Bipolar enameled chrome wire electrodes (0.1 mm diameter, Chromel, GTSM, Castelnaudary, France) were inserted into the diaphragm⁸. A bipolar electrode custom-made from two stainless steel Michel cutaneous staples (11mm length, 2mm width; CDMV, St-Hyacinthe, QC) was inserted 5 cm distal to the esophageal inlet to record esophageal muscle EMG. Two right-angled,

platinum needle-electrodes (E7-12, Grass Instruments Company, Quincy, MA) were inserted into the parietal cortex directly through the skull, at the level of the lambda suture, 1 cm from the midline, for electroencephalogram (EEG) recording. One platinum needle-electrode (E2-12, Grass Instruments Company) was also inserted under the scalp as a ground. Finally, two platinum needle-electrodes were inserted subcutaneously on the proximal forelegs for recording electrocardiogram (ECG) activity. Leads from each electrode were subcutaneously tunneled to exit on the back of the animals. On the experimental day, just before recordings, two platinum needle electrodes (F-E2, Grass Instrument) were inserted subcutaneously into the outer lower region and the upper region of the right eye socket for electrooculogram (EOG) recording and secured with biological glue. Nasal airflow was recorded using a thermocouple wire (iron/constantan, type J; Omega Engineering, Stanford, CO) glued to the side of one nostril. Correct electrode positioning was systematically verified at autopsy.

Recording equipment

In order to obtain data from prolonged recordings (with periods of wakefulness and sleep) in ewe under natural conditions, we used our custom-made radiotelemetry system⁹, composed of eight channels for nasal flow, ECG, EOG, EEG and EMG recordings. Signals from the transmitter, located in a pocket glued to the back of the animal, were received by an antenna placed in the pen and then re-routed to our laboratory where the eight signals were fed to the

acquisition system. The raw EMG signals were rectified, integrated, and averaged (moving time average of 100 ms).. Polysomnographic signals were recorded on a personal computer (Pentium 3) using a computerized acquisition device (MP100, Biopac Systems, Santa Barbara, CA) and software (Acknowledge 3.7.3, Biopac Systems). Furthermore, the ewes were continuously monitored using two infrared video cameras placed in the recording room. An observer was always present in the laboratory to note all events occurring during recordings. Collected data were stored on compact disk for further analysis.

Design of the study

Each ewe was studied without sedation 48 hours after surgery, between 5:30 PM and 2:00 AM. Usual light cycle, *i.e.*, light extinction between 6:00 PM and 6:00 AM, was maintained throughout the recordings, together with constant room temperature (22 °C) and humidity (70%). Immediately prior to the recording session, the telemetry transmitter was connected to the electrode leads and attached to the ewe's back. Use of our telemetry equipment allowed us to study freely moving, non-sedated ewes able to feed and sleep *ad libitum*. Periods of feeding were noted and excluded from the analysis, including 5 min after feeding.

Data analysis

States of alertness. Electrophysiological (EEG and EOG) and behavioral criteria were used to define the five states of alertness previously described in the adult sheep⁶. Three states of alertness (wakefulness, NREM sleep and REM sleep)

were assessed, as previously reported in goats¹⁰. Briefly, wakefulness was defined by the presence of a low-voltage, mixed-frequency EEG together with head holding in an upright position, alerting response to random ambient noises, eye blinks and/or general movements. NREM sleep was defined by the presence of a synchronized, low-frequency and high amplitude EEG (2-3 times greater than during wakefulness) and the absence of eye movements. Finally, REM sleep was defined by the presence of a low-voltage, mixed-frequency and desynchronized of the EEG, with frequent rapid eye movements and postural muscle atonia indicated by the inability to hold the head in an upright position. A cortical arousal was defined by the association of a change in EEG (decrease in amplitude + increase in frequency) for 3 s or more, with at least two of the following modifications: a 10% increase in HR, a change in respiration, or movement¹¹.

Non nutritive swallowing. NNS was recognized by a brief, high amplitude TA EMG burst with interruption of nasal airflow, as previously validated⁵. Many TA EMG bursts were followed by a high amplitude esophageal EMG burst (propagated NNS). NNS were defined depending on the respiratory phase preceding and following NNS. Four types of NNS were described: *e*-type NNS (preceded 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 and followed by inspiration) as previously described⁵. Only NNS with good quality diaphragmatic EMG and nasal airflow were analyzed for this purpose. NNS frequency was calculated for each type of

NNS, in each state of alertness. The frequency of NNS bursts, defined as 2 or more NNS occurring within a 4 s-period⁷ was calculated for each state of alertness. The coordination pattern between NNS activity and respiratory phase during and after rumination (up to 30 seconds after rumination) was analyzed separately. Rumination was recognized by the presence of movement artefacts on the EEG an EOG associated with chewing movement from the ewe⁸. Thus, these movement artefacts prevented us to recognize the exact state of alertness within the rumination periods, but intervals between rumination were characterized by the presence of an EEG trace associated with wakefulness, NREM or REM sleep.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed with the SAS software. First, all results were tested for at least 80% power using the Nquery 4.0 software. For quantitative variables, data were expressed as means and standard deviations (SD). Results on NNS frequency were first averaged for each ewe, then averaged for the 6 ewes as a whole. The effects of the states of alertness, the coordination between NNS and respiratory cycle, and the effects of rumination were tested by generalized linear models (Poisson regression) with repeated measures (GENMOD procedure). A value of $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

General results

Animals. Six ewes weighing 46 ± 4 kg (range 44-53) on the day of the surgery were included in this study.

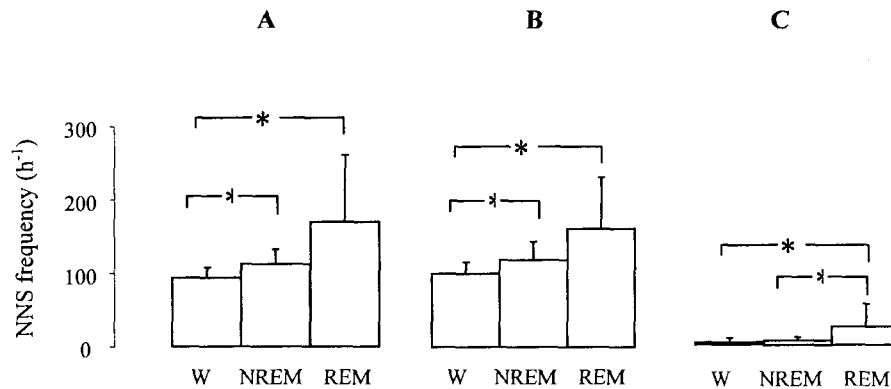
States of alertness. Total duration of polysomnographic recordings was 27.4 h, with a mean recording time of 4.6 ± 1.3 h (range 2.1-5.7) in each ewe. Mean duration of the states of alertness was 1.2 ± 0.5 h (30%) for W, 1.3 ± 1.1 h (34%) for NREM, 0.06 ± 0.07 (2%) for REM. Overall, 6% of the recording was classified as undetermined state. All states of alertness were present in all but one ewe, in which only W could be identified, due to technical problems.

NNS frequency

A total of 1774 NNS were recorded apart from the rumination periods, including 708 NNS in W, 989 in NREM sleep and 77 in REM sleep. The effects of the states of alertness on NNS frequency are illustrated in Figure 1. First, total NNS frequency was significantly higher in REM (171 ± 91 h⁻¹) than W (94 ± 13 h⁻¹, $p = 0.002$). Also, total NNS frequency was significantly higher in NREM sleep (113 ± 20 h⁻¹) than W ($p = 0.003$), and 1.5 times higher in REM vs. NREM ($p = 0.07$). Similarly, isolated NNS frequency was significantly higher in REM (144 ± 63 h⁻¹) than W (90 ± 13 h⁻¹, $p = 0.02$) and isolated NNS frequency was significantly slightly higher in NREM sleep (106 ± 22 h⁻¹) than W (90 ± 13 h⁻¹, $p = 0.007$). Finally, NNS burst frequency was significantly higher in REM (27 ± 34 h⁻¹) than

both W ($4 \pm 5 \text{ h}^{-1}$, $p < 0.0001$) and NREM sleep ($7 \pm 5 \text{ h}^{-1}$, $p < 0.0001$). No statistical difference was observed between NREM sleep and W ($p = 0.2$).

Figure 1:

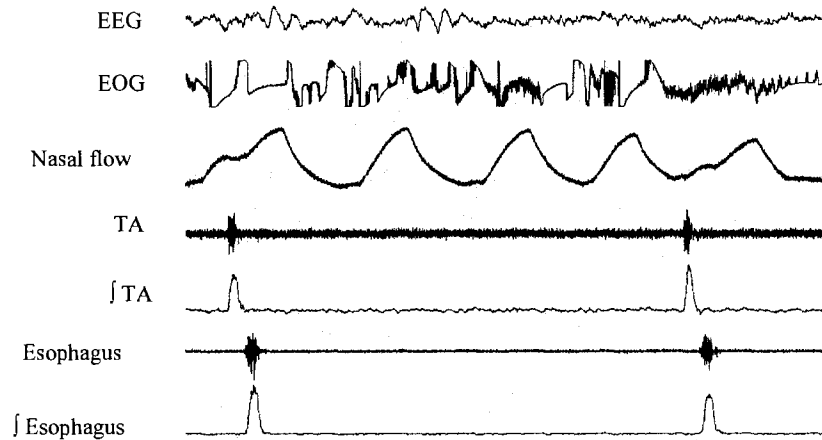


Relationship between states of alertness and non-nutritive swallowing frequency (number of NNS per hour). A) total NNS frequency B) isolated NNS frequency C) NNS burst frequency. Results are presented as means \pm SD. Abbreviations: W, wakefulness; NREM sleep; REM, REM sleep. * : $P < 0.05$.

Propagation of non-nutritive swallows

Esophageal EMG activity was recorded in four out of six ewes (breakage of the esophageal electrode in two ewes), allowing to assess NNS propagation to the esophagus in 78 % (1382 / 1774) of all NNS (Figure 2). While virtually all isolated NNS (1285 / 1288) recognized from TA EMG were also recorded by the esophageal electrode within the following second, 15 % (14 / 94) of NNS occurring in burst were not propagated to the esophagus. All of those NNS, which were not propagated to the esophagus, were followed in less than one second from the next NNS.

Figure 2:



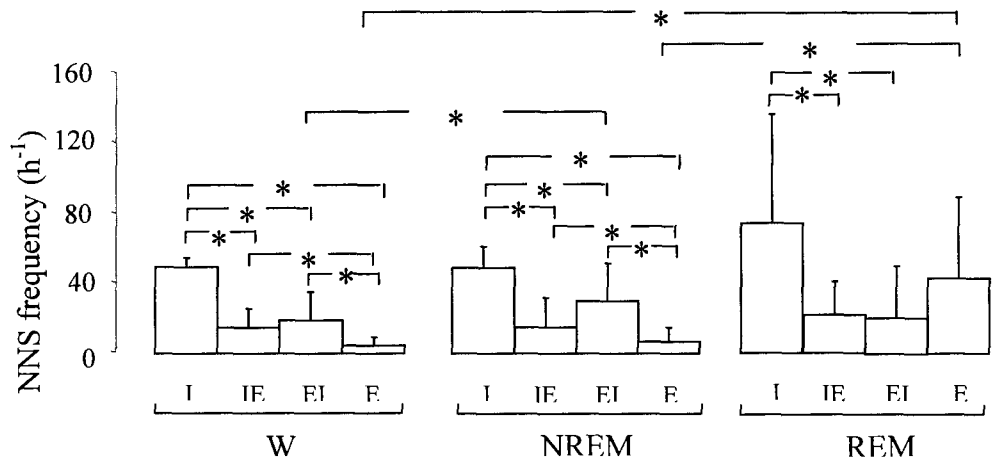
Typical recording during REM sleep showing two NNS propagated to the esophagus. Abbreviations: EEG, electroencephalogram; EOG, electrooculogram; Nasal Flow; TA, raw thyroarytenoid muscle EMG; \int TA, moving time average TA EMG; Esophagus, raw esophageal muscle EMG; \int esophagus, moving time average esophageal EMG.

Coordination between NNS activity and phases of the respiratory cycle

Coordination between NNS and phases of the respiratory cycles could be analyzed in 93% (1649 / 1774) of all NNS (Figure 3). Overall, *i*-type NNS ($59 \pm 17 \text{ h}^{-1}$, 54%) were significantly more frequent than the *ei*-type ($26 \pm 19 \text{ h}^{-1}$, 24%, $p = 0.002$ vs. *i*-type), the *ie*-type ($18 \pm 15 \text{ h}^{-1}$, 16%, $p < 0.0001$ vs. *i*-type) and the *e*-type ($6 \pm 7 \text{ h}^{-1}$, 6%, $p = 0.001$ vs. *i*-type). While the above pattern of NNS-respiration coordination was observed in both W and NREM, differences were apparent in REM. Indeed, while *i*-type NNS were still the most frequent of all NNS recorded in REM, *e*-type NNS were 4 times more frequent than during both W and NREM ($p = 0.0013$ and $p = 0.0042$ respectively). In addition, conversely to observations in both W and NREM, *e*-type NNS were more frequent than *ie*-

type and *ei*-type NNS in REM, though no statistical differences were observed ($p = 0.4$ and $p = 0.4$ respectively).

Figure 3:



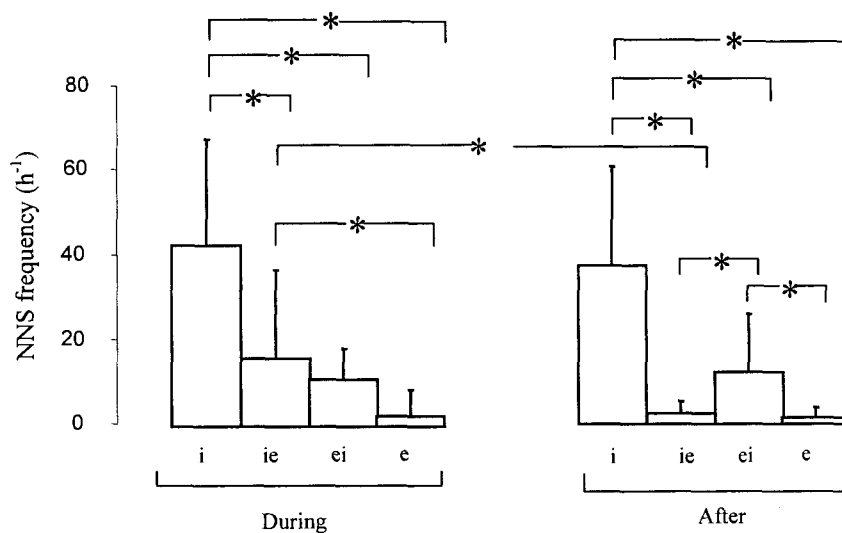
Pattern of coordination between non-nutritive swallowing and phases of the respiratory cycle. Results are presented as means \pm SD. Abbreviations of NNS pattern : *i*-type NNS (preceded and followed by an inspiration); *ie*-type NNS (at the transition between inspiration and expiration); *ei*-type NNS (at the transition between expiration and inspiration); *e*-type NNS (preceded and followed by an expiration). See figure 2 for other abbreviations. * : $P < 0.05$.

Non-nutritive swallowing during rumination

Mean duration of rumination periods in each ewe was 1.1 ± 1.1 h (29%). A total of 1071 NNS (667 during rumination and 404 in the 30 sec following rumination) were observed in the six ewes. Mean duration of each rumination epoch in each ewe was 81 ± 65 sec (range 3-900). While profuse movement artefacts prevented us to recognize the state of alertness with rumination with absolute

certainty, available tracings suggest that rumination was present during wakefulness. During rumination, NNS-respiration coordination was again characterized by a clear preponderance of *i*-type NNS ($43 \pm 25 \text{ h}^{-1}$, 59%) and very few *e*-type NNS ($3 \pm 6 \text{ h}^{-1}$, 4%, $p = 0.0006$ vs. *i*-type) (Figure 4). An intermediate frequency was observed for both *ie*-type ($16 \pm 21 \text{ h}^{-1}$, 22%, $p = 0.008$ vs. *i*-type) and *ei*-type NNS ($11 \pm 7 \text{ h}^{-1}$, 15%, $p < 0.0001$ vs. *i*-type). A similar pattern of NNS-respiration coordination was apparent in the immediate post-rumination period, apart from a significant decrease in the *ie*-type NNS ($p < 0.0001$ vs. during rumination).

Figure 4:



Pattern of coordination between non-nutritive swallowing and phases of the respiratory phase during rumination (right) and in the 30 second-period following rumination (left). Results are presented as means \pm SD. See figure 3 for abbreviations. * : $P < 0.05$.

Discussion

To our knowledge, the present study is the first to provide data on the coordination between respiration and non-nutritive swallowing in an adult mammal across the different states of alertness. Our results obtained in sheep show that: (1) NNS are the most frequent in REM sleep; (2) NNS occur mainly during inspiration, whatever the state of alertness or the presence of rumination; (3) while still less frequent than *i*-type NNS, *e*-type NNS are four times more frequent in REM sleep than in both W and NREM sleep. Interestingly, the present results are in general agreement with our previous results obtained in newborn lambs. These new data are important for the understanding of both the relationships between NNS and the respiratory cycle in adult life, and the postnatal maturation of NNS.

Effects of the different states of alertness on the frequency of NNS

To our knowledge, only one study has previously assessed the effect of sleep state on NNS frequency in adult mammals and shown a higher frequency in REM vs. NREM sleep¹². Our present results are in general agreement with these results in humans, and several other results obtained perinatally^{5-7,13,14}. The reason why NNS frequency is higher during REM sleep is unclear. According to results in adult humans, saliva secretion does not appear to be more important in REM than NREM sleep¹⁵. The influence of REM sleep in triggering irregular and higher respiratory and heart rate is however well documented. Given the close localization and similar organization of the central pattern generators driving

NNS, respiration, and heart rate, it may not be surprising that REM sleep exerts a similar influence on these functions. Whatever the cause for the higher NNS frequency in REM sleep, the relationship between NNS and states of alertness seem to be similar in humans and sheep, whatever the maturation.

In addition, we observed in the present study that the frequency of NNS bursts is at its highest in REM sleep, which is in agreement with our previous studies in lambs^{5, 7}. A possible hypothesis for this observation is the presence of phasic muscular movements during REM sleep. While NNS bursts were occasionally associated with apneas in preterm lambs⁶ and premature infants¹⁶, no apneas associated with NNS burst were observed in the present study. This is likely related to postnatal maturation of swallowing and respiratory control.

Somewhat surprisingly, NNS frequency during sleep in adult ewes appeared to be two- to threefold the value we observed in both full-term and preterm lambs⁵⁻⁷, which is contrary to previous findings in humans^{14,17}. Such discrepancy may be related to postnatal maturation of the rumination mechanisms in sheep during the first month of life, which possibly enhances swallowing function. Of note, previous observations during W in goats breathing through a tracheostomy yielded similar NNS frequency than in the present study⁴. Finally, the higher NNS frequency in REM sleep, as compared to wakefulness, must be interpreted with caution, due to the exclusion of periods of rumination in W.

While all isolated NNS were propagated to the esophagus in the present study, some NNS occurring in bursts were not. This has already been reported in the preterm ovine fetus¹⁸. Whether this absence of propagation originates from the

swallowing central pattern generator or is related to limiting mechanical factors at the laryngeal or esophageal level when NNS frequency is high is not known.

Coordination between NNS activity and the respiratory cycle

It is generally accepted that a perfect coordination must be present between NNS and the phases of the respiratory cycle to prevent tracheal aspirations, apneas and even apparent life-threatening events in infants¹⁴. Previous results in adult mammals have been obtained in wakefulness only, most often from NNS induced by water instead of spontaneous NNS, not allowing us to get a clear picture on this coordination^{1,19,21-25}. While studies in adult humans suggest that most NNS occur during expiration^{1,25}, observations in adult goats during W rather suggest that NNS occur predominantly during inspiration⁴. Results of the present study during W showing that 80% of NNS begin in inspiration are in agreement with observations in goats. Discrepancies between results in goats and sheep and previous results in adult humans may be related to 1) study design (NNS induced by bolus of water in adult humans vs. spontaneous NNS in goats and sheep) or to 2) species differences, including the fact that sheep and goats are ruminants and the effect of position (standing or sitting vs. on all four)²³. Interestingly, the present results on NNS-respiration relationships during W in adult sheep are in general agreement with our previous results in lambs⁵⁻⁷. This suggests that, if position is an important determinant of the NNS-respiration relationships, lying prone (most frequent in newborn lambs) has the same impact than being on all four (most frequent in adult goats and sheep). In addition, the

similarity of results obtained in lambs and adult sheep suggests that NNS-respiration coordination is established early in life, even prenatally, at least in the sheep⁵⁻⁷.

The present observations show also that, while NNS-respiration relationships are identical in W and NREM sleep, the proportion of *e*-type NNS is clearly increased in REM sleep. We have no explanations for this observation, which is at variance with previous results in lambs, in which no impact of the state of alertness was found⁵⁻⁷. Whether this is identical in humans is not known at the present time, and further studies are clearly needed in humans on spontaneous NNS, in both the neonatal period and adult life, to confirm whether or not our observations in sheep are applicable to humans.

Coordination between NNS activity and the respiratory cycle during rumination

Obviously, an important peculiarity of the sheep is the presence of rumination, which could alter NNS very significantly. This is why we analyzed periods with rumination apart from periods without rumination. While profuse movement artifacts prevented us to recognize the state of alertness with rumination with absolute certainty, available tracings suggest that rumination was present during wakefulness. The finding that most NNS observed during the rumination and immediate post-rumination periods occurred during inspiration shows that the precise coordination between NNS and respiration is robust in the adult sheep.

Conclusion

In conclusion, the present results obtained in sheep show that, as compared to W and NREM sleep, REM sleep is characterized by the highest NNS frequency, especially for NNS bursts, and an increase in NNS beginning in expiration. Studies aiming at confirming that our findings obtained in lambs and adult sheep hold true in humans are ongoing in our laboratory. Our ultimate goal is to provide a full characterization of the perinatal and adult ovine model to study NNS abnormalities encountered in humans.

References

1. Nishino T, Yonezawa T, Honda Y. Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *Am Rev Respir Dis* 1985;132 :1219-1222.
2. Bamford O, Taciak V, Gowolb IH. The relationship between rhythmic swallowing and breathing during suckle feeding in term neonates. *Pediatr Res* 1992;31:619-624.
3. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, et al. *Otolaryngology Head & Neck Surg*. Fourth edition 2005:2054-2064.
4. Feroah TR, Forster HV, Fuentes CG, et al. Effects of spontaneous swallows on breathing in awake goats. *J Appl Physiol* 2002;92:1923-1935.
5. Reix P, Fortier PH, Niyonsenga T, et al. Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs. *Respiratory PhysiologyNeurobiology* 2003;134:209-218.
6. Reix P, Arsenault J, Langlois C, Niyonsenga T, Praud JP. Nonnutritive swallowing and respiration relationships in preterm lambs. *Journal of Applied Physiology*. 2004;97(4):1283-90
7. Samson N, St-Hilaire M, Nsegbe E, et al. Effect of nasal continuous or intermittent positive airway pressure on nonnutritive swallowing in the newborn lamb. *Journal of Applied Physiology* 2005;99:1636-1642.
8. Kianicka I, Leroux JF, Praud JP. Thyroarythenoid muscle activity during hypocapnic central apneas in awake nonsedated lambs. *Journal of Applied Physiology* 1994;76:1262-1268.

9. Letourneau P, Dumont S, Kianicka I, et al. Radiotelemetry system for apnea study in lambs. *Respir Physiol Neurobiol* 1999;116:85-93.
10. Feroah TR, Forster HV, Pan L, et al. Negative pressure effects on mechanically opposing pharyngeal muscles in awake and sleeping goats. *J Appl Physiol* 2001;91: 2289-2297
11. St-Hilaire M. Nsegbe E. Gagnon-Gervais K. Samson N. Moreau-Bussiere F. Fortier PH. Praud JP. Laryngeal chemoreflexes induced by acid, water, and saline in nonsedated newborn lambs during quiet sleep. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 98(6):2197-203.
12. Lichter I, Muir RC. The pattern of swallowing during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;38:427-432.
13. Koenig JS, Davies AM, Thach BT. Coordination of breathing, sucking, and swallowing during bottle feedings in human infants. *J Appl Physiol* 1990;69:1623-1629.
14. Thach BT, Menon A, Pulmonary protective mechanisms in human infants. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:S55-S58.
15. Gemba H, Teranaka A, Takemura K. Influences of emotion upon parotid secretion in human. *Neurosci Lett* 1996;211:159-162.
16. Miller MJ, DiFiore JM. A comparison of swallowing during apnea and periodic breathing in premature infants. *Pediatr Res* 1995;37:796-799.
17. Jeffery HE, Ius D, Page M. The role of swallowing during active sleep in the clearance of reflux in term and preterm infants. *J Pediatr* 2000;137:545-548.

18. Ross MG, Nijland MJ. Development of ingestive behavior. *American Journal of Physiology*. 1998; 274(4 Pt 2):R879-93
19. Clark GA. Deglutition apnea. *J Physiol London* 54,59.
20. Preiksaitis HG, Maynard S, Robins K, et al. Coordination of respiration and swallowing : effect of bolus volume in normal adults. *Am J Physiol* 1992;263:R624-R630.
21. Shaker R, Li Q, Ren J, et al. Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 1992;263:G750-G755.
22. Martin BJ, Logemann JA, Shaker R, et al. Coordination between respiration and swallowing: respiratory phase relationships and temporal integration. *J Appl Physiol* 1994;76:714-723.
23. McFarland DH, Lund JP. An investigation of the coupling between respiration, mastication, and swallowing in the awake rabbit. *J Neurophysiol* 1993;69:95-108.
24. Klahn MS, Perlman AL. Temporal and durational patterns associating respiration and swallowing. *Dysphagia* 1999;14:131-138.
25. Hiss SG, Treole K, Stuart A. Effects of age, gender, bolus volume, and trial on swallowing apnea duration and swallow/respiratory phase relationships of normal adults. *Dysphagia* 2001;16:128-135.

Article III

THE IMPACT OF POSTURE AND GENDER ON NON-NUTRITIVE SWALLOWING-BREATHING COORDINATION IN YOUNG HEALTHY ADULTS

Samson N, Clapperton V, McFarland DH, Praud JP. Soumis pour publication a *Respiratory Physiology & Neurobiology*

Résumé

Les déglutitions nutritives et non-nutritives (DNN) sont associées à de courtes pauses respiratoires chez tous les mammifères, incluant l'humain. Ces pauses respiratoires surviennent habituellement durant l'expiration chez l'humain, tandis qu'elles surviennent préférentiellement durant l'inspiration chez la plupart des autres espèces animales. Ces différences inter-espèces sont probablement liées à la position corporelle de repos (bipède pour l'humain vs. quadrupède pour les autres mammifères). Certaines évidences de la littérature suggèrent que la position corporelle altère la coordination des déglutitions de bolus solides avec la respiration (McFarland DH et al, 1993), mais n'a aucun impact sur les déglutitions de bolus liquides (Shaker R et al, 1992). À notre connaissance, aucune étude n'a investigué l'impact de la position corporelle sur les DNN. Ainsi, l'objectif principal de cette étude était d'identifier l'impact potentiel de trois postures expérimentales (Assise, Couchée et à 4 pattes) sur la coordination des DNN avec la respiration chez de jeunes adultes sains. Dans un deuxième temps, nous voulions également explorer l'impact potentiel du genre sur cette coordination. Ainsi, la coordination DNN – respiration a été évalué chez douze adultes en santé (6 femmes et 6 hommes) dans chaque posture

expérimentale. Les résultats ont révélé que la majorité des DNN sont précédées et suivies le plus souvent par une expiration et ceci peut importer la posture expérimentale adoptée et le genre des participants. De plus, les DNN surviennent plus précocement à l'intérieur du cycle respiratoire chez les hommes que chez les femmes et la posture n'a aucun effet sur la coordination DNN - respiration. En conclusion, seulement le genre et non la posture influence la coordination DNN – respiration chez l'adulte humain.

Contributions

Pour cet article, j'ai participé à la majorité des étapes menant à sa rédaction; incluant, les enregistrements (10 participants sur 12), l'analyse des données à 75% et l'écriture proprement dite (supervisée par mon directeur de recherche). Par contre, je n'ai pas personnellement participé aux recrutements des sujets.

The impact of posture and gender on non-nutritive swallowing-breathing coordination in young healthy adults

Nathalie Samson[†], Véronique Clapperton[†], David H. McFarland^{*}, Jean-Paul Praud[†]

[†]Departments of Pediatrics and Physiology, Université de Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4.

^{*}École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada H3C 3J7

Short title: Posture and non-nutritive swallowing-breathing coordination

Address for correspondence and proofs:

Jean-Paul Praud MD PhD

Departments of Pediatrics and Physiology

Université de Sherbrooke

J1H 5N4, QC Canada

Abstract

Nutritive and non-nutritive swallowing (NNS) are associated with brief respiratory pauses in all mammals, including humans. These respiratory pauses occur usually during expiration in humans, whereas they occur preferentially during inspiration in most other animal species. Differences may be related to whole body posture while feeding, as humans tend to swallow upright while most other animals swallow on all fours. The available data suggest that posture impacts solid food bolus swallowing-breathing coordination (16) and not liquid-breathing synchrony (24), but spontaneously occurring non-nutritive swallows (NNS) have not been studied. Thus, the main goal of the present work was to investigate the impact of whole body posture (Sitting vs. Supine vs. All Fours) on NNS-breathing coordination in 12 young healthy adults. An additional aim was to look at the potential influence of gender and its interaction with posture on these coordinative relationships. Results of both analyses (categorical assessment and phase calculation) first revealed that NNS were most often preceded and followed by expiration regardless of whole body posture or gender. Secondly, no effect of whole body posture was observed on NNS-breathing coordination. Finally, there was an effect of gender with earlier occurrences of NNS within the breathing cycle in men as contrasted to women.

Keywords: Non-nutritive swallowing – breathing coordination; posture; gender

Introduction

Since the upper airway functions as a common passageway for swallowing and breathing, these functions must be precisely coordinated. An increasing body of research has begun to characterize this requisite swallowing-breathing coordination in both human (18, 24) and various other animal species (6, 20-22). Although the inhibition of breathing to accommodate swallowing is an important aspect of upper airway protection, the timing of this pause appears to differ dramatically between humans and other animal species. In humans swallowing upright, the majority (62% - 100%) of nutritive, solid (3, 14, 16, 27) and liquid swallows (7, 11, 17, 19, 23, 24, 27) occur during a pause during expiration. Non-nutritive swallows (NNS) occurring spontaneously (19) show a similar coordinative pattern. Taken together, these data indicate a highly stable swallowing-breathing coordination in humans, which is largely independent of bolus type and nutritive/non-nutritive aspect. That coordination likely imparts both airway protective and other physiological advantages (3, 16).

In contrast to these findings in humans swallowing upright, non-nutritive (6, 22) and nutritive swallows (15) in most other animal species on all fours interrupt inspiration. Potential explanations for these between species differences include whole body and/or head posture and differences in upper airway anatomy. To our knowledge, only the influence of whole body posture has been tested on nutritive swallowing-breathing coordination. Results from young adult males demonstrate that swallowing solid food boluses occurs earlier in expiration on all fours as compared to upright, suggesting some influence of whole body posture

on swallowing-breathing coordination (16). However, swallowing-breathing coordination of liquid boluses appears unaffected by whole body posture (24) but seems influenced by 60° reclining from vertical with 60° chin-tuck (1). Those seemingly discrepant results were an impetus for us to further explore the influence of whole body posture on swallowing-breathing coordination.

To our knowledge no one has investigated the potential influence of whole body posture on spontaneously occurring NNS. The present investigation was thus designed to test the potential impact of three whole body postures (Sitting, Supine and All Fours) on NNS-breathing coordination in young healthy adults. A second objective was to explore the potential impact of gender. Indeed, while gender has been reported to have little or no effect on swallowing-breathing coordination (7, 12, 13), differences between males and females in upper airway dynamics and functioning could influence posture-related effects of swallowing-breathing coordination.

Material and methods

Participants

Twelve adult volunteers (6 men and 6 women) aged between 19 and 27 years of age participated as experimental subjects after signing a consent form approved by the human ethics committee of the Clinical Research Center, Sherbrooke University Hospital. All were healthy individuals with no known history of asthma, nasal congestion, chronic cough, gastric reflux, snoring, allergies or upper airway surgery. Subjects were all non-smokers and had no known history of neurological, breathing or swallowing disorders.

Measurement apparatus

Breathing was recorded using respiratory inductance plethysmography (Respirace[®]; Monitoring systems, Miami Beach, FL) and nasal pressure (Protech[®]). For respiratory inductance plethysmography, elastic bands (Respiband, Summit technologies, ON) were placed around the thorax at the level of the fourth thoracic vertebra and around the abdomen at the level of the umbilicus to record movements of the rib cage and abdomen, respectively. The non-calibrated sum signal of the respiratory inductive plethysmography provided a qualitative assessment of variations in lung volume together with precise timing of inspiration and expiration. In addition, the nasal pressure trace provided estimates of inspiratory and expiratory airflow. Pharyngeal pressure was monitored using a Medtronic[®] (Mississauga, ON), 6F/2 mm diameter catheter with a solid-state microtip pressure transducer. This catheter was introduced into

the nasopharynx just prior to the recording sessions and positioned in such a way that it consistently provided a marker of voluntary NNS. The catheter was then securely positioned with tape on the nose and cheek. All signals were recorded and analysed using a PC computer and a computerized acquisition device (MP150, Biopac Systems, Santa Barbara, CA) and software (Acknowledge 3.7.3, Biopac Systems Inc.).

Design of the study

Swallowing and respiration were recorded for a total of 4.5 hours in three experimental whole body postures: Sitting, Supine and All Fours. Participants stayed in each posture for 3 x 30 minutes, resulting in a total of 1.5 hours in each position. The order of these postures was randomized for each participant. A relatively long recording period was needed to insure a sufficient number of NNS per experimental position, as NNS in adult humans typically occur at a rate of approximately 1 per minute (24). For the Sitting posture, participants sat firmly against a rigid chair back at 90°. For the Supine posture, participants rested comfortably on their backs without any additional head support. For the All Fours posture, subjects were on their hands and knees on a padded mat with their back straight and head facing down (16). Subjects were allowed small postural adjustments to minimize fatigue. They were questioned throughout the experimental procedure and none indicated fatigue in any experimental posture, including All Fours. They watched documentaries played through a portable DVD to minimize boredom and distraction during the recording sessions, to ensure a

consistent audio-visual environment, and to minimize environmental distractions that may impact breathing (26). The orientation of the video screen was changed with each posture so that head and neck position remained in line with spinal angle. An observer was present throughout the recordings to note any events, such as extraneous movements, that might influence breathing or swallowing activity.

Data analysis

Non-nutritive swallowing frequency

Characteristic increases in pharyngeal pressure combined with the interruption of nasal flow during the respiratory pause to accommodate swallowing were used to detect spontaneously occurring NNS (18). Two types of NNS swallows were observed: isolated and burst. A burst of NNS activity was defined as two or more swallows occurring within the same or the first successive breathing cycle. The numbers of isolated, burst and total NNS (isolated + burst) were calculated for each posture and in each subject.

Swallowing-breathing coordination

As the perturbing effects of swallowing on respiratory control and stability can be cumulative (15, 17, 18), analyses regarding NNS-breathing coordination were restricted to isolated swallows preceded and followed by at least two quiet breathing cycles without NNS. In order to provide a complete assessment of the NNS-breathing coordination and the potential impact of whole body posture and gender, two different but complementary analyses were performed.

NNS-breathing phase calculation

The goal of this analysis was to provide a quantitative assessment of the timing (phase) of NNS within the breathing cycle. The non-calibrated sum signal of the respiratory inductive plethysmography was used for all measurements. This method has been described in detail elsewhere and will be only briefly described here (3, 14-16). The duration from the beginning of the co-occurring breathing cycle to NNS onset was measured. Because swallowing can perturb the co-occurring cycle, this duration measure is expressed as a percentage of the total duration of the immediately preceding control cycle. In this way, phase is normalized to total control cycle duration, and NNS-breathing phase value may range from 0% to 100% with 0% being the beginning of inspiration of the control cycle and 100% being the end of expiration of the control breathing cycle. Swallows occurring during a prolongation of the NNS co-occurring cycle that go beyond control cycle duration, including during an expiratory pause (a common occurrence in adult humans swallowing upright, (14, 16), are classified as 100% +.

Categorical assessment of NNS-breathing coordination

For this categorical assessment analysis, NNS were characterized in terms of the breathing cycle events immediately preceding and following the inhibition of breathing to accommodate swallowing. Although the specifics of the categories differ between investigators, this method has been used extensively to characterize swallowing-breathing coordination in infant and adult, human and non-human animal species (12, 21, 24). In our previous analyses we have

employed four descriptive categories to describe NNS-breathing coordination (21): *i*-type NNS, where the breathing pause to accommodate NNS is preceded and followed by inspiration; *ie*-type NNS, where NNS occurs at the transition from inspiration to expiration; *e*-type NNS, where NNS is preceded and followed by expiration and *ei*-type NNS, where NNS occurs at the transition from expiration to inspiration. The non-calibrated sum signal of the respiratory inductive plethysmography supplemented by the nasal pressure signal were used to determine the portion of the breathing cycle in which swallowing occurred and to place each NNS in the above categories.

Prolonged perturbations of breathing by NNS

Because breathing is inhibited to accommodate swallowing, swallowing perturbs the co-occurring breathing cycle and subsequent cycles may be affected (14). Consequently, we measured the duration of the two subsequent breathing cycles to the NNS co-occurring cycle and these durations were compared to preceding (control cycle) durations to determine the potential perturbing effects of NNS.

Statistical analyses

For descriptive statistics, measurements were first averaged for each participant and then averaged for both women and men as separate groups. For continuous variables, a general linear model, ANOVAs for repeated measures was completed. Statistical analyses were thus performed through the Proc GLM procedures of the SAS software (version 8.2, Cary, NC). For categorical variables, a generalized estimating equation (GEE), logistic regression for polytomous response data for repeated measures was completed using the procedure GENMOD of the SAS software. Data was tested as function of whole body posture and gender (factors). Validity of all models was confirmed by a normal distribution of all residuals. A value of $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Breathing frequency

Breathing frequency was highly similar across whole body postures and between women (Sitting: $17 \pm 2 \text{ h}^{-1}$; Supine: $19 \pm 2 \text{ h}^{-1}$; All Fours: $18 \pm 2 \text{ h}^{-1}$) and men (Sitting: $16 \pm 3 \text{ h}^{-1}$; Supine: $17 \pm 6 \text{ h}^{-1}$; All Fours: $16 \pm 4 \text{ h}^{-1}$) and this was confirmed with an ANOVA for repeated measures (gender ($F(1,10) = 0.94$ $p = 0.4$); whole body posture ($F(2,20) = 1.72$ $p = 0.2$; interaction between factors ($F(2,20) = 0.64$ $p = 0.5$)).

NNS activity

Total NNS activity (isolated NNS + burst of NNS)

A total of 2830 (1557 for women vs. 1273 for men) spontaneous NNS were identified across participants; 994 for Sitting, 1020 for Supine and 816 for All Fours. The majority of NNS were isolated (91%) and 9% were burst of NNS. Total NNS activity (isolated NNS + NNS in burst) was similar across the whole body posture and between women (Sitting: 557; Supine: 531; All Fours: 469) and men (Sitting: 437; Supine: 489; All Fours: 347) as confirmed by the ANOVA (gender $F(1,10) = 0.96$ $p = 0.4$); whole body posture ($F(2,20) = 1.07$ $p = 0.4$); and interaction between both factors ($F(2,20) = 0.18$ $p = 0.8$)).

Isolated NNS activity

A total of 2568 isolated NNS (1462 for women vs. 1106 for men) were identified across participants; 896 for Sitting, 932 for Supine and 740 for All Fours. No significant differences in isolated NNS activity were found between males and

females ($F(1,10) = 1.92$ $p = 0.2$), between whole body posture ($F(2,20) = 1.27$ $p = 0.3$) and there were no significant interactions ($F(2,20) = 0.22$ $p = 0.8$).

Bursts of NNS activity

A total of 262 NNS bursts (95 for women vs. 167 for men) were identified across participants: 98 for Sitting, 88 for Supine and 76 for All fours. Again, NNS burst frequency was not significantly influenced by either gender ($F(1,10) = 1.74$ $p = 0.2$), whole body posture ($F(2,20) = 0.18$ $p = 0.8$) and there were no significant interactions ($F(2,20) = 0.22$ $p = 0.8$).

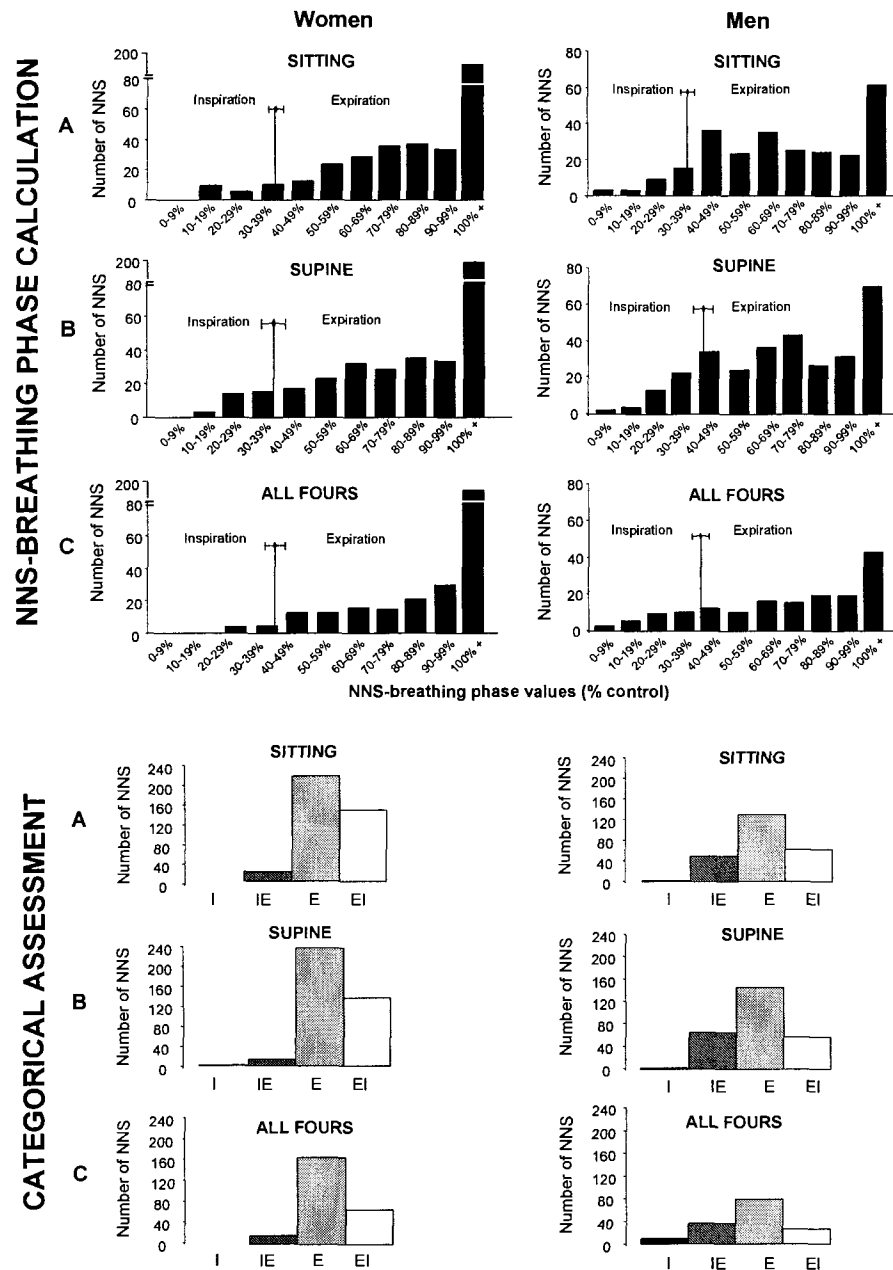
NNS-breathing coordination

From the 2568 isolated NNS identified, 20% were eliminated because of movement artefact or other extraneous factors, which precluded any further analysis. Because of additional requirements of non-perturbed breathing cycles preceding the co-occurring cycle (see Methods, *NNS-breathing phase calculation*), an additional 303 NNS were eliminated from further analysis, leaving 1740 NNS (71% Sitting vs. 74% Supine vs. 57% All Fours).

NNS-breathing phase calculation

As can be seen in Figure 1 top graph, NNS occurred most frequently late in expiration across whole body postures (92% Sitting vs. 90% Supine vs. 92% All Fours). Mean breathing phase values in which NNS occurred (expressed as a percentage of control cycle duration) for each gender and posture are presented in Table 1. As illustrated in Table 1, mean breathing phase value for NNS was significantly lower in men than women ($F(1,10) = 7.24$ $p = 0.02$).

Figure1:



A. NNS-breathing phase calculation (top graph) represented by an event histograms showing the NNS-breathing phase values in which swallows occurred during the Sitting (A), Supine (B) and All Fours (C) posture for both women (left column) and men (right column). Data are collapsed across participants in 10% bins. The vertical line indicates the end of inspiration of control cycles (mean \pm SD).

B. Categorical assessment of NNS-breathing coordination (bottom graph) represented by the number of NNS in all four NNS-breathing types (*i*-type, NNS preceded and followed by inspiration; *ie*-type, NNS at the transition from inspiration to expiration; *e*-type, NNS preceded and followed by expiration; and *ei*-type, NNS at the transition from expiration to inspiration for the Sitting (A), Supine (B) and All Fours (C) posture for women (left column) and men (right column).

Table 1: Within subject averages of the breathing phase at which swallowing occurred.

Participants	Sitting	Supine	All fours
W1	63	54	77
W2	96	95	97
W3	85	82	84
W4	81	82	82
W5	83	79	94
W6	91	93	93
Women mean \pm SD	83 \pm 12	81 \pm 15	88 \pm 8
M1	62	72	58
M2	70	63	76
M3	64	69	81
M4	81	71	75
M5	77	81	65
M6	70	63	76
Men mean \pm SD	71 \pm 8	71 \pm 6	71 \pm 8

In other word, swallows occurred earlier in expiration in men as compared with women across whole body postures. No impact of whole body posture on NNS-breathing coordination was observed ($F(2,20) = 1.01$ $p = 0.4$), and there were no significant interactions ($F(2,20) = 1.03$ $p = 0.4$).

Categorical assessment of NNS-breathing coordination

Within subject and group averages for NNS-breathing categorical assessments are presented respectively in Table 2 and Figure 1 bottom graph. As can be seen, e-type NNS was the most frequently occurring NNS type. When collapsed across whole body posture, this NNS type represented 62% of all NNS for

women and 50% for men. NNS-breathing coordination differed significantly between women and men ($\chi^2 (1) = 4.7$ $p = 0.03$). While rarely observed, the *i*-type NNS was more frequent in men than women. Indeed, men have 3.33 (odds ratio) times higher odds of having a *i*-type NNS than women. Also, the *i*, *ie* and *ei*-type NNS were more likely to be observed than the *e*-type NNS in men (odds = 1.3), whereas the contrary was observed in women (odds = 0.5). In other words, NNS occurred earlier in the breathing cycle in men as compared with women. No overall effect of whole body posture was observed on NNS-breathing coordination ($\chi^2 (2) = 0.47$ $p = 0.8$), and there were no significant interaction ($\chi^2 (2) = 5.87$, $p = 0.05$).

Prolonged breathing perturbation following NNS

As summarized in Table 3, the perturbing effects of NNS on breathing cycle duration were comparable for both gender and whole body posture. NNS prolonged the NNS co-occurring breathing cycle for both women and men and for each whole body posture, but the two subsequent breathing cycles were not significantly impacted (see table 3). Indeed, post-hoc comparisons revealed significant differences between duration of NNS co-occurring cycle and the preceding (control cycle) and the two subsequent cycles only. Neither whole body posture nor gender influenced the duration of the control cycle, the NNS co-occurring cycle and the two subsequent breathing cycles.

Table 2: Within subject averages expressed as percentages of each of the four NNS-breathing types for women and men and for each whole body posture.

Participants	SITTING				SUPINE				ALL FOURS			
	i-type	ie-type	e-type	ei-type	i-type	ie-type	e-type	ei-type	i-type	ie-type	e-type	ei-type
W1	0	1.5	72.7	25.8	0	1.9	75	23.1	0	0	72	28
W2	0	2.2	55.6	42.2	0	6	62	32	0	2.2	69.6	28.3
W3	0	3.9	94.1	2.0	1.6	3.2	92.1	3.2	0	0	91.2	8.8
W4	0	0	36.2	63.8	0	1.3	52.6	46.2	0	3.1	55.4	41.5
W5	0	11.4	50	38.6	0	5.0	37.5	57.5	0	25	62.5	12.5
W6	0	14.1	46.2	39.7	0	4	50.5	45.5	0	23.7	57.9	18.4
M1	4.2	16.7	54.2	25.0	0	20	40	40	0	42.9	28.6	28.6
M2	11.8	11.8	70.6	5.9	4.2	54.2	37.5	4.2	0	42.1	47.4	10.5
M3	0	6.5	45.7	47.8	2.1	11.6	52.6	35.8	1.8	16.1	57.1	25
M4	0	29.5	65.9	4.5	0	30.4	65.2	4.3	10.5	23.7	57.9	7.9
M5	0	41.2	29.4	29.4	0	15.2	78.3	6.5	25	37.5	12.5	25
M6	0	17.3	55.6	27.2	0	34.2	44.3	21.5	6.7	6.7	80	6.7

NNS-breathing types are as followed: *i*-type NNS preceded and followed by inspiration; *ei*-type NNS at the transition from expiration to inspiration; *ie*-type NNS at the transition from inspiration to expiration and *e*-type NNS preceded and followed by expiration.

Table 3: Summary table of the total time duration of breathing control cycle, the NNS co-occurring cycle (NNS) and the two subsequent breathing cycles (1^e and 2^e cycle) following NNS co-occurring cycle for a specific gender and whole body posture

Postures	Women				Men					
	p-values	Control	NNS	1 ^e cycle	2 ^e cycle	p-values	Control	NNS	1 ^e cycle	2 ^e cycle
Sitting	p < 0.0001	3.6 ± 0.5	5.4 ± 0.7 ^{a,b,c}	3.6 ± 0.5	3.7 ± 0.5	p < 0.0001	3.9 ± 0.9	5.2 ± 0.9 ^{a,b,c}	4.0 ± 0.7	4.0 ± 0.8
Supine	p < 0.0001	3.1 ± 0.8	5.1 ± 0.7 ^{a,b,c}	3.4 ± 0.4	3.4 ± 0.5	p < 0.0001	4.0 ± 1.7	5.3 ± 1.4 ^{a,b,c}	4.1 ± 1.6	4.0 ± 1.6
All Fours	p < 0.0001	3.4 ± 0.5	5.8 ± 0.8 ^{a,b,c}	3.8 ± 0.7	3.8 ± 0.9	p = 0.0002	4.0 ± 1.3	5.7 ± 1.7 ^{a,b,c}	4.7 ± 1.3	4.4 ± 1.1

^a p < 0.0001 NNS co-occurring cycle vs. control; ^b p ≤ 0.003 NNS co-occurring cycle vs. 1^e subsequent cycle ; ^c p ≤ 0.0003 NNS co-occurring cycle vs. 2^e subsequent cycle

Discussion

Statement of principal findings

Our results extend previous studies by identifying the effects of three whole body postures (Sitting, Supine and All Fours) and gender on NNS-breathing coordination in healthy young adults. Two related analyses were performed to provide a relatively complete assessment of NNS-breathing coordination. Results indicated that NNS typically occur during expiration and were preceded and followed by expiratory airflow for all three whole body postures and for women and men. For both analyses, no effect of whole body posture was observed on NNS-breathing coordination, whereas an effect of gender was observed and characterized by an earlier occurrence of NNS within the breathing cycle for men as contrasted with women. Finally, no long term perturbing effects of NNS were observed on breathing control and stability, regardless of body posture or gender.

NNS-breathing coordination

Consistent with previous studies looking at the coordination of liquid (7, 11, 19, 23, 27) and non-nutritive swallows (19) with breathing, our results indicated that NNS typically occur during expiration and most often preceded and followed by expiratory flow, regardless of the whole body posture adopted for both women and men. The e-type was thus associated with 62% of NNS in women and 50% of NNS in men. These results are consistent with those of an earlier investigation by Preiksaitis et al who found that 68% of NNS were of the e-type NNS in the

upright posture (19). Similarly, results of the NNS-breathing phase calculation analysis revealed that swallowing typically occurred during expiration and often during a prolongation of breathing beyond control cycle durations across whole body postures and gender. This is highly consistent with previous investigations of nutritive (14, 16) and non-nutritive swallowing (18) in both adult and human infants and other animal species (15).

Impact of posture

Whole body posture and swallowing-breathing coordination in humans

Our present results showing that whole body posture does not influence NNS-breathing coordination are both consistent and complementary to previous data on the effect of posture on liquid swallowing-breathing coordination (24). On the contrary, when changing from a sitting to an all fours posture, swallows of solid food boluses occurred earlier in expiration in young adult males (16). Apparent discrepancies between results likely stem, at least in part, from significant differences in bolus characteristics such as volume, consistency and viscosity between solid food, liquids and saliva. Hence, as compared to small volume NNS, solid food bolus may put additional demands on swallowing-breathing coordination that might interact with gravitational forces acting on the food bolus in the different postures. In this regard, it would be interesting for future investigations to compare the impact of whole body posture on NNS, liquid and solid food boluses within the same experimental context.

Whole body posture and swallowing-breathing coordination in non-human mammals

Our finding that NNS typically occurs in expiration across all whole body postures is in marked contrast to the non-human animal literature in which NNS typically has been observed to interrupt inspiration in adult goats (6), sheep (22) and rabbits (15). The present results do not support our original hypothesis that the feeding posture of these animals (typically on all fours) may be a determining factor in their NNS-breathing coordination. In addition to posture differences during feeding, there are other significant anatomical differences in upper airway form and function between humans and most animal species. One of the most important differences is the resting position of the non-primate larynx, which is high in the throat, just below the nasopharynx. This configuration brings the epiglottis in close proximity to the soft palate (8) and provides additional airway/food passage separation. It could be speculated that because of the degree of protection of the upper airway, most animal species do not need the additional airway and mechanical advantages that swallowing provides at end expiratory volumes (3, 16). However, it is interesting to note that in one previous study on NNS-breathing coordination in young infants, swallowing typically occurred in the late expiratory phase (18), similar to adult humans. Infant airways are highly similar to other animal species and change during development to approximate the adult form. This suggests that factors other than upper airway configuration may be at play in the inter-species differences.

Although non-human animals typically swallow on all fours, they vary head orientation relative to body posture while feeding. Infants and adult humans keep head angle relatively constant in relationship to spinal orientation. Consequently, head angle relative to body orientation may be an important additional variable impacting swallowing-breathing coordination. Indeed, changes in head angle (for example, chin tucks) are used as compensatory strategies to improve swallowing function in swallowing disordered individuals (2, 5, 9, 25). It would be interesting, therefore, to study the potential interaction between head inclination in relationship to changes in whole body position in humans (1), as they impact swallowing-breathing coordination.

Impact of gender

The effects of gender in the current investigation were characterized by an earlier occurrence of NNS within the breathing cycle for men as contrasted with women. Indeed, the NNS-breathing phase calculation analysis revealed a lower value in men than in women. Similarly, the categorical assessment analysis revealed that *i*-type NNS were more often observed in men. In contrast, *e*-type NNS were more often present in women when contrasted to the *i*, *ie* and *ei*-type NNS. Taken together, these data suggest that gender influences the timing of NNS within the breathing cycle. Previous investigations have found no effect of gender on swallowing-breathing coordination for liquid swallows (7, 12, 13). However, there were significant differences between these earlier studies in both the nature of the swallowed bolus and data analysis procedures. These conflicting findings motivate additional study of the potential impact of gender on swallowing-

breathing coordination and its interaction with posture. Clearly, there are significant differences in upper airway anatomy, including laryngeal structure and pharyngeal dimension (4, 10), which could impact swallowing-breathing coordination and potentially interact with postural influences.

Prolonged breathing perturbation following NNS

In contrast to previous investigations studying solid food (14) and liquid (7) boluses, NNS did not significantly impact the duration of the two subsequent breathing cycles following the NNS co-occurring cycle. Similar results were observed for NNS in young infants during both wakefulness and sleep (18). It seems reasonable to suggest that the nature and/or volume of the food bolus influences both the duration of the breathing pause to accommodate swallowing and the long term impact on breathing control and stability.

Conclusion

In conclusion, the present study illustrates for the first time that NNS-breathing coordination differs between women and men, with an earlier occurrence of NNS in the breathing cycle for men. Furthermore, the three whole body postures tested did not influence NNS-breathing coordination in either women or men. Nevertheless, the majority of NNS occurred during expiration for both women and men and for all three whole body postures tested.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Jean-Philippe Gagné for invaluable technical support, as well as Marie-Pierre Garant for expert assistance with the statistical analyses.

Grants

Nathalie Samson is a recipient of a Canada doctoral research scholarship from the Canadian Institutes of Health Research (*Bourse d'études supérieures du Canada*). Jean-Paul Prud is a national scholar of the *Fonds de recherche en santé du Québec*. The research is supported by grants from the Canadian Institute for Health Research (MOP 15558) and the Foundation of Stars. Jean-Paul Prud is a member of the FRSQ-funded *Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS*.

References

1. **Ayuse T, Ayuse T, Ishitobi S, Kurata S, Sakamoto E, Okayasu I and Oi K.** Effect of reclining and chin-tuck position on the coordination between respiration and swallowing. *J.Oral Rehabil.* 33: 6: 402-408, 2006.
2. **Buchholz DW, Bosma JF and Donner MW.** Adaptation, compensation, and decompensation of the pharyngeal swallow. *Gastrointest.Radiol.* 10: 3: 235-239, 1985.
3. **Charbonneau I, Lund JP and McFarland DH.** Persistence of respiratory-swallowing coordination after laryngectomy. *J.Speech Lang.Hear.Res.* 48: 1: 34-44, 2005.
4. **Daniel MM, Lorenzi MC, da Costa Leite C and Lorenzi-Filho G.** Pharyngeal dimensions in healthy men and women. *Clinics* 62: 1: 5-10, 2007.
5. **Ekberg O.** Posture of the head and pharyngeal swallowing. *Acta Radiol.Diagn.(Stockh)* 27: 6: 691-696, 1986.
6. **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: 5: 1923-1935, 2002.
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: 2: 128-135, 2001.

8. **Laitman JT and Reidenberg JS.** Specializations of the human upper respiratory and upper digestive systems as seen through comparative and developmental anatomy. *Dysphagia* 8: 4: 318-325, 1993.
9. **Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR and Kahrilas PJ.** Effects of postural change on aspiration in head and neck surgical patients. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 110: 2: 222-227, 1994.
10. **Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH and White DP.** The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 166: 10: 1388-1395, 2002.
11. **Martin BJ, Logemann JA, Shaker R and Dodds WJ.** Coordination between respiration and swallowing: respiratory phase relationships and temporal integration. *J.Appl.Physiol.* 76: 2: 714-723, 1994.
12. **Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Ford CL, Walters B and Heffner J.** Breathing and swallowing dynamics across the adult lifespan. *Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surg.* 131: 9: 762-770, 2005.
13. **Martin-Harris B, Brodsky MB, Price CC, Michel Y and Walters B.** Temporal coordination of pharyngeal and laryngeal dynamics with breathing during swallowing: single liquid swallows. *J.Appl.Physiol.* 94: 5: 1735-1743, 2003.
14. **McFarland DH and Lund JP.** Modification of mastication and respiration during swallowing in the adult human. *J.Neurophysiol.* 74: 4: 1509-1517, 1995.

15. **McFarland DH and Lund JP.** An investigation of the coupling between respiration, mastication, and swallowing in the awake rabbit. *J.Neurophysiol.* 69: 1: 95-108, 1993.
16. **McFarland DH, Lund JP and Gagner M.** Effects of posture on the coordination of respiration and swallowing. *J.Neurophysiol.* 72: 5: 2431-2437, 1994.
17. **Nishino T, Yonezawa T and Honda Y.** Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *Am.Rev.Respir.Dis.* 132: 6: 1219-1222, 1985.
18. **Nixon GM, Charbonneau I, Kermack AS, Brouillette RT and McFarland DH.** Respiratory-swallowing interactions during sleep in premature infants at term. *Respir.Physiol.Neurobiol.* 160: 1: 76-82, 2008.
19. **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: 3 Pt 2: R624-30, 1992.
20. **Reix P, Arsenault J, Langlois C, Niyonsenga T and Praud JP.** Nonnutritive swallowing and respiration relationships in preterm lambs. *J.Appl.Physiol.* 97: 4: 1283-1290, 2004.
21. **Reix P, Fortier PH, Niyonsenga T, Arsenault J, Letourneau P and Praud JP.** Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs. *Respir.Physiol.Neurobiol.* 134: 3: 209-218, 2003.

22. **Roberge S, Samson N, Dorion S, Dorion D and Praud JP.** Non-nutritive swallowing and respiration coordination among states of alertness in adult sheep. *J.Otolaryngol.* 36: 3: 140-147, 2007.
23. **Selley WG, Flack FC, Ellis RE and Brooks WA.** Respiratory patterns associated with swallowing: Part 1. The normal adult pattern and changes with age. *Age Ageing* 18: 3: 168-172, 1989.
24. **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: 5 Pt 1: G750-5, 1992.
25. **Shanahan TK, Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR and Kahrilas PJ.** Chin-down posture effect on aspiration in dysphagic patients. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 74: 7: 736-739, 1993.
26. **Shea SA, Walter J, Pelley C, Murphy K and Guz A.** The effect of visual and auditory stimuli upon resting ventilation in man. *Respir.Physiol.* 68: 3: 345-357, 1987.
27. **Smith J, Wolkove N, Colacone A and Kreisman H.** Coordination of eating, drinking and breathing in adults. *Chest* 96: 3: 578-582, 1989.

CHAPITRE III –DISCUSSION –

MÉCANISME(S) RESPONSABLE(S) DE L'INHIBITION DES DNN SUITE À L'APPLICATION D'UNE PRESSION POSITIVE CONTINUE CONTINUE NASALE EN SOMMEIL CALME CHEZ L'AGNEAU NOUVEAU-NÉ

La première originalité de taille dans cette première étude a trait à la mise au point et à l'utilisation de deux modèles expérimentaux animaux uniques, n'ayant jamais été utilisés auparavant dans tout autre étude de recherche. Selon une revue récente (Bailey et al., 2006), il persiste de nombreuses lacunes dans nos connaissances sur la modulation des muscles des VAS par des réflexes prenant naissance au niveau des afférences bronchopulmonaires. Suite à cette constatation et dans l'esprit d'identifier le(s) mécanisme(s) réflexe(s) responsable(s) de l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN, nous avons spécifiquement développé deux modèles animaux uniques, afin d'étudier les effets des récepteurs des VAS vs. bronchopulmonaires sur la régulation des fonctions des VAS. Il s'agit 1) du modèle de séparation chronique entre les voies aériennes supérieures et inférieures (modèle de VAS isolées), et 2) du modèle de vagotomie bilatérale différée par vidéo-chirurgie thoracique.

Modèle de voies aériennes supérieures isolées

Pour ce premier modèle, nous avons développé une préparation animale ayant subi une séparation chronique entre les VAS et les voies aériennes inférieures (VAI), avec l'aide du chirurgien ORL Dominique Dorion qui a une grande expertise au niveau de la reconstruction des VAS.

Lors de notre préparation animale initiale, la séparation chronique entre les VAS et les VAI s'effectuait entre le cartilage cricoïdien du larynx et le premier anneau trachéal. Le larynx était par la suite fixé à un lambeau de peau, tandis que la trachée était suturée à la peau sous forme d'une trachéostomie. Suite à quelques essais, nous avons réalisé que cette préparation animale présentait plusieurs limitations qui nous empêcheraient d'exploiter les résultats de façon convenable. En effet, nous avons réalisé que la fixation du larynx à un lambeau de peau limitait très certainement les mouvements d'élévation du larynx lors d'une DNN, venant ainsi nuire à cette fonction physiologique objet de l'étude. De plus, l'entretien efficace de la trachéostomie s'est avéré très difficile, l'orifice de trachéostomie ayant tendance à être bouché par des sécrétions respiratoires, voire même à se refermer malgré des soins pluriquotidiens. De ce fait, plusieurs modifications ont été apportées à cette préparation animale pour limiter les effets indésirables sur les DNN et réduire au maximum le risque d'inconfort animal.

Deux modifications chirurgicales importantes ont été réalisées sur cette première préparation animale, avant l'obtention d'un modèle adéquat pour l'étude des DNN. Tout d'abord, la fixation du larynx à la peau se fait maintenant via une prothèse de dacron souple et facilement étirable (prothèse aortique) de

2-3 cm de long. Cette première manipulation permet de réduire la limitation des mouvements d'élévation du larynx lors des DNN. De plus, un tube en polyéthylène de 0.9 cm de diamètre et long de 3 cm est maintenant suturé et collé autour de la trachéostomie, laissant l'intérieur de la trachée libre de toute instrumentation (Lemaire et al., 1999). Cette deuxième modification chirurgicale réduit considérablement les effets indésirables mentionnés ci-dessus lorsque la trachéostomie était directement suturée à la peau. Ce modèle animal devient ainsi pertinent à l'étude physiologique des DNN, puisque nos observations cliniques ont démontré que l'alimentation au biberon de ces agneaux est identique à celle des agneaux ayant les voies respiratoires intacts, avec absence d'hypersécrétion. De plus, la fréquence des DNN (nombre de DNN / heure) en condition contrôle n'est pas significativement différente de celle observée chez les agneaux contrôles n'ayant subi aucune intervention au niveau des voies aériennes (Samson et al., 2008).

Les agneaux de ce modèle expérimental sont ainsi assujettis à plusieurs soins quotidiens qui sont reliés à leur respiration permanente par leur trachéostomie. En effet, ces agneaux sont hébergés dans un caisson de Plexiglas à travers duquel circule continuellement de l'air saturé en eau. De plus, en accord avec les recommandations de «l'American Thoracic Society» sur le soin à apporter aux patients porteurs de trachéotomie, les sécrétions trachéales sont systématiquement aspirées au moins 3 fois par jour (Sherman et al., 2000). Au-delà de mon projet doctoral, la création de ce modèle nous offre la possibilité d'explorer les origines d'une variété de fonctions des VAS en période néonatale,

incluant l'étude des chémoréflexes laryngés (St-Hilaire et al., 2005) et de la réponse laryngée à l'administration d'une ventilation nasale (Roy et al., 2008). Cette dernière étude a d'ailleurs été réalisée et est maintenant publiée.

Modèle de vagotomie bilatérale différée par vidéo-thoracoscopie

Dans le domaine de la recherche respiratoire, l'utilisation d'animaux ayant subi une vagotomie bilatérale remonte jusqu'au début des années 60 (COLEBATCH et al., 1963). Ce modèle a ainsi été grandement exploité afin d'identifier l'effet du contrôle vagal sur la mécanique respiratoire (Clement et al., 1986; COLEBATCH et al., 1963; Mortola et al., 1984; Rossi et al., 1987). Jusqu'à présent, deux techniques de vagotomie bilatérale, réversible vs irréversible, ont été documentées. La technique réversible consiste à refroidir les nerfs vagues sous 7°C afin de les inactiver (Jonzon et al., 1988; Sagara et al., 1988), tandis que la technique irréversible consiste tout simplement à sectionner les deux nerfs vagues sous visualisation directe (Clement et al., 1986; COLEBATCH et al., 1963; Mortola et al., 1984; Rossi et al., 1987).

Ainsi, dans le cadre de cette première étude, nous avons spécifiquement développé une préparation animale ayant subi une vagotomie bilatérale différée par vidéo-chirurgie thoracique, avec l'aide du chirurgien pédiatrique Alain Ouimet qui a une grande expertise au niveau de la chirurgie thoracique vidéo-assistée (CTVA). Cette technique chirurgicale, tant thoracique qu'abdominale est utilisée depuis quelques années chez plusieurs espèces animales, incluant le singe (Bohm et al., 2000), la chèvre (Newton et al., 2003), les chevaux (Klohn et al.,

2000), les cochons (Bozkus et al., 2005), les chiens (Gonzalez-Zamora et al., 2005) et les lapins (Marecos et al., 2006), afin d'y développer des procédures chirurgicales applicables à l'humain. L'originalité de notre modèle ovin est liée au fait que nous avons réalisé cette procédure chirurgicale dès les premiers jours de vie de l'animal, malgré un contexte de pneumothorax sous tension avec un foramen ovale ouvert, un canal artériel patent et un risque de retour en circulation fœtale, et que nous avons utilisé cette technique pour la première fois pour réaliser une bivagotomie intrathoracique.

Brièvement, la CTVA consiste à effectuer au travers de courtes incisions thoraciques la procédure chirurgicale spécifique, grâce à l'aide d'un thoracoscope branché sur une vidéo-caméra. Notre objectif chirurgical était ainsi de visualiser, disséquer et isoler les nerfs vagues droit et gauche dans leur portion thoracique. Un fil métallique était par la suite placé autour de chaque nerf, sous l'origine des nerfs laryngés récurrents afin de conserver l'innervation des muscles laryngés intacte. La vagotomie bilatérale s'effectuait en différée au troisième jour post-opératoire, chez des agneaux non anesthésiés, en appliquant un courant électrique sur chaque fil métallique (Samson et al., 2008). Cette préparation animale a été également validée pour l'étude physiologique des DNN, tout comme le modèle de séparation chronique des VAS des VAI, en identifiant aucune anomalie clinique lors de l'alimentation et aucune différence significative au niveau de la fréquence basale des DNN suite à la vagotomie bilatérale (Samson et al., 2008). De plus, depuis de nombreuses années, il a été très bien documenté qu'une vagotomie bilatérale est à l'origine d'une dépression

respiratoire caractérisée principalement par une diminution de la fréquence respiratoire suite à la vagotomie (Clement et al., 1986; Mortola et al., 1984; Rossi et al., 1987). Comme documenté, nous avons observé une diminution de la fréquence respiratoire (de 10 respirations / minute) suite à la vagotomie bilatérale de notre préparation animale, validant ainsi notre procédure chirurgicale. Enfin, la vagotomie était systématiquement confirmée *de visu* durant la nécropsie suite à l'euthanasie.

Ce modèle animal de vagotomie bilatérale différée par vidéo-chirurgie thoracique procure de nombreux avantages, tant au niveau chirurgical qu'éthique, par rapport aux modèles décrits ci-dessus. En effet, la CTVA, procédure ambitieuse du point de vue chirurgical et anesthésique en période néonatale, est beaucoup moins agressive qu'une thoracotomie conventionnelle. Cette procédure chirurgicale est ainsi mieux tolérée par les animaux et la récupération post-opératoire est plus efficace puisque les agneaux ont leurs deux nerfs vagues «intacts» (c'est-à-dire instrumentés mais non sectionnés). De point de vue éthique, la vidéo-chirurgie thoracique est beaucoup mieux tolérée en postopératoire que la thoracotomie standard, en raison d'une diminution importante de la douleur. De plus, les animaux sont leur propre contrôle et l'on peut ainsi réduire le nombre d'animaux utilisés pour un protocole de recherche spécifique.

Mécanisme(s) responsable(s) de l'inhibition des DNN durant le SC

Effets sur la fréquence des DNN

Les résultats de cette première étude montrent que l'administration d'une CPAP de 6 cmH₂O directement sur les VAI (sous-glottiques) inhibe les DNN durant le SC. Cette inhibition des DNN est par contre prévenue suite à l'élimination d'une grande proportion des messages afférents vagues, en provenance des récepteurs bronchopulmonaires, par la vagotomie bilatérale. Outre cet effet inhibiteur des récepteurs bronchopulmonaires observé chez tous les agneaux de l'étude, les résultats obtenus avec notre modèle de séparation chronique entre les VAS et VAI ont révélé que les récepteurs des VAS étaient capables par eux-mêmes d'inhiber les DNN durant le SC.

Implication des récepteurs bronchopulmonaires

Les résultats obtenus avec cette première étude et rapportés ci-dessus, révèlent clairement que les récepteurs bronchopulmonaires (à adaptation lente (SAR), à adaptation rapide (RAR) et/ou terminaisons nerveuses des fibres C) participent à l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN durant le SC chez l'agneau nouveau-né. Comme l'administration d'une CPAP est associée à une inflation continue des poumons à pression transmurale constante, les RAR et les terminaisons nerveuses des fibres C ne sont probablement pas stimulés par une CPAP (Bailey et al., 2006), de part leur mécanisme d'action. Ainsi, l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN est probablement médié par la stimulation des SAR par la distension pulmonaire continue. En faveur de cette hypothèse, l'équipe de Kijima a montré que l'inflation continue des poumons, par

l'application d'une pression négative extra-thoracique, inhibe les déglutitions induites par un bolus d'eau chez l'humain éveillé (Kijima et al., 2000). Par ailleurs, nous avons rapporté que la CPAP inhibe les DNN seulement pendant le SC et non durant le sommeil REM (Samson et al., 2005). Or, il est bien établi que le sommeil REM est associé à une inhibition importante des réflexes vagues, notamment le réflexe de Hering-Breuer (Phillipson et al., 1976). Par conséquent, l'absence d'effet inhibiteur significatif de la CPAP sur les DNN durant le sommeil REM est très consistant avec cette inhibition importante des afférences vagues durant le REM et supporte ainsi l'hypothèse que les afférences vagues (type SAR) jouent un rôle dans l'inhibition des DNN induite par la CPAP nasale.

Afin de tenter de discerner clairement la contribution des SAR dans l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN, par rapport aux autres récepteurs bronchopulmonaires, l'administration de dioxyde de soufre (SO₂) chez notre modèle ovin serait une alternative intéressante. En effet, l'inhalation de forte concentration de SO₂ bloque de façon sélective et réversible l'activité des SAR et conserve intact l'activité des RAR chez le lapin adulte (Davies et al., 1978; Davies et al., 1981; Mortola et al., 1984). Cependant, un tel blocage n'est pas observé chez les chats (Bartlett et al., 1981), les chiens (Sant'Ambrogio et al., 1984; Sant'Ambrogio et al., 2001) et chez les lapins nouveau-nés (Mortola et al., 1984). À ma connaissance, de telles données ne sont pas disponibles chez le modèle ovin. Il serait donc indispensable dans un premier temps d'identifier si l'effet du SO₂ sur l'activité des SAR se retrouve également chez l'agneau nouveau-né. Ceci serait par conséquent possible en effectuant une courbe dose-

réponse de l'activité des SAR suite à l'administration de doses croissantes de SO_2 , via une trachéostomie. L'activité des SAR serait évaluée via le réflexe de Hering-Breuer (réflexe de distension pulmonaire destiné à inhiber l'activité des muscles inspiratoires et stimuler l'activité des muscles expiratoires lorsque les poumons sont distendus), qui serait inhibé suite au blocage sélectif et réversible de l'activité des SAR par le SO_2 . Ainsi, si cet effet du SO_2 sur les SAR s'avère fonctionnel chez l'agneau nouveau-né, un second protocole expérimental permettrait d'étudier la participation spécifique des SAR dans l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN. Le protocole expérimental suggéré serait d'administrer une CPAP nasale à un groupe de 6 agneaux avant (contrôle) et pendant l'administration continue d'une forte concentration de SO_2 , déterminée par la courbe dose-réponse. Si la fréquence des DNN n'est plus inhibée par la CPAP nasale suite à l'administration continue de SO_2 , ce résultat nous indiquerait que les SAR sont vraiment impliqués dans cet effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN.

Implication des récepteurs des voies aériennes supérieures

Théoriquement, l'inhibition des DNN par la CPAP nasale peut être induite par la stimulation de l'un ou l'autre des mécanorécepteurs (température, débit et/ou pression) des VAS et très peu probablement par les chémorécepteurs et les terminaisons nerveuses des fibres C. Comme l'air administré par notre CPAP est réchauffé à la température corporelle de l'agneau et à débit constant, l'effet inhibiteur de la CPAP, sur les VAS, est très certainement médié par la stimulation des mécanorécepteurs sensibles à la pression positive. De façon

intéressante, il a été démontré que l'application directe d'une CPAP sur les larynx isolés de cochonnets augmentait l'activité du muscle constricteur laryngé thyroaryténoïdien (Stella et al., 2001), supportant nos résultats que les récepteurs des VAS peuvent inhiber les DNN par eux-mêmes.

Ainsi, les résultats obtenus avec notre modèle de séparation chronique entre les VAS et VAI ont mis en évidence, dans ce modèle exclusivement, que l'inhibition des DNN par la CPAP nasale semble être médiée autant par les récepteurs des VAS que par les récepteurs bronchopulmonaires. Cependant, nous ne pouvons pas expliquer de façon satisfaisante que l'effet inhibiteur de la CPAP sur les VAS ne soit pas retrouvé dans toutes nos conditions expérimentales, à l'inverse de l'effet sur les VAI. Une explication pourrait être que l'électrocution différée du nerf vague aurait atteint la fonction des nerfs laryngés supérieurs (NLS). Plusieurs arguments nous laissent croire qu'il n'y a pas eu d'atteinte au niveau des NLS, puisque son activité motrice ainsi que sensitive n'a pas été perturbée suite à ces manœuvres. En effet, nous avons démontré, dans une étude conjointe, que l'activité motrice du muscle crico-thyroïdien (muscle laryngé dont l'activité motrice est innervée par le NLS) était identique avant et après vagotomie bilatérale (Roy et al., 2008). De plus, la fréquence des DNN après vagotomie bilatérale et sous CPAP nasale est identique aux conditions contrôles nous laissant croire qu'il n'y a pas eu d'atteinte au niveau de l'activité sensitive du NLS. Enfin, l'absence d'atteinte de la fonction du nerf récurrent laryngé (absence d'anomalie EMG du muscle thyroaryténoïdien enregistré dans cette étude après électrocution), qui prend

naissance tout près du site d'électrocution, est un autre argument solide pour penser qu'il n'y a pas eu d'atteinte fonctionnelle des branches du nerf vague.

Pour confirmer la participation des récepteurs des VAS dans l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN, un second protocole expérimental serait intéressant à réaliser chez notre modèle animal de séparation chronique entre les VAS et les VAI. Comme l'innervation sensitive du larynx est assurée par la branche interne du nerf laryngé supérieur (Sant'Ambrogio et al., 1995), une section complète de ce nerf, de part et d'autre du larynx, supprimerait toutes les afférences en provenance des récepteurs des VAS. Ainsi, une avenue de recherche intéressante à exploiter serait d'appliquer une CPAP directement sur les VAS de notre modèle animal de séparation chronique entre les VAS et les VAI avant et après section bilatérale de la branche interne du nerf laryngé supérieur (Fortier et al., 2003).

Effets sur la coordination DNN et respiration

Cette première étude a révélé que la CPAP ne perturbe pas la coordination DNN et respiration chez tous nos modèles expérimentaux. En effet, les résultats obtenus confirment nos résultats antérieurs (Reix et al., 2003; Samson et al., 2005) que les DNN inspiratoires sont plus fréquentes que les DNN expiratoires chez l'agneau nouveau-né, et ceci dans toutes les conditions expérimentales testées. De façon intéressante, nous avons également identifié une absence d'altérations au niveau de la coordination DNN et respiration suite à une vagotomie bilatérale. Ce résultat suggère donc que les afférences vagales

bronchopulmonaires ne sont pas essentielles à la coordination parfaite entre DNN et respiration chez le nouveau-né. Ce dernier résultat enrichi nos connaissances actuelles sur la participation du nerf vague dans la régulation de la respiration et de la déglutition.

Influence afférences bronchopulmonaires sur le contrôle de la déglutition

Les résultats obtenus avec ces deux modèles animaux fournissent ce qui semble être l'argument le plus fort de l'influence des afférences bronchopulmonaires sur le contrôle de la déglutition. À la lumière de ces résultats, nous pouvons donc spéculer que les afférences bronchopulmonaires exercent un rôle prédominant sur la fréquence basale des DNN, et ceci très certainement via un effet «tonique» inhibiteur, qui serait amplifié par l'application d'une CPAP nasale. À l'inverse, les afférences bronchopulmonaires ne semblent pas essentielles à la coordination des DNN avec la respiration, du moins chez le nouveau-né, nous laissant croire que la coordination de ces deux phénomènes physiologiques est bien établie au niveau central dès la naissance et robuste à plusieurs conditions et stimulus externes tels que la prématurité (Reix et al., 2004), la maturation et la rumination (Roberge et al., 2007), la ventilation nasale (Samson et al., 2005) et l'hypoxie (Duvareille et al., 2007).

COORDINATION DNN ET RESPIRATION CHEZ L'OVIN ADULTE EN FONCTION DES STADES DE CONSCIENCE

Très peu d'études se sont intéressées à caractériser l'effet des stades de conscience sur la fréquence des DNN, plus particulièrement chez l'adulte. De plus, une seule étude longitudinale (Kelly et al., 2007) a décrit l'évolution de la coordination des déglutitions nutritives avec la respiration au cours du développement chez l'humain de la naissance à un an. Ainsi suite à ces constatations, les objectifs de cette deuxième étude étaient de vérifier si la coordination DNN – respiration chez la brebis adulte est différente de celle identifiée chez l'agneau nouveau-né, et de caractériser l'effet des stades de conscience sur la fréquence des DNN chez l'ovin adulte.

Régulation des déglutitions non-nutritives chez l'ovin adulte

Effet des stades de conscience sur la fréquence des DNN

Dès la vie fœtale les stades de conscience ont une influence sur la fréquence des déglutitions. En effet, Nijland et al. ont noté une fréquence plus élevée des déglutitions lors d'une activité électroencéphalographique de faible amplitude et de haute fréquence assimilable au sommeil REM chez l'agneau fœtal (Nijland et al., 1997). Cette fréquence plus élevée des déglutitions en sommeil REM a également été observée pour les DNN chez les agneaux prématurés et nés à terme (Reix et al., 2003; Reix et al., 2004) et chez le nourrisson humain, lors de l'instillation pharyngée de sérum salin isotonique (Jeffery et al., 2000; Page et al., 1998). À ma connaissance, l'effet des stades de

conscience n'a jamais été évalué chez le mammifère adulte, à l'exception des travaux de Litcher et al. qui ont identifié une fréquence plus élevée des DNN durant le sommeil REM vs. le sommeil non-REM chez l'homme adulte (Lichter et al., 1975). Ainsi, les résultats de cette deuxième étude ont permis de mettre en évidence que la fréquence des DNN chez la brebis adulte est à sa valeur la plus élevée durant le sommeil REM, tout comme chez l'agneau foetal, prématuré et né à terme. Tous ces résultats indiquent clairement que la faible incidence des DNN durant le sommeil non-REM persiste au cours du développement chez l'ovin. La raison de cette augmentation de la fréquence des DNN durant le sommeil REM n'est pas encore connue. Selon une étude réalisée chez l'humain adulte, la sécrétion salivaire ne semble pas être plus importante durant le sommeil REM que le sommeil non-REM (Gemba et al., 1996). On peut ainsi supposer que tout comme pour la respiration, le sommeil REM modifie la programmation du CPG de la déglutition. En effet, la respiration est plus rapide et irrégulière au cours du sommeil REM (Rosen et al, 2000). Ainsi de part leur proximité anatomique, il n'est pas surprenant que les CPG de la respiration et de la déglutition subissent des effets similaires en provenance des systèmes neuronaux impliqués dans le contrôle des différents stades de conscience. La diminution du tonus inhibiteur vagal sur les DNN en REM évoquée dans la discussion de l'étude précédente est aussi potentiellement en cause. Quelle que soit la cause pour de cette fréquence plus élevée des DNN en sommeil REM, les relations entre DNN et stades de conscience semblent être similaires chez l'humain et l'ovin, peu importe la maturation.

À notre surprise, cette deuxième étude a mis en évidence que la fréquence des DNN durant le sommeil non-REM chez la brebis adulte est 2 à 3 fois plus élevée que celle observée chez les agneaux prématurés et nés à terme (Reix et al., 2003; Reix et al., 2004), ce qui est contradictoire aux résultats antérieurs obtenus chez l'humain (Jeffery et al., 2000; Thach et al., 1985). De telles divergences sont potentiellement reliées à la maturation postnatale de la rumination chez les ovins durant le premier mois de vie, qui serait ainsi responsable d'une augmentation de la fonction de déglutition. Par ailleurs, la fréquence des DNN obtenue à l'éveil avec la présente étude est du même ordre que celle documentée chez des chèvres adultes en éveil respirant spontanément à travers une trachéostomie (Feroah et al., 2002).

Coordination DNN et respiration

Dans les 10 dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à caractériser la coordination des déglutitions avec la respiration chez les adultes humains et animaux. Les résultats de ces études ont été obtenus pour l'éveil seulement et le plus souvent lors de déglutitions nutritives ou induites par des bolus d'eau. En réalité très peu d'études, à l'exception de deux (Feroah et al., 2002; Preiksaitis et al., 1992), ne se sont intéressées aux DNN de l'adulte, nous empêchant ainsi d'avoir une idée précise de cette coordination chez les mammifères adultes. De plus, les techniques utilisées pour obtenir les déglutitions (induites par bolus d'eau vs. stimulation nerf laryngé supérieur vs. nutritives vs. spontanées) et l'état de vigilance (éveil vs. sommeil vs. anesthésie)

varient énormément selon les protocoles, introduisant un biais supplémentaire d'interprétation.

La revue de la littérature montre, qu'une grande proportion (62% à 100%) des déglutitions nutritives de bolus solides (Charbonneau et al., 2005; McFarland et al., 1994; McFarland et al., 1995; Smith et al., 1989) ou liquides (Hiss et al., 2001; Martin et al., 1994; Preiksaitis et al., 1992; Selley et al., 1989; Smith et al., 1989) chez l'adulte humain sain sont immédiatement précédées et suivies par une expiration. Par ailleurs, la plupart des déglutitions induites par un bolus d'eau surviennent également durant l'expiration, même quand le moment d'instillation du bolus est randomisé dans le cycle respiratoire (Nishino et al., 1985; Shaker et al., 1992). De plus, Preiksaitis et al. ont observé que 68% des déglutitions non-nutritives spontanées étaient précédées et suivies par une expiration (Preiksaitis et al., 1992). En bref, la littérature actuelle portant sur les déglutitions nutritives, induites et les déglutitions non-nutritives induites ou spontanées suggère fortement que la majorité des déglutitions surviennent durant l'expiration chez l'homme adulte. Au contraire, chez plusieurs espèces animales adultes (chèvres, lapins, chien et singe), les déglutitions non-nutritives (Feroah et al., 2002), nutritives (McFarland et al., 1993) et déclenchées par stimulation du nerf laryngé supérieur (DOTY et al., 1956; KAWASAKI et al., 1964) surviennent préférentiellement durant l'inspiration. Deux hypothèses peuvent expliquer ces différences chez les adultes animaux et humains à l'âge adulte : 1) la maturation de la coordination déglutition – respiration observée au cours du développement postnatal chez l'humain (Kelly et al., 2007) n'est pas observé chez les animaux,

c'est l'hypothèse testée par cette deuxième étude; 2) l'influence de la posture corporelle (bipède vs. quadrupède, c'est hypothèse testée par la troisième étude.

En effet, les résultats de cette étude longitudinale de Kelly et al. suggèrent que le patron de coordination des déglutitions nutritives avec la respiration change au cours de la première année de vie d'un nouveau-né humain et que cette maturation n'entraîne aucun compromis respiratoire ou nutritionnel (Kelly et al., 2007). De plus, une revue personnelle récente de la littérature sur les déglutitions nutritives (Samson N. Mémoire d'examen prédoctoral, Département de physiologie, Université de Sherbrooke, Juin 2007) m'a permis de mettre en évidence que la coordination déglutitions nutritives - respiration subit deux étapes de maturation chez l'humain au cours du développement postnatal. En bref, les déglutitions surviennent fréquemment durant une apnée chez les prématurés de moins de 35 semaines de gestation (Lau et al., 2003; Mizuno et al., 2003), mais plutôt à la transition entre l'inspiration et l'expiration chez l'enfant né à terme (Bamford et al., 1992; Gewolb et al., 2006; Lau et al., 2003; Selley et al., 1986). Par ailleurs, cette proportion importante de déglutitions de type *ie* chez l'enfant né à terme diminue avec le développement postnatal afin d'être remplacé par des déglutitions de type expiratoire (Martin et al., 1994; Nishino et al., 1985; Selley et al., 1989; Shaker et al., 1992; Smith et al., 1989). Ainsi, une maturation de la coordination déglutition - respiration a été observé chez l'humain et nous voulions vérifier, avec cette deuxième étude, si cette maturation s'observe également pour les DNN chez notre modèle ovin dans des conditions expérimentales standardisées.

Les résultats de cette deuxième étude ont révélé chez la brebis adulte que, peu importe le stade de conscience (éveil, sommeil non-REM et REM), les DNN sont préférentiellement précédées et suivies par une inspiration et les déglutitions de type ee sont les moins fréquentes. Nos résultats obtenus en éveil sont ainsi en accord avec les observations faites chez la chèvre adulte (Feroah et al., 2002) et sont identiques à ceux que nous avons documentés chez l'agneau prématuré et né à terme (Reix et al., 2003; Reix et al., 2004). Comme les expérimentations chez les brebis et les agneaux ont été effectuées dans les mêmes conditions et dans le même laboratoire, il est possible de suggérer que la coordination DNN – respiration chez l'ovin ne subit pas de maturation au cours du développement postnatal et que cette coordination est très certainement établie très tôt dans la vie, contrairement aux déglutitions nutritives chez l'humain.

Effet de la rumination

L'une des particularités de notre modèle ovin adulte est la présence de plusieurs périodes de rumination, qui pourrait altérer significativement la coordination DNN – respiration. Grâce à cette étude, nous avons identifié que les DNN inspiratoires sont toujours prédominantes, malgré la présence de rumination. Cette observation montre ainsi que la coordination précise des DNN avec la respiration est robuste chez la brebis adulte.

***EFFET DE LA POSTURE ET DU GENRE SUR LA COORDINATION DNN – RESPIRATION CHEZ
LES JEUNES ADULTES EN SANTÉ***

L'exploration de l'impact des changements posturaux sur la coordination déglutition – respiration a des implications cliniques directes, puisque les changements posturaux de la tête et du cou sont des approches thérapeutiques fréquemment utilisées chez des patients avec dysphagies, afin de faciliter le transport des aliments et la protection des voies aériennes inférieures (Buchholz et al., 1985; Ekberg, 1986; Logemann et al., 1994; Shanahan et al., 1993). Ce qui demeure encore nébuleux, par contre, est si ces altérations posturales interfèrent avec la coordination déglutition - respiration basale, un facteur potentiellement important au niveau de la protection des voies aériennes inférieures. Ce projet a permis d'évaluer la coordination DNN - respiration en fonction de trois postures expérimentales (Assise, Couchée et à 4 pattes) et du genre des participants, par deux types d'analyse complémentaires (classification par type (descriptive) et par calcul de phase (quantitative)).

Coordination DNN - respiration chez l'humain adulte

En accord avec les études antérieures ayant évalué la coordination des déglutitions de bolus liquides (Hiss et al., 2001; Martin et al., 1994; Preiksaitis et al., 1992; Selley et al., 1989; Smith et al., 1989) et des DNN (Preiksaitis et al., 1992) avec la respiration, les résultats de cette troisième étude ont permis d'identifier que les DNN sont précédées et suivies par une expiration, quelle que soit la posture expérimentale (Assise, Couchée, et à 4 pattes) adoptée et le genre des participants. En effet, les résultats détaillés de cette étude ont révélé

que les DNN de type e représentaient 62% des DNN totales chez la femme et 50% chez l'homme pour l'ensemble des positions. Ces résultats sont donc cohérents avec ceux d'une investigation antérieure montrant que 68% des DNN étaient de type e chez l'adulte en position assise (Preiksaitis et al., 1992).

Effet de la posture

Posture et coordination déglutition – respiration chez l'humain

Les données de la littérature révèlent que la posture a un impact sur la coordination des déglutitions de bolus solides (McFarland et al., 1994), mais aucun impact sur celle des bolus liquides (Shaker et al., 1992). Les résultats de notre troisième étude, ont ainsi mis en évidence que les postures expérimentales testées (Assise, Couchée et à 4 pattes) n'ont aucun effet sur la fréquence basale des DNN et sur leur coordination avec la respiration chez de jeunes adultes en santé. Ces résultats sont donc cohérents et complémentaires avec l'étude de Shaker R et al., qui a identifié aucun effet de la posture (Assise vs Couchée) sur la coordination des déglutitions de bolus liquide avec la respiration. Au contraire, l'étude de McFarland DH et al. a observé que le patron de coordination de déglutitions nutritives (bolus solides) avec la respiration est modifié lors du passage de la position assise à la position à 4 pattes et, est caractérisé par une survenue plus hâtives des déglutitions nutritives dans l'expiration lorsque les sujets sont à 4 pattes. Les divergences observées, entre les résultats de cette dernière étude et nos propres résultats, sont très certainement attribuables, en partie du moins, aux caractéristiques propres des

bolus utilisés (bolus solide vs salive), tels que le volume, la consistance et la viscosité. Nous pouvons ainsi spéculer que les petits volumes associés aux DNN ne sont pas assez importants pour altérer la coordination DNN – respiration dans les diverses postures expérimentales testées. Ainsi, il serait intéressant de comparer l'impact des ces diverses postures sur la coordination des DNN, des déglutitions de bolus liquides et solides avec la respiration dans les mêmes conditions expérimentales. Dans cet optique, nous pourrions donc avoir une idée plus précise de l'impact exact de la posture sur la coordination déglutition – respiration chez l'adulte.

Posture et coordination déglutition – respiration mammifères «non-humains»

La mise en évidence que les DNN surviennent préférentiellement durant l'expiration, pour l'ensemble des postures testées, est contradictoire aux données animales disponibles pour les DNN. En effet, il a été observé que les DNN de la chèvre (Feroah et al., 2002) et de la brebis adulte (Roberge et al., 2007) surviennent préférentiellement durant l'inspiration. Nous avons ainsi initialement émis l'hypothèse que la position corporelle de repos de ces animaux (typiquement en position à 4 pattes) était un facteur déterminant de leur coordination déglutition – respiration particulière. Par contre, suite aux résultats obtenus avec cette troisième étude, nous pouvons conclure que les différences observées au niveau de cette coordination entre les adultes humains et animaux adultes ne sont pas attribuables à leur position corporelle de repos. Nous pouvons ainsi spéculer que ces différences inter-espèces sont attribuables aux

différences anatomiques et fonctionnelles observées au niveau de leurs voies aériennes respectives. Chez la plupart des mammifères à l'exception des humains, la configuration anatomique du larynx et des structures associées est telle que leurs voies aériennes sont beaucoup mieux protégées des dangers d'aspirations que celles des adultes humains. Ainsi, l'une des différences majeures entre l'anatomie des humains adultes et des autres mammifères est la position de repos du larynx, qui est particulièrement plus haut dans le cou chez ces mammifères, juste sous le nasopharynx et qui débouche immédiatement dans les cavités nasale et buccale (Laitman et al., 1993). Cette configuration permet à l'épiglotte d'être en contact avec le voile du palais, favorisant la respiration nasale même durant l'alimentation (Laitman et al., 1993), permettant ainsi à ces mammifères de respirer et d'avaler des liquides simultanément. Nous pouvons donc spéculer que par cette configuration, ces mammifères n'ont pas besoin des avantages mécaniques additionnels que leur procure les déglutitions survenant en fin d'expiration (Charbonneau et al., 2005; McFarland et al., 1994). De plus, dans cette configuration, l'élévation du larynx lors d'une DNN est moins importante que pour l'adulte humain. Au contraire des autres mammifères, la position de repos du larynx des adultes humains est localisée beaucoup plus bas dans le cou, habituellement entre la cinquième et sixième vertèbre cervicale (Laitman et al., 1993). Cette position plus basse du larynx chez l'adulte humain va de pair avec une portion importante du pharynx commune aux voies aérienne et digestive, empêchant l'homme de respirer et d'avaler des liquides simultanément, mais lui procurant un système de communication par le langage

très développé. Par contre, jusqu'à l'âge d'un an environ, l'anatomie des VAS des nouveau-nés, avec son larynx très haut et son épiglote remontant jusqu'au voile du palais, ressemble davantage à celle des autres mammifères qu'à celle d'un adulte humain. Cette configuration permet ainsi aux enfants nouveau-nés humains de respirer, de déglutir et de vocaliser comme les autres mammifères. La descente du larynx avec la maturation postnatale va considérablement modifier la manière dont l'enfant respire, déglutit et émet des sons (Laitman et al., 1993). Curieusement; l'équipe de Nixon GM et al. a observé que la majorité des DNN surviennent préférentiellement durant l'expiration chez des nouveau-nés (Nixon et al., 2008), malgré le fait que l'anatomie des VAS du nouveau-né est très similaire à celle des mammifères adultes, excluant l'humain. Ce résultat suggère donc qu'il y a d'autres facteurs, outre la configuration des voies aériennes, qui jouent un rôle dans les différences inter-espèces observées au niveau de la coordination DNN - respiration. En fait, la majorité des mammifères excluant l'homme varient l'orientation de leur tête par rapport à leur position corporelle lors de l'alimentation, bien qu'ils déglutissent toujours en position à 4 pattes. Les nouveau-nés et les adultes humains conservent par contre l'orientation de leur tête relativement constant. En conséquence, l'orientation de la tête en fonction de la position corporelle pourrait être un facteur important capable de modifier la coordination déglutition – respiration. En effet, des changements au niveau de l'orientation de la tête (par exemple une flexion du cou) sont des manœuvres stratégiques compensatoires fréquemment utilisées afin d'améliorer la fonction de déglutition chez des individus avec des dysphagies

(Buchholz et al., 1985; Ekberg, 1986; Logemann et al., 1994; Shanahan et al., 1993). Il serait par conséquent intéressant d'étudier, chez l'humain adulte, l'interaction potentielle entre des changements d'inclinaison de la tête en relation aux trois postures expérimentales testées dans cette étude.

Effet du genre

Les résultats de cette troisième étude suggèrent que le genre des participants influence la coordination des DNN - respiration. En effet, cet impact du genre a été caractérisé par une occurrence plus hâtive des DNN à l'intérieur du cycle respiratoire chez les hommes comparativement aux femmes. Des investigations antérieures ont par contre démontré, que le genre a peu ou pas d'effets sur la coordination déglutition – respiration (Hiss et al., 2001; Martin-Harris et al., 2003; Martin-Harris et al., 2005) chez l'adulte. Certes, il y a des différences significatives au niveau de la nature du bolus déglutit et des techniques d'analyse utilisées entre ces études et la nôtre. Ces résultats contradictoires motivent ainsi la réalisation d'études additionnelles explorant l'impact du genre sur la coordination déglutition – respiration et son interaction avec la posture. Très clairement, il y a des différences significatives, par exemple, au niveau de la dimension du pharynx entre les hommes et les femmes (Daniel et al., 2007; Malhotra et al., 2002), qui peuvent potentiellement interagir avec la posture et par conséquent altérer la coordination des déglutitions avec la respiration.

Perturbation(s) respiratoire(s) suivant la DNN

Comme la respiration est inhibée pour accommoder la déglutition, la déglutition perturbe par conséquent le cycle respiratoire qui le contient, (comme démontré par la présente étude), et a très certainement une répercussion sur les cycles respiratoires suivants (McFarland et al., 1995). Conséquemment, lors de cette troisième étude nous avons mesuré et comparé la durée des deux cycles respiratoires suivants la DNN avec celle du cycle respiratoire contrôle, afin de déterminer la répercussion de la DNN sur les cycles respiratoires successifs. En contraste avec des études antérieures étudiant l'impact de bolus solides (McFarland et al., 1995) et liquides (Hiss et al., 2001), nous avons mis en évidence que les DNN n'ont pas significativement modifié la durée des deux cycles respiratoires suivants la DNN. Des résultats similaires ont été observés, pour les DNN, chez des nouveau-nés à l'éveil et durant le sommeil (Nixon et al., 2008). Selon les résultats de ces études, il semble raisonnable de croire que le type (solide ou liquide) et/ou le volume des bolus utilisés par les études influencent à la fois la durée de la pause respiratoire pour accommoder la déglutition et les effets à long terme sur la stabilité et le contrôle respiratoire.

CHAPITRE IV – CONCLUSIONS –

Grâce à ces trois études, nous avons été en mesure de mieux caractériser l'interaction des DNN - respiration, autant en période néonatal qu'à l'âge adulte. Pour la première fois, nous avons identifié que l'effet inhibiteur de la CPAP sur les DNN durant le SC chez l'agneau nouveau-né est médié par la stimulation des récepteurs bronchopulmonaires, très certainement par les récepteurs à adaptation lente sensibles à l'étirement. En plus de cet effet des récepteurs bronchopulmonaires retrouvé dans toutes les conditions expérimentales, nos résultats ont montré que l'effet inhibiteur de la CPAP peut également être médié par la stimulation des récepteurs des VAS dans certaines conditions. Ces résultats ont été rendus possible grâce au développement de deux modèles expérimentaux animaux uniques (modèle de VAS isolées et modèle de vagotomie bilatérale différée par vidéo-thoracoscopie) propre à notre laboratoire. Par ailleurs, la coordination DNN – respiration, du même que l'effet des stades de conscience ont pu être précisé chez l'ovin adulte. Les résultats de cette étude ont révélé que la coordination DNN – respiration et l'effet des stades de conscience chez la brebis adulte sont similaires à ceux des agneaux prématurés et nés à terme, mettant ainsi en évidence que les interactions entre DNN et respiration ne mûrent pas au cours du développement postnatale chez l'ovin, contrairement aux déglutitions nutritives chez l'humain. Finalement, grâce à notre

étude chez les humains adultes, nous avons identifié pour la première fois que la coordination DNN – respiration diffère entre les hommes et les femmes, avec une survenue plus précoce des DNN à l'intérieur du cycle respiratoire pour les hommes et que la posture n'a aucun effet sur cette coordination. Néanmoins, cette étude nous a permis d'identifier que les différences observées au niveau de la coordination DNN – respiration entre les humains et les autres mammifères ne sont pas attribuables exclusivement à leur position corporelle de repos.

Malgré les différences observées entre l'espèce ovine et humaine, l'un de nos buts ultimes est de développer des modèles animaux ovins nous permettant d'étudier et de comprendre les anomalies de déglutitions retrouvées chez l'homme. C'est en enrichissant nos connaissances à l'aide de ces modèles animaux, que les cliniciens seront en mesure de lutter contre ces problèmes fréquemment rencontrés en période néonatale et à l'âge adulte.

- REMERCIEMENTS -

Au Dr Jean-Paul Praud

Très sincèrement, je le remercie de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir permis de réaliser, à la fois, une maîtrise et un doctorat en recherche. Jean-Paul, a été pour moi un mentor extraordinaire qui a su m'inculqué les rigueurs de la recherche scientifique. Il m'a par ailleurs guidé tout au long de ma formation de chercheur en m'accordant un soutien et une aide formidable. Il est pour moi un modèle d'excellence scientifique et je tiens à lui témoigner, par ce travail, ma profonde admiration.

Aux membres du jury, les Drs Hervé Walti, André Cantin et John Kimoff

Je les remercie d'avoir accepté de juger ce travail

À Bianca Roy

Qui fut ma «partenaire» de travail durant les deux dernières années de mon doctorat. Nous avons eu énormément de plaisir à travailler ensemble, surtout à passer de nombreuses journées dans le noir à discuter de tout et de rien. Je n'oublierai jamais ces précieux moments.

Au Drs Dominique Dorion et Alain Ouimet

Je vous remercie de m'avoir fait profiter de votre expertise chirurgicale et de m'avoir aidé à mettre au point deux modèles expérimentaux ovins, qui m'ont été d'une grande utilité. Cela a été pour moi un grand plaisir et une expérience inoubliable de travailler avec vous deux.

À Jean-Philippe Gagné

Le technicien animalier du laboratoire. Je te remercie de m'avoir enseigné les différentes techniques associées aux soins des agneaux. J'apprécie énormément son travail manuel et ses idées extraordinaires. Il m'a enseigné l'art d'écrire et de suivre à la lettre les différentes procédures techniques!

À Marie-Pierre Garant

Je te remercie pour la précieuse aide que tu m'as apporté pour le choix et l'élaboration des tests statistiques appropriés pour chaque étude. J'admire la patience et, surtout la ténacité avec laquelle elle m'a guidé lors des nombreux problèmes et questionnements statistiques rencontrés au cours de notre dernière étude.

Aux autres étudiants du laboratoire

Merci vivement à Marie St-Hilaire, Charles Duvareille (pour son sens de l'humour très développé), Anne-Marie Carreau, Stéphane Roberge, Véronique Clapperton et François Moreau-Bussière. De près ou de loin, vous m'avez toujours apporté de précieux conseils et soutien durant ce périple doctoral.

Aux deux hommes de ma vie Martin et Cosmo

En souvenir de tous les bons moments qui ont parsemé ce parcours. Ils ont su me faire rire au moment propice et me supporter à travers ce travail.

- BIBLIOGRAPHIE -

Altschuler, S.M. (2001). Laryngeal and respiratory protective reflexes. *The American Journal of Medicine*, vol. 111 Suppl 8A, p. 90S-94S.

Ayuse, T., Ayuse, T., Ishitobi, S., Kurata, S., Sakamoto, E., Okayasu, I. et Oi, K. (2006). Effect of reclining and chin-tuck position on the coordination between respiration and swallowing. *Journal of oral rehabilitation*, vol. 33, n° 6, p. 402-408.

Bailey, E.F. et Fregosi, R.F. (2006). Modulation of upper airway muscle activities by bronchopulmonary afferents. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 101, n° 2, p. 609-617.

Bamford, O., Taciak, V. et Gewolb, I.H. (1992). The relationship between rhythmic swallowing and breathing during suckle feeding in term neonates. *Pediatric research*, vol. 31, n° 6, p. 619-624.

Bartlett, D., Jr, Knuth, S.L. et Knuth, K.V. (1981). Effects of pulmonary stretch receptor blockade on laryngeal responses to hypercapnia and hypoxia. *Respiration physiology*, vol. 45, n° 1, p. 67-77.

Bell, F.R. (1972). Sleep in the larger domesticated animals. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 65, n° 2, p. 176-177.

Bohm, R.P., Jr, Rockar, R.A., Ratterree, M.S., Blanchard, J.L., Harouse, J., Gettie, A. et Cheng-Mayer, C. (2000). A method of video-assisted thoracoscopic surgery for collection of thymic biopsies in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Contemporary topics in laboratory animal science / American Association for Laboratory Animal Science*, vol. 39, n° 6, p. 24-26.

Bozkus, H., Crawford, N.R., Chamberlain, R.H., Valenzuela, T.D., Espinoza, A., Yuksel, Z. et Dickman, C.A. (2005). Comparative anatomy of the porcine and

human thoracic spines with reference to thoracoscopic surgical techniques. *Surgical endoscopy*, vol. 19, n° 12, p. 1652-1665.

Buchholz, D.W., Bosma, J.F. et Donner, M.W. (1985). Adaptation, compensation, and decompensation of the pharyngeal swallow. *Gastrointestinal radiology*, vol. 10, n° 3, p. 235-239.

Car, A., Jean, A. et Roman, C. (1998). Deglutition: physiologic and neurophysiologic aspects. *Revue de laryngologie - otologie - rhinologie*, vol. 119, n° 4, p. 219-225.

Charbonneau, I., Lund, J.P. et McFarland, D.H. (2005). Persistence of respiratory-swallowing coordination after laryngectomy. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, vol. 48, n° 1, p. 34-44.

Clement, M.G., Mortola, J.P., Albertini, M. et Aguggini, G. (1986). Effects of vagotomy on respiratory mechanics in newborn and adult pigs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 60, n° 6, p. 1992-1999.

COLEBATCH, H.J. et HALMAGYI, D.F. (1963). Effect of Vagotomy and Vagal Stimulation on Lung Mechanics and Circulation. *Journal of applied physiology*, vol. 18, p. 881-887.

Daniel, M.M., Lorenzi, M.C., da Costa Leite, C. et Lorenzi-Filho, G. (2007). Pharyngeal dimensions in healthy men and women. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, vol. 62, n° 1, p. 5-10.

Davies, A., Dixon, M., Callanan, D., Huszczuk, A., Widdicombe, J.G. et Wise, J.C. (1978). Lung reflexes in rabbits during pulmonary stretch receptor block by sulphur dioxide. *Respiration physiology*, vol. 34, n° 1, p. 83-101.

Davies, A., Sant'Ambrogio, F. et Sant'Ambrogio, G. (1981). Onset of inspiration in rabbit during artificial ventilation. *The Journal of physiology*, vol. 318, p. 17-23.

De Paoli, A.G., Davis, P.G. et Lemyre, B. (2003). Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, vol. 92, n° 1, p. 70-75.

Divatia, J.V., Bhowmick K. (2005). Complications of endotracheal intubation and other airways management procedures. *Indian J Anaesth*, vol. 49: 308-318.

DOTY, R.W. et BOSMA, J.F. (1956). An electromyographic analysis of reflex deglutition. *Journal of neurophysiology*, vol. 19, n° 1, p. 44-60.

Duvareille, C., Lafrance, M., Samson, N., St-Hilaire, M., Pladys, P., Micheau, P., Bournival, V., Langlois, C., Praud, JP. (2007). Effects of hypoxia and hypercapnia on nonnutritive swallowing in newborns lambs. *J Appl Physiol*, vol. 103, n 4, p.1180-1188.

Ekberg, O. (1986). Posture of the head and pharyngeal swallowing. *Acta Radiologica: Diagnosis*, vol. 27, n° 6, p. 691-696.

Ersch, J., Roth-Kleiner, M., Baeckert, P. et Bucher, H.U. (2007). Increasing incidence of respiratory distress in neonates. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, vol. 96, n° 11, p. 1577-1581.

Ertekin, C. et Aydogdu, I. (2003). Neurophysiology of swallowing. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 114, n° 12, p. 2226-2244.

Espagne, S. et Hascoet, J.M. (2002). Noninvasive ventilation of premature infants. *Archives de Pediatrie : Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie*, vol. 9, n° 10, p. 1100-1103.

Ezure, K. et Tanaka, I. (2006). Distribution and medullary projection of respiratory neurons in the dorsolateral pons of the rat. *Neuroscience*, vol. 141, n° 2, p. 1011-1023.

Feldman, J.L. et Del Negro, C.A. (2006). Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nature reviews.Neuroscience*, vol. 7, n° 3, p. 232-242.

Feroah, T.R., Forster, H.V., Fuentes, C.G., Lang, I.M., Beste, D., Martino, P., Pan, L. et Rice, T. (2002). Effects of spontaneous swallows on breathing in awake goats. *J Appl Physiol*, vol. 92, n° 5, p. 1923-1935.

Fortier, P.H., Reix, P., Arsenault, J., Dorion, D. et Praud, J.P. (2003). Active upper airway closure during induced central apneas in lambs is complete at the laryngeal level only. *J Appl Physiol*, vol. 95, n° 1, p. 97-103.

Fortuna, M.G., West, G.H., Stornetta, R.L., Guyenet, P.G. (2008). Botzinger expiratory-augmenting neurons and the parafacial respiratory group. *J Neurosci*, vol. 28, n 1, p. 2506-2515.

Gaon, P., Lee, S., Hannan, S., Ingram, D. et Milner, A.D. (1999). Assessment of effect of nasal continuous positive pressure on laryngeal opening using fibre optic laryngoscopy. *Archives of disease in childhood.Fetal and neonatal edition*, vol. 80, n° 3, p. F230-2.

Gemba, H., Teranaka, A. et Takemura, K. (1996). Influences of emotion upon parotid secretion in human. *Neuroscience letters*, vol. 211, n° 3, p. 159-162.

Gewolb, I.H. et Vice, F.L. (2006). Maturational changes in the rhythms, patterning, and coordination of respiration and swallow during feeding in preterm and term infants. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 48, n° 7, p. 589-594.

Gonzalez-Zamora, J.F., Perez-Guille, B., Soriano-Rosales, R.E., Jimenez-Bravo-Luna, M.A., Gutierrez-Castrellon, P., Ridaura-Sanz, C. et Alvarez, F.V. (2005). Video-assisted thoracoscopy for diaphragmatic plication: experimental study in a canine model. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques.Part A*, vol. 15, n° 6, p. 661-666.

Greenough, A. et Prendergast, M. (2008). Difficult extubation in low birthweight infants. *Archives of disease in childhood.Fetal and neonatal edition*, vol. 93, n° 3, p. F242-5.

Hiss, S.G., Strauss, M., Treole, K., Stuart, A. et Boutilier, S. (2003). Swallowing apnea as a function of airway closure. *Dysphagia*, vol. 18, n° 4, p. 293-300.

Hiss, S.G., Treole, K. et Stuart, A. (2001). Effects of age, gender, bolus volume, and trial on swallowing apnea duration and swallow/respiratory phase relationships of normal adults. *Dysphagia*, vol. 16, n° 2, p. 128-135.

Jean, A. (2001). Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiological reviews*, vol. 81, n° 2, p. 929-969.

Jeffery, H.E., Ius, D. et Page, M. (2000). The role of swallowing during active sleep in the clearance of reflux in term and preterm infants. *The Journal of pediatrics*, vol. 137, n° 4, p. 545-548.

Jiang, C. et Lipski, J. (1990). Extensive monosynaptic inhibition of ventral respiratory group neurons by augmenting neurons in the Botzinger complex in the cat. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung.Experimentation cerebrale*, vol. 81, n° 3, p. 639-648.

Jonzon, A., Pisarri, T.E., Roberts, A.M., Coleridge, J.C. et Coleridge, H.M. (1988). Attenuation of pulmonary afferent input by vagal cooling in dogs. *Respiration physiology*, vol. 72, n° 1, p. 19-33.

KAWASAKI, M., OGURA, J.H. et TAKENOUCI, S. (1964). Neurophysiologic Observations of Normal Deglutition. I. its Relationship to the Respiratory Cycle. *The Laryngoscope*, vol. 74, p. 1747-1765.

Kelly, B.N., Huckabee, M.L., Jones, R.D. et Frampton, C.M. (2006). Nutritive and non-nutritive swallowing apnea duration in term infants: implications for neural control mechanisms. *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 154, n° 3, p. 372-378.

Kelly, B.N., Huckabee, M.L., Jones, R.D. et Frampton, C.M. (2007). The first year of human life: coordinating respiration and nutritive swallowing. *Dysphagia*, vol. 22, n° 1, p. 37-43.

Kijima, M., Isono, S. et Nishino, T. (2000). Modulation of swallowing reflex by lung volume changes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 162, n° 5, p. 1855-1858.

Klohn, A. et Peroni, J.F. (2000). Thoracoscopy in horses. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, vol. 16, n° 2, p. 351-62, vii.

Laitman, J.T. et Reidenberg, J.S. (1993). Specializations of the human upper respiratory and upper digestive systems as seen through comparative and developmental anatomy. *Dysphagia*, vol. 8, n° 4, p. 318-325.

Lau, C., Smith, E.O. et Schanler, R.J. (2003). Coordination of suck-swallow and swallow respiration in preterm infants. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, vol. 92, n° 6, p. 721-727.

Lemaire, D., Letourneau, P., Dorion, D. et Praud, J.P. (1999). Complete glottic closure during central apnea in lambs. *The Journal of otolaryngology*, vol. 28, n° 1, p. 13-19.

Lichter, I. et Muir, R.C. (1975). The pattern of swallowing during sleep. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 38, n° 4, p. 427-432.

Lin, C.H., Wang, S.T., Lin, Y.J. et Yeh, T.F. (1998). Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity. *Pediatric pulmonology*, vol. 26, n° 5, p. 349-353.

Logemann, J.A., Rademaker, A.W., Pauloski, B.R. et Kahrilas, P.J. (1994). Effects of postural change on aspiration in head and neck surgical patients. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 110, n° 2, p. 222-227.

Malhotra, A., Huang, Y., Fogel, R.B., Pillar, G., Edwards, J.K., Kikinis, R., Loring, S.H. et White, D.P. (2002). The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 166, n° 10, p. 1388-1395.

Marecos, M.C., Torres, R.A., Bailez, M.M., Vagni, R.L. et Klappenbach, R.F. (2006). Pediatric thoracoscopic training in an experimental pleural empyema rabbit model. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques.Part A*, vol. 16, n° 4, p. 397-399.

Martin, B.J., Logemann, J.A., Shaker, R. et Dodds, W.J. (1994). Coordination between respiration and swallowing: respiratory phase relationships and temporal integration. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 76, n° 2, p. 714-723.

Martin-Harris, B., Brodsky, M.B., Michel, Y., Ford, C.L., Walters, B. et Heffner, J. (2005). Breathing and swallowing dynamics across the adult lifespan. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, vol. 131, n° 9, p. 762-770.

Martin-Harris, B., Brodsky, M.B., Price, C.C., Michel, Y. et Walters, B. (2003). Temporal coordination of pharyngeal and laryngeal dynamics with breathing during swallowing: single liquid swallows. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 94, n° 5, p. 1735-1743.

Mathew OP. Respiratory control and disorders in the newborn. (2003). *Lung biology in health and disease*, volume 173: 376-387.

McFarland, D.H. et Lund, J.P. (1993). An investigation of the coupling between respiration, mastication, and swallowing in the awake rabbit. *Journal of neurophysiology*, vol. 69, n° 1, p. 95-108.

McFarland, D.H. et Lund, J.P. (1995). Modification of mastication and respiration during swallowing in the adult human. *Journal of neurophysiology*, vol. 74, n° 4, p. 1509-1517.

McFarland, D.H., Lund, J.P. et Gagner, M. (1994). Effects of posture on the coordination of respiration and swallowing. *Journal of neurophysiology*, vol. 72, n° 5, p. 2431-2437.

Miksch, R.M., Armbrust, S., Pahnke, J. et Fusch, C. (2008). Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal CPAP. *European journal of pediatrics*, vol. 167, n° 8, p. 909-916.

Millar, D. et Kirpalani, H. (2004). Benefits of non invasive ventilation. *Indian pediatrics*, vol. 41, n° 10, p. 1008-1017.

Miller, A.J. (1982). Deglutition. *Physiological reviews*, vol. 62, n° 1, p. 129-184.

Mizuno, K. et Ueda, A. (2003). The maturation and coordination of sucking, swallowing, and respiration in preterm infants. *The Journal of pediatrics*, vol. 142, n° 1, p. 36-40.

Mortola, J.P., Fisher, J.T. et Sant'Ambrogio, G. (1984). Vagal control of the breathing pattern and respiratory mechanics in the adult and newborn rabbit. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, vol. 401, n° 3, p. 281-286.

Newton, P.O., Lee, S.S., Mahar, A.T., Farnsworth, C.L. et Weinstein, C.H. (2003). Thoracoscopic multilevel anterior instrumented fusion in a goat model. *Spine*, vol. 28, n° 14, p. 1614-9; discussion 1620.

Nijland, M.J., Chao, C.R. et Ross, M.G. (1997). Anticholinergic suppression of ovine fetal swallowing activity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 177, n° 5, p. 1105-1112.

Nishino, T., Yonezawa, T. et Honda, Y. (1985). Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *The American Review of Respiratory Disease*, vol. 132, n° 6, p. 1219-1222.

Nixon, G.M., Charbonneau, I., Kermack, A.S., Brouillette, R.T. et McFarland, D.H. (2008). Respiratory-swallowing interactions during sleep in premature infants at term. *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 160, n° 1, p. 76-82.

Page, M. et Jeffery, H.E. (1998). Airway protection in sleeping infants in response to pharyngeal fluid stimulation in the supine position. *Pediatric research*, vol. 44, n° 5, p. 691-698.

Phillipson, E.A, Murphy, E., Kozar, L.F. (1976). Regulation of respiration in sleeping dogs. *J Appl Physiol*, vol. 40, n 5, p. 688-693.

Plant, R.L. (1998). Anatomy and physiology of swallowing in adults and geriatrics. *Otolaryngologic clinics of North America*, vol. 31, n° 3, p. 477-488.

Polin, R.A. et Sahni, R. (2002). Newer experience with CPAP. *Seminars in neonatology : SN*, vol. 7, n° 5, p. 379-389.

Preiksaitis, H.G., Mayrand, S., Robins, K. et Diamant, N.E. (1992). Coordination of respiration and swallowing: effect of bolus volume in normal adults. *The American Journal of Physiology*, vol. 263, n° 3 Pt 2, p. R624-30.

Reix, P., Arsenault, J., Langlois, C., Niyonsenga, T. et Praud, J.P. (2004). Nonnutritive swallowing and respiration relationships in preterm lambs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 97, n° 4, p. 1283-1290.

Reix, P., Fortier, P.H., Niyonsenga, T., Arsenault, J., Letourneau, P. et Praud, J.P. (2003). Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs. *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 134, n° 3, p. 209-218.

Reix, P., St-Hilaire, M. et Praud, J.P. (2007). Laryngeal sensitivity in the neonatal period: from bench to bedside. *Pediatric pulmonology*, vol. 42, n° 8, p. 674-682.

Roberge, S., Samson, N., Dorion, S., Dorion, D. et Praud, J.P. (2007). Non-nutritive swallowing and respiration coordination among states of alertness in adult sheep. *The Journal of otolaryngology*, vol. 36, n° 3, p. 140-147.

Rosen CL. Maturation of breathing during sleep. (2000). In: *Sleep and Breathing in Children: A developmental Approach*, edited by Loughin G, Carroll J and Marcus C. New York: Marcel Dekker Inc, p.181-196.

Rossi, A. et Mortola, J.P. (1987). Vagal influence on respiratory mechanics in newborn kittens. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*, vol. 23, n° 1, p. 61-66.

Roy, B., Samson, N., Moreau-Bussiere, F., Ouimet, A., Dorion, D., Mayer, S. et Praud, J.P. (2008). Mechanisms of active laryngeal closure during non-invasive intermittent positive pressure ventilation in non-sedated lambs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 105, n 4, p. 1406-1412.

Rybak, I.A., Abdala, A.P., Markin, S.N., Paton, J.F. et Smith, J.C. (2007). Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. *Progress in brain research*, vol. 165, p. 201-220.

Sagara, Y., Koike, K., Ohnuki, T., Nitta, S. et Nakada, T. (1988). Effect of vagus nerve cooling on hypercapnic and hypoxic ventilatory responses in anesthetized dogs. *The Tohoku journal of experimental medicine*, vol. 156 Suppl, p. 83-91.

Samson, N., Roy, B., Ouimet, A., Moreau-Bussiere, F., Dorion, D., Mayer, S. et Praud, J.P. (2008). Origins of the Inhibiting Effects of Nasal Cpap on Non-Nutritive Swallowing in Newborn Lambs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 105, n 5, p. 1083-1090.

Samson, N., St-Hilaire, M., Nsegbe, E., Reix, P., Moreau-Bussiere, F. et Praud, J.P. (2005). Effect of nasal continuous or intermittent positive airway pressure on nonnutritive swallowing in the newborn lamb. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 99, n° 5, p. 1636-1642.

Sant'Ambrogio, G., Sant'Ambrogio, F.B. et Davies, A. (1984). Airway receptors in cough. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*, vol. 20, n° 1, p. 43-47.

Sant'Ambrogio, G., Tsubone, H. et Sant'Ambrogio, F.B. (1995). Sensory information from the upper airway: role in the control of breathing. *Respiration physiology*, vol. 102, n° 1, p. 1-16.

Sant'Ambrogio, G. et Widdicombe, J. (2001). Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respiration physiology*, vol. 125, n° 1-2, p. 33-45.

Selley, W.G., Ellis, R.E., Flack, F.C., Curtis, H. et Callon, M. (1986). Ultrasonographic study of sucking and swallowing by newborn infants. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 28, n° 6, p. 821-823.

Selley, W.G., Flack, F.C., Ellis, R.E. et Brooks, W.A. (1989). Respiratory patterns associated with swallowing: Part 1. The normal adult pattern and changes with age. *Age and Ageing*, vol. 18, n° 3, p. 168-172.

Shaker, R., Li, Q., Ren, J., Townsend, W.F., Dodds, W.J., Martin, B.J., Kern, M.K. et Rynders, A. (1992). Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Physiology*, vol. 263, n° 5 Pt 1, p. G750-5.

Shanahan, T.K., Logemann, J.A., Rademaker, A.W., Pauloski, B.R. et Kahrilas, P.J. (1993). Chin-down posture effect on aspiration in dysphagic patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 74, n° 7, p. 736-739.

Sherman, J.M., Davis, S., Albamonte-Petrick, S., Chatburn, R.L., Fitton, C., Green, C., Johnston, J., Lyrene, R.K., Myer, C.,3rd, Othersen, H.B., Wood, R., Zach, M., Zander, J. et Zinman, R. (2000). Care of the child with a chronic

tracheostomy. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 161, n° 1, p. 297-308.

Smith, J., Wolkove, N., Colacone, A. et Kreisman, H. (1989). Coordination of eating, drinking and breathing in adults. *Chest*, vol. 96, n° 3, p. 578-582.

Smith, J.C., Butera, R.J., Koshiya, N., Del Negro, C., Wilson, C.G. et Johnson, S.M. (2000). Respiratory rhythm generation in neonatal and adult mammals: the hybrid pacemaker-network model. *Respiration physiology*, vol. 122, n° 2-3, p. 131-147.

Smith, J.C., Ellenberger, H.H., Ballanyi, K., Richter, D.W. et Feldman, J.L. (1991). Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science (New York, N.Y.)*, vol. 254, n° 5032, p. 726-729.

Stella, M.H. et England, S.J. (2001). Laryngeal muscle response to phasic and tonic upper airway pressure and flow. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 91, n° 2, p. 905-911.

Stevenson, R.D. et Allaire, J.H. (1991). The development of normal feeding and swallowing. *Pediatric clinics of North America*, vol. 38, n° 6, p. 1439-1453.

St-Hilaire, M., Nsegbe, E., Gagnon-Gervais, K., Samson, N., Moreau-Bussiere, F., Fortier, P.H. et Praud, J.P. (2005). Laryngeal chemoreflexes induced by acid, water, and saline in nonsedated newborn lambs during quiet sleep. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 98, n° 6, p. 2197-2203.

Storme, L., Truffert, P., Rakza, T. et Lequien, P. (1999). For or against the early use of nasal continuous positive pressure and exogenous surfactant in hyaline membrane disease. Physiopathologic arguments. *Archives de Pediatrie : Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie*, vol. 6, n° 5, p. 549-555.

Thach, B.T. (2005). Can we breathe and swallow at the same time? *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 99, n° 5, p. 1633.

Thach, B.T. et Menon, A. (1985). Pulmonary protective mechanisms in human infants. *The American Review of Respiratory Disease*, vol. 131, n° 5, p. S55-8.

Tian, G.F., Peever, J.H. et Duffin, J. (1999). Botzinger-complex, bulbospinal expiratory neurones monosynaptically inhibit ventral-group respiratory neurones in the decerebrate rat. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, vol. 124, n° 2, p. 173-180.

Tooley, J. et Dyke, M. (2003). Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, vol. 92, n° 10, p. 1170-1174.

Tsubone, H., Sant'Ambrogio, G., Anderson, J.W. et Orani, G.P. (1991). Laryngeal afferent activity and reflexes in the guinea pig. *Respiration physiology*, vol. 86, n° 2, p. 215-231.

Van Lommel, A., Bolle, T., Fannes, W. et Lauweryns, J.M. (1999). The pulmonary neuroendocrine system: the past decade. *Archives of Histology and Cytology*, vol. 62, n° 1, p. 1-16.

Verder, H., Albertsen, P., Ebbesen, F., Greisen, G., Robertson, B., Bertelsen, A., Agertoft, L., Djernes, B., Nathan, E. et Reinholdt, J. (1999). Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*, vol. 103, n° 2, p. E24.

Widdicombe, J. (2001). Airway receptors. *Respiration physiology*, vol. 125, n° 1-2, p. 3-15.

Yamamoto, F. et Nishino, T. (2002). Phasic vagal influence on the rate and timing of reflex swallowing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 165, n° 10, p. 1400-1403.

ANNEXES - LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES -

ARTICLES :

Pour cette thèse

1. **Samson N**, Roy B, Ouimet A, Moreau-Bussière F, Dorion D, Praud J-P. Origins of the inhibiting effects of nasal CPAP on non-nutritive swallowing in newborn lambs. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1083-90.
2. **Samson N***, Roberge S, Dorion S, Dorion D, Praud JP. Non-nutritive swallowing and respiration coordination among the states of alertness in the adult sheep. *J Otolaryngol* 2007; 36: 140-7.
3. **Samson N**, Clapperton V, McFarland DH, Praud JP. The impact of posture and gender on non-nutritive swallowing-breathing coordination in young healthy adults. Soumis au *Respiratory Physiology & Neurobiology*

Autres

1. St-Hilaire M, Nsegbe E, Gagnon-Gervais K, **Samson N**, Moreau-Bussière F, Fortier PH, Praud JP. Laryngeal chemoreflexes induced by acid, water, and saline in nonsedated lambs during quiet sleep. *J Appl Physiol* 2005 98 : 2197-203.
2. **Samson N**, St-Hilaire M, Nsegbe E, Reix P, Moreau-Bussière F, Praud JP. Effect of nasal continuous or intermittent positive pressure airway pressure on non-nutritive swallowing in the newborn lamb. *J Appl Physiol* 2005 99 : 1636-42.
3. Reix P, Duvareille C, Létourneau P, Pouliot M, **Samson N**, Niyonsenga T, Praud J-P. C-Fiber blockhade influence on non-nutritive swallowing in full-term lambs. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152 : 27-35.

4. Praud JP, **Samson N**, Moreau-Bussièrè F. Laryngeal function and nasal ventilatory support in the neonatal period. *Paediatr Respir Rev* 2006, 7 suppl: s180-2.
5. **Samson N**, Rouillard-Lafond J, Moreau-Bussièrè F, Reix P, Praud JP. Cricothyroid muscle electrical activity during respiration and apneas in lambs. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 15: 147-55.
6. St-Hilaire M, **Samson N**, Nsegbe E, Duvareille C, Moreau-Bussièrè F, Micheau P, Lebon J, Praud JP. Postnatal maturation of laryngeal chemoreflexes in the preterm lamb. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1429-38.
7. **Samson N***, Moreau-Bussièrè M, St-Hilaire M, Reix P, Nsegbe E, Rouillard Lafond J, Praud J-P. Laryngeal response to nasal ventilation in non-sedated newborn lambs. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2149-57.
8. Duvareille C, Lafrance M, **Samson N**, St-Hilaire M, Pladys P, Micheau P, Bournival V, Langlois C, Praud J-P. Effects of hypoxia and hypercapnia on on-nutritive swallowing in newborn lambs. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1180-8.
9. Praud JP- and **Samson N**. Laryngeal functions and neonatal respiration. In : *Sleep and breathing in children second edition : Developmental changes in breathing during sleep*, edited by Marcus C, Carroll J, Donnelly D, Loughlin G. New York: Informa Healthcare USA Inc, 2008, p19-46.
10. Roy B, **Samson N**, Moreau-Bussièrè F, Ouimet A, Dorion D, Praud J-P. Mechanisms responsible for active laryngeal closure during nasal intermittent positive pressure ventilation. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1406-1414.

* **Co-premier auteur**

- RÉSUMÉS (ABSTRACTS POUR PRÉSENTATION) -

1. **N Samson**, C Duvareille, M St-Hilaire, V Clapperton. CPAP inhibits non-nutritive swallowing through stimulation of bronchopulmonary receptors. 3^e International Congress on Pediatric Pulmology (CIPP), Montréal, Juillet 2006 (Paediatric Respir Rev, 2006; 7 (Suppl) : S267).
2. **N Samson**, C Duvareille, M St-Hilaire, V Clapperton, J-P Praud. CPAP inhibits non-nutritive swallowing through stimulation of bronchopulmonary receptors. Oxford Meeting on control of respiration, Banff, septembre 2006.
3. **N Samson**, B Roy, D Dorion, JP Praud. Effects of nasal CPAP on non-nutritive swallowing underlying mechanisms. 3^e Symposium international de la Société Legallois pour l'étude du contrôle respiratoire, Forêt Montmorency, QC, Février 2007.
4. **N Samson**, C Duvareille, V Clapperton, M St-Hilaire, JP Praud. CPAP inhibe les déglutitions non-nutritives par stimulation des récepteurs bronchopulmonaires. 1^{ere} journée scientifique de l'axe mère-enfant, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, avril 2007.
5. **N Samson**, A Beuchée, G Carrault, P Pladys, L Senhadji, J-P Praud. Nasal CPAP and inspiratory pressure support have no effect on heart rate variability in healthy lambs during quiet wakefulness and quiet sleep, 48th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, Prague, Octobre 2007 (Acta Paediatrica, 2007, vol 96 (Suppl) : S456, p.174).
6. **N Samson**, B Roy, A Ouimet, F Moreau-Bussière, D Dorion, JP Praud. Mécanismes responsables de l'inhibition des déglutitions non-nutritives lors de l'application d'une CPAP nasale durant le sommeil calme. 4^e Symposium

international de la Société Legallois pour l'étude du contrôle respiratoire, Forêt Montmorency, QC, Février 2008.

7. **N Samson**, B Roy, Ouimet A, F Moreau-Bussière, D Dorion, JP Praud. Intrathoracic vagotomy prevents the inhibition of non-nutritive swallowing by nasal CPAP. 4^e International Congress on Pediatric Pulmonology (CIPP) (Paediatric Respir Rev, 2008; 7 (Suppl) : S267).
8. **N Samson**, B Roy, Ouimet A, F Moreau-Bussière, D Dorion, JP Praud. Origine de l'effet inhibiteur de la CPAP nasale sur les déglutitions non-nutritives chez l'agneau nouveau-né. 2^e journée scientifique de l'axe mère-enfant, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, avril 2007.
9. **N Samson**, B Roy, F Moreau-Bussière, A Ouimet, S Mayer, D Dorion, JP Praud. Origine de l'effet inhibiteur de la CPAP nasale sur les déglutitions non-nutritives chez l'agneau nouveau-né. 6^e journée scientifique du département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, Avril 2008.
10. **N Samson**, B Roy, A Ouimet, F Moreau-Bussière, D Dorion, JP Praud. Inhibiting effects of nasal CPAP on non-nutritive swallowing in newborn lambs is mainly mediated by bronchopulmonary receptors. CIHR Institute of Circulatory and Respiratory Health's Young Investigators Forum, Montréal, May 2008.
11. **N Samson**, B Roy, A Ouimet, F Moreau-Bussière, D Dorion, S Mayer, JP Praud. L'effet inhibiteur de la CPAP nasale sur les déglutitions non-nutritives chez l'agneau nouveau-né est principalement médié par les récepteurs bronchopulmonaires. 50^e Réunion annuelle du Club de recherche clinique du Québec (CRCQ), La Malbaie, octobre 2008.

12. **N Samson**, B Roy, A Ouimet, F Moreau-Bussière, D Dorion, S Mayer, JP Praud. Origins of the inhibiting effects of nasal CPAP on non-nutritive swallowing in newborn lambs. 1^e International Symposium on Respiratory Control, Marseille, Décembre 2008.