

Université de Sherbrooke

**L'asservissement de la ventilation mécanique à l'aide du déclenchement diaphragmatique permet une meilleure synchronisation patient/ventilateur et une meilleure architecture du sommeil chez les patients en sevrage ventilatoire**

Par  
Stéphane Delisle  
Programme de sciences cliniques

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.)

Sherbrooke, Québec, Canada  
Mars, 2012

Membres du jury d'évaluation

Dubois Marie-France, présidente du jury, Département des sciences de la santé  
communautaire, Université de Sherbrooke

Denault André, membre externe à l'Université, Département d'anesthésiologie, Institut de  
cardiologie de Montréal

Lorrain Dominique, membre externe aux Programmes de sciences cliniques, Département de  
psychologie, Université de Sherbrooke

Tétrault Jean-Pierre, co-directeur de thèse, Université de Sherbrooke

Arsenault Pierre, co-directeur de thèse, Université de Sherbrooke

St-Cyr Denise, co-directrice de thèse, École des sciences infirmières, Université de Sherbrooke



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: 978-0-494-93246-9*

*Our file Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-93246-9*

#### 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

# **L'asservissement de la ventilation mécanique à l'aide du déclenchement diaphragmatique permet une meilleure synchronisation patient/ventilateur et une meilleure architecture du sommeil chez les patients en sevrage ventilatoire**

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de philosophiae doctor (Ph.D.) en sciences cliniques, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Par  
Stéphane Delisle  
Programme de sciences cliniques

## **RÉSUMÉ**

La qualité du sommeil des patients en soins intensifs est mauvaise, avec une fragmentation du sommeil, une diminution de la phase de sommeil paradoxal et une redistribution des temps de sommeil durant la période diurne. Si le bruit semble une cause évidente, il ne rendrait compte que de 20% des perturbations du sommeil dans ce contexte (Freedman et al. 1999; Gabor et al. 2003). La ventilation mécanique apparaît comme une autre source d'altération de la qualité et de la quantité de sommeil chez les patients en soins intensifs (Meza et al. 1998; Cooper et al. 2000; Parthasarathy et Tobin, 2004;). Le sommeil est en effet affecté par l'asynchronisme fréquent entre le patient et le ventilateur (Parthasarathy and Tobin, 2002; Cabello et al. 2007). La meilleure adéquation de la machine avec une réponse rapide du ventilateur aux demandes du patient, obtenue à l'aide de la modalité ventilatoire NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) est, à cet égard, importante. Dans cette étude, quatorze patients ont été ventilés successivement et dans un ordre aléatoire par le mode NAVA ou un mode classique en ventilation pression de support (PS), et leur sommeil évalué par polysomnographie. La proportion de sommeil paradoxal par rapport à la durée totale de sommeil est différente selon la modalité ventilatoire : la médiane de pourcentage de sommeil paradoxal (sommeil REM) est de 4,5% (3-11%) en mode PS contre 16,5% (13-29%) au cours d'une ventilation par NAVA ( $p=0,001$ ). L'indice de fragmentation est plus faible en mode NAVA avec  $16 \pm 9$  éveils ou micro-éveils par heure contre  $40 \pm 20$  au cours d'une ventilation PS ( $p=0,001$ ). Selon le mode ventilatoire, il y a de grandes différences dans les efforts inefficaces (24 événements par heure de sommeil en PS, et 0 durant les phases de ventilation en NAVA) ainsi que dans le nombre d'apnées centrales (10,5 événements par heure vs 0 respectivement en PS et en NAVA). Durant les périodes d'enregistrement des données, la ventilation minute était similaire entre les deux modes, témoignant d'une qualité équivalente de ventilation globale. En conclusion, comparativement au PS, le mode NAVA améliore la qualité du sommeil des malades de soins intensifs sevrés de la sédation, en augmentant la durée de la phase paradoxale du sommeil et en diminuant la fragmentation de leur sommeil.

**Mots clés:** Ventilation mécanique; sommeil ; apnée centrale; mode ventilatoire; neuro-asservissement de la ventilation assistée ; pression de support.

*Le sommeil fait partie de la vie / Sleep is part of life*

*Anonyme*

## Table des matières

Résumé.....	II
Liste des tableaux.....	VI
Liste des figures.....	VII
Liste des abréviations.....	VIII
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>Chapitre 1: Problématique</b> .....	<b>12</b>
<b>Chapitre 2: Recension des écrits</b> .....	<b>17</b>
<b>Partie 1</b>	
2.1 Physiologie du sommeil.....	17
2.1.1 Processus homéostatique.....	17
2.1.2 Processus circadien.....	18
2.1.3 Processus ultradien.....	19
2.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'éveil et du sommeil.....	20
2.2.1 Mécanismes neurophysiologiques de l'éveil.....	20
2.2.2 Mécanismes neurophysiologiques du sommeil lent.....	23
2.2.3 Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal.....	25
2.3 Architecture du sommeil.....	28
2.3.1 Sommeil normal.....	28
2.3.2 Polysomnographie.....	30
2.3.3 Macroarchitecture du sommeil.....	34
2.3.4 Microarchitecture du sommeil.....	35
2.3.5 Stades du sommeil.....	42
2.3.6 Indicateur de la qualité du sommeil.....	45
2.4 Respiration.....	48
2.4.1 Mécanique ventilatoire.....	48
2.4.2 Commande ventilatoire.....	48
2.4.3 Commande ventilatoire et respiration spontanée.....	54
2.4.4 Modifications de la ventilation liées aux stades du sommeil.....	56
<b>Partie 2</b>	
2.5 Principales asynchronies en ventilation mécanique.....	58
2.5.1 Pression de support et asynchronie.....	58
2.5.2 Asynchronie et réponse à l'effort inspiratoire ( <i>déclenchement - trigger</i> ).....	69
2.5.3 Asynchronie et pressurisation.....	75
2.5.4 Asynchronie et niveau de pression de support.....	78
2.5.5 Asynchronie et cyclage expiratoire.....	80
2.6 Soins de réanimation et sommeil.....	85
2.6.1 Altération du sommeil en soins intensifs.....	85
2.6.2 Influence de la sédation sur le sommeil.....	88
2.6.3 Influence de la ventilation mécanique et des asynchronies sur le sommeil.....	94
2.6.4 Prévention des asynchronies par le NAVA.....	99
<b>Les questions de recherche</b> .....	<b>116</b>
<b>Chapitre 3: Méthodologie</b>	
3.1 Devis de recherche.....	117
3.2 Population et échantillon.....	117
3.3 Considérations éthiques.....	118
3.4 Outils de collecte des données.....	119

<b>Chapitre 4: Présentation des résultats</b>	
4.1 <i>Sleep quality in mechanically ventilated patients:</i> <i>Comparaison between NAVA and PSV modes -Comparaison des modes ventilatoires</i> <i>NAVA et pression de support sur l'architecture du sommeil</i> .....	127
4.2 Effect of ventilatory variability on the occurrence of central apneas - Effet de la variabilité ventilatoire sur les apnées centrales.....	147
<b>Chapitre 5: Discussion</b> .....	175
<b>Chapitre 6: Conclusion</b> .....	182
<b>Références</b> .....	183
<b>Remerciements</b> .....	196
<b>Annexe 1 : Lettre d'approbation du comité d'éthique</b> .....	197

## Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse des neurotransmetteurs et structures impliquées.....	22
Tableau 2. Caractéristiques des stades du sommeil.....	42
Tableau 3. Comparaison entre sommeil naturel et sommeil sous sédation.....	89
Tableau 4. Effet des médicaments sur le sommeil.....	92

## Liste des figures

Figure 1. Mécanisme de régulation circadienne.....	19
Figure 2. Système d'éveil ascendant.....	21
Figure 3. Modèle Flip-flop.....	23
Figure 4. Neurones du noyau ventrolatéral préoptique (VLPO).....	24
Figure 5. Sommeil paradoxal: interaction du système permissif et exécutif.....	26
Figure 6. Structure du sommeil paradoxal.....	27
Figure 7. Système international 10-20.....	32
Figure 8. Architecture du sommeil.....	34
Figure 9. EMG modifié par un bruit de l'environnement.....	38
Figure 10. EMG modifié par une asynchronie.....	39
Figure 11. EMG modifié par une apnée centrale.....	40
Figure 12. État d'éveil et somnolence.....	43
Figure 13. EEG des stades 1 et 2 du sommeil.....	43
Figure 14. EEG des stades 3 et 4 du sommeil.....	44
Figure 15. EEG du sommeil paradoxal.....	45
Figure 16. Hypnogramme.....	46
Figure 17. Cycle respiratoire spontané et types d'asynchronies.....	60
Figure 18. Déséquilibres physiologiques et technologiques.....	62
Figure 19. Principales composantes de l'interaction patient/ventilateur.....	63
Figure 20. Parcours d'une inspiration.....	64
Figure 21. Relation patient/ventilateur exprimée à travers de l'équation du mouvement.....	66
Figure 22. Interaction patient/ventilateur.....	67
Figure 23. Asynchronie en temps et en assistance.....	68
Figure 24. Signal de déclenchement en ventilation spontanée.....	69
Figure 25. Effort inefficace.....	72
Figure 26. Double déclenchement.....	75
Figure 27. Asynchronie de pressurisation.....	77
Figure 28. Augmentation du niveau d'aide inspiratoire.....	80
Figure 29. Cyclage tardif.....	83
Figure 30. Cyclage précoce.....	84
Figure 31. Positionnement de la sonde nasogastrique.....	100
Figure 32. Déclenchement en mode NAVA.....	101
Figure 33. Déclenchement par EMG ou débit.....	102
Figure 34. Déclenchement par pression versus neural sur délai de déclenchement.....	103
Figure 35. Synchronisation temporelle et d'assistance.....	104
Figure 36. Déclenchement à pression versus NAVA sur les efforts inefficaces.....	105
Figure 37. Ajustement du NAVA lors des demandes inspiratoires maximales.....	106
Figure 38. Comportement du NAVA lors de changement de mécanique respiratoire.....	107
Figure 39. Comportement du NAVA lors de changement de gain NAVA.....	108
Figure 40. Double déclenchement type I.....	109
Figure 41. Double déclenchement type II.....	110
Figure 42. Arrêt de cycle.....	111
Figure 43. Synchronisme patient-ventilateur en NAVA.....	112
Figure 44. Variabilité ventilatoire.....	115
Figure 45. Protocole d'étude.....	117



## Liste des abréviations

**AASM:** American Association of Sleep Medicine  
**Ach:** Acétylcholine  
**AEdi:** Activité Électrique diaphragmatique  
**ADP:** Adénosine diphosphate  
**AI:** Aide Inspiratoire/Pressure support/Pression de support  
**Alpha:**  $\alpha$   
**ATP:** Adénosine TriPhosphate  
**BDZ:** Benzodiazépine  
**Bêta:**  $\beta$   
**CO<sub>2</sub>:** Dioxyde de carbone  
**CRF:** Capacité Résiduelle Fonctionnelle  
**dB:** Décibel  
**DOPA:** Dopamine  
**E:** Éveil  
**ECG:** ElectroCardioGramme  
**EEG:** ElectroEncéphaloGramme  
**EMG:** ElectroMyoGramme  
**EOG:** Electro-OculoGramme  
**ETCO<sub>2</sub>:** Valeur télé-expiratoire de la pression partielle en CO<sub>2</sub>  
**FNT:** Facteur de Nécrose Tumorale/**TNF:** Tumor Necrosis Factor  
**GABA:** Gamma-Aminobutyric Acid  
**Gamma:**  $\gamma$   
**GRD:** Groupe Respiratoire Dorsal  
**GRV:** Groupe Respiratoire Ventral  
**HT:** Hormone Thyroïdienne/**TRH:** Thyrotropin-Releasing Hormone  
**HIST:** Histamine  
**Hz:** Hertz  
**I:E:** Inspiration: Expiration  
**IL:** noyaux Intralaminaires Thalamiques  
**LC:** Locus Cœruleus  
**LDT:** Latero-Dorsalis Tegmentum/ Noyaux latérodorsal du tegmentum/Noyaux tegmental latérodorsal  
**MCM:** Mouvement Corporel Majeur  
**MOL:** Mouvements Oculaires Lents  
**MOR:** Mouvements Oculaires Rapides/**REM:** Rapid Eye Movement Sleep  
**MPOC:** Maladie Pulmonaire Obstructif Chronique  
**Microvolt:**  $\mu V$   
**Mu:**  $\mu$   
**NA:** Noradrénaline  
**NAVA:** Neuro-Asservissement de la Ventilation Assistée  
**NMDA:** N-Méthy-D-Aspartate  
**nPGCl:** Nucleus ParaGiganto Cellularis/noyaux bulbaires adrénergiques  
**NR-MC:** Noyaux Réticulé MagnoCellulaire  
**NSC:** Noyaux Supra-Chiasmatisques  
**O<sub>2</sub>:** Oxygène  
**P:** Pression

**PAV: Proportional Assist Ventilation/VAP: Ventilation Assistée Proportionnelle**  
**Paw: Pressure airway/PVA: Pression des Voies Aériennes**  
**PCO<sub>2</sub>: Pression partielle en dioxyde de carbone**  
**PEP: Pression Expiratoire Positive**  
**PEPi: Pression Expiratoire Positive intrinsèque**  
**PGO: Ponto-Géniculo Occipitale**  
**PI : Pléthysmographie d'inductance**  
**PO<sub>2</sub>: Pression partielle en oxygène**  
**PPT: Ponto-Peduncular Tegmentum/Noyau pédiculopontin du tegmentum/Noyau tegmental du pédiculopontin**  
**PS: Pression de Support/aide inspiratoire/pressure support**  
**PVA : Pression des Voies Aériennes/Paw: Pressure airway**  
**R: Résistance**  
**RD: Noyau du Raphé Dorsal**  
**REM: Rapid Eye Movement Sleep/MOR: Mouvements Oculaires Rapides**  
**Sigma:  $\sigma$**   
**SL: Sommeil Latent**  
**SNC: Système Nerveux Central**  
**SOL: Sommeil à Onde Lentes/SWS: Slow Wave Sleep**  
**SP: Sommeil paradoxal**  
**SRAA: Système Réticulaire Activateur Ascendant**  
**SWS: Slow Wave Sleep/SOL: Sommeil à Ondes Lentes**  
**TB: Télencéphale Basal**  
**Thêta:  $\theta$**   
**Ti/Ttot: Temps inspiratoire/Temps total**  
**TMN: TuberoMammillary Nucleus/ noyaux tubéromamillaires**  
**TNF: Tumor Necrosis Factor/FNT: Facteur de Nécrose Tumorale**  
**TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone/HT: Hormone Thyroïdienne**  
**TTS: Temps Total de Sommeil**  
**V: Volume**  
**VAC: Ventilation Assistée Contrôlée**  
**VAP: Ventilation Assistée Proportionnelle/PAV: Proportional Assist Ventilation**  
**VLPO: VentroLateral PreOptic nucleus/(Aire préoptique ventrolatérale)**  
**VTA: Ventral Tegmental Area/(Aire tegmentaire ventrale)**

## **Introduction**

Le sommeil de patients hospitalisés en soins intensifs a été très peu exploré jusqu'à ce jour. Comprendre la répartition normale des différents stades de sommeil et les mécanismes normaux du sommeil sont indispensables si l'on veut élucider la ou les cause(s) de ses dérèglements en soins intensifs. Comme nous le verrons dans la section 2.1, la régulation du sommeil est modélisée sous la forme de trois processus: 1) homéostatique, 2) circadien, 3) ultradien, interagissant également entre eux. La polysomnographie est le seul moyen d'analyser de façon objective et précise le sommeil. Elle permet d'enregistrer de nombreuses variables physiologiques, notamment l'activité cérébrale, oculaire et musculaire. L'analyse conventionnelle des états de veille et de sommeil permet de visualiser l'architecture du sommeil des patients. Pendant le sommeil, un certain nombre de constantes physiologiques connues changent leur point d'équilibre incluant celui du système respiratoire. La fonction ventilatoire fait partie des grandes fonctions physiologiques variables au cours du sommeil. Le contrôle de la respiration diffère selon les états de veille et de sommeil, en rapport avec le type de régulation impliquée dans la commande ventilatoire.

Au-delà des facteurs liés à la maladie elle-même, un certain nombre de déterminants liés aux interventions humaines et thérapeutiques en soins intensifs peut entraîner une fragmentation du sommeil. Il s'agit notamment du bruit, de la lumière, de la sédation et de la ventilation mécanique. L'impact de la ventilation mécanique sur le sommeil des patients est peu connu. Par contre, la qualité du sommeil chez les patients ventilés semble dépendre en partie de l'adéquation entre l'offre du ventilateur et la demande du patient. Les asynchronies patient/ventilateur peuvent, avec un mode de ventilation imposé par la machine, entraîner une discontinuité du sommeil. Il devient particulièrement intéressant de se demander si l'asservissement de la ventilation, par une modalité ventilatoire déclenchée par l'activité électrique diaphragmatique, amène une amélioration de l'architecture du sommeil par une diminution de sa fragmentation.

Tout d'abord, nous aborderons la régulation ainsi que la répartition du sommeil à l'intérieur du nyctémère (alternance d'un jour et d'une nuit correspondant à cycle biologique de 24 heures). La polysomnographie sera détaillée ainsi que la micro et la macroarchitecture du sommeil. Ensuite, la physiologie respiratoire sera revue d'une façon générale afin d'établir les liens entre les modifications ventilatoires et les différents stades du sommeil. Le sommeil des patients en soins intensifs sera abordé ainsi que les facteurs pouvant entraîner sa fragmentation et plus spécifiquement l'effet de la médication et de l'asynchronie patient/ventilateur. Les différents types d'asynchronies seront définis pour ensuite détailler l'impact de l'asservissement de la ventilation (mode NAVA) sur les différentes formes d'asynchronies.

## **Chapitre 1. Problématique**

Depuis toujours, les priorités du personnel soignant sont de sauver la vie de leurs patients, de maintenir leurs fonctions vitales et les aider à redevenir le plus fonctionnel possible. Une priorité plus récente dans la pratique médicale est la préoccupation pour le soulagement de la douleur (Michaud et al. 2006). Le sommeil des patients fait moins partie des préoccupations du personnel soignant car il s'agit d'un besoin tellement évident qu'il est paradoxalement presque mis de côté.

La qualité du sommeil est profondément détériorée aussi bien sur le plan qualitatif (Knill et al. 1990; Cooper et al. 2000; Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003) que quantitatif (Hilton 1976; Aurell et Elmquist 1985; Gottschlich et al. 1994; Freedman et al. 1999; Cooper et al. 2000; Gabor et al. 2003) chez les patients en soins intensifs. Ces troubles du sommeil sont présents chez une proportion très importante de patients et peuvent persister au-delà du séjour en soins intensifs, entraînant ainsi une diminution de la qualité de vie (Freedman et al. 1999; Simini, 1999; Nelson et al. 2001; Rotondi et al. 2002). Parmi ces effets délétères sur la qualité de vie, on note: une altération prolongée de la qualité du sommeil lors du séjour en soins intensifs, des troubles de la mémoire, la dépression et la survenue d'un syndrome de stress post-traumatique (Schelling et al. 1998; Eddleston et al. 2000; Scragg et al. 2001). En plus des effets délétères, les troubles du sommeil amènent un niveau d'inconfort chez la plupart des patients en soins intensifs.

Le manque de sommeil en réanimation est perçu comme un inconfort par deux patients sur trois (Nelson et al. 2001). La mauvaise qualité du sommeil est, pour plusieurs patients, l'un des pires souvenirs qu'ils conservent de leur séjour en soins intensifs (Simini, 1999). Ainsi, 38% se rappellent ne pas être arrivés à dormir, 40% se souviennent de réveils au milieu de la nuit et 35% disent avoir eu du mal à s'endormir (Rotondi et al. 2002). Les patients de soins intensifs semblent parfois dormir profondément alors que la polysomnographie ne montre que du sommeil superficiel non réparateur. Lorsque questionnés à leur sortie des soins intensifs sur la perception de leur sommeil pendant l'hospitalisation, ils rapportent des interruptions fréquentes (Jones et al. 1979). Soixante et un pour cent d'entre eux

décrivent un manque de sommeil. Dans l'étude multicentrique de Freedman et al. (1999), la note moyenne de qualité de sommeil chez 200 patients, à leur sortie de réanimation, mesurée à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 10 (0 = absence de sommeil et 10 = sommeil parfait), était inférieure à cinq, qu'ils aient été ventilés ou non, et significativement plus basse que celle du sommeil au domicile.

Les principaux facteurs potentiels perturbant le sommeil des patients ventilés et contribuant à sa fragmentation sont: 1) le mode de ventilation (Gabor et al. 2003), 2) l'asynchronie patient/ventilateur (Gabor et al. 2003) et 3) l'ajustement inadéquat des paramètres ventilatoires (Parthasarathy et Tobin, 2002; Cabello et al. 2008). Le mode pression de support favorise la survenue d'apnée centrale et d'efforts inefficaces même s'il s'agit du mode de sevrage le plus utilisé (Meza et al, 1998). Les désadaptations du patient avec le mode de ventilation imposé par le respirateur entraînent une discontinuité du sommeil (Meza et al. 1998; Cooper et al. 2000; Parthasarathy et Tobin, 2002). Un patient sur quatre présente un taux d'asynchronies élevé (Thille et al. 2006). Les asynchronies sont associées à des altérations du sommeil (Fanfulla et al. 2005; Bosma et al. 2007), et il existe une corrélation directe entre le nombre d'efforts inefficaces et le temps de sommeil paradoxal, qui est une des phases les plus réparatrices du sommeil (Fanfulla et al. 2005). Les asynchronies s'accompagnent d'une mortalité accrue, d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique et du séjour hospitalier (de Wit et al. 2009). Une assistance ventilatoire excessive pendant le sommeil sera plus propice à favoriser des apnées centrales et des efforts inefficaces (Naughton et Bradley, 1998; Parthasarathy et Tobin, 2002).

D'autres facteurs peuvent contribuer à la fragmentation du sommeil, soit la sédation (Bourne et Mills, 2004), la maladie sous-jacente (Cooper et al. 2000; Parthasarathy et Tobin, 2003) ou la gravité de celle-ci (Gabor et al. 2003). Tous ces éléments pourraient modifier la qualité du sommeil.

En plus, la privation de sommeil produit une balance azotée négative qui peut affecter la fonction diaphragmatique (Drouot et al. 2008; Friese, 2008). Alors que ces effets n'ont pas

de conséquences chez le volontaire sain, elles peuvent être à l'origine d'une prolongation de ventilation mécanique chez le patient en réanimation.

Cependant, les patients qui ont été ventilés rapportaient une plus grande fréquence de sommeil diurne. Environ 60% des patients se plaignent de trouble de sommeil lié directement à la ventilation mécanique (Bergbom-Engberg et Haljamäe, 1989). La structure du sommeil est sévèrement altérée chez les patients de soins intensifs intubés et ventilés (Gabor et al. 2003; Drouot et al. 2008; Friese, 2008). La fragmentation du sommeil représente une autre caractéristique du sommeil des patients ventilés en soins intensifs. La littérature montre que peu importe la modalité ventilatoire utilisée, il existe une diminution de la qualité du sommeil et ce par une augmentation de sa fragmentation (Meza et al. 1998; Cooper et al. 2000; Parthasarathy et Tobin, 2004; Cabello et al. 2008). La nuit est interrompue par de multiples épisodes d'éveil clinique ou notés à l'EEG chez ces patients (Drouot et al. 2008). L'environnement du patient (bruits, lumières et les soins directs) explique environ 25-30% des fragmentations du sommeil (Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003). Plus de 70% des fragmentations ne sont toujours pas expliquées (Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003). Il devient important de trouver les causes de fragmentation du sommeil car la qualité du sommeil des patients en dépend.

La qualité du sommeil est d'une grande importance pour la santé des patients. Le manque de sommeil a diverses conséquences neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires, hormonales et métaboliques (Parthasarathy et Tobin, 2004). Notamment, il est documenté que la disparition du sommeil paradoxal et/ou l'absence de sommeil étaient à l'origine de troubles cognitifs et de la perception, incluant des difficultés de concentration temporo-spatiale et parfois des hallucinations (Horne 1978; Horne et Pettitt 1985; Pilcher et Huffcutt, 1996). De plus, la privation ou l'altération du sommeil pourrait favoriser les états d'agitation, de délirium ou de confusion chez les patients de soins intensifs (Helton et al. 1980; Trompeo et al. 2006). Il a été démontré que la survenue d'un état de délirium au cours de l'hospitalisation en soins intensifs était un facteur indépendant associé à la mortalité (Ely et al. 2001, 2004). Plusieurs études ont de plus montré que ces altérations du sommeil affectaient la qualité de vie des patients pendant et après leur séjour en soins

intensifs (Simini 1999; Freedman et al. 1999; Eddleston et al. 2000; Freedman et al. 2001; Nelson et al. 2001; Rotondi et al. 2002). La fragmentation du sommeil peut être responsable d'une élévation de la pression artérielle, d'une augmentation de la concentration urinaire et sanguine de catécholamines, d'arythmie ainsi que d'une décompensation cardiaque (Trinder et al. 2000; Leung et Bradley, 2001).

La privation de sommeil peut être associée à une diminution de la force et de la résistance à l'effort des muscles respiratoires (Chen et Tang, 1989). La fragmentation du sommeil est associée à une augmentation du risque de collapsus des voies aériennes supérieures (Leiter et al. 1985; Series et al. 1994), à une diminution de la ventilation maximale volontaire et de l'endurance musculaire (Chen et Tang, 1989). En soins intensifs, les micro-éveils pourraient augmenter la durée de ventilation. En effet, il existe une corrélation entre l'index d'éveil et le succès de l'épreuve de ventilation spontanée réalisée dans le cadre du sevrage ventilatoire (Tanios et al. 2004).

### **Effets non-respiratoire**

L'interruption du sommeil provoque initialement un hypercorticisme (Anderson et al. 2005), puis dans un second temps une insuffisance surrénalienne (Everson et Crowley, 2004). Par ailleurs, la privation de sommeil induit une balance énergétique négative pouvant être responsable de dénutrition (Bonnet et al. 1991). Le manque de sommeil est associé à un syndrome inflammatoire (Meier-Ewert et al. 2004) et éventuellement à une diminution des défenses immunitaires (Spiegel et al. 2002). Il existe en effet une relation entre sommeil et système immunitaire (Bryant et al. 2004; Benca et Quintas, 1997), laquelle passe probablement par une action du système nerveux central sur l'axe neuroendocrinien (Bryant et al. 2004).

La carence en sommeil diminue certaines caractéristiques de la réponse immunitaire cellulaire (Dinges et al. 1995) et s'accompagne d'une réponse moindre à l'immunisation (Spiegel et al. 2002). Des données récentes suggèrent que les troubles du sommeil peuvent jouer un rôle important en matière de fragilisation des défenses immunitaires et aggraver ainsi le pronostic (Drouot et al. 2008; Friese, 2008). Les altérations du sommeil pourraient donc avoir des conséquences non négligeables sur le pronostic des patients de soins intensifs.



**Effet respiratoire**

Il semble que les asynchronies patient/ventilateur expliquent en grande partie les fragmentations du sommeil chez les patients sous ventilation mécanique en soins intensifs. Une nouvelle stratégie ventilatoire est présentement disponible sur le marché et cette modalité ventilatoire se synchronise avec l'activité électrique du diaphragme (NAVA - Neuro-Asservissement de la Ventilation Assistée).

Notre hypothèse est que lors du sevrage du ventilateur, la modalité ventilatoire NAVA est préférable à la ventilation en pression de support (PS), par un synchronisme patient/ventilateur optimal, diminuant ainsi la fragmentation du sommeil.

## **Chapitre 2 Recension des écrits**

Dans la partie 1 de cette recension sont amenée d'une part des données explicatives sur le sommeil en général, en illustrant sa régulation, ses mécanismes et son architecture. Nous y abordons aussi les caractéristiques de la respiration lors du sommeil et le rôle de la commande ventilatoire sur l'interaction patient-ventilateur.

Dans la partie 2 seront d'abord décrites les principales asynchronies patient-ventilateur. Ensuite, nous expliquerons l'influence de l'environnement, de la sédation ainsi que celle de la ventilation mécanique et des asynchronies sur le sommeil. Pour terminer, nous discuterons du rôle du neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA) sur la prévention des asynchronies patient-ventilateur.

### **Partie 1**

#### **2.1 Physiologie du sommeil**

L'individu n'est pas éveillé et ne dort pas à n'importe quelle période dans les 24 heures. Il existe donc des mécanismes de régulation des états de veille et de sommeil, de type homéostatique, circadien et ultradien.

##### **2.1.1 Processus homéostatique**

Il se définit par un phénomène de progression: le besoin de dormir augmente pendant la veille et diminue au cours du sommeil (si en qualité suffisante). Ce processus est associé à des variations de l'activité cérébrale et de la concentration en adénosine (Benington and Heller, 1995), et demeure indépendant du processus circadien. Une augmentation de la durée d'éveil entraîne une augmentation de l'intensité du sommeil mais aussi de sa profondeur (Finelli et al. 2000). L'excès de sommeil est à l'origine du phénomène inverse. Ainsi, l'activité de veille, corrélée à l'intensité du sommeil, fait partie du même processus homéostatique.

Ceci amène une réflexion intéressante: il existe un lien entre intensité du sommeil, sa fonction réparatrice et le métabolisme énergétique des cellules cérébrales (Benington et al.

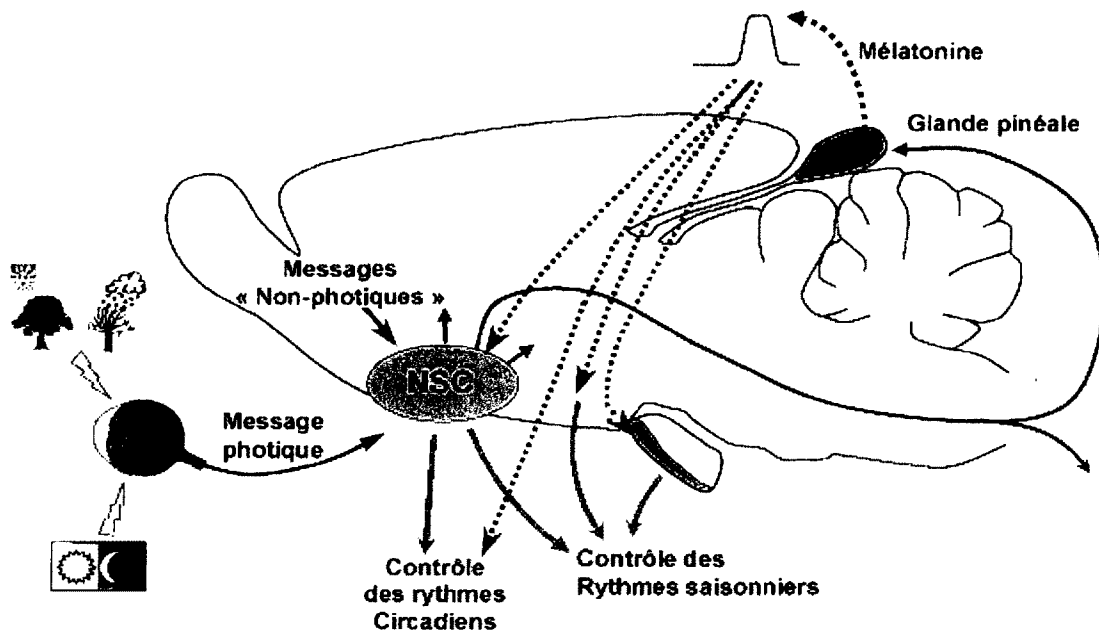
1995). Cette fonction réparatrice répond à des besoins très localisés en particulier au sein du lobe frontal, qui occupe une place importante au niveau des mécanismes attentionnels (présents surtout en période de veille).

### **2.1.2 Processus circadien**

Il est responsable d'une rythmicité qui fluctue sur une période de près de 24 heures et est généré par un mécanisme temporel interne (horloge circadienne) (Dunlap et al. 2003). On a mis en évidence chez une large variété d'organismes, parmi lesquels l'humain, d'autres mammifères, les vertébrés, les insectes, les plantes, les champignons, et même dans des organismes simples comme les bactéries (Bell-Pederson et al. 2005). Le processus circadien est un rythme biologique qui se définit comme une suite de variations physiologiques (ex: rythme veille-sommeil, température interne, mélatonine, cortisol et hormone de croissance). Ils sont très fortement liés les uns aux autres et interdépendants; on dit qu'ils sont «synchronisés» (ex: rythme veille-sommeil, température interne). Cette rythmicité circadienne d'une horloge biologique a deux «pacemakers»: le noyau supra-chiasmatique (NSC) de l'hypothalamus dont les cellules battent à leur propre rythme, et la génétique humaine (le gène «clock») sans doute à l'origine de la période endogène de l'horloge biologique (génère une rythmicité proche de 24 heures). L'holorge biologique, pour être synchronisée sur 24 heures, est influencée par un synchroniseur interne, la mélatonine (hormone sécrétée par l'hypophyse), qui renferme tous les ingrédients nécessaires à la création d'une horloge biologique et possède une périodicité endogène (Mai et al. 1991; Dunlap et al. 2003).

La plupart des activités du sommeil de l'individu sont harmonisées à partir des signaux externes. La lumière et l'activité physique sont les deux principaux éléments d'harmonisations externes. Ils permettent aux NSC, dont la périodicité endogène est d'une durée d'environ 24 heures, de s'harmoniser avec les conditions environnementales. L'harmonisateur principal est le signal lumineux perçu par certaines cellules de la rétine, qui renseigne l'organisme sur les durées du jour et de la nuit (voir la Figure 1).

**Figure 1. Mécanisme de régulation circadienne**



La régulation de la sécrétion de mélatonine est obtenue par l'intensité lumineuse ambiante circulant au travers de la rétine et régule la sécrétion de mélatonine par relais des noyaux supra-chiasmatiques (NSC). *Reproduction autorisée par l'Institut des Neurosciences cellulaires et intégratives; [http://inci.u-strasbg.fr/dept\\_a/fr/rythmes\\_bio.html](http://inci.u-strasbg.fr/dept_a/fr/rythmes_bio.html)*.

### 2.1.3 Processus ultradien

Il possède une rythmicité plus courte que les rythmes circadiens. Il contrôle les périodes de transitions entre le sommeil lent (N-REM) et le sommeil paradoxal (REM) à partir de deux types de neurones: les neurones cholinergiques du système exécutif *SP-on* et les neurones aminergiques du système permissif *SP-off*, propres au sommeil paradoxal (voir section – 2.2.3. Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal, page 25). Les variations de leurs activités entraînent les variations de ces deux aspects du sommeil.

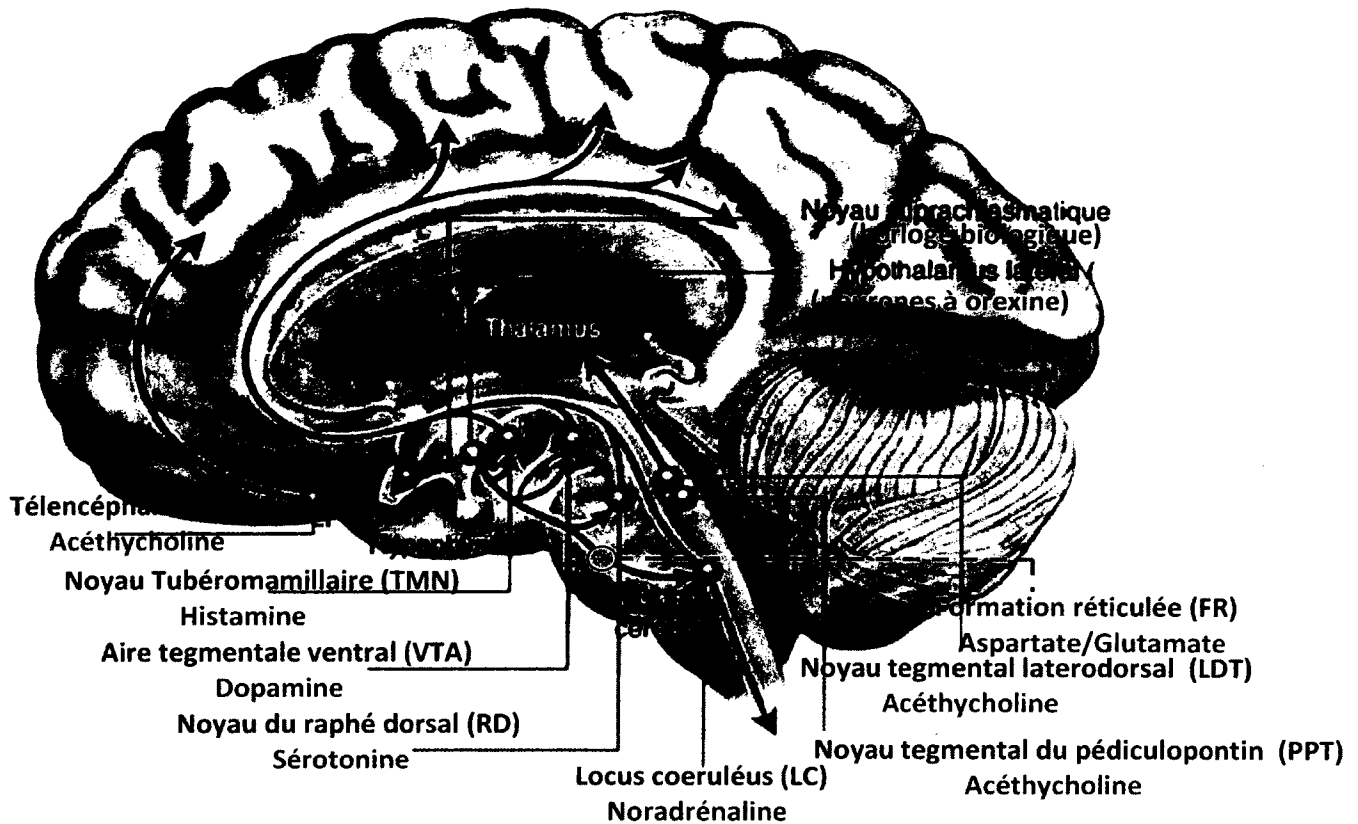
## 2.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'éveil et du sommeil

Les mécanismes neurophysiologiques de veille, de sommeil lent (première phase de sommeil qui permet au corps de se reposer – **plus de détails à la section 2.3**) et de sommeil paradoxal (phase de sommeil qui désigne une activité du cerveau qui est semblable à celle de l'état de veille alors que le tonus musculaire est voisin de zéro – **plus de détails à la section 2.3**) sont des mécanismes complexes. Les structures cérébrales impliquées dans la genèse des états de veille et de sommeil sont multiples et parfois redondantes avec des neuromédiateurs différents.

### 2.2.1 Mécanismes neurophysiologiques de l'éveil

Plusieurs structures cérébrales sont impliquées dans l'éveil et l'activation corticale. Premièrement la voie dorsale (du tronc cérébral ou de la protubérance) active les noyaux mésopontins, plus particulièrement le noyau tegmental laterodorsal (LDT) et le noyau tegmental pédonculopontin (PPT). Plusieurs autres structures sont également impliquées dans l'éveil, soit la formation réticulée mésentérique (pas de projection directe sur le cortex), le thalamus et les noyaux intralaminaires thalamiques (IL) correspondant à la voie réticulo-thalamo-corticale. Deuxièmement il y a la voie ventrale qui se projette vers l'hypothalamus postérieur, et le noyau de Meynert du télencéphale basal (TB) regroupant le locus cœruleus (LC), le noyau du raphé (RD), le noyau tubéromamillaire (TMN) et l'aire tegmentale ventrale (VTA) (voie réticulo-hypothalamo-corticale). Ces structures ont deux rôles importants dans le processus d'éveil: 1) elles permettent l'activation corticale en projection directe et/ou indirecte et 2) elles inhibent les neurones hypothalamiques au niveau de l'aire préoptique latérale et ventrolatérale (LPOA-VLPO) voir la Figure 2 et le Tableau 1.

Figure 2. Système d'éveil ascendant



Voie dorsale (en bleu); voie ventrale (en vert). (Reproduction autorisée par l'auteur : Pr Yves Dauvilliers; Dauvilliers Y, 2007. Veille et sommeil: un équilibre dynamique, Cerveau & psycho n°23; page 59).

Dans la figure 2 on remarque les nombreux réseaux neuronaux du système de l'éveil qui sont situés entre la protubérance et l'hypothalamus postérieur et peuvent être décrits par deux voies principales. Une voie dorsale (cholinergique), qui origine du noyau latérodorsal du tegmentum (LDT) et du noyau tegmental pédiculopontin (PPT), innerve directement le thalamus et le cerveau antérieur afin de réguler l'activité corticale (éveil; en bleu). Une voie ventrale rassemble les neurones du noyau tuberomammillaire (TMN) (dont le neurotransmetteur est l'histamine - HIST), les neurones du locus coeruleus (LC) (dont le neurotransmetteur est la noradrénaline - NA), les neurones du raphé dorsal (RD) (dont le neurotransmetteur est la sérotonine – 5-HT) et les neurones de l'aire tegmentaire ventrale (VTA) – hypothalamus postérieur (dont le neurotransmetteur est la dopamine - DOPA); ceux-ci se propulsent au niveau de la partie antérieure du cerveau, permettant la régulation de l'activité corticale et hypothalamique (éveil; en vert). Le télencéphale basal (TB) (dont

le neurotransmetteur est l'acétylcholine - ACh) est aussi très important dans l'activation direct de l'activité corticale (en vert). Les neurones de l'hypothalamus latéral, importants dans la veille, dont le médiateur est une combinaison hypocrétine/orexine, innervent toutes les composantes du système d'éveil (en rouge). Les neurones responsables du sommeil lent de la région préoptique latérale et ventrolatérale (VPOA-VLPO) contiennent quant à eux du GABA (en orange).

**Tableau 1. Synthèse des neurotransmetteurs et structures impliquées**

	Origine	Neurotransmetteur	Activité électrique		
			Eveil	SL	SP
Voie dorsale (thalamique)	Pédiculo-pontin (PPT)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Latéro-dorsal (LDL)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
SRAA	Formation réticulée (FR)	Aspartate/Glutamate	++	+	-
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
	Voie dorsale (bleu)	Acétylcholine - ACh (cholinergique)	+++	-	+++
Autres	Voie ventrolatérale (VLPO)	GABA (GABAergique)	-	+++	-
	Formation réticulée (FR)	Aspartate/Glutamate	++	+	-

Voie dorsale (en bleu), voie ventrale (en vert). SRAA : Système réticulaire activateur ascendant, GABA : **G**amma-**A**minobutyric Acid, SL : sommeil lent, SP : sommeil paradoxal. (Réalisé par Stéphane Delisle).

## 2.2.2 Mécanismes neurophysiologiques du sommeil lent

Comment passe-t-on de l'état de veille au sommeil? Celui-ci est induit en grande partie au niveau du système nerveux central et plus spécifiquement dans la région de l'hypothalamus antérieur. Pour atteindre le sommeil, il faut à la fois activer l'amas de cellules nerveuses situé à la base de l'encéphale (l'hypothalamus) en sa partie antérieure (l'aire préoptique latérale et ventrolatérale – LPOA-VLPO) et inhiber sa partie postérieure, incluant la substance réticulée du tronc cérébral. L'arrêt des réseaux de l'éveil survient lors de l'activation de la région préoptique (VLPO) voir la Figure 3.

**Figure 3. Modèle Flip-flop (Le système d'éveil ascendant)**



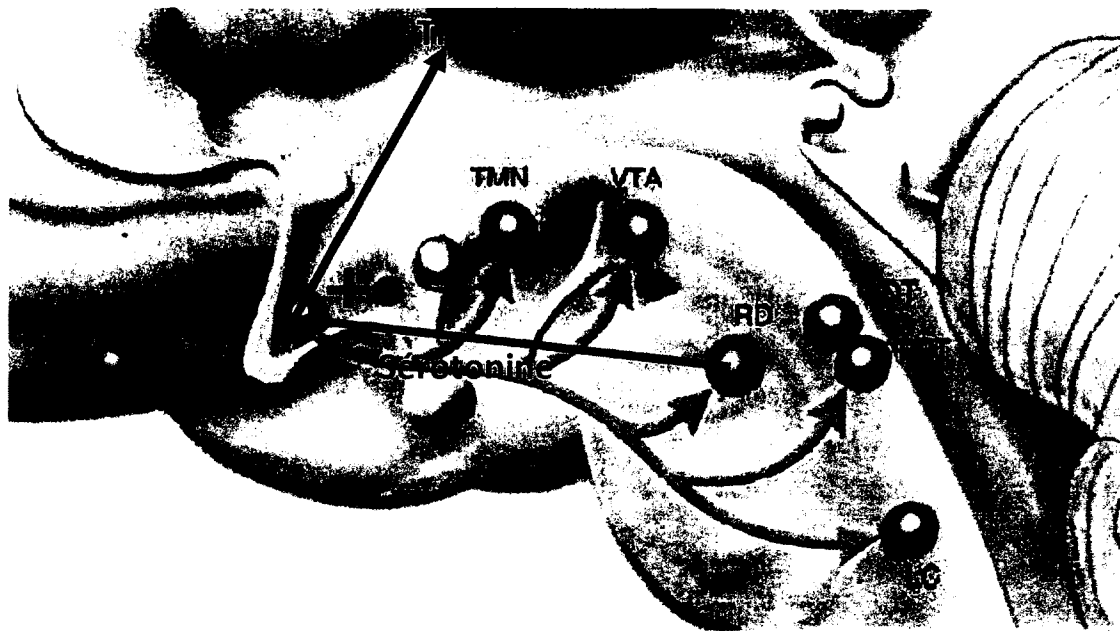
*«Le modèle Flip-flop utilise l'analogie de deux plateaux d'une même balance pour expliquer l'alternance veille-sommeil». L'alternance entre l'éveil et le sommeil est due à une interaction inhibitrice réciproque entre le système d'éveil et le noyau VLPO (ventrolatéral préoptique). En rouge, à gauche, l'activation du noyau VLPO est égale à l'inhibition des noyaux responsables de la structure de l'éveil (on s'endort). En vert, à droite, l'activation des noyaux responsables de l'éveil est égale à l'inhibition du noyau VLPO (on s'éveille). Le modèle Flip-flop est un processus d'inhibition continuellement en action qu'il fasse nuit ou jour. (Reproduction autorisée par l'auteur : Pr Yves Dauvilliers; Dauvilliers Y, 2007. Veille et sommeil: un équilibre dynamique, Cerveau & psycho n°23; page 61)*

Pour atteindre le sommeil lent, il y a inhibition des systèmes d'éveil par l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) produit par les neurones de l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO). Le mécanisme de production du sommeil lent est assez complexe. Tout d'abord, il doit y avoir des décharges au niveau du noyau raphé dorsal (RD) en veille, qui libère la



sérotonine, stimulant ainsi le noyau ventrolatéral préoptique (VLPO) (flèches verte, voir la Figure 4). L'excitation de VLPO amène une inhibition descendante du réseau de veille par le système cholinergique, plus particulièrement par le système réticulaire activateur ascendant (SRAA) (flèches orange, voir la Figure 4) et par l'activation des neurones réticulothalamiques GABAergiques (Voir la Figure 4). Pour ainsi dire, l'éveil conduit éventuellement au sommeil (Saper et al. 2001; Dauvilliers, 2007).

**Figure 4. Neurones du noyau ventrolatéral préoptique (VLPO)**



*Voie dorsale (cercle bleu), voie ventrale (cercle vert), Aire préoptique latérale (LPOA) et ventrolatérale (VLPO), noyau tubéromammillaire (TMN), aire tegmentale ventrale (VTA), noyau du raphé dorsal (RD), noyau latérodorsal du tegmentum (LDT), noyau pédiculopontin du tegmentum (PPT) et locus caeruleus. (Reproduction autorisée de l'auteur : Pr Yves Dauvilliers; Dauvilliers Y, 2007. Veille et sommeil: un équilibre dynamique, Cerveau & psycho n°23; page 60)*

Plusieurs réseaux de neurones commandent à la fois le déclenchement et le maintien du sommeil lent. Pour s'endormir, il faut remplir deux conditions, premièrement le réseau de veille doit être inactivé et il faut aussi que le réseau du sommeil soit activé. Une incapacité de dormir survient lorsqu'il y a asynchronisation entre l'inhibition du réseau de l'éveil et l'activation du sommeil. L'activation des deux systèmes est responsable de l'insomnie psychophysiologique.

Le maintien du sommeil lent est envisageable par la désinhibition des neurones réticulothalamiques GABAergiques (noyaux auto-rythmiques) et la transmission des hyperpolarisations rythmiques au cortex, via les neurones thalamo-corticaux qui amènent une synchronisation thalamo-corticale. Le rôle du VLPO dans la genèse et le maintien du sommeil lent est important. Plusieurs autres structures nerveuses contribuent aussi au sommeil lent (l'hypothalamus postérieur, les noyaux intralaminaires thalamiques, le locus cœruleus, le noyau réticulé thalamique, le noyau suprachiasmatique, le télencéphale basal et noyau tubéromamillaire). La stabilité du mécanisme éveil/sommeil – sommeil/éveil est importante; le système hypocrétine/orexine est considéré responsable de la stabilité de ce mécanisme. Le mécanisme éveil/sommeil est induit par des signaux excitateurs corticaux.

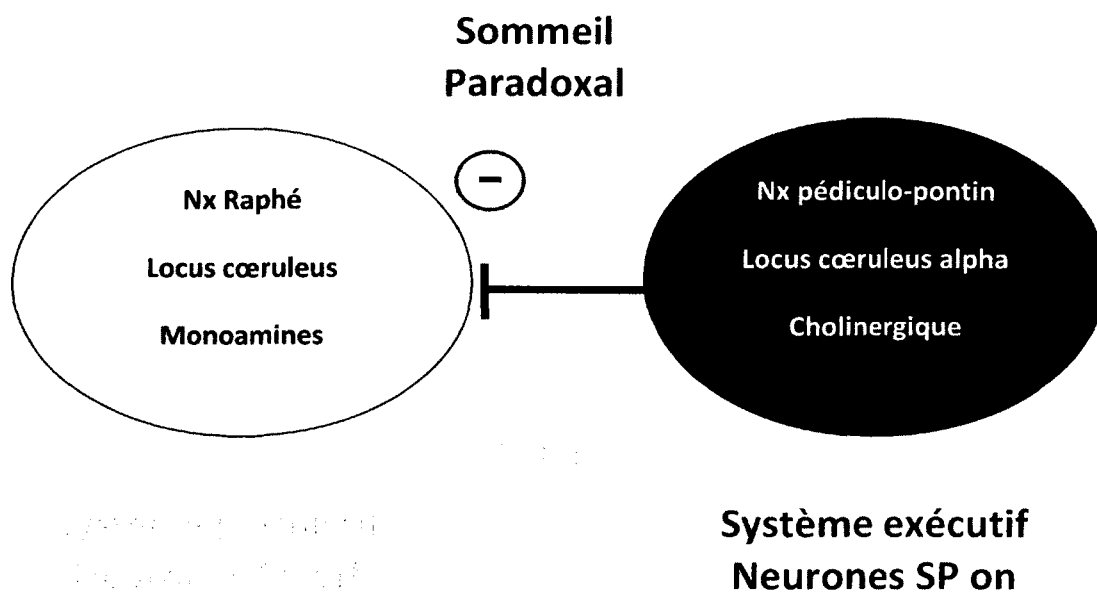
La mise en action des signaux excitateurs corticaux lors de la période de veille provoque une augmentation significative de la consommation d'adénosine triphosphate (ATP - énergie des cellules), de telle sorte que l'adénosine diphosphate (ADP), produit de dégradation de l'ATP, s'emmagasine dans le télencéphale basal (TB) cholinergique. L'accumulation de l'adénosine dans le TB par l'intermédiaire des récepteurs A<sub>1</sub> provoque une réduction significative de la production de l'acétylcholine au niveau du TB, ce qui induit une diminution de l'activité corticale et favorise le sommeil. D'autres facteurs «hypnogènes» s'emmagasinent durant l'éveil, notamment des cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine-1B et le tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) (Bryant et al. 2004).

### 2.2.3 Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal

Les neurones SP-off appartiennent au système permissif, et les neurones SP-on constituent le système exécutif (voir Figure 5). Durant l'éveil, les neurones SP-off empêchent les neurones SP-on du système exécutif de fonctionner. Lorsque les neurones SP-off deviennent inactifs, le sommeil paradoxal (SP) peut s'installer. Ces structures du pont et du bulbe sont autonomes et suffisent à l'apparition périodique du sommeil paradoxal, sous l'influence du système exécutif. Les neurones bulbaires du noyau réticulé magnocellulaire (NR-MC) possèdent aussi une activité électrique résiduelle (tonique) propre au sommeil paradoxal (SP-on). Les NR-MC représentent les afférences cholinergiques principales pour les noyaux *locus cœruleus (LC) alpha* et du *péri-locus cœruleus (LC) alpha*. Les neurones

du LC alpha et du péri-LC alpha sont spécifiquement silencieux pendant l'éveil et deviennent beaucoup plus actifs un peu avant l'apparition du SP pour finalement atteindre une activité maximale de décharge pendant la période de rêve. Ces neurones arrêtent leur activité après chaque période de rêve. Les neurones du *LC alpha* et du *péri-LC alpha* interagissent avec neurones bulbaires du NR-MC. Ces derniers induisent l'activation des interneurons inhibiteurs spinaux (glycine), stoppant ainsi les motoneurons spinaux. Les motoneurons du système ventilatoire (commande diaphragmatique) et les noyaux oculomoteurs ne sont pas affectés par cette inhibition des motoneurons spinaux.

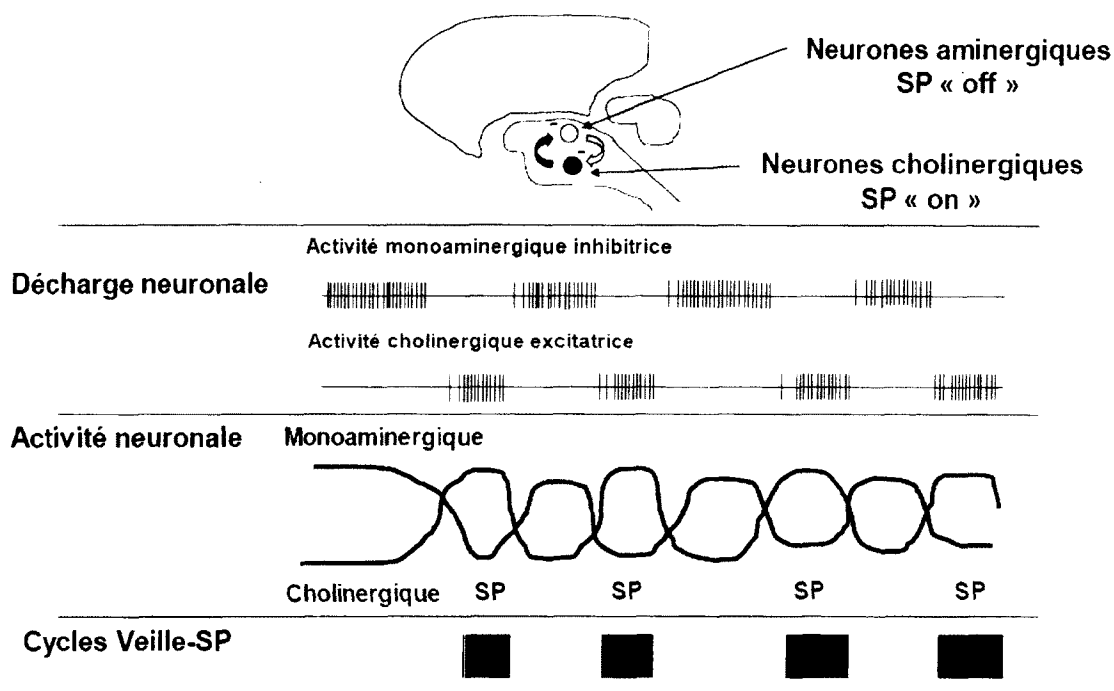
**Figure 5. Sommeil paradoxal : interaction du système permissif et exécutif**



SP off: sommeil paradoxal off; SP on: sommeil paradoxal on (*Reproduction autorisée par le Pr Yves Dauvilliers; notes de cours, pas publié*)

L'activité monoaminergique inhibitrice et l'activité cholinergique excitatrice sont continuellement en alternance. Lorsque la décharge neuronale monoaminergique est absente, la décharge neuronale cholinergique est au maximum, ce qui provoque le SP (voir la Figure 6).

**Figure 6. Structure du Sommeil Paradoxal**



*Le sommeil paradoxale (SP) survient lorsque les systèmes aminergiques deviennent inactifs et que le noyau bulbaire adrénérique sympatho-excitateur (nPGCl) est désactivé. Les structures du pont et du bulbe sont autonomes à l'apparition périodique du sommeil paradoxal. Dans la région pontobulbaire se retrouvent des systèmes exécutifs responsables de l'apparition et du développement du sommeil paradoxal. (Reproduction autorisée par l'auteur, Pr Yves Dauvilliers; pas publié, notes de cours)*

Le sommeil paradoxal présente des caractéristiques particulières (mouvements oculaires rapides et atonie musculaire). Lors des mouvements oculaires rapides, on enregistre au niveau de l'activité ponto-géniculo-occipitale, celle d'un système endogène du cerveau, spécifiquement excitateur. La production de l'activité ponto-géniculo-occipitale (PGO) origine des neurones cholinergiques situés au niveau de la substance réticulée pontique (noyau tegmental du pédiculo-pontin (PPT) et noyau tegmental laterodorsal (LDT)).

L'activité PGO est transmise à chaque noyau oculomoteur (apparition de secousses de mouvements oculaires rapides), au corps genouillé latéral et au cortex occipital, site du système visuel. Par la suite, un second processus amène un blocage des motoneurones spinaux par une inhibition descendante. L'atonie posturale est commandée par une petite quantité de neurones de taille moyenne, nichés au niveau du *locus caeruleus alpha* (LC alpha) et sur sa partie intérieure nommée *peri-locus caeruleus alpha* (péri-LC alpha).

## 2.3 Architecture du sommeil

Dans la section architecture du sommeil, nous définirons d'abord le sommeil normal apparent pour ensuite aborder plus spécifiquement la polysomnographie, et les macro et micro architectures du sommeil, tels que révélées par cette méthode d'enregistrement.

### 2.3.1 Sommeil normal

La caractéristique principale d'un sommeil normal est d'apparaître le soir, sinon la nuit. Le sommeil commence par une diminution de l'activité, avec une période de calme et d'obscurité qui favorise l'endormissement, et une perte de plus en plus importante du niveau de conscience à l'environnement, accompagnée d'une diminution du rythme respiratoire ainsi que du rythme cardiaque. Nous observons également une diminution du tonus musculaire et de la température corporelle. Lors du sommeil survient aussi une période distinctive durant laquelle on rêve. Pendant cette période, le tonus musculaire est au plus bas (ce qui évite de *vivre* son rêve) alors que le rythme et l'amplitude respiratoire deviennent irréguliers.

Ce processus d'endormissement jusqu'à la période de rêve s'inscrit dans un cycle de sommeil qui se termine en général pendant le sommeil paradoxal par un mouvement brusque. L'individu s'éveille très brièvement et amorce alors un deuxième cycle de sommeil qui le replonge dans des états profonds. La durée totale de sommeil de la plupart des individus se situe entre 6 à 10 heures par 24 heures, et est très variable d'un individu à l'autre. La durée moyenne du premier cycle est d'environ 90-110 minutes (plus riche en stades de sommeil lent profond, «voir section 2.3.3 – Macroarchitecture du sommeil»), et les cycles suivants sont en général plus courts (on atteint plus rapidement le stade de sommeil paradoxal, voir section 2.3.3 – Macroarchitecture du sommeil»). Il est normal d'atteindre environ 4 à 6 cycles de sommeil par nuit. Le sommeil paradoxal est plus fréquent durant les derniers cycles.

Différents profils de sommeil sont souvent associés à des facteurs génétiques pour des individus du même âge. En effet, il semblerait qu'il existe une programmation génétique au niveau de la durée de notre sommeil; certains individus ont un besoin de sommeil important (environ 15 % de la population), et pour se sentir reposés doivent dormir plus de

10 heures par nuit en semaine, et ce besoin de dormir peut atteindre 12 à 14 heures la fin de semaine. Les habitudes de vie ainsi que les modifications des horaires habituels peuvent intervenir avec notre variabilité génétique (décalage de phase), ce qui entraîne souvent des troubles de l'endormissement ou du maintien du sommeil. Un petit nombre d'individus ont des besoins réduits en sommeil (environ 5% de la population). Ils dorment moins de cinq heures par nuit sans éprouver de signes d'épuisement lors de la journée, et ce, toutes saisons confondues. Peu importe la catégorie d'individus, ceci n'affecte aucunement l'efficacité du sommeil si elle demeure supérieure à 90 %. Il y a aussi des variations d'origine génétique, ciblées plus spécifiquement sur les horaires de coucher et de lever, avec des individus au profil de couche-tôt (*syndrome d'avance de phase*) qui dorment (à partir de 18 à 21 heures), tandis qu'à l'inverse les individus avec un profil de couche-tard (*syndrome de retard de phase*) ont tendance à veiller très tard le soir et à se lever très tôt le matin.

L'utilisation de l'efficacité du sommeil comme baromètre d'une bonne nuit de sommeil est souvent affectée par le déroulement de la ou des nuits précédentes ou par des activités de la veille plus ou moins intenses. Donc le terme qualité du sommeil devrait être utilisé avec beaucoup de prudence. L'architecture du sommeil diffère en fonction de notre statut de dormeur (gros dormeurs vs petits dormeurs). La quantité de sommeil lent profond n'est aucunement affectée par le statut du dormeur. Les gros dormeurs ont davantage de sommeil lent léger et présentent un petit gain en sommeil paradoxal. Les petits dormeurs sont plus vulnérables au manque de sommeil, mais sont en mesure de rétablir plus rapidement et intensément leur sommeil et ce après une privation (plus *réactifs que* les gros dormeurs). Le terme «*reposé*» peut être parfois ambigu et induire de nombreux biais lors des études cliniques. Certaines personnes peuvent se sentir *reposées* après une nuit de sommeil tourmentée, tandis que d'autres se plaindront de fatigue après avoir relativement bien dormi. Une durée moyenne dite «normale» de sommeil continu (d'environ huit heures) est synonyme d'une efficacité du sommeil dite aussi *normale*.

### 2.3.2 Polysomnographie

L'organisation du sommeil implique un mécanisme global avec des changements systémiques bien apparents (fluctuation des patterns respiratoires, cardiaques et cérébraux). Lorsqu'étudié, il est approprié de procéder à des recherches minutieuses des états de veille et de sommeil, en faisant appel à la polysomnographie, un enregistrement simultané de l'activité cérébrale (électroencéphalogramme, ou EEG), de l'activité musculaire (électromyogramme de la houppe du menton, EMG) ainsi que des mouvements oculaires (électro-oculogramme, ou EOG).

#### - Bref historique

Les premiers enregistrements d'EEG chez l'homme ont été réalisés en 1924 par le professeur Hans Berger (psychiatre allemand). Par la suite, la présence de fuseaux et d'ondes lentes corticales et sous corticales a été découverte chez le chat (Rheinberger et Jasper, 1937; Hess et al, 1953). Quatre stades de sommeil sont décrits chez l'homme par un grand nombre d'auteurs (Blake et al. 1939; Davis et al. 1938; Loomis et al. 1938; Dement et Kleitman 1957). Ensuite en 1955 et 1957, il y a mise en évidence d'un stade particulier du sommeil accompagné de mouvements rapides des yeux et d'un lien probable avec le rêve (Aserinsky et Kleitman 1955; Dement et Kleitman, 1957). En 1955, Rimbaud reconnaît la présence de périodes d'activité corticale rapide pendant le sommeil, tandis que Dement (1958) montrait que cette activité rapide était en lien avec les mouvements rapides des yeux.

Des études du sommeil en phase oculaire rapide chez le chat ont permis d'identifier le stade (REM sleep) nommé aussi sommeil paradoxal (SP) (Jouvet, 1961). Malgré le «paradoxe» d'une contradiction dans la coexistence d'une atonie musculaire et d'une activité EEG de veille, ce stade de sommeil est tout de même classé parmi les stades de sommeil dits profonds, en se basant sur le critère d'intensité du stimulus nécessaire pour éveiller le dormeur (Jouvet, 1961). En 1968, développée et conceptualisée par Rechtschaffen et Kales, une nouvelle classification du sommeil plus raffinée arrive avec la contribution des trois signaux de la polysomnographie (EEG, EMG et EOG) (Rechtschaffen et Kales, 1968). Cette classification est toujours très utilisée, mais depuis

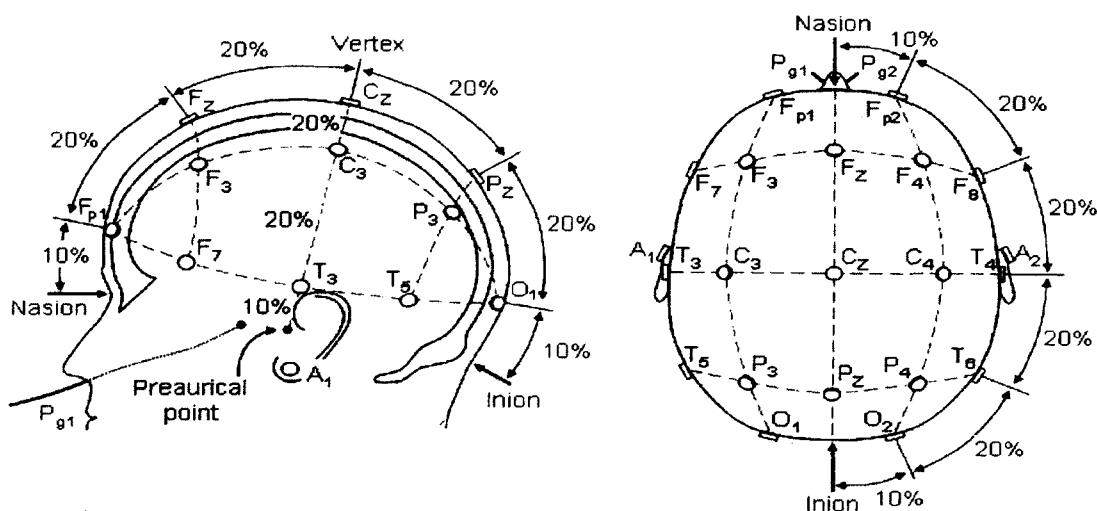
2007, l'American Academy of Sleep Medicine a proposé une nouvelle forme de codification, très similaire à celle d'écrite en 1968 par Rechtschaffen et Kales mais serait plus adaptée aux réalités actuelles (Iber et al. 2007; Silber et al. 2007). La codification d'Iber et Silber utilise deux analyses différentes: une analyse de la macroarchitecture du sommeil (analyse dans sa globalité), et une analyse de sa microarchitecture. La codification d'Iber et Silber est cependant peu utilisée en pratique quotidienne (Iber et al. 2007; Silber et al. 2007).

#### - **Composantes de la polysomnographie**

L'électroencéphalographie (EEG) consiste à enregistrer l'activité électrique cérébrale de surface d'un individu, à l'aide d'électrodes posées sur le cuir chevelu (méthode non invasive). L'installation des électrodes est uniformisée par un système international appelé ((système 10/20)) et développé par Jasper (Jasper 1958, figure 7). Leur positionnement est déterminé par la subdivision des lignes crâniennes en plans médian et transversal, en sections de 10 et 20 pourcent de leur longueur; les chiffres pairs représentent le côté droit et les chiffres impairs représentent le côté gauche (voir la figure 7).



**Figure 7. Système 10-20**



*A= apophyse mastoïde, C= central, P= pariétal, F=frontal, O=occipital, T=temporal, z=axe central. (Reproduction autorisée par Elsevier, Jasper HH. 1958. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephal Clin Neurophysiol*; 10: 371–375).*

Malgré que Rechtschaffen et Kales (1968) recommandent l'utilisation d'une seule électrode au niveau central (C), les nouvelles recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine, 2007 suggèrent trois dérivations afin d'apprécier l'activité des régions frontales, centrales et occipitales. (Pour la position plus précise des électrodes voir la **section 3.4 - Outils de collecte des données, page 118**).

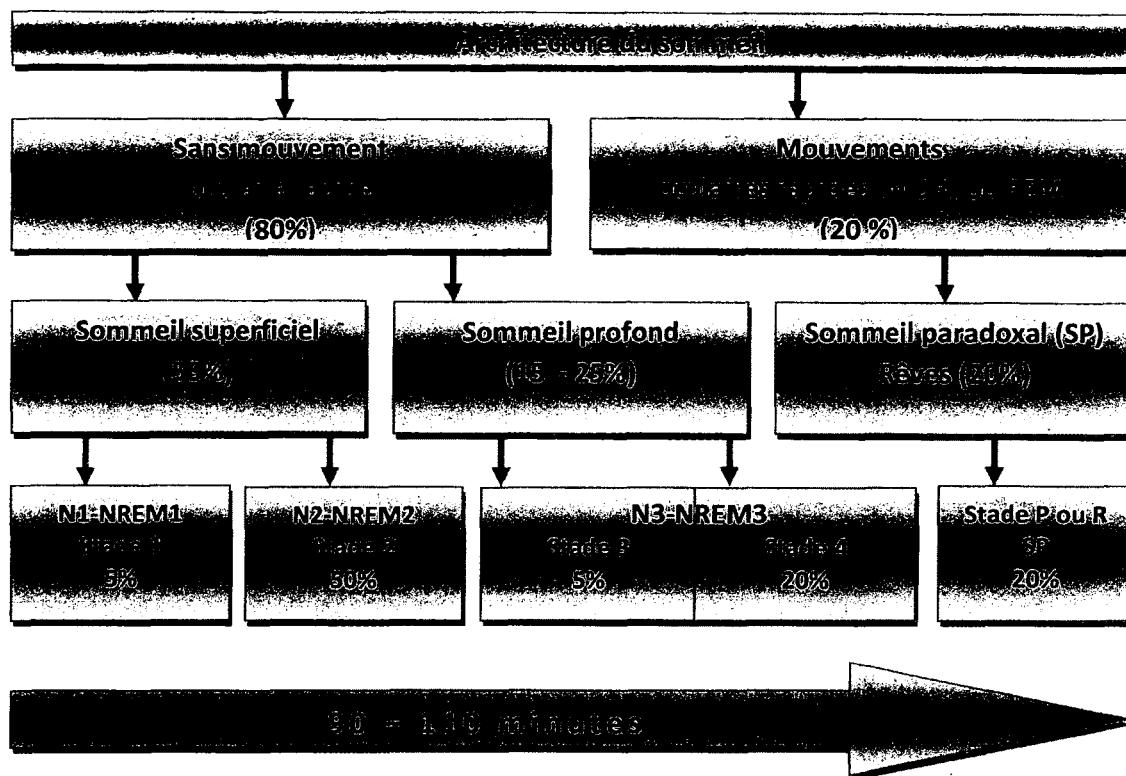
Les rythmes électriques dépendent de trois paramètres soient: 1) le type d'activité de l'individu 2) l'assimilation des différents potentiels électriques transmis par les différentes cellules au niveau cortical et 3) le stade de sommeil actuel du sujet. Les rythmes générés par les circuits neuronaux seront différents, et certains sont visibles à l'œil nu: ce sont les rythmes alpha ( $\alpha$ ); thêta ( $\theta$ ), delta ( $\delta$ ), mu ( $\mu$ ), bêta ( $\beta$ ) et sigma ( $\sigma$ ). Certains ne peuvent être détectés qu'à partir d'une analyse spectrale comme par exemple: les rythmes gamma ( $\gamma$ ) à très hautes (80 – 600 Hz) ou à de très basses fréquences (< 1 Hz). L'activité EEG est caractérisée par différents rythmes: le rythme alpha (fréquence comprise entre 8 et 13 Hz), le rythme bêta (fréquence supérieure à 13 Hz), le rythme thêta (fréquence comprise entre 2 et 8 Hz) et le rythme delta (fréquence inférieure à 4 Hz).

L'électromyographie (EMG) permet de mesurer l'activité électrique des muscles mentonniers grâce à trois électrodes collées à la houppe du menton. Elle est utilisée pour la codification du sommeil. Le tonus musculaire est une donnée indispensable pour classer les stades de sommeil. Il diminue progressivement du stade léger au sommeil profond et disparaît au cours du sommeil paradoxal. La houppe du menton (muscle releveur du menton) naît au niveau de la face antérieure du maxillaire inférieur, juste au dessous des racines dentaires, puis se dirige vers le haut en recouvrant le menton et se termine dans la lèvre inférieure (pour la position plus précise des électrodes voir **la section 3.4 – Outils de collecte des données**).

L'électro-oculographie (EOG) permet de caractériser les mouvements oculaires durant le sommeil. L'arrière de l'œil vers la rétine est chargé négativement par rapport à l'avant de l'œil c'est-à-dire vers la cornée. La différence de potentiel se trouve entre 0,4 à 1 mV. L'intensité du mouvement oculaire se reflète par l'axe du dipôle cornéo-rétinien qui change de position, provoquant ainsi des variations de champs électriques autour des yeux (voir **la section 3.4 – Outils de collecte des données**).

### 2.3.3 Macroarchitecture du sommeil

Figure 8. Architecture du sommeil



MOR; mouvements oculaires rapides, REM; rapid eye movement; SP; sommeil paradoxal; SWS; slow wave sleep (réalisé par Stéphane Delisle et Paul Ouellet).

La figure 8 décrit la macro-architecture du sommeil. Le mécanisme du sommeil et sa distribution à l'intérieur d'un cycle (stades de sommeil et les états de veille) peuvent être regardés sous un aspect macroscopique. L'analyse visuelle des données sur papier ou écran est accomplie sur une époque ou séquence. L'époque de codage recommandée est de 30 secondes d'enregistrement et permet la classification des stades du sommeil selon les règles mentionnées. Pour qu'une époque soit identifiée précisément à un stade de sommeil, celui-ci doit occuper plus de la moitié de l'époque (>15 secondes).

L'endormissement passe graduellement à un stade de sommeil relativement léger (stade 1) à un stade de sommeil lent profond (3 et 4) communément appelé Slow Wave Sleep (SWS). Cette progression est caractérisée par une diminution du seuil de veille, c'est-à-dire la capacité à se réveiller en réponse à un stimulus. Le stade 1 est un stade qui représente

moins de 5% du temps total de sommeil et correspond à la période d'endormissement. Il est prolongé lorsque le sommeil est de mauvaise qualité. La moitié du temps de sommeil est passée ensuite en stade 2 qui représente une étape transitoire. L'activité cérébrale se réduit, la diminution des sensations est nette, mais un bruit léger reste susceptible de provoquer le réveil. Comme le stade 1, le stade 3 est de courte durée, n'occupant que 5% du temps total. Durant cette phase, nous sommes presque totalement isolés du monde extérieur, et il devient difficile d'induire le réveil. Le stade 4 correspond à la même activité électrique cérébrale (ondes delta ( $\delta$ )) mais sur une période plus longue. Les stades 3 et 4 sont les phases de récupération (physique) et occupent de 15 à 25% du temps total de sommeil.

Le sommeil paradoxal est appelé ainsi en raison de la contradiction entre un aspect EEG proche de la veille et son apparence de profondeur. C'est la période des mouvements rapides des yeux (REM) et des rêves, et sa durée représente 20% du temps total de sommeil. Un cycle de sommeil comprend les stades sans REM (NREM) et le sommeil REM et dure entre 90 et 110 minutes chez l'adulte (voir la Figure 8).

#### **2.3.4 Microarchitecture**

Les tracés temporels de l'EEG permettent d'appliquer les règles de codage des stades de sommeil. Ce sont des caractéristiques graphologiques ponctuelles pouvant se voir au-dessus du rythme ( $\alpha$ ,  $\Theta$ ) ou à l'intérieur de l'EEG de fond (voir les Figures 13 et 15, **section 2.3.5 – Stades du sommeil, pages 42-43**).

##### **- Événements phasiques**

Les grapho-éléments régulièrement rencontrés lors de l'ensommeillement vers le stade 1 sont: ondes V ou pointes au Vertex. Ce sont des ondes d'aspect pointu et biphasique avec une durée  $< 0,5$  seconde, dont l'amplitude est généralement maximale (jusqu'à 200  $\mu\text{V}$ ) selon Rechtschaffen et Kales (1968) en regard de la région centrale, et différenciable de l'activité de fond.

Par contre, la nouvelle nomenclature ne mentionne aucune amplitude. Pour le codage en stade 1, la notion d'existence ou de non-existence de l'onde V n'est pas essentielle selon

Iber et al. (2007). L'entrée en stade 2 se manifeste par l'apparition de fuseaux du sommeil, représentés par des séquences de petites ondes rapides — de fréquence comprise entre 12 et 14 Hz — survenant par secousses de 1 à 2 secondes et souvent 3 à 6 secondes (Mednick et al. 2002) et habituellement d'amplitude maximale sous les dérivations centrales (voir la Figure 13, **section 2.3.5, Page 42 – Stades du sommeil**). Le complexe K est une onde rapide avec variation d'amplitude élevée, qu'on remarque surtout en stade 2. Le complexe K est une onde avec une portion négative pointue bien définie et une seconde portion positive ressortant de l'activité EEG de fond (ondes de fréquence  $\theta$ ) avec une durée totale est de 2 à 3 secondes et communément d'amplitude maximale sous les dérivations frontales.

Le complexe K peut être responsable de la survenue de micro-éveils. Pour ce faire, le micro-éveil doit commencer dans la seconde après la fin du complexe K et pas au-delà. Les fuseaux de sommeil et les complexes K sont des activités électriques corticales et correspondent à la mise en route des circuits thalamo-corticaux. Il est également possible d'observer lors du sommeil paradoxal de minuscules ondes biphasiques (pointes occipitales) provenant des régions postérieures. Ces grapho-éléments permettent d'orienter la classification du sommeil par stades, mais décrivent souvent une structure latente sous-jacente qu'il serait intéressant d'observer à une échelle plus fine.

#### - **Micro-éveils**

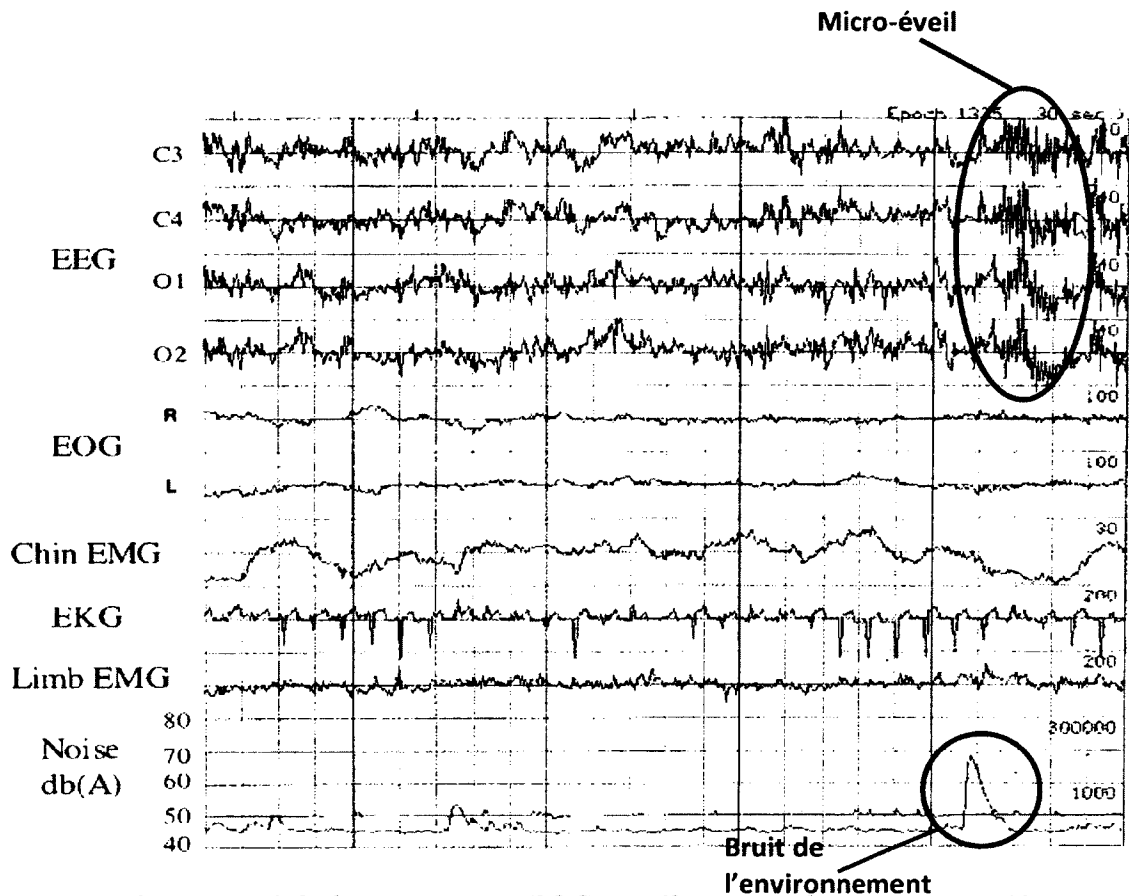
En 1992, l'American Association of Sleep Medicine (AASM), propose une définition des micro-éveils, indépendante de toute règle de codage. Les micro-éveils peuvent survenir à l'intérieur de n'importe quel stade de sommeil et sont définis par un changement brusque des fréquences EEG pour une période comprise entre 3 et 15 secondes (avec au moins 10 secondes de stabilité en sommeil préalable au changement de fréquence EEG). La durée maximale de 15 secondes n'est pas clairement citée dans le guide de l'AASM, mais s'impose d'elle-même; en effet, une codification de type micro-éveil supérieur à 15 secondes occuperait plus de la moitié de l'époque, qui serait donc codifiée en éveil. Or les micro-éveils n'induisent pas de réveil à proprement parler, mais conduisent à un bouleversement de l'activité EEG, par exemple à la suite d'un bruit (voir la figure 9), d'une

variation de luminosité, d'une asynchronie patient/ventilateur (effort inefficace; voir la figure 10) et lors d'apnée centrale (voir la figure 11).

Les micro-éveils ou éveils sont associés au bruit quand ils apparaissent trois secondes après le bruit sur l'EEG, ou lors d'une augmentation brusque du bruit au-delà de 10 décibels (dB). Les efforts inefficaces sont des efforts inspiratoires générés par le patient (observé sur la courbe d'activité électrique diaphragmatique) mais non détectés par le ventilateur qui ne délivre pas d'assistance. Les micro-éveils et éveils sont considérés comme secondaire aux efforts inefficaces lorsqu'elles se produisent dans les 15 secondes après l'asynchronie. L'apnée centrale se définit comme une absence de respiration et d'efforts respiratoires d'au moins 10 secondes. Les micro-éveils et éveils sont associés aux apnées centrales lorsqu'elles surviennent dans les trois respirations et/ou 15 secondes de la fin d'une apnée.

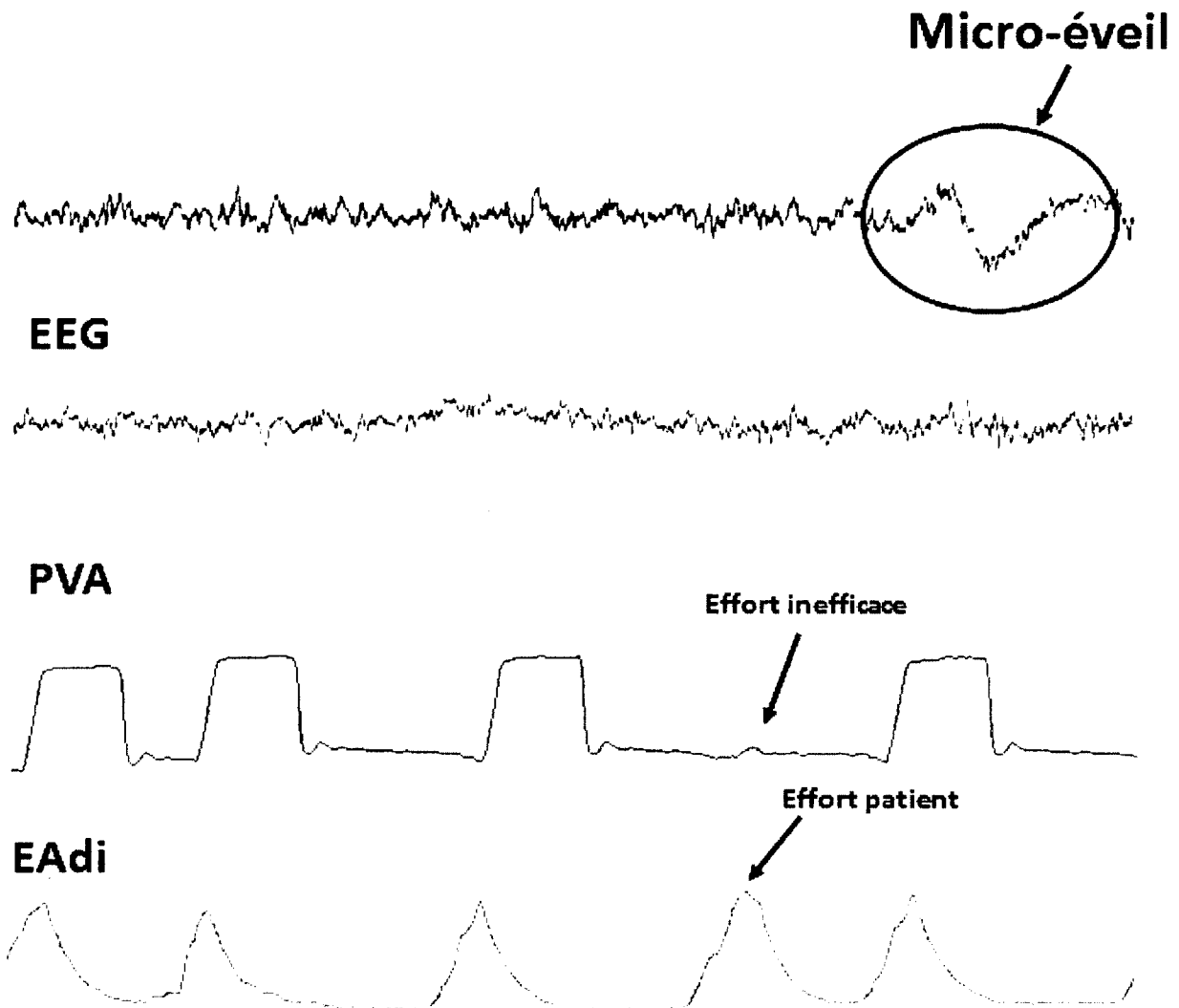
Les micro-éveils amènent souvent une libération d'adrénaline avec tachycardie et/ou pics hypertensifs nuisibles à cause de leur impact sur la consommation du myocarde en oxygène (Parthasarathy et Tobin, 2004). Les micro-éveils sont plus spécifiquement observés dans les territoires occipitaux et centraux.

Figure 9. EEG modifié par un bruit de l'environnement



EEG; électro-encéphalogramme, EOG; électro-oculogramme, Chin EMG; électromyogramme du menton, EKG; électrocardiogramme, Limb EMG; électromyogramme des membres; Noise; bruit. Reproduction autorisée par l'American Thoracic Society. Freedman NS et al., 2001, Abnormal sleep/wave cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med*; 163: Figure 1, page 452.

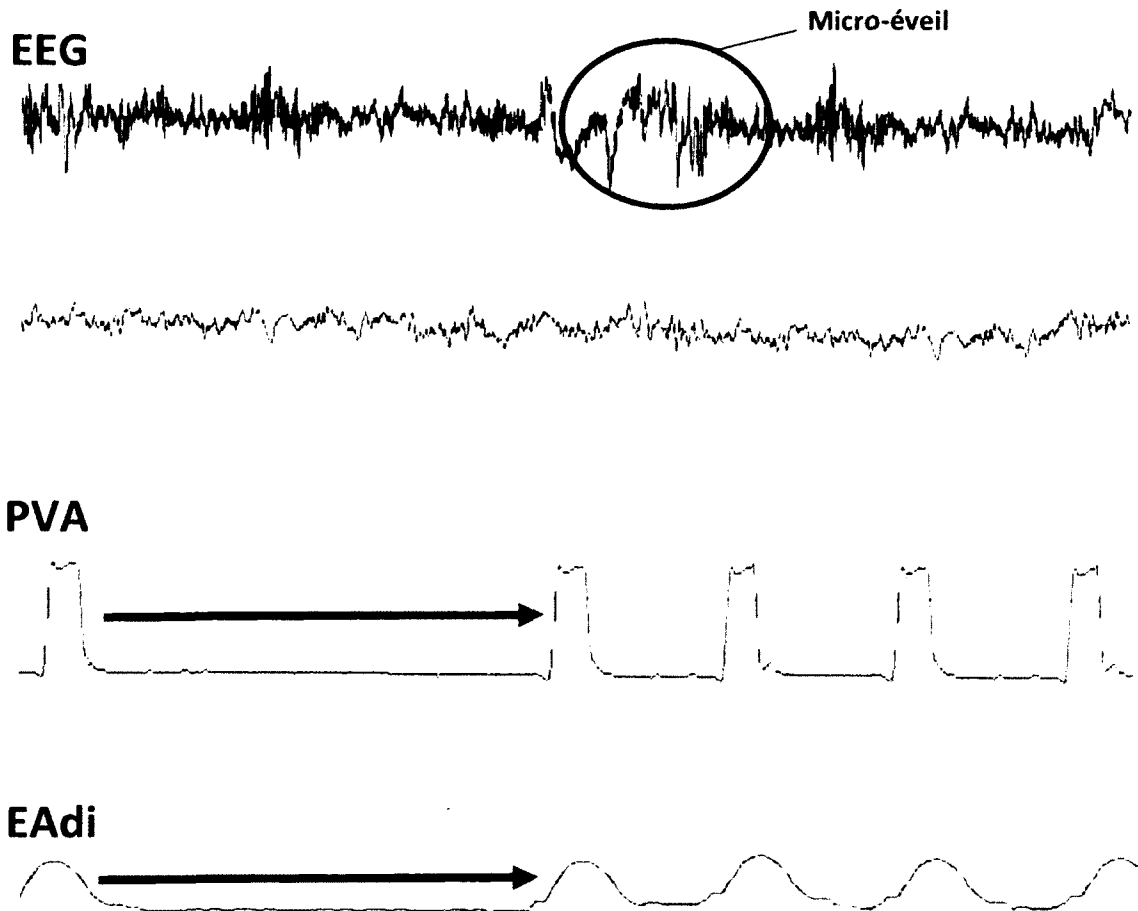
**Figure 10. EEG modifié par une asynchronie patient/ventilateur**



*Effort inefficace qui induit un micro-éveil à l'intérieur de 15 secondes. EAdi; Activité électrique diaphragmatique; EEG; électro-encéphalogramme, PVA; pression voies aérienne. (Stéphane Delisle, enregistrement du participant # 5 Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal).*



Figure 11. EMG modifié par une apnée centrale



Cet enregistrement montre une apnée centrale (flèches noir) survenant en pression de support suivie par un micro-éveil (cercle rouge). EAdi; Activité électrique diaphragmatique, EEG; électro-encéphalogramme, PVA; pression voies aérienne. (Stéphane Delisle, enregistrement du participant # 6, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal).

Pour que le patient ait conscience de s'être réveillé pendant la nuit, la durée de l'éveil intra-sommeil doit dépasser trois minutes, ce qui correspond à six époques codées successivement en stade d'éveil. Certaines pathologies cardio-respiratoires (maladie pulmonaire obstructive chronique, insuffisance cardiaque congestive) sont propices à la sur-assistance ventilatoire, avec hyperventilation, apnées centrales et des micro-éveils.

Les micro-éveils décelés en sommeil paradoxal doivent obligatoirement s'accompagner d'une augmentation de l'EMG de la houppe du menton pendant au moins une seconde (Iber et al. 2007). Pour comptabiliser deux micro-éveils consécutifs, ceux-ci doivent être au moins séparés par un intervalle de 10 secondes de reprise des rythmes EEG de fond. Les

passages d'un stade de sommeil à un autre ne doivent pas être confondus avec ces événements. Les micro-éveils arrivent de façon assez régulière, et un sujet sain peut exprimer jusqu'à 10 micro-éveils par heure de sommeil. Le nombre de micro-éveils par heure devient un baromètre intéressant du niveau de fragmentation du sommeil. Une fragmentation à fréquence élevée empêche l'enchaînement du sommeil vers des stades plus profonds et donc perturbe grandement la qualité du sommeil; cette fragmentation se mesure par la sommation des micro-éveils et des éveils durant le sommeil. Cependant, il est sécurisant de savoir que même en sommeil paradoxal notre cerveau peut à la fois être dans un état physiologique qui paraît complètement déconnecté du réel et du présent, et en même temps maintenir un certain niveau de vigilance afin de répondre à des stimulations externes ou à des événements de type apnée centrale.

#### - **Influence de la micro-architecture sur la qualité du sommeil**

Au départ, les complexes K ont été liés directement à la fragmentation du sommeil; ils sont typiquement associés au stade 2 et surviennent naturellement au cours du sommeil normal, mais peuvent également être provoqués par des stimulations sensorielles. Il survient exclusivement en sommeil à ondes lentes, où les projections cholinergiques du tronc cérébral vers le cortex sont réduites et l'activité corticale devient lente et synchronisée (Steriade et al. 1982; Amzica et Steriade, 1998). Il ne peut être observé à l'éveil (Bastien et al. 2000; Amzica et Steriade, 2002), ni en sommeil paradoxal (Bastien et Campbell, 1992; Bastien et al. 2000), dû à l'intensification des afférences cholinergiques du tronc cérébral qui projettent au thalamus et qui produisent l'activité corticale rapide et désynchronisée qui caractérise ces états (Steriade, 2004; Fuller et al. 2006). En ce sens, il est juste de les considérer comme des réactions à l'environnement, qui entrecroisent le sommeil, ou en tout cas se superposent à l'activité EEG de fond.

### 2.3.5 Stades du sommeil

La classification décrite par Rechtschaffen et Kales (1968) est organisée selon les critères de lecture des polysomnographies résumées dans le Tableau 2. On retrouve dans le même tableau les nouvelles règles de codage, basées sur la fréquence, proposées par Iber et collaborateurs (Iber et al. 2007).

**Tableau 2. Caractéristiques des stades du sommeil**

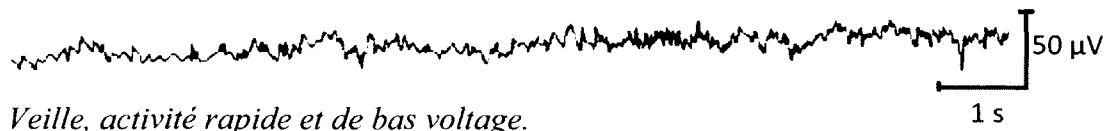
Stade	Rythmes EEG	Fréquence EEG (Hz)		EOG	EMG
		R&K (1968)	AASM (2007)		
Éveil, (E ou W)	$\alpha$	8-12	8-13	très actif	très actif
1 N1-NREM1	Fréquences mixtes + pointes vertex	2-7	4-7	mouvement pendulaires, lents et amples	Un peu moins actif
2 N2 -NREM2	rythme $\theta$ + complexes K + fuseaux du sommeil	2-8 12-14	idem 11-16	Idem	Idem
3	$\delta$	$\leq 2$ (20-50%)	1-4 ≥ 20% } NREM3	mouvements lents	tonus plus important
4	$\delta$	$\leq 2$ (> 50%)		Idem	Idem
SP (REM) R ou paradoxal (P)	Fréquences mixtes + ondes en « dents de scie »	3-8 2-6	4-7 2-6	mouvements brusques, rapides et amples	très faible (atonie musculaire)

$\alpha$ : alpha;  $\theta$ : delta, EEG; électro-encéphalogramme, EOG; électro-oculogramme, EMG; électromyogramme, SP; sommeil paradoxal, REM; rapid eye movement. *Caractéristiques du sommeil selon Rechtschaffen et Kales (1968) et selon l'American Academy of Sleep Medicine (AASM 2007) Réalisé par Stéphane Delisle.*

Nous distinguons six, voire sept états de veille et de sommeil différents ; l'état d'éveil peut être présent sous une forme passive ou active. L'éveil correspond à un EMG agité, et une activité EEG asynchrone, avec les yeux ouverts. L'EEG présente surtout des fréquences ou rythmes *beta et alpha* de faible amplitude et un rythme alpha de 8-13 Hz lors de la fermeture des yeux.

L'endormissement (sommolence) se situe entre la veille passive (yeux fermés) et le stade 1 avec une fréquence alpha entre 8 et 13 Hz (voir la Figure 12).

**Figure 12. État d'éveil et somnolence**



*Veille, activité rapide et de bas voltage.*

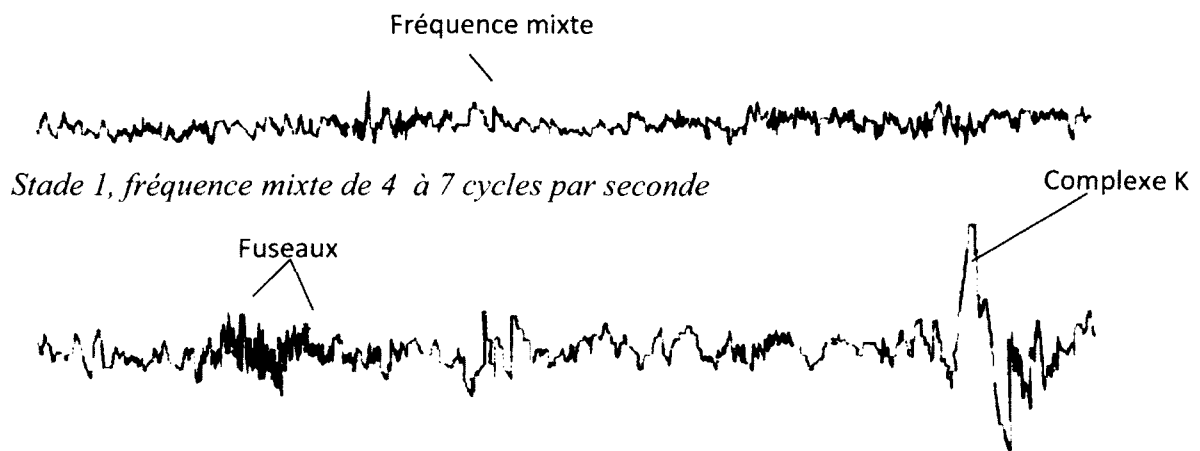


*Sommolence, ondes alpha de 8 à 13 cycles par seconde (EEG de patient)*

Après la période de somnolence, deux stades de sommeil lent et léger apparaissent (stades 1 et 2). Le stade 1 est caractérisé par un ralentissement de la fréquence du rythme EEG avec un passage du rythme alpha (8 à 13 Hz) à une fréquence « mixte » (4 à 7 Hz) et de faible amplitude. Les mouvements oculaires sont présents et l'activité EMG de la houppe du menton est plus lente que pendant la veille. À la fin du stade 1, des ondes pointues (onde V, pointe de vertex) apparaissent.

Le stade 2 est caractérisé par la disparition des mouvements oculaires et l'apparition de complexe K et de fuseaux du sommeil ou « *spindles* » sur un fond d'activité thêta (voir la Figure 13).

**Figure 13. EEG des stades 1 et 2 du sommeil lent léger**



*Stade 2, présence de fuseaux rapides (spindles) de 11 à 16 cycles par seconde et d'un complexe K (EEG de patient)*

Les stades 3 et 4 (Slow Wave Sleep – SWS) sont caractérisés par une transformation du rythme EEG de fond qui se traduit par l'apparition d'ondes lentes appelées ondes delta ( $\delta$ ) (voir la Figure 14). Les ondes lentes profondes doivent être présentes pour plus de 20% de l'époque avec une fréquence basse inférieure à 2 Hz et une amplitude pic-à-pic de plus de 75  $\mu$ V. Elles se mesurent dans les régions frontales.

**Figure 14. EEG des stades 3 et 4 de sommeil lent et profond**



*Stades 3 et 4, ondes delta entre 1/2 et 2 cycles par seconde et d'une amplitude > 75  $\mu$ V.  
(EEG de patient)*

Le stade de sommeil paradoxal possède des caractéristiques très particulières, entre autres une activité EEG rapide de type thêta et alpha (présente souvent des ondes sous forme de dents de scie) (Figure 15), des mouvements oculaires rapides (MOR) et une atonie musculaire et une activité cérébrale observée à l'EEG près de l'état de veille. Les ondes en dents de scie se présentent comme un « train d'ondes » de fréquence de 2-6 Hz d'aspect effilé ou trilatéral (Figure 15), avec une amplitude maximale en regard des régions centrales et souvent, mais pas toujours, précédé d'une séquence de MOR. Les MOR sont des mouvements couplés des deux yeux, discontinus, avec une modification de la trajectoire initiale habituellement inférieure à une durée de 500 msec. Cette notion de durée est très importante pour les cas douteux. L'activité musculaire phasique est détectée au niveau de la houppe du menton, induit une activité de courte durée d'environ < 250 msec, et s'ajoute par-dessus un tonus musculaire faible.

Le stade de sommeil paradoxal peut présenter une activité EMG du menton de très faible amplitude et des mouvements oculaires rapides (MOR).

**Figure 15. EMG du sommeil paradoxal**



*Sommeil paradoxal, activité électrique rapide de bas voltage associée à des ondes en «dents de scie», (EEG de patient)*

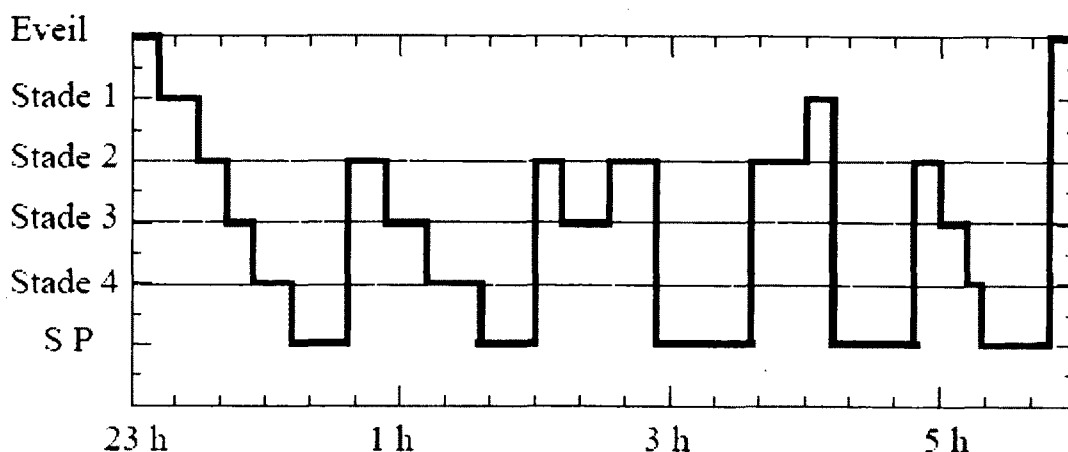
### 2.3.6 Indicateur de la qualité du sommeil

La plupart des indicateurs de qualité du sommeil utilisés chez les patients en soins critiques sous ventilation mécanique sont des indicateurs temporels, quantifiés à partir du codage. Les quatre éléments qui caractérisent le sommeil sont sa distribution (répartition du sommeil nocturne ou diurne), son architecture (% de chaque stade du sommeil et quantité de sommeil réparateur), et son niveau de fragmentation (nombre d'éveils et de micro-éveils par heure de sommeil).

Le sommeil est donc caractérisé par :

- Une distribution: i.e. sa répartition à l'intérieur du nyctémère (période de jour et la période de nuit);
- Son architecture: répartition de chacun des stades de sommeil en pourcentage, l'hypnogramme sert à visualiser rapidement cette répartition (voir la Figure 16);
- Une quantité qui correspond aux temps total de sommeil par rapport au temps total d'enregistrement;
- Sa fragmentation: nombre de réveils et de micro-réveils au cours du sommeil.

**Figure 16. Hypnogramme**



Hypnogramme chez un sujet normal. L'ordonnée représente les différentes phases du sommeil : éveil, les quatre stades du sommeil (Stade 1, Stade 2, Stade 3 et Stade 4) et le sommeil paradoxal (SP en rouge). L'abscisse représente la durée de l'enregistrement. (Stéphane Delisle, hypnogramme d'un patient normal à l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal).

Afin de définir les indicateurs de qualité du sommeil chez les patients en soins intensifs, il est nécessaire de décrire les principaux paramètres sur lesquels on base leur calcul.

- **Le temps total de sommeil (TTS)**: correspond à l'addition de chacun des stades (période entre le début du premier stade de sommeil et la fin du dernier); cette durée est d'environ 8 heures pour un sujet normal (période totale de sommeil). Exemple du TTS sur la figure 16, représente le temps de sommeil entre les deux périodes d'éveil.
- **Le nombre d'éveils par heure**, les éveils peuvent être présents dans chacun des stades du sommeil. Définis comme des changements soudains des fréquences EEG pour une période excédant 15 secondes. (En figure 16, on note 2 éveils entre 23h00 et 6h00)
- **Le nombre de micro-éveils par heure** : un nombre élevé correspond à un sommeil perturbé. Définition : changement soudain des fréquences EEG d'une durée de 3 à 15 secondes (avec au moins 10 secondes de stabilité en sommeil préalable au changement de fréquence EEG).

– **L'indice de fragmentation par heure.** L'indice de fragmentation est la sommation des éveils et des micro-éveils par heure. Il est préféré au nombre d'éveils ou de micro-éveils seul lors des études en soins critiques. Plus ce nombre est élevé, plus le sommeil est perturbé.

– **L'indice d'efficacité du sommeil (ES), défini par :**

$$\frac{\text{Durée (Temps Total de sommeil)}}{\text{Durée totale d'enregistrement}} * 100$$

Exemple patient #1 en mode pression de support:

8 heures d'enregistrement = 480 minutes

TTS = 58 minutes

$$ES = \frac{(58 \text{ mins})}{480 \text{ mins}} * 100 = 12\%$$



## 2.4 Respiration

Dans cette section, nous aborderons plus spécifiquement la mécanique ventilatoire, la commande ventilatoire et les modifications de la respiration liées aux stades de sommeil. Le comportement de l'appareil respiratoire varie énormément durant le sommeil. Les multiples contraintes que le sommeil impose à la ventilation et à ses mécanismes de contrôle peuvent rendre compte de certains changements constatés, et expliquent pourquoi le système respiratoire est le plus vulnérable de tous les systèmes de l'organisme lors du sommeil.

### 2.4.1 Mécanique ventilatoire

La ventilation se définit par une entrée et une sortie d'air dans l'organisme. L'air de l'environnement pénètre dans des alvéoles séparés des capillaires pulmonaires par une cloison très mince, ce qui permet un échange gazeux — entrée d'oxygène et sortie de dioxyde de carbone — entre l'air (alvéoles) et le sang (capillaires). La ventilation se traduit par l'alternance d'une phase inspiratoire et d'une phase expiratoire: – l'inspiration est un phénomène actif : les muscles inspiratoires se contractent, le volume de la cage thoracique augmente, ce qui entraîne la distension des poumons. Cette distension du poumon entraîne une diminution de la pression intra-alvéolaire, qui devient alors inférieure à la pression atmosphérique. Les variations de volume pulmonaire ( $\Delta V$ ) induites par les variations de pression ( $\Delta P$ ) sont fonction de la distensibilité de la structure (sa compliance). La distensibilité du poumon est limitée par deux facteurs: 1) la présence de tissu élastique interstitiel et 2) la tension superficielle exercée par le liquide qui recouvre les alvéoles (surfactant). Lorsque les *voies aériennes supérieures* sont ouvertes, l'air s'écoule du milieu extérieur vers les poumons par simple équilibration des pressions.

### 2.4.2 Commande ventilatoire et respiration spontanée

La mécanique respiratoire des patients dépend de plusieurs facteurs mais résulte de l'activité musculaire contrôlée par l'influx nerveux des neurones issus du tronc cérébral. Cette commande ventilatoire est dirigée à partir des neurones situés dans le pont et le bulbe (centres respiratoires) vers différents groupes musculaires effecteurs impliqués dans la ventilation. La commande ventilatoire se trouve normalement diminuée lors du sommeil (Parthasarathy et Tobin, 2004).

La commande ventilatoire prend son origine dans la formation réticulée du bulbe à partir d'un réseau de cellules nerveuses situées à la partie dorsale, latérale, rostrale et ventrale. Ce réseau comprend deux groupes de cellules nerveuses qui atteignent automatiquement le potentiel membranaire (d'où le nom de groupes de cellules nerveuses *pacemaker*), et sont responsables de la production primaire du rythme de base de la ventilation. Ces cellules nerveuses possèdent une automaticité et une périodicité intrinsèque (fréquence inhérente spontanée), à l'instar des cellules du nœud sinusal du cœur.

La commande ventilatoire dépend du groupe respiratoire dorsal-latéral-rostral ou le complexe préBötzinger (Smith et al. 1991) et le groupe respiratoire ventral ou noyau rétro-trapézoïde « parafacial » (GRpF) (Mégarbane et al. 2004). Les cellules nerveuses inspiratoires, situées au niveau du groupe respiratoire dorsal-latéral-rostral ou complexe pré-Bötzinger du tronc cérébral, se dépolarisent automatiquement, engendrant des bouffées répétitives de potentiels d'action qui se traduisent par des impulsions nerveuses envoyées aux muscles inspiratoires (Rekling et Feldman, 1998). Le groupe de cellules qui origine au niveau de la région ventrale (groupe respiratoire ventral ou noyau rétro-trapézoïde « groupe parafacial ») est lié essentiellement à l'expiration (Janczewski et Feldman, 2006). Le rythme inspiratoire ainsi généré est communiqué à un réseau de cellules nerveuses dont la fonction permet la perception temporelle et spatiale de la commande ventilatoire. Ce réseau de cellules nerveuses est constitué de différentes familles de cellules appelées «cellules respiratoires», distinguées selon leur activité au cours des trois phases du cycle respiratoire (expiration, inspiration et phase post-expiratoire « pause »), et situées dans le tronc cérébral à proximité des contrôleurs du rythme respiratoire. Ces cellules respiratoires sont en interaction excitatrice ou inhibitrice les unes avec les autres par l'entremise de neurotransmetteurs au glutamate (NMDA et non-NMDA), au GABA ou à la glycine. Une partie des cellules nerveuses de la région caudale de l'hypothalamus aide à l'accroissement de la réponse à l'hypoxie, dirigeant leur information afférente sur le groupe respiratoire dorsal (GRD) et ventral (GRV), communément appelé « générateur bulbaire du rythme respiratoire » via la substance grise périaqueducule.

Cette commande ventilatoire acquiert plusieurs informations, pour moduler la rythmicité lors de modification du métabolisme de base au cours de pathologie pulmonaires

(insuffisance respiratoire aiguë de type I, II ou mixte), variation de température, et au cours de l'exercice. La modulation de la commande ventilatoire est également attribuable aux neurotransmetteurs et neuromédiateurs dont l'acétylcholine, les catécholamines, la sérotonine, la substance P, l'hormone de libération de la thyrotropine (TRH), la somatostatine, la cholecystokinine et les peptides opioïdes (Haji et al. 2000).

Le contrôle métabolique du rythme respiratoire se produit par une régulation des concentrations en  $O_2$ , en  $CO_2$  et en ions  $H^+$  du plasma et du liquide rachidien (le pH). Le tronc cérébral est informé des besoins des différents organes par des signaux afférents en provenance de deux types de chémorécepteurs: les chémorécepteurs *centraux et périphériques*. Les chémorécepteurs *centraux* répondent à une modification de la composition chimique du sang ou de tout autre fluide environnant. Ils sont entourés par le liquide céphalo-rachidien et répondent aux variations de sa concentration en ions  $H^+$  et à la  $PCO_2$ . Une augmentation de la concentration en ions  $H^+$  stimule la ventilation tandis qu'une diminution l'inhibe. Les récepteurs centraux les plus importants impliqués dans le contrôle minute par minute de la ventilation sont situés au niveau des prolongements du corps cellulaire des neurones respiratoires, qui s'étendent jusqu'à la face ventrale du bulbe rachidien, à proximité de la sortie des 9<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> nerfs crâniens. Le noyau sous-cortical situé dans le tronc cérébral renferme également des neurones respiratoires ayant les mêmes fonctionnalités. Plusieurs autres structures sont sensibles au dioxyde de carbone tel que le noyau du raphé, le noyau rétro-trapézoïdal et le noyau fastigial du cervelet (Nattie, 2000). Les chémorécepteurs *périphériques* répondent à la diminution de la  $PO_2$  artérielle, à l'augmentation de la  $PCO_2$  artérielle et à la variation de la concentration artérielle en ions  $H^+$ . L'organisme tend à maintenir un pH à 7,4 et un transport d'oxygène satisfaisant pour les exigences du métabolisme. L'hypoxémie stimule par voie réflexe la ventilation grâce à son action sur les corpuscules chémorécepteurs carotidiens (reliés par le nerf glossopharyngien au cerveau) et aortiques (reliés par le nerf vague au cerveau). La réponse à l'hypercapnie est beaucoup plus importante que celle de l'hypoxémie et il existe une interaction entre les divers stimuli. C'est ainsi que l'augmentation d'activité des cellules nerveuses (chémorécepteurs) en réponse à une hypoxémie est potentialisée par une augmentation de la  $CO_2$  dans les corpuscules carotidiens, en lien avec une diminution du pH. Inversement, une baisse de l'activité des cellules nerveuses est induite par une

réduction importante du CO<sub>2</sub> (Similowski et al. 1996). L'information provient des corpuscules carotidiens situés à la bifurcation des artères carotides communes et est transmise par le nerf glossopharyngien. Les chémorécepteurs des corpuscules aortiques situés au-dessus et en dessous de la crosse de l'aorte sont quant à eux sensibles à une baisse du transport en oxygène au cours d'anémie, même s'il y a concentration normale d'oxygène dissous dans le sang. Le nerf vague véhicule l'ensemble des informations au cerveau. En plus des chémorécepteurs, la commande ventilatoire est également dépendante des mécanorécepteurs.

Les neurones sensoriels (mécanorécepteurs) sont situés: 1) dans le parenchyme pulmonaire, 2) dans les cellules épithéliales des voies aériennes, 3) dans les muscles lisses des parois des voies aériennes et 4) dans les parois alvéolaires adjacentes aux capillaires pulmonaires. Les tensiorécepteurs (récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement) se retrouvent principalement au niveau des grosses bronches (près des fibres musculaires lisses). Ils se déchargent en réponse à la distension du poumon, et leur activité se prolonge avec le maintien de l'inflation pulmonaire, montrant ainsi une faible adaptation. Les impulsions transitent par les nerfs vagues dans de grosses fibres myélinisées. L'effet réflexe principal de la stimulation de ces récepteurs est un ralentissement de la fréquence respiratoire par allongement du temps expiratoire. C'est le réflexe d'inflation de *Hering Breuer*. L'inflation des poumons tend à inhiber toute activité musculaire inspiratoire supplémentaire. La réponse opposée est également observée, c'est-à-dire que la déflation des poumons tend à déclencher l'activité inspiratoire (réflexe de déflation). Ainsi, ces réflexes peuvent fournir un mécanisme autorégulé ou de rétroaction négative (feedback). Le recrutement du réflexe d'inflation de *Hering Breuer* augmente avec le volume pulmonaire, aide à inhiber l'activité inspiratoire et favorise la transition inspiration/expiration. Les mécanorécepteurs modifient non seulement la ventilation, mais aussi la résistance des voies aériennes et différents paramètres du système cardiovasculaire. Des récepteurs d'irritation se trouvent vraisemblablement entre les cellules épithéliales des voies aériennes, et sont stimulés par les gaz nocifs, la fumée de cigarette, les poussières inhalées, et l'air froid. Leurs impulsions sont transmises par des fibres myélinisées des nerfs vagues; les effets réflexes sont une bronchoconstriction et une hyperpnée. Les récepteurs juxtacapillaires ou récepteurs J sont situés dans les parois alvéolaires adjacentes

aux capillaires. Leurs impulsions empruntent les nerfs vagues dans les fibres lentes de type C non myélinisées; elles peuvent provoquer une respiration rapide et superficielle, bien qu'une stimulation intense peut entraîner une apnée. Une dilatation des capillaires pulmonaires et un accroissement du volume du fluide interstitiel des cloisons alvéolaires activent ces récepteurs. Ils peuvent jouer un rôle dans la dyspnée (sensation de difficulté à respirer) associée à une insuffisance cardiaque gauche (œdème pulmonaire cardiogénique) et/ou à une maladie interstitielle pulmonaire. Le contrôle de la ventilation est modulé par le travail des récepteurs (chémorécepteurs et mécanorécepteurs) et des effecteurs (muscles respiratoires).

Les muscles de la partie antérieure du pharynx (muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures) et les muscles proprement respiratoires assurent la ventilation. En tout temps, le contrôleur neural de la commande ventilatoire est informé sur l'état du système respiratoire et ajuste la contraction musculaire en gérant les informations provenant de mécanorécepteurs et de chémorécepteurs (niveaux de PaCO<sub>2</sub> et de PaO<sub>2</sub>).

Nous distinguons deux types de muscles respiratoires : les muscles de la partie antérieure du pharynx (*alea nasi*, *sus-hyoïdien* « *géniohyoïdien-mylo-hyoïdien* », génioglosse), dont la contraction augmente le diamètre du tube pharyngé et diminue les résistances à l'écoulement de l'air, et les muscles «pompes» (diaphragme, intercostaux externes-internes, et muscles accessoires), qui assurent l'accroissement du volume thoracique et la mobilisation des gaz. Les muscles dilatateurs du pharynx préviennent le collapsus du tube pharyngé associé à la pression critique (négative) produit par le diaphragme et les autres muscles respiratoires participant à l'inspiration. Quelle qu'en soit l'origine, la commande ventilatoire attribuée aux muscles origine des motoneurones spinaux, et est modulée par des faisceaux bulbospinaux (commande automatique) et corticospinaux (commande volontaire et/ou comportementale). Ainsi, les motoneurones consacrés à l'innervation du diaphragme forment, avec les fibres afférentes provenant du diaphragme, les nerfs phréniques, qui viennent des segments cervicaux 3, 4 et 5. Les muscles intercostaux externes quant à eux sont commandés par les nerfs intercostaux situés dans la corne ventrale de la moelle thoracique. La commande ventilatoire destinée aux muscles

dilatateurs du pharynx est véhiculée par les nerfs trijumeaux (V), facial (VII) et crâniens (grands hypoglosses) (XII).

Les muscles intercostaux sont riches en organes tendineux de Golgi et en boucles gamma (fuseaux neuromusculaires), dont l'activité augmente la sensibilité à l'élongation. À l'inverse, le diaphragme est pauvre en fibres gamma, et contient essentiellement des organes tendineux de Golgi. Ces informations sont utilisées pour contrôler par voie réflexe la force de contraction. Ces récepteurs peuvent être impliqués dans la sensation de dyspnée qui survient lorsque des contractions musculaires respiratoires inhabituelles sont nécessaires pour mobiliser le poumon et la paroi thoracique, à la suite d'une obstruction des voies aériennes, par exemple. Ces afférences mécaniques sont transportées par le nerf phrénique.

Le contrôle comportemental consiste en une régulation corticale et volontaire de la respiration, dont la source se trouve dans l'aire quatre du gyrus précentral (cortex moteur primaire), l'aire corticale six en région latérale (cortex prémoteur) et l'aire corticale six en région médiane de l'hémisphère appelée aire motrice supplémentaire (Ramsay et al. 1993). Le couplage entre muscles dilatateurs du pharynx et muscles pompes persiste au cours des inspirations volontaires (Wang et al. 2007), sans que les composantes concernées dans ce couplage soient identifiées.

L'ensemble des structures corticales sont stimulées au cours d'un changement de résistance des voies aériennes qui dépend surtout du diamètre des conduits. Le rythme respiratoire dépend de la vitesse de décharge électrique des influx nerveux des neurones inspiratoires qui peuvent être modulés par l'action de deux centres nerveux, situés au niveau du bulbe rachidien: le centre pneumotaxique et le centre apneustique.

Le centre pneumotaxique envoie des influx nerveux inhibiteurs au groupe respiratoire pontin. Le groupe respiratoire pontin comprend les noyaux parabrachialis et Kolliker-Fuse. Cette inhibition inspiratoire permet de contrôler le volume inspiratoire et le rythme respiratoire. Le rôle de ce centre est «d'affiner le réglage» du rythme respiratoire car un

rythme normal existe en son absence. L'inhibition de ce centre permet de raccourcir l'inspiration et augmenter la fréquence respiratoire.

Le centre apneustique de la protubérance (partie inférieure du pont) envoie des influx nerveux stimulateurs au centre bulbaire. Les décharges provenant de ce centre ont un effet exciteur sur la zone inspiratoire du bulbe, tendant à prolonger la rampe de potentiels d'action avec une prolongation de l'inspiration et une inhibition de l'expiration. La fréquence de la respiration peut être ainsi diminuée et son amplitude augmentée.

Le principal rôle du contrôle automatique de la respiration est d'une part d'alimenter l'ensemble des cellules d'une quantité d' $O_2$  suffisante pour leur fonctionnement, et d'autre part d'assurer l'expulsion du  $CO_2$  produit par la respiration cellulaire.

En résumé, la ventilation normale comprend l'intégration d'au moins deux classes de commandes. La première classe, d'ordre involontaire, origine des réseaux de cellules nerveuses bulbaires et pontiques. La seconde classe est de type volontaire (comportementale, émotionnelle), dont la racine est supra-pontique et corticale.

### **2.4.3 Commande ventilatoire et ventilation mécanique**

La ventilation mécanique s'accompagne d'une inhibition de la commande ventilatoire en ventilation contrôlée, mais demeure plus ou moins active en ventilation spontanée selon le niveau d'assistance. Cette inhibition origine de deux mécanismes (humorale et neurologique). Le plus connu est l'inhibition humorale: l'augmentation de la ventilation minute entraîne une hypocapnie et une alcalose ( $PH\uparrow$ ), responsable d'une inhibition de la commande ventilatoire. Une inhibition de la commande ventilatoire induit par le mécanisme humorale sera associée à des apnées centrales. La ventilation mécanique entraîne par ailleurs une inhibition neurologique, proportionnelle au débit inspiratoire. L'augmentation de ce dernier s'accompagne d'une diminution de l'activité électrique du diaphragme (Fernandez et al. 1999), reflet de l'inhibition de la commande ventilatoire. En plus, de l'inhibition neurologique, la ventilation mécanique contribue à inhiber la commande corticale de la ventilation (Sharshar et al. 2004). L'inhibition de la commande ventilatoire au niveau du système nerveux central affecte aussi la composante neurologique

(Lofaso et al. 1992) correspondant au tractus pyramidal corticospinal du diaphragme (Sharshar et al. 2004). Une inhibition de la commande ventilatoire induit par le mécanisme neurologique sera associée à des asynchronies, en particuliers des efforts inefficaces (**sera vu plus en détail dans la section 2.5**).

La commande ventilatoire se trouve normalement diminuée lors du sommeil et ce phénomène est encore plus important au cours de la ventilation mécanique (Parthasarathy et Tobin, 2004). Cependant, plusieurs signes cliniques peuvent témoigner d'une augmentation de la commande ventilatoire chez les patients placés sous assistance ventilatoire, lorsque le niveau d'assistance est insuffisant. Dans ce cas, l'augmentation de la commande a pour objectif d'accroître la ventilation afin de soulager la sensation de dyspnée et de corriger les problèmes d'échanges gazeux qui résultent de cette insuffisance d'assistance. La commande est augmentée à partir de deux sources: 1) modulation volontaire des structures suprapontiques et 2) stimulation des chémorécepteurs. L'activité électrique du diaphragme devient un bon baromètre de la commande ventilatoire.

En résumé, l'inhibition de la commande ventilatoire par les mécanismes neurologiques et humorales peut entraîner des asynchronies entre le patient et son ventilateur, en particulier des efforts inefficaces et des apnées centrales (**sera vu plus en détail dans la section 2.5**) (Thille et al. 2006). Or les asynchronies s'accompagnent d'une mortalité accrue, d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique (de Wit et al. 2009). De fait, une assistance ventilatoire excessive aura des effets secondaires à la fois au niveau du parenchyme pulmonaire, mais aussi sur la commande ventilatoire. On admet qu'une assistance excessive dégrade la fonction ventilatoire, en diminuant son contrôle (Fernandez et al. 1999).



#### 2.4.4 Modifications de la ventilation liées aux stades de sommeil

Lors du sommeil, un certain nombre de paramètres physiologiques changent leur point d'équilibre (Orem, 2000). On observera des modifications physiologiques et des modifications au niveau des muscles respiratoires.

##### - Paramètres physiologiques

Le volume courant et la ventilation minute diminuent d'environ 20% comparativement à la période de veille et selon les stades du sommeil. La disparition du rythme alpha coïncide avec une diminution de la ventilation, à la suite d'une baisse du volume courant. En conséquence, on observe une augmentation de la  $PaCO_2$  ainsi qu'une légère diminution de la  $PaO_2$ . Plus le sommeil progresse, plus le contrôle métabolique prend le relais pour la commande ventilatoire. Donc lors d'un sommeil lent stable (stades 2, 3 et 4), la ventilation spontanée démontre une très grande régularité aussi bien en amplitude qu'en fréquence. La ventilation diminue par réduction du volume courant et ce de façon plus marquée qu'à l'endormissement, sans changement marqué de la fréquence respiratoire. Au cours du sommeil paradoxal, la ventilation globale diminue en comparaison avec la veille mais diffère peu de celle du sommeil lent stable. Toutefois, la respiration est irrégulière et les variations du volume courant diffèrent selon l'activité phasique et tonique du sommeil paradoxal.

Les concentrations de  $CO_2$  expiré sont habituellement un peu plus élevées lors du sommeil que lors de l'éveil. Par contre, cette concentration varie très peu entre le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal. De plus, la réponse ventilatoire au  $CO_2$  est particulièrement modifiée lors du sommeil (indépendamment des stades) lorsque comparée à l'état de veille. Cette diminution de la réponse ventilatoire est très importante: la réponse ventilatoire au  $CO_2$  est réduite d'environ 50% lors du sommeil de stades 3-4 et de 70 % lors du sommeil paradoxal.

Le sommeil produit une diminution de la sensibilité au  $CO_2$  et des changements sur la courbe de réponse au  $CO_2$  (réduction de la pente et déplacement de la courbe vers la droite). Pour exercer une réponse ventilatoire au  $CO_2$  lors du sommeil, la  $PCO_2$  doit augmenter de 6 à 7 *mmHg* au moins pour provoquer une stimulation ventilatoire

équivalente à l'état d'éveil. La réponse ventilatoire répond également par une baisse d'environ 4 mmHg de PaO<sub>2</sub> (Guilleminault, 1987). Le seuil apnéique augmente avec le sommeil et correspond au seuil de PaCO<sub>2</sub> pour lequel la commande ventilatoire devient nulle et survient une apnée centrale. En conclusion, la réponse ventilatoire lors du sommeil est donc plus affectée par l'hypercapnie et par l'augmentation des éléments résistifs (et probablement également aux augmentations des éléments élastiques) que par l'hypoxie.

#### - **Muscles respiratoires**

Lors de l'éveil, les muscles respiratoires thoraciques (intercostaux et autres) sont sollicités davantage que les muscles abdominaux (processus inverse lors du sommeil lent profond). Lors de la phase de mouvements oculaires rapides, la tension des muscles intercostaux abaisse significativement la respiration thoracique. On considère alors que seule l'activité diaphragmatique permet une ventilation satisfaisante. Les muscles propres de l'aile du nez, de la bouche et du pharynx, les intercostaux, les scalènes et les abdominaux, diminuent leurs tonus musculaire progressivement du stade de sommeil superficiel au stade de sommeil profond et cette tonicité est pratiquement supprimée pendant le sommeil paradoxal. Au contraire, le diaphragme diffère des autres muscles puisque son tonus et son activité électrique ne diminuent pas pendant le sommeil mais peuvent même s'accroître. Durant le sommeil lent, l'activité diaphragmatique tonique ou phasique est peu ou pas modifiée. Cependant lors du sommeil paradoxal (SP), l'activité tonique du diaphragme est abolie; en revanche l'activité phasique est préservée, voire augmentée (Tusiewicz et al. 1977). L'activité diaphragmatique apparaît donc primordiale en SP, car aucun autre muscle respiratoire n'est capable de participer au maintien de la ventilation alvéolaire durant cette période. Cette diminution du tonus musculaire de la part des muscles respiratoires accessoires induit une augmentation des éléments résistifs, avec comme résultante une hypoventilation alvéolaire relative avec apparition d'une hypercapnie ( $\uparrow$ CO<sub>2</sub>); celle-ci produira une réponse moindre par rapport à la réponse à l'état de veille.

## **Partie 2**

### **2.5 Principales asynchronies lors de la ventilation mécanique**

Les asynchronies patient/ventilateur, peuvent modifier la qualité du sommeil des patients en soins intensifs (Gabor et al. 2003). Il existe deux grandes familles d'asynchronie patient-ventilateur (micro et macro-asynchronies). Premièrement, un simple retard à l'inspiration ou à l'expiration représente des micro-asynchronies, et deuxièmement les efforts inefficaces et les doubles déclenchements sont des exemples de macro-asynchronies. Ces asynchronies sont particulièrement évidentes dans les modes d'assistance ventilatoire spontanée où le patient est conscient et déclenche le ventilateur.

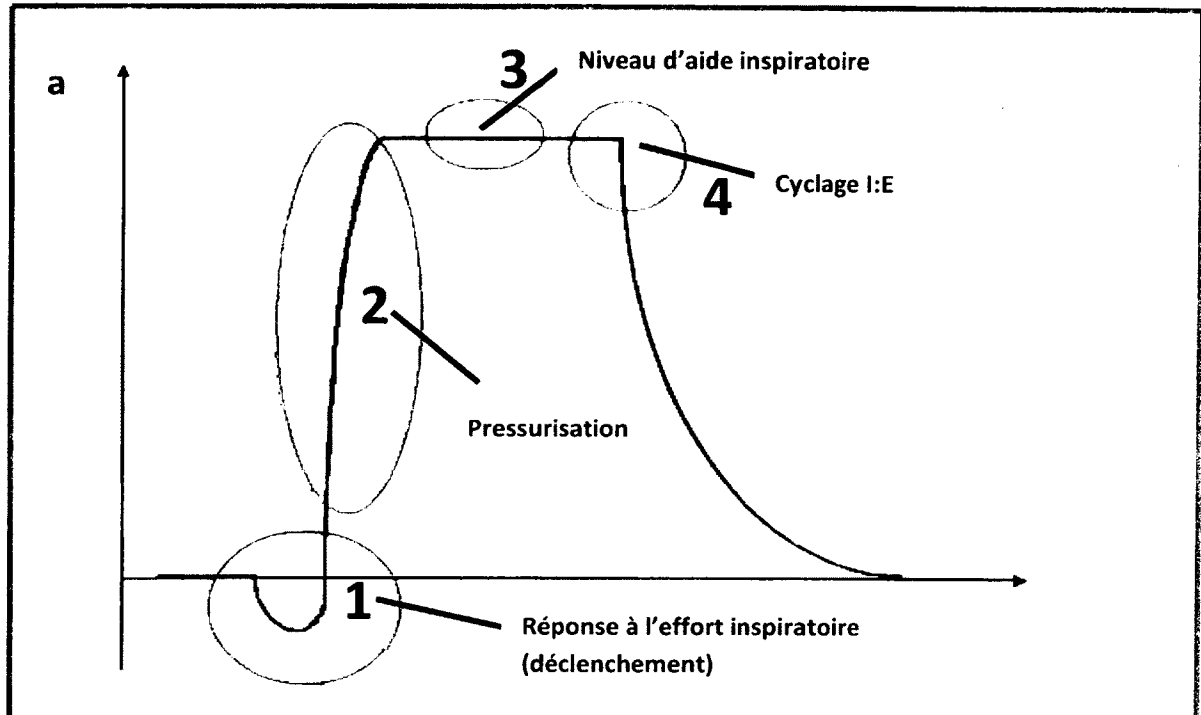
#### **2.5.1 Pression de support et asynchronie**

La pression de support (PS) ou aide inspiratoire (AI) est l'un des modes ventilatoires les plus utilisés en pratique clinique, tant en ventilation invasive ou non-invasive, chez les patients intubés ou trachéotomisés (Estaban et al. 2000). La PS peut être utilisée dans différents contextes, lors du sevrage de la ventilation mécanique et pour traiter les patients insuffisants respiratoires chroniques ventilés au long cours à domicile (Estaban et al. 2000; Spahija et al. 2005). Brochard et al. (1995) décrivent les principaux avantages de la PS comme étant: 1) une utilisation simple en apparence; 2) permet le maintien d'un niveau d'activité des muscles respiratoires acceptable et 3) son profil plutôt synchrone, du moins en théorie, avec l'activité respiratoire du patient semble être profitable. L'aspect plutôt synchrone avec le patient entraîne une amélioration du confort ventilatoire lorsque comparée aux modes de ventilation contrôlée. Cette amélioration du confort amène une utilisation moins importante de l'analgésie-sédation, notamment lors du sevrage de la ventilation mécanique (Brochard et al. 1989). Cependant, l'interaction optimale patient-ventilateur peut être parfois très complexe et ce, même en PS, obligeant un changement de modalité ventilatoire. En effet, un mauvais synchronisme patient/ventilateur induit instantanément une détresse respiratoire sous ventilation mécanique, obligeant un changement de modalité et une augmentation de la sédation.

La PS est une modalité ventilatoire en pression, spontanée, partielle et synchronisée. Le paramètre contrôlé par le soignant est la pression inspiratoire, et la PS nécessite obligatoirement une activité respiratoire spontanée suffisante pour être détectée par le ventilateur. C'est une modalité ventilatoire dite « à compensation partielle » car elle répartit sa compensation du travail respiratoire entre le

travail physiologique (travail élastique et travail résistif) et le travail imposé (lié à la sonde d'intubation, au circuit du ventilateur et à l'effort pour déclencher la valve à demande). Un bon réglage du niveau d'assistance permet de compenser adéquatement le travail respiratoire du patient (somme de travail physiologique et imposé) ce qui permet une meilleure synchronisation entre le patient et le ventilateur (Tobin et al. 2001). En PS, le mécanisme de synchronisation est bien caractérisé au cours des quatre étapes de la phase respiratoire: 1) réponse à l'effort respiratoire (déclenchement), 2) pressurisation, 3) niveau d'aide inspiratoire et 4) cyclage expiratoire ou arrêt de cycle (Brochard et al. 1994; Tobin et al. 2001; voir la figure 17).

Figure 17. Cycle respiratoire en spontanée et types d'asynchronies



**b**

<b>Phases d'un cycle respiratoire</b>	<b>Types d'asynchronies</b>
---------------------------------------	-----------------------------

**1** Réponse à l'effort inspiratoire (déclenchement)

**Asynchronies de déclenchements**

- Délais de déclenchements
- Efforts inspiratoires inefficaces
- Doubles déclenchements
- Auto-déclenchements

**2** Pressurisation

**Pressurisation inadéquate**

**3** Niveau d'aide inspiratoire

**Asynchronies de déclenchements**

- Efforts inspiratoires inefficaces
- Délais de déclenchements

**Asynchronies de cyclage**

**4** Cyclage expiratoire (arrêt de cycle)

**Efforts inspiratoires inefficaces**

**Asynchronies de cyclage :**

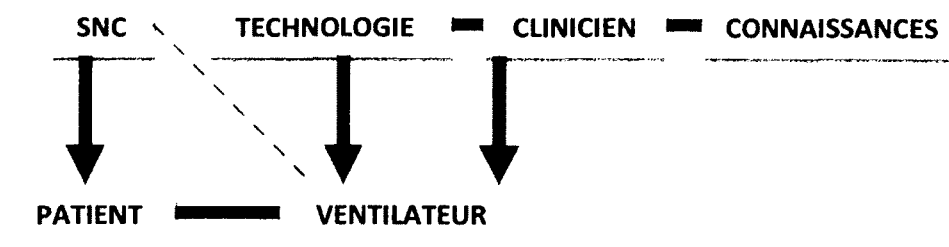
- Expiration machine tardive
- Expiration machine précoce

*Partie a* reproduction autorisée par Masson, Brochard L et al 2008. *Ventilation artificielle de la physiologie à la pratique*, page 216, figure 6-1. *Partie b*, réalisé par Stéphane Delisle

Les asynchronies patient/ventilateur peuvent se classifier selon la phase du cycle respiratoire (Figure 17). Elles se présentent en pratique clinique soit par un déphasage important entre l'inspiration du patient et le moment d'insufflation du ventilateur mais aussi comme un déphasage entre l'expiration du patient et l'arrêt de cycle du ventilateur. L'exploration des asynchronies se réalise soit par l'analyse des courbes ventilatoires et/ou par des mesures physiologiques comme la mesure de la pression œsophagienne ou de l'électromyogramme du diaphragme (Parthasarathy et al. 1998; Beck et al. 2001). Les asynchronies plus grossières peuvent être facilement détectées directement à partir des courbes de débit inspiratoire et de pression des voies aériennes observées sur les écrans du ventilateur (Georgopoulos et al. 2006). Les asynchronies sont présentes dans tous les modes de ventilation mécanique mais nous allons observer plus spécifiquement les asynchronies lors d'une assistance ventilatoire sous respiration spontanée.

La ventilation mécanique doit se faire en harmonie avec la physiologie qui tourne autour de trois axes: 1) l'axe moteur qui exécute la respiration (**voir section 2.4.2**); 2) l'axe de contrôle, situé dans le tronc cérébral (**tel que discuté en section 2.4.2**); 3) les rétroactions qui transmettent l'information au centre de contrôle (Berger, 1998). Un déséquilibre entre la physiologie et la technologie disponible est responsable des interactions inappropriées entre patient et ventilateur. La réponse du ventilateur à l'effort respiratoire du patient est dépendante de la pression négative générée par le patient ( $P_{\text{musculaire}}$ ) et par la détection de la dite pression négative par le ventilateur ( $P_{\text{ventilateur}}$ ). Le clinicien contrôle le ventilateur mais est limité par ses connaissances (ajustements adéquats du ventilateur) et la technologie du ventilateur, qui lui, doit interagir avec le patient. Le patient est sous la gouverne du système nerveux central (SNC) mais limité dans sa capacité à s'adapter au ventilateur (voir la figure 18).

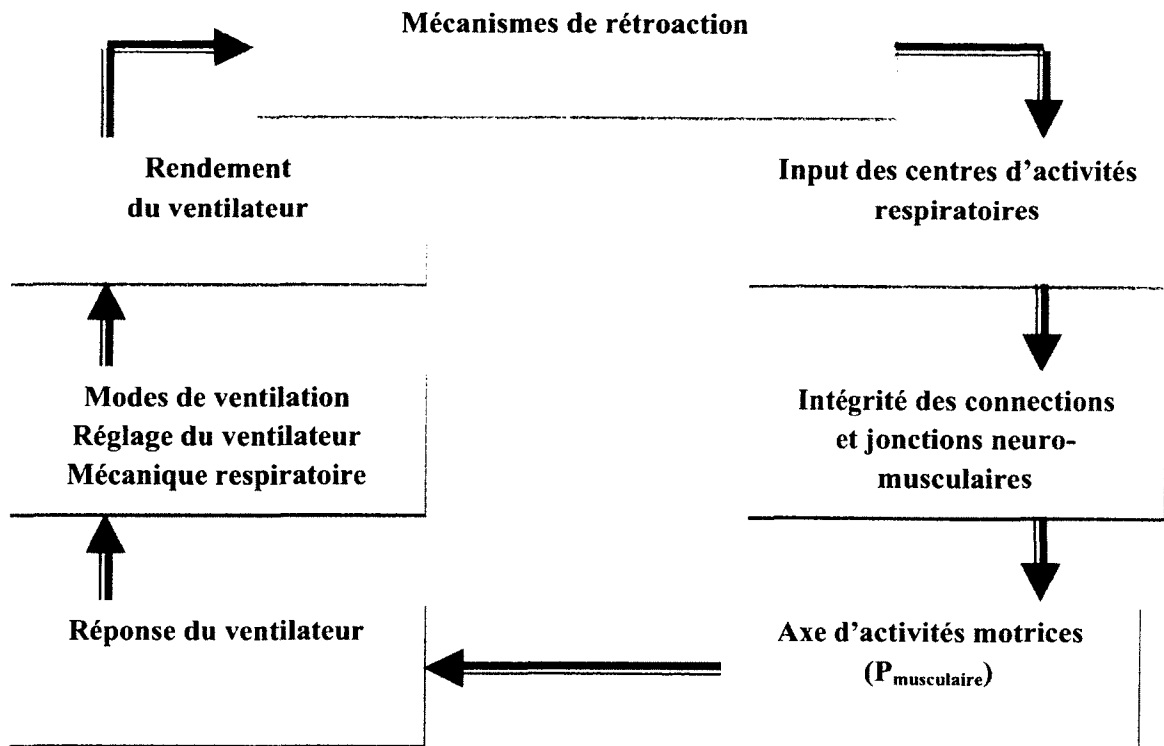
**Figure 18. Déséquilibre physiologique et technologique**



L'interaction patient-ventilateur dépend de plusieurs paramètres dont le système nerveux centrale (SNC) qui interagit avec le patient et dans certaines conditions avec le ventilateur (ligne pointillée). La technologie utilisée ainsi que les connaissances et expertises du clinicien joue un rôle important dans l'interaction patient-ventilateur. (Réalisé par Stéphane Delisle et Paul Ouellet)

L'interaction patient/ventilateur possède deux composantes importantes: 1) la réponse du ventilateur ( $P_{\text{ventilateur}}$ ) à l'effort du patient ( $P_{\text{musculaire}}$ ), 2) la réponse du patient face à l'insufflation du ventilateur. L'interaction patient-ventilateur dépend donc de plusieurs facteurs (Prinianakis et al. 2005; voir la figure 19).

**Figure 19. Principales composantes de l'interaction patient-ventilateur**

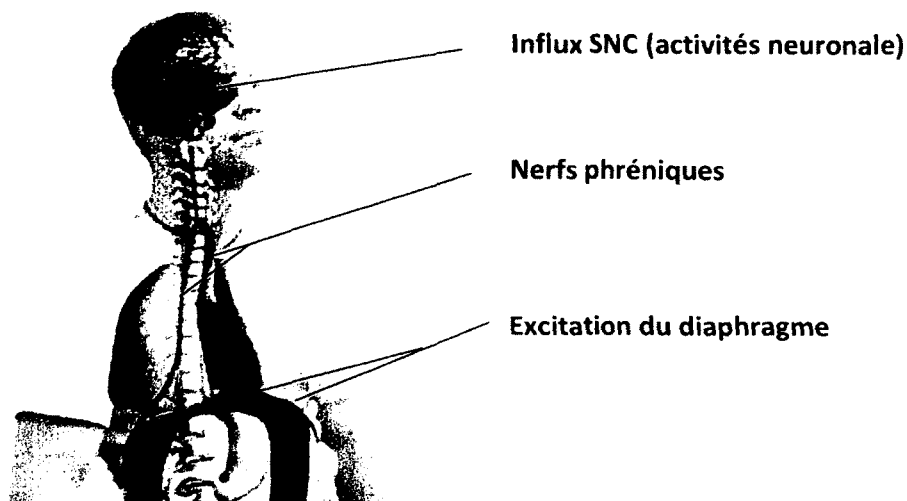


*Ce schéma exprime une boucle mettant en relation les principales composantes de l'interaction patient – ventilateur. L'interaction doit transiter par des mécanismes de rétroaction incluant entre autres, l'effort du patient face aux conditions imposées par le ventilateur. La boucle formée par cette interaction est le résultat d'une multitude de conditions qui intègrent à la fois les facteurs émis par le ventilateur et d'autres émis par le patient lui-même. (Reproduction et adaptation autorisée par Elsevier Limited; Prinianakis et al. 2005. Patient-ventilator interaction : an overview. In: Patient-ventilator interaction, Respiratory Care Clinics of North America, volume 11, number 2. Eds Georgopoulos D. Elsevier, Saunders. June 2005; Figure 3, page 205).*

Les centres de contrôle respiratoire activent les neurones moteurs spinaux qui desservent les muscles inspiratoires et expiratoires à des intensités et des fréquences qui varient continuellement. L'activité des neurones (influx SNC) est acheminée par les nerfs phréniques vers le diaphragme (voir la figure 20) qui se contracte et génère une pression négative ( $P_{\text{musc}}$ ) qui se dissipe pour vaincre la résistance ( $P_{\text{rés}}$ ), l'élasticité ( $P_{\text{élas}}$ ) et l'inertie du système respiratoire ( $P_{\text{inertie}}$ ). Il est toutefois admis que l'inertie est négligeable en ventilation mécanique conventionnelle, mais prend une importance lors de ventilation à haute fréquence. Pour cette raison, nous ignorons la ( $P_{\text{inertie}}$ ). Les forces résistives et élastiques s'expriment à travers l'équation de mouvement.



Figure 20. Parcours d'une inspiration



*Reproduction autorisée par la compagnie Maquet Gentince Group, Guide de poche, Mode NAVA – invasif et non invasif, page 5*

Tout d'abord quelques principes généraux de l'interaction patient/ventilateur. Si on regarde l'équation de mouvement final lors d'une ventilation spontanée, les composantes de la pression associée à la résistance sont le débit gazeux et la résistance à l'écoulement gazeux ( $P_{rés} = \text{Débit} \times \text{Résistance}$ ). Les composantes de la pression associée à l'élasticité sont le volume relatif à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et l'élastance ( $P_{élas} = \text{Volume} \times \text{Élastance}$ ). L'équation du mouvement du système respiratoire illustre ce phénomène:

$$P_{mus} = (R_{rs} \times \dot{V}) + (E_{rs} \times V) \quad \text{Équation 2.1}$$

Où  $P_{mus}$ : pression musculaire;  $E_{rs}$ : élastance du système respiratoire;  $R_{rs}$ : résistance du système respiratoire;  $\dot{V}$ : débit inspiratoire;  $V$ : volume du système respiratoire au-dessus de la CRF.

Lors de la ventilation mécanique contrôlée d'un patient totalement passif,  $P_{mus} = 0$  et la pression nécessaire à l'insufflation d'un volume courant est appliquée par le ventilateur ( $P_{aw}$ ). L'équation 2.1 devient alors :

$$P_{aw} = (R_{rs} \times \dot{V}) + (E_{rs} \times V) \quad \text{Équation 2.2}$$

Lors d'une ventilation mécanique en mode spontané-assisté, la pression d'insufflation est fournie à la fois par les muscles respiratoires du patient et le ventilateur, l'équation 2.2 devenant alors:

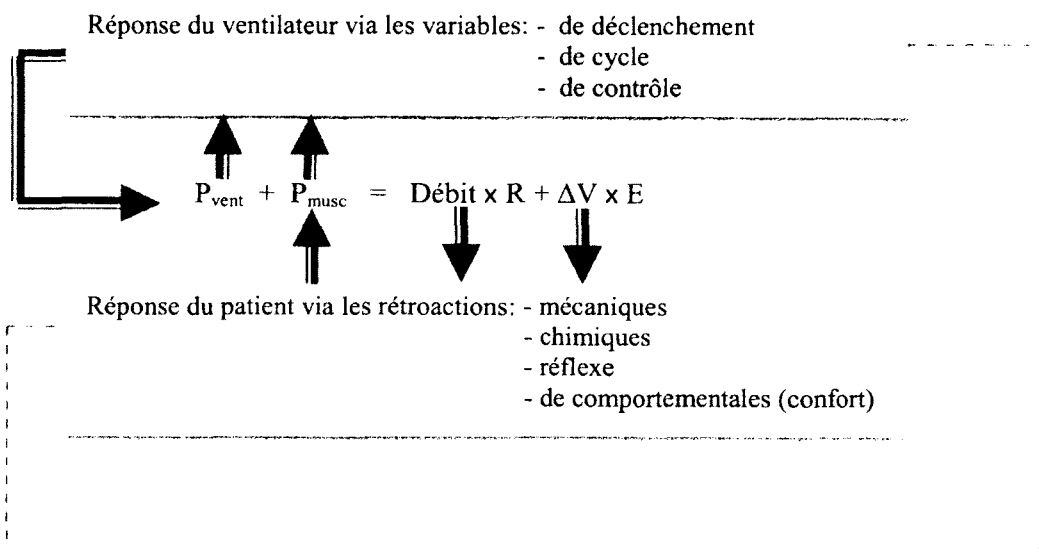
$$P_{\text{appl}} = P_{\text{aw}} + P_{\text{mus}} = (R_{\text{rs}} \times \dot{V}) + (E_{\text{rs}} \times V) \quad \text{Équation 2.3}$$

Où  $P_{\text{appl}}$  : pression totale appliquée au système respiratoire.

On peut déduire de l'équation 2.3 que pour maintenir une  $P_{\text{appl}}$  constante, toute modification de l'un de ses déterminants ( $P_{\text{mus}}$  ou  $P_{\text{aw}}$ ) doit entraîner une modification inverse de l'autre.

Sur le plan clinique, ceci signifie par exemple, que l'augmentation du niveau de PS ( $P_{\text{aw}}$ ) devrait diminuer la charge imposée aux muscles inspiratoires ( $P_{\text{mus}}$ ) (Appendini et al. 1996). Toutefois, cette modification du réglage de la PS peut également avoir d'autres conséquences sur le profil respiratoire du patient. En effet, l'intensité du stimulus respiratoire central, et la chronologie de ses composantes inspiratoire et expiratoire dépend de plusieurs boucles régulatrices de nature 1) mécanique, 2) chimique, 3) réflexe et 4) comportementales, chacune pouvant être influencée par un changement de réglage du ventilateur (Georgopoulos et Roussos, 1996). La relation patient-ventilateur peut ainsi être illustrée dans la figure 21, qui met aussi en évidence des variables associées au ventilateur et les rétroactions associées au patient (Prinianakis et al. 2005). La définition de l'interaction patient-ventilateur sur le délai de déclenchement et le cyclage I:E est facilement décrit à travers l'image d'un écran de ventilateur (voir la figure 22).

**Figure 21. Relation patient-ventilateur exprimée à travers de l'équation du mouvement**



**En PS:**

**Mécanique** (pas beaucoup d'importance)  
**Chimiques** (éviter un niveau de PS élevé qui peut induire des apnées ou une ventilation spontanée périodique conduisant à une hypoxémie)  
**Réflexe** (le taux de dioxyde de carbone)  
**Confort** (assurer une sédation/analgésie adéquate et diminuer les stimulations externes de l'environnement, bruit, lumière, etc.)

**En PS :**

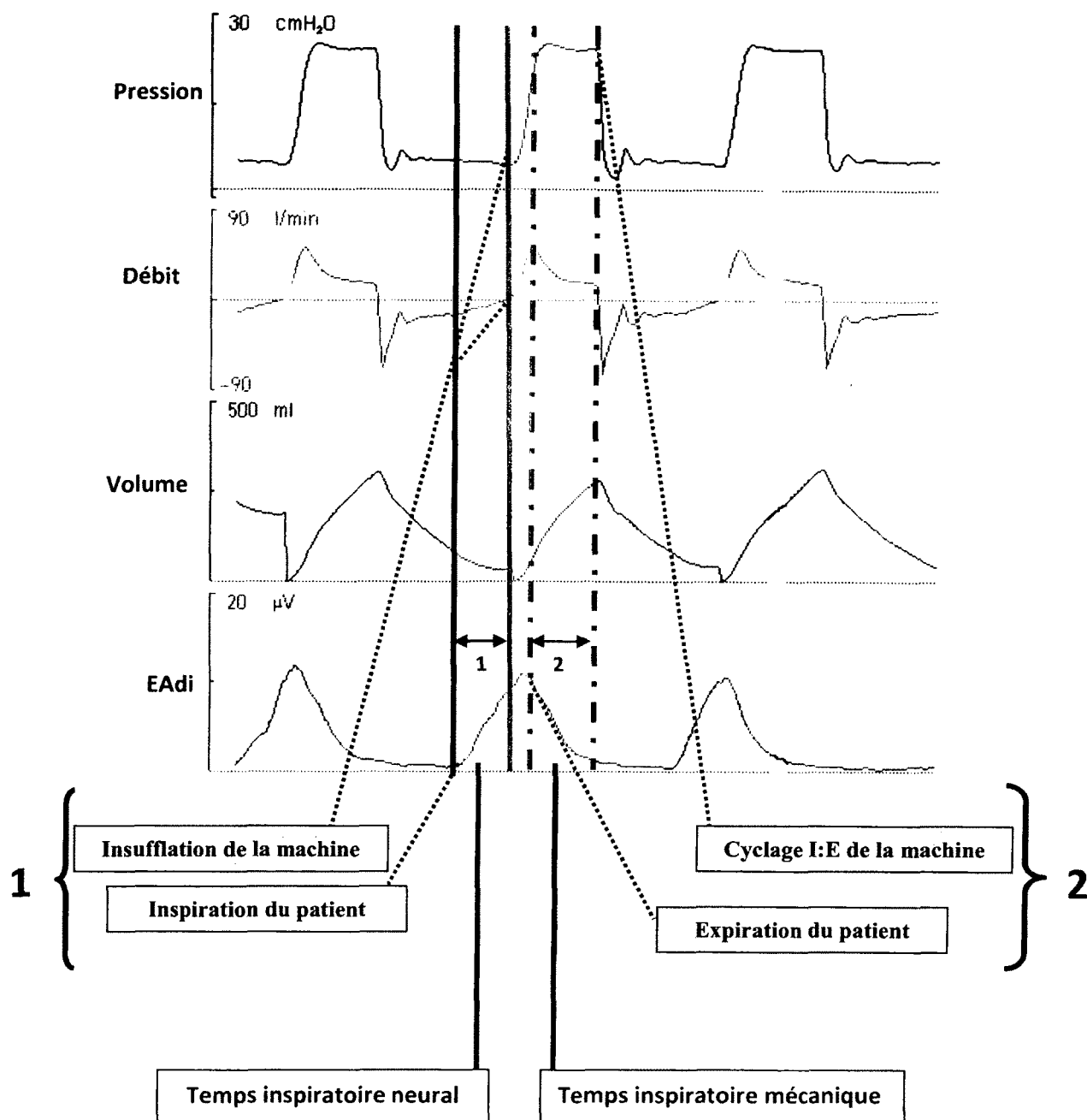
**Déclenchement** : pression ou débit

**Le cyclage** : en débit

**Contrôle** : (en PS, toujours cyclé par le débit)

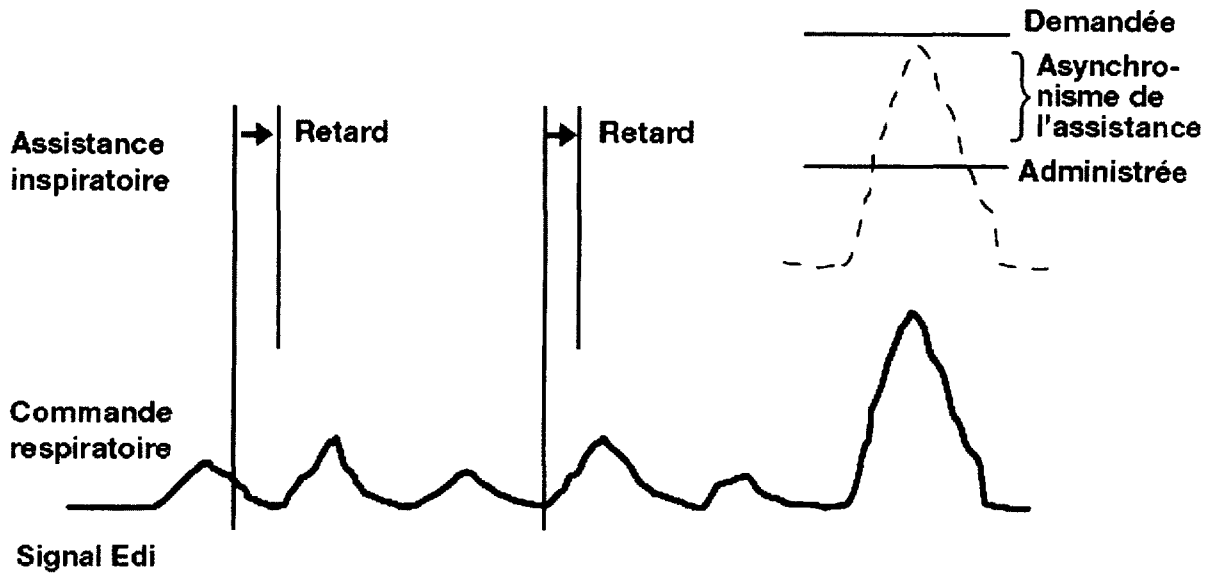
(Reproduction et adaptation autorisée par Elsevier Limited; Prinianakis et al, 2005. Patient-ventilator interaction: an overview. In: Patient-ventilator interaction, Respiratory Care Clinics of North America, volume 11, number 2. Eds Georgopoulos D. Elsevier Saunders. June 2005; Figure 2, page 204).

**Figure 22. Interaction patient-ventilateur**



Description temporelle chez un patient aux soins intensifs sous pression de support. Le **point 1** correspond à un délai important entre le moment où le diaphragme se contracte (EAdi) et l'insufflation de la machine, cette manifestation s'appelle délai de déclenchement. Le **point 2** correspond à une expiration du patient pendant que le ventilateur poursuit son inspiration; cette manifestation s'appelle asynchronie de cyclage. Le temps inspiratoire neural en bleu ne coïncide pas avec le temps inspiratoire mécanique en rouge, ce qui résulte par un inconfort, un travail respiratoire augmenté et une qualité de sommeil moindre. (Stéphane Delisle, *Courbes de patient en soins intensifs*, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal)

Figure 23. Asynchronisme en temps et en assistance

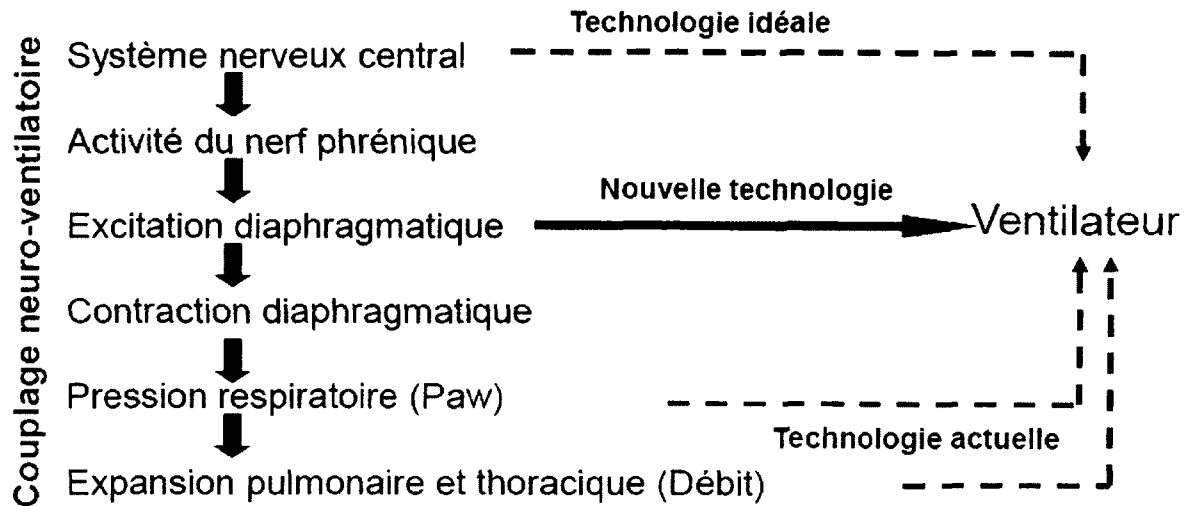


*Reproduction autorisée par la compagnie Maquet Gentince Group, Brochure, La synchronisation au service des patients à risque, page 6.*

La ventilation à PS peut amener des asynchronies temporelles et d'assistance qui augmentent le travail respiratoire des patients (voir la figure 23).

Malgré l'amélioration des performances des ventilateurs de soins intensifs (Richard et al. 2002), aucun ventilateur n'est en mesure d'offrir un synchronisme parfait (Tobin et al. 2001). Le couplage neuro-ventilatoire parfait serait obtenu par un déclenchement et un cyclage I:E à partir du système nerveux central (Figure 24). Cette technologie n'est pas disponible, mais le NAVA qui se base sur l'activité (excitation) diaphragmatique et permet une réponse plus rapide que la technologie actuelle basée sur le déclenchement par pression ou débit.

**Figure 24. Signal de déclenchement en ventilation spontanée**



*Reproduction autorisée par Nature publishing group; Nature Medicine; Sinderby C et al. 1999. Neural control of mechanical ventilation. Nature Med; 5: Figure 1, page 1434.*

En résumé, les asynchronies peuvent survenir à différentes phases du cycle respiratoire et il existe plusieurs types d'asynchronies en ventilation par pression de support (voir la figure 17). Schématiquement, un cycle ventilatoire en PS peut être décomposé en quatre phases (Brochard., 1994): déclenchement, pressurisation, atteinte du niveau de PS et cyclage expiratoire. Chacune peut être à l'origine d'une inadaptation entre le patient et la machine, source d'une augmentation indésirable de la charge imposée aux muscles respiratoires (Tobin et al. 2001).

### **2.5.2 Asynchronie et réponse à l'effort inspiratoire (déclenchement - *trigger*)**

Le déclenchement du ventilateur, communément appelé *trigger* dans la littérature anglo-saxonne, repose sur deux caractéristiques de la valve à la demande: a) la détection d'une diminution de pression dans le circuit inspiratoire (*déclenchement* en pression) ou de l'apparition d'un débit inspiratoire (déclenchement en débit), l'un ou l'autre traduisant la survenue d'un effort inspiratoire effectué par le patient; b) le temps écoulé entre le début de l'effort inspiratoire et la réponse du ventilateur, laquelle consiste en une pressurisation du circuit inspiratoire jusqu'à la valeur prédéterminée. Le déclenchement d'une respiration chez le patient ventilé représente environ 10 à 15% du travail respiratoire total. Le

ventilateur doit détecter l'effort du patient le plus rapidement possible, et lui délivrer une assistance ventilatoire suffisante et synchronisée pendant le temps inspiratoire neural (temps inspiratoire véritable du patient). D'une manière générale, la plupart des ventilateurs modernes de soins intensifs se montrent très satisfaisants sur ces deux points (Richard et al. 2002).

Le délai de déclenchement est aussi une variable à prendre en considération. De fait, un délai de déclenchement plus élevé que 100 millisecondes, entre le début de l'effort inspiratoire du patient et le déclenchement mécanique du ventilateur, risque d'être perçu par le patient. Présentement, sur la majorité des appareils de soins intensifs, le délai de déclenchement se situe entre 50 et 100 millisecondes, donc plus court que le seuil de perception des patients (Richard et al. 2002; Tassaux et al. 2002). Par contre, la synchronisation parfaite entre le patient et le ventilateur n'existe pas, et on observe toujours un délai entre l'inspiration du patient et l'insufflation du ventilateur (Parthasarathy et al. 1998; Parthasarathy et al. 2000; Beck et al. 2001).

Lorsqu'il n'y a aucune détection de l'effort inspiratoire du patient, on utilise les termes suivants: effort inspiratoire non récompensé, effort perdu ou effort inefficace (Fabry et al. 1995; voir la figure 25). L'effort inefficace origine de deux causes principales. La première, facilement distinguable, est un réglage du seuil de déclenchement (*trigger* inspiratoire) beaucoup trop élevé (peu sensible). Le réajustement de ce seuil suffit alors à régler le problème. La deuxième cause, beaucoup plus fréquente, est la présence d'une hyperinflation dynamique (Leung et al. 1997). Lors d'une augmentation de la résistance expiratoire des voies aériennes, le débit expiratoire diminue, si bien que le poumon ne revient pas à son volume de relaxation en fin d'expiration, c'est-à-dire à la capacité résiduelle fonctionnelle du poumon. La ventilation se fait à volume pulmonaire grandissant jusqu'à atteindre un nouvel équilibre, dont l'indicateur est l'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle. En fin d'expiration, il existe donc un volume de gaz emprisonné dans les alvéoles, dont la lecture barométrique est une pression alvéolaire positive supérieure à la pression disponible dans le circuit du ventilateur; c'est la pression positive en fin d'expiration intrinsèque (PEPi) ou auto-PEP (Rossi et al. 1995).

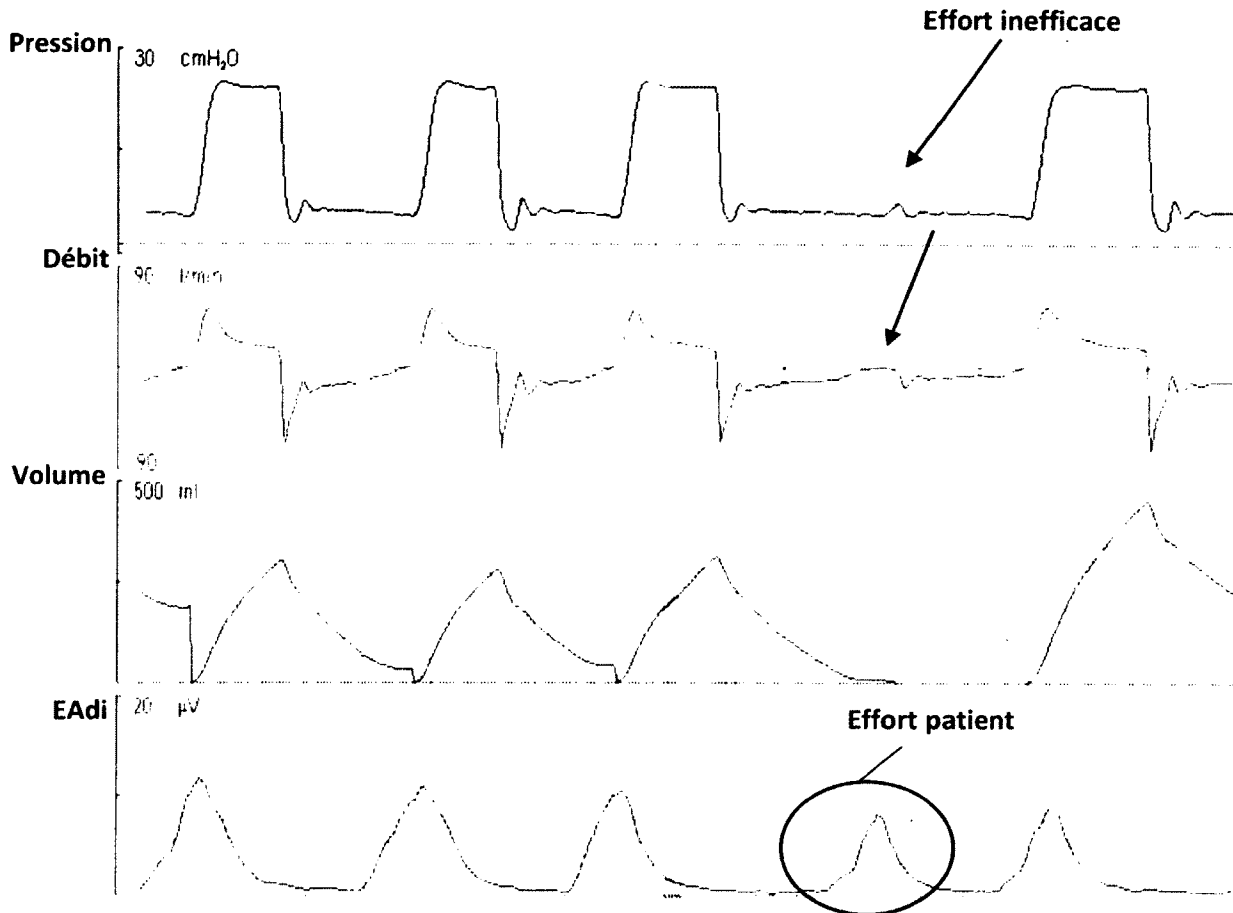
Lors d'une expiration passive, les forces de retraction élastique du système respiratoire favorisent l'expiration, celle-ci étant alors freinée par les forces résistives des voies aériennes essentiellement. Le temps nécessaire à la vidange pulmonaire sera augmenté lorsque les forces de rétraction élastique seront faibles ou lors d'une augmentation des forces résistives. Le volume pulmonaire ( $V$ ) à tout moment de l'expiration est décrit par l'équation suivante :

$$V = V_0 - V_0 e^{-kt/\tau}$$

Où  $V_0$  est le volume de fin d'expiration et  $\tau$  est la constante de temps de l'équation. La constante de temps est égale au produit résistance par compliance (inverse de l'élastance). Cette équation indique qu'il faut une contante de temps pour expirer 63% du volume initial et environ trois constantes de temps pour expirer 95% de ce volume. L'auto-PEP survient lorsque le patient a besoin de plus de trois contantes de temps pour expirer.



**Figure 25. Effort inefficace**



Le signal de l'activité diaphragmatique (EAdi) témoigne d'un effort patient (cercle rouge) non récompensé par la machine. Les signaux de pressions des voies aériennes et de débit montrent un effort inefficace (flèche) (Copie d'écran du ventilateur Servo-i, Collection d'images de Stéphane Delisle)

Une des conséquences ventilatoire importantes de l'hyperinflation dynamique est l'augmentation de la charge imposée aux muscles respiratoires. Effectivement la pression pleurale doit tout d'abord compenser la valeur de l'auto-PEP de manière à abaisser la pression alvéolaire au niveau de la pression du circuit du ventilateur. Après avoir compensé la valeur de l'auto-PEP, les muscles respiratoires doivent pouvoir inverser le gradient de pression de manière à générer un débit inspiratoire détectable par le ventilateur. L'hyperinflation dynamique entraîne une force de rétraction élastique, augmentant ainsi l'effort nécessaire à l'inspiration (Leung et al. 1997; Tobin et al. 2001). Ceci entraîne une augmentation du délai de déclenchement, voire une incapacité de déclencher le ventilateur. C'est ce que l'on appelle un effort inefficace.

Plusieurs causes contribuent à la survenue d'efforts inefficaces (Figure 25) et celles-ci correspondent aux facteurs responsables de la genèse de l'hyperinflation dynamique: mécanique ventilatoire obstructive (MPOC, asthme aigu grave); débit expiratoire abaissé (obstruction de la sonde endotrachéale ou des voies aériennes); commande centrale inhibée ou abaissée (sédation, alcalose, hyperventilation, faiblesse diaphragmatique) et sur-assistance (valeur trop élevée de PS) responsable d'un volume courant excessif (Leung et al. 1997). La physiopathologie des efforts inefficaces est simple et bien maîtrisée, il n'en est pas de même en ce qui concerne leurs conséquences physiologiques négatives à moyen et long terme.

Les conséquences sont premièrement, les muscles inspiratoires se contractent de façon habituelle mais la force qu'ils développent croît progressivement (augmentation de leur demande énergétique). L'augmentation du travail imposé est en mesure de ralentir, voire même de restreindre leur récupération après un épisode de défaillance musculaire. Il est même possible que cela contribue à l'apparition d'une fatigue et à un épuisement respiratoire.

Deuxièmement, ce type d'asynchronie peut être à l'origine de lésions des fibres musculaires diaphragmatiques de types I (lentes, aérobies), IIa (rapides, intermédiaires) et IIb (rapides, anaérobies) allant d'une simple inflammation à leur rupture. Par la suite, le mécanisme de guérison peut lui aussi être à l'origine d'une infiltration fibreuse produisant une perte nette de la masse musculaire. Que peut faire alors le clinicien?

En présence d'une PEP intrinsèque (PEPi), l'ajout d'une PEP externe s'avère très utile, car elle facilite le déclenchement de la machine, et diminue le travail respiratoire global et le nombre d'efforts inspiratoires inefficaces (Appendini et al. 1994; Nava et al. 1995; Appendini et al. 1996). La valeur optimale de PEP externe varie avec le niveau de PEPi et son évolution au cours du temps, et ne peut donc être fixée une fois pour toutes. En général, un niveau équivalent à 60-80% de la PEPi s'avère approprié (Appendini et al. 1994, 1996), pour autant bien sûr que la valeur de cette dernière soit connue. Dans le cas contraire, on peut estimer le niveau de PEP externe à appliquer en partant d'une absence de PEP externe et en augmentant la PEP externe graduellement, jusqu'à ce que le nombre d'efforts inefficaces soit diminué ou complètement supprimé (Nava et al. 1995). Toutefois, il ne faut

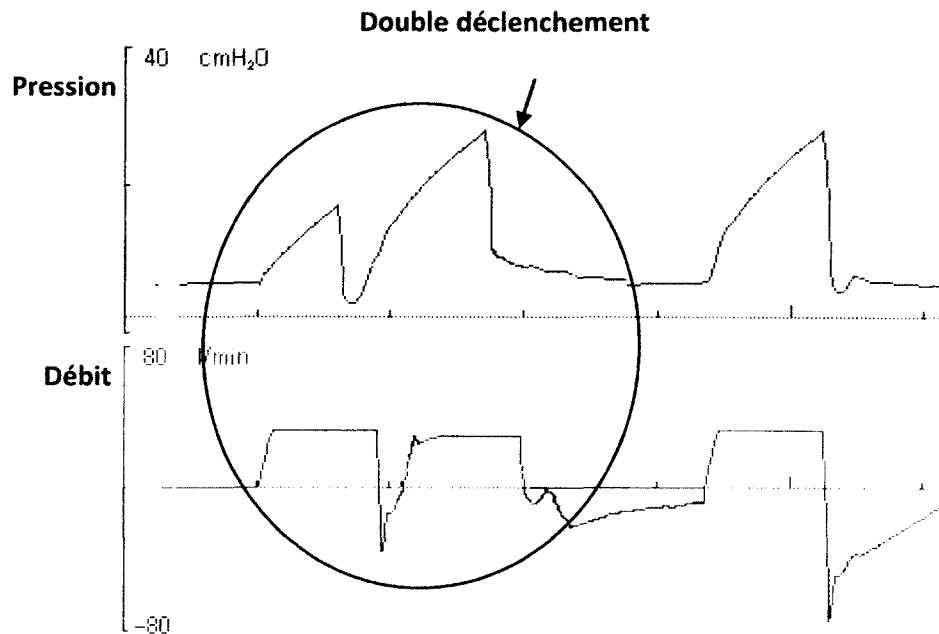
pas perdre de vue que la PEPi peut résulter d'un volume courant insufflé trop important, en raison notamment d'un niveau de PS trop élevé. Ainsi, en présence d'efforts inspiratoires inefficaces, ce n'est pas seulement l'application d'une PEP externe qui doit être envisagée pour réduire leur nombre, mais également la réduction du niveau de PS (Leung et al. 1997).

Nous retrouvons également des doubles déclenchements qui sont induits par une demande ventilatoire importante et un temps d'insufflation ( $T_i$ ) du ventilateur trop court (Tokioaka et al. 2001). Il s'agit de deux pressurisations au cours d'une seule activité diaphragmatique (retour de la Paw à la PEP, retour du débit à 0 et le temps expiratoire  $< 0,5 \times T_i$  moyen). Sur l'écran du ventilateur s'affichent deux cycles inspiratoires successifs divisés par un temps expiratoire inexistant ou très court (voir la figure 26). Le premier cycle inspiratoire se termine de façon prématurée sans que la demande inspiratoire du patient soit achevée, ce qui provoque le déclenchement d'un second cycle inspiratoire. Les doubles déclenchements sont associés le plus souvent à la ventilation assistée-contrôlée, probablement parce que le temps d'insufflation est plus court qu'en PS (Thille et al. 2006).

Certaines données démontrent que le déclenchement en débit permet de minimiser l'effort inspiratoire fourni par le malade pour déclencher la PS (Aslanian et al. 1998), en particulier face à une PEP intrinsèque (PEPi) (Ranieri et al. 1995). La pertinence clinique de cette différence n'est pas évidente (Tütüncü et al. 1997) en raison précisément de l'excellente performance des ventilateurs de dernière génération (Richard et al. 2002). Dans tous les cas, on veillera, sur les machines dont la sensibilité du mécanisme de *trigger* peut être ajustée, à régler celle-ci au maximum, afin de minimiser tout surcroît de travail de déclenchement imposé aux muscles respiratoires, en s'assurant toutefois d'éviter l'autodéclenchement, synonyme d'excès de sensibilité (Hill et Pearl, 2000). Les autodéclenchements sont des respirations administrées par le ventilateur en l'absence d'effort du patient, enclenchées soit par les oscillations cardiaques, fuite dans le circuit ou réglage trop sensible du niveau de sensibilité. Les oscillations cardiaques (hyperdynamisme du cœur) ont été décrites après une chirurgie cardiaque (Imanaka et al. 2000). Les autodéclenchements peuvent entraîner un inconfort et une résistance du patient face au ventilateur. Il est possible de percevoir des augmentations soudaines de la pression des

voies aériennes en ventilation assistée contrôlée (VAC) souvent représentées par un cycle court et une distorsion du signal de débit en PS.

**Figure 26. Double déclenchement**



Signaux de pression des voies aériennes et de débit montrent un double-déclenchement (cercle rouge) définis par deux cycles ventilateurs séparés par un temps expiratoire très court. (Copie d'écran du ventilateur Servo-i, Collection d'images de Stéphane Delisle)

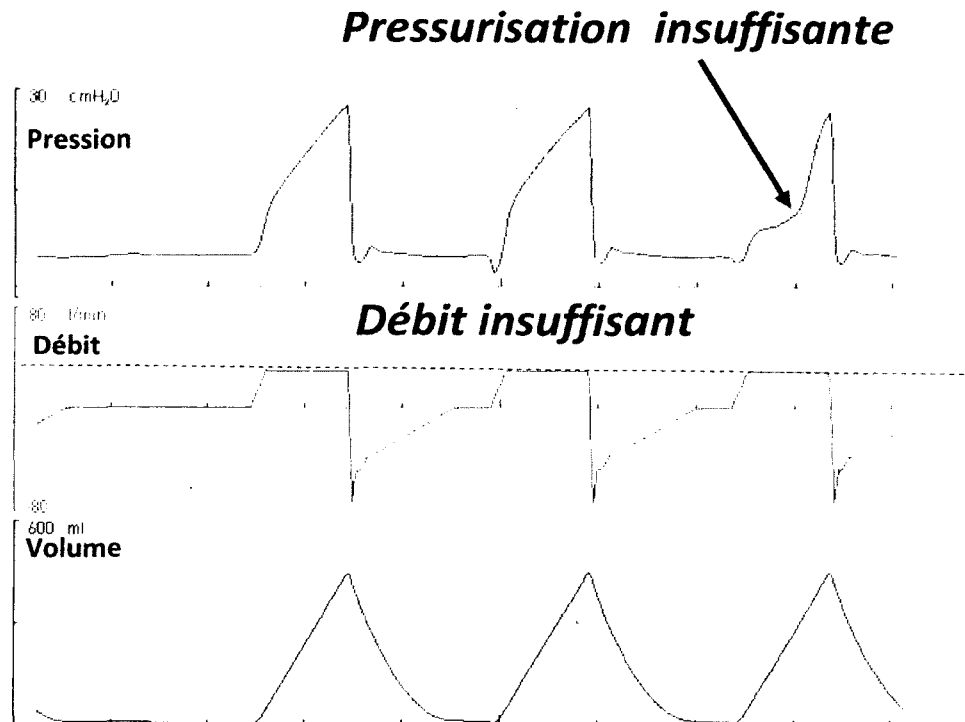
### 2.5.3 Asynchronie et pressurisation

La deuxième phase de l'inspiration est responsable des asynchronies de pressurisation. Après un effort inspiratoire, l'appareil débute l'inspiration en pressurant les voies aériennes proximales. La vitesse de pressurisation du ventilateur, souvent appelé « pente » de pressurisation, peut être réglée sur la plupart des appareils de soins intensifs (Richard et al. 2002). Plusieurs travaux ont démontré qu'une vitesse élevée de pressurisation était préférable, car le profil inspiratoire qui en résulte est associé à un travail des muscles respiratoires plus faible que lorsque la pressurisation est lente (Mancebo et al. 1995; Bonmarchand et al. 1996, 1999). Bien qu'il n'existe pas de données robustes publiées sur ce thème, l'observation clinique montre qu'une pressurisation trop rapide est susceptible d'engendrer un inconfort chez certains patients. Empiriquement, on peut estimer qu'un temps de pressurisation optimal devrait se situer entre 100 et 200 ms.

Plusieurs facteurs contribuent au bon fonctionnement de cette phase. Premièrement, la performance des appareils à répondre à la demande inspiratoire du patient. Deuxièmement, sur le plan technologique, c'est la capacité de la valve inspiratoire à permettre un débit satisfaisant. En PS, le débit inspiratoire est fonction de facteurs émanant du patient lui-même (résistance inspiratoire des voies aériennes, intensité et durée de l'effort inspiratoire) et de facteurs tributaires aux performances et aux réglages des ventilateurs (la valeur de la pression inspiratoire maximale, la vitesse de montée en pression « pente de pressurisation » et le débit inspiratoire maximal pouvant être délivré par l'appareil (Yamada et Du. 2000)). Le synchronisme du débit inspiratoire peut être monitoré par l'analyse de la courbe pression-temps lors de la montée et la descente de pression (MacIntyre et al. 1997).

Une montée de pression droite confirme l'adéquation optimale entre la demande du patient et l'offre de l'appareil alors qu'une courbe concave (sur la montée de la courbe de pression) est synonyme d'un débit inspiratoire insuffisant (voir figure 27) et se traduit par un débit inspiratoire en excès ou insuffisant par rapport à la demande.

**Figure 27. Asynchronie de pressurisation**



Le signal de pressions des voies aériennes montre une distorsion du signal caractérisée par un aspect concave. Le débit inspiratoire réglé sur le ventilateur (courbe du centre) est insuffisant ce qui provoque cette pressurisation insuffisante lorsque le patient génère des efforts importants. (Copie d'écran du ventilateur Servo-i, Collection d'images de Stéphane Delisle)

La résultante d'un mauvais synchronisme en terme de débit inspiratoire est l'augmentation importante du travail inspiratoire. Chez les patients de soins intensifs, les efforts inspiratoires sont souvent très augmentés, et pour affronter cette augmentation de commande inspiratoire, le débit inspiratoire généré par le ventilateur doit excéder les valeurs couramment utilisées lors des modalités de ventilation contrôlée (environ 60 L/minute). En PS, le débit inspiratoire n'est pas restreint et peut facilement atteindre des débits variant entre 80 à 200 l/minute dépendamment de la capacité du système pneumatique de l'appareil. Les capacités de pressurisation des appareils de soins intensifs ont atteint des niveaux satisfaisants pour faire face à cette demande (Tassaux et al. 2002). Si l'augmentation du débit inspiratoire peut être avantageuse en terme de travail respiratoire, il n'en va pas toujours de même quand on observe les modifications du profil respiratoire qui s'en suivent (Manning et al. 1995).

L'augmentation du débit inspiratoire induit une inhibition réflexe de la commande inspiratoire qui s'exprime par une diminution du temps inspiratoire neural, et produit une augmentation de la fréquence respiratoire (Nava et al. 1995; Tobert et al. 1997; Fauroux et al. 1998). De plus, l'augmentation du volume courant, en fin d'inspiration, résulte en une augmentation du débit inspiratoire, ce qui affecte le temps neural inspiratoire et expiratoire (réflexe de Hering-Breuer) (Fernandez et al. 1999). Un temps expiratoire neural diminué, un volume courant et une fréquence respiratoire neurale augmentés sont les ingrédients prédisposant à la survenue d'asynchronies de type « efforts inspiratoires inefficaces » dont nous avons déjà décrit les conséquences. D'ailleurs, le raccourcissement du temps inspiratoire neural peut provoquer une transition plus rapide à la phase expiratoire alors que l'appareil délivre toujours un débit.

#### **2.5.4 Asynchronie et niveau de pression de support**

La troisième phase de l'inspiration est responsable, en grande partie, des efforts inefficaces. La charge imposée aux muscles inspiratoires est d'une manière générale inversement proportionnelle au niveau de pression de support appliqué par le ventilateur (Appendini et al. 1996). Il est ainsi possible de souligner que le recours à un niveau de PS excessif peut aller à l'encontre du but poursuivi, le volume courant important ainsi généré pouvant aggraver l'hyperinflation dynamique et la PEPi. Ceci peut, comme nous l'avons vu précédemment, augmenter l'effort inspiratoire nécessaire au déclenchement du ventilateur et générer des efforts inspiratoires inefficaces (Chao et al. 1997; Leung et al. 1997); la sur-assistance sera responsable d'apnées centrales, exemple à la figure 11 (Parthasarathy et Tobin, 2002). Ainsi, chez un patient ventilé en pression de support, lorsqu'on détecte des efforts inspiratoires non-récompensés, il convient de songer non seulement à l'opportunité d'instaurer ou d'augmenter la PEP externe, mais aussi à celle de diminuer le niveau de PS (Chao et al. 1997; Leung et al. 1997).

Le niveau de PS conditionne directement le partage entre le travail respiratoire du patient et celui fourni par le ventilateur. Habituellement, l'augmentation de la PS s'accompagne d'une diminution de la fréquence respiratoire, de la pression œsophagienne et de la pression transdiaphragmatique; le travail respiratoire global diminue ainsi que la

consommation en oxygène des muscles respiratoires (Annat et al. 1990). Le patron ventilatoire change rapidement, en une dizaine de cycles environ, après chaque modification du niveau PS et ce, même avant que des changements au niveau de l'oxygénation du sang n'aient eu lieu (Viale et al. 1998). Ainsi, un niveau de pression inspiratoire insuffisant se traduit rapidement par une augmentation de la fréquence respiratoire, ensuite à une tachypnée superficielle responsable d'une hypoventilation alvéolaire.

Inversement, un volume courant trop grand résultant d'une pression de support trop élevée entraîne une bradypnée et éventuellement des apnées d'origine centrale, de source autant neuromécanique que chimique (Rice et al. 2003). Enfin, en cas d'hypocapnie, des périodes d'apnée peuvent survenir, même en présence d'une hypoxémie, puisque, dans ces conditions, le seuil de stimulation hypoxique s'élève fortement (Corne et al. 2003). Ceci est particulièrement important à considérer chez les patients MPOC dont le seuil de stimulation hypercapnique est fortement déprimé, et donc très dépendants du stimulus hypoxique. Enfin, comme mentionné plus-haut, une sur-assistance peut aggraver l'hyperinflation dynamique en cas de pathologie obstructive, avec comme résultante l'apparition d'efforts inspiratoires inefficaces.

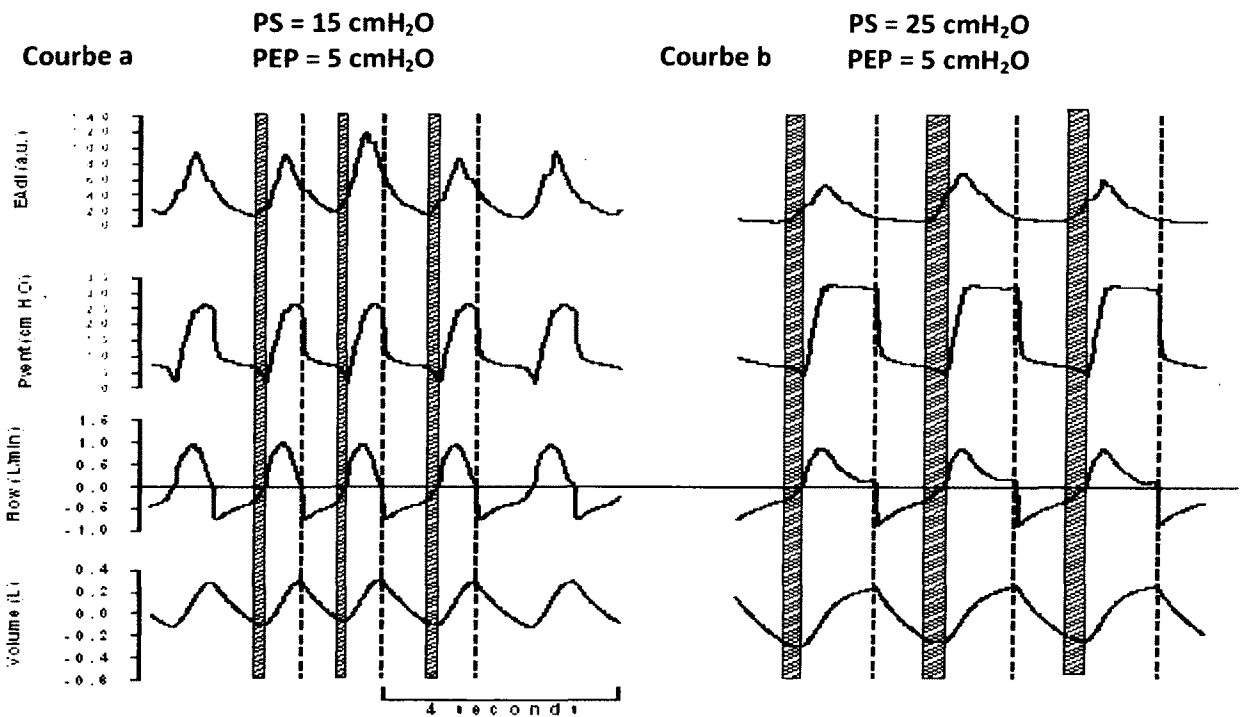
La figure 28 décrit l'effet d'une augmentation du niveau de pression de support de 15 cmH<sub>2</sub>O à 25 cmH<sub>2</sub>O chez un patient atteint d'une MPOC. Les barres rouges représentent les délais de déclenchement du ventilateur. On remarque qu'une augmentation du niveau de PS résulte en une augmentation du délai de déclenchement par une sur-assistance. Les lignes bleues pointillées, nous indiquent le cyclage I:E (arrêt de cycle). Normalement, l'effort inspiratoire se termine lorsque l'activité diaphragmatique est réduite à environ 70% de l'activité diaphragmatique de pointe. Avec une PS de 15 cmH<sub>2</sub>O, le cyclage I:E s'effectue à environ ce niveau ou un peu plus bas. Cependant, avec l'augmentation de la pression de support (PS), le cyclage I:E se produit à un niveau beaucoup plus bas de l'activité diaphragmatique de pointe (<70%, lignes bleues pointillées sur courbe b). Lors d'une augmentation du niveau de PS, le délai de déclenchement augmente (bande rouge plus large sur courbe b) et le délai dans la cessation de l'inspiration (cyclage I:E) est retardé



(<70% de l'activité diaphragmatique de pointe, lignes bleues pointillées sur courbe b), ce qui résulte souvent par une PEPi.

Chez un patient avec un niveau d'assistance nul (zéro, sous-assistance), l'augmentation du niveau de PS diminuait le délai à l'inspiration mais le retard à l'expiration s'allongeait nettement, et le temps de synchronisation représentait alors moins de 50% du temps inspiratoire neural du patient (Beck et al. 2001).

**Figure 28. Augmentation du niveau de pression de support**



*L'augmentation de la pression de support amène un délai de déclenchement augmenté (zone rouge) et le passage de l'inspiration à l'expiration est retardé (pointillé bleu). EAdi; activité électrique diaphragmatique, Flow; débit, Pvent; pression de ventilation, (Permission de Jadranka Sphaija, figure non publiée)*

### 2.5.5 Asynchronie et cyclage expiratoire

La dernière phase de l'inspiration est responsable des asynchronies de cyclage. On appelle cyclage expiratoire le passage de l'inspiration à l'expiration. Plus précisément, il s'agit de la période entre la fin de la pressurisation (fermeture de la valve inspiratoire) et l'ouverture

de la valve expiratoire. Sur la plupart des machines, le cyclage intervient lorsque le débit inspiratoire diminue à un certain pourcentage de sa valeur maximale (Brochard, 1994). Il s'agit donc d'une consigne en débit: c'est l'analyse de la courbe de débit qui permet l'interruption de la PS. Ce paramètre est souvent appelée « consigne de cyclage » ou *trigger* expiratoire. Sur la plupart des ventilateurs de génération antérieure, la valeur d'arrêt de cycle est souvent réglée par défaut à 25% du débit maximal.

Par contre, lors de résistance bronchique élevée, le débit inspiratoire augmente et descend plus lentement ce qui induit une phase de pressurisation plus longue (Tassaux et al. 2004). Cette augmentation du temps inspiratoire entraînera une dysharmonie entre le patient et le ventilateur, car la période de pressurisation devient plus grande que l'effort inspiratoire du patient (Jubran et al. 1995; Leung et al. 1997; Parthasarathy et al. 1998). Cliniquement, on remarque une activation des muscles abdominaux (expiration), alors que le ventilateur est toujours en phase de pressurisation (inspiration) (Parthasarathy et al. 1998, et figure 28 ci-haut). Cette forme de dysharmonie est responsable des efforts inspiratoires inefficaces, alors que l'inspiration du patient débute avant que l'expiration ne soit terminée. Ce maintien d'un volume pulmonaire élevé provoque une incapacité des muscles respiratoires de vaincre cet accroissement des forces élastiques de rappel du poumon et de la pression expiratoire positive intrinsèque (Leung et al. 1997). Plusieurs stratégies sont disponibles pour aider le clinicien.

Trois stratégies s'offrent alors pour tenter d'atténuer cette dysharmonie expiratoire (Du et Yamada, 2005). La première consiste à diminuer le niveau de PS (Chao et al. 1997). Cette première stratégie est souvent la seule envisageable car plusieurs ventilateurs ne possèdent pas la consigne de cyclage expiratoire (non ajustable par l'utilisateur). La deuxième stratégie repose sur l'ajout d'une consigne de durée maximale d'insufflation (Calderini et al. 1999). Ce paramètre n'est pas toujours disponible et l'ajustement optimal s'avère difficile. La troisième stratégie consiste à régler le niveau d'arrêt de cycle (cyclage expiratoire).

Présentement, de nombreux ventilateurs proposent le paramétrage de l'arrêt de cycle expiratoire dans une fourchette allant de 1 à 90 % du débit inspiratoire maximal. En effet,

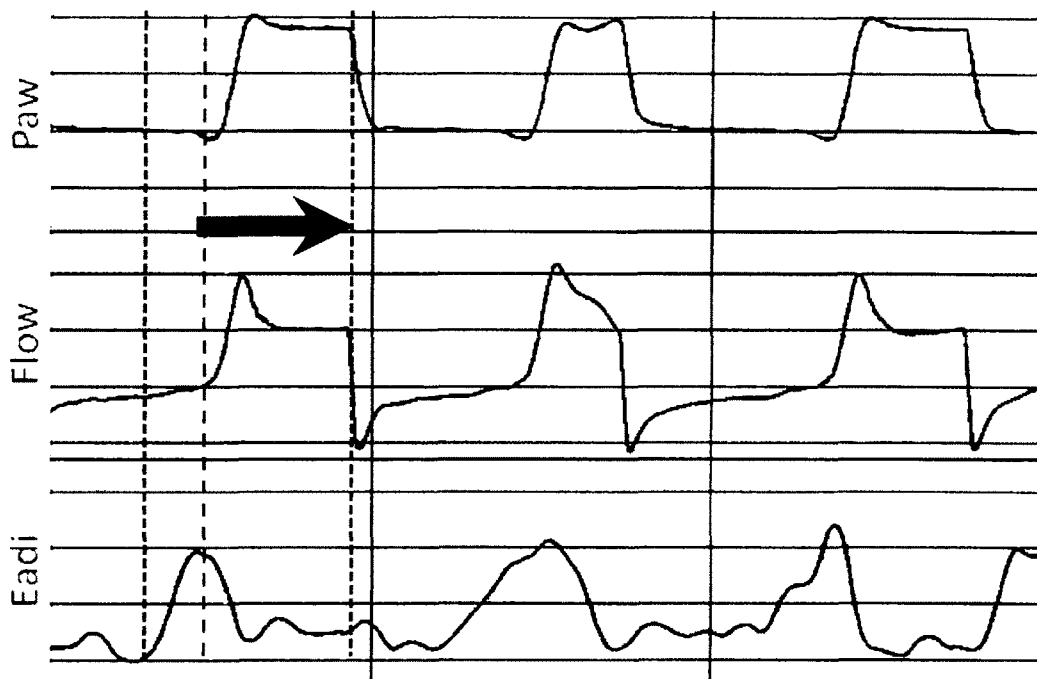
des travaux récents démontrent que, chez des patients atteints de MPOC, le réglage de la consigne d'arrêt de cycle à une valeur supérieure à 25% du débit inspiratoire de pointe permet de diminuer le travail imposé aux muscles respiratoires (Tassaux et al. 2005). Deux réserves s'imposent toutefois. D'abord, tous les ventilateurs de soins intensifs ne permettent pas le réglage de la consigne de cyclage. Deuxièmement, l'ajustement optimal de cette consigne n'est pas évident, puisqu'il faut trouver un compromis entre un cyclage tardif et la réduction du volume courant, conséquence d'un temps d'insufflation trop court (Tassaux et al. 2005). Or, la survenue d'un cyclage tardif est la résultante de plusieurs facteurs (Yamada et Du, 2000), et il est également plausible que ces facteurs varient au cours du temps chez un même patient, ce qui peut rendre très difficile l'ajustement de l'arrêt de cycle.

En plus de cette consigne en débit, ces ventilateurs possèdent souvent d'autres mécanismes d'interruption de la phase de pressurisation. Nous retrouvons plusieurs consignes soit: le réglage d'un temps inspiratoire maximal, l'augmentation brutale de la pression au-delà du niveau de PS réglé (2 cmH<sub>2</sub>O par exemple), des algorithmes plus perfectionnés détectant un changement de cinétique du débit inspiratoire affecté par l'arrêt de l'effort inspiratoire du patient, ou tout simplement un volume courant à ne pas excéder. Ces mécanismes de cyclage additionnels sont en général des protections afin d'éviter des temps de pressurisation excessivement longs ou trop courts; la consigne de cyclage principale demeure le pourcentage d'arrêt de cycle réglé en fonction du débit inspiratoire de pointe.

Le cyclage expiratoire optimal dépend de plusieurs facteurs: 1) Le débit inspiratoire naît du couplage neuromécanique qui découle des particularités de la pressurisation (niveau de PS, pente et forme de la courbe de pression), du profil ventilatoire (durée et intensité de l'effort inspiratoire) et évidemment des propriétés mécaniques du système respiratoire (résistance et compliance); 2) Par extension, le quotient débit inspiratoire à la fin de l'effort inspiratoire /débit inspiratoire de pointe, dépend de deux rapports distinctifs: a) le rapport : niveau de PS / intensité de l'effort inspiratoire et b) le rapport : constante de temps du système respiratoire sur durée de l'effort inspiratoire. Ce dernier est quantitativement le plus important et 3) En simplifiant à l'extrême, pour un niveau de PS donné et avec une durée de l'effort inspiratoire constante, le quotient du débit inspiratoire à la fin de l'effort

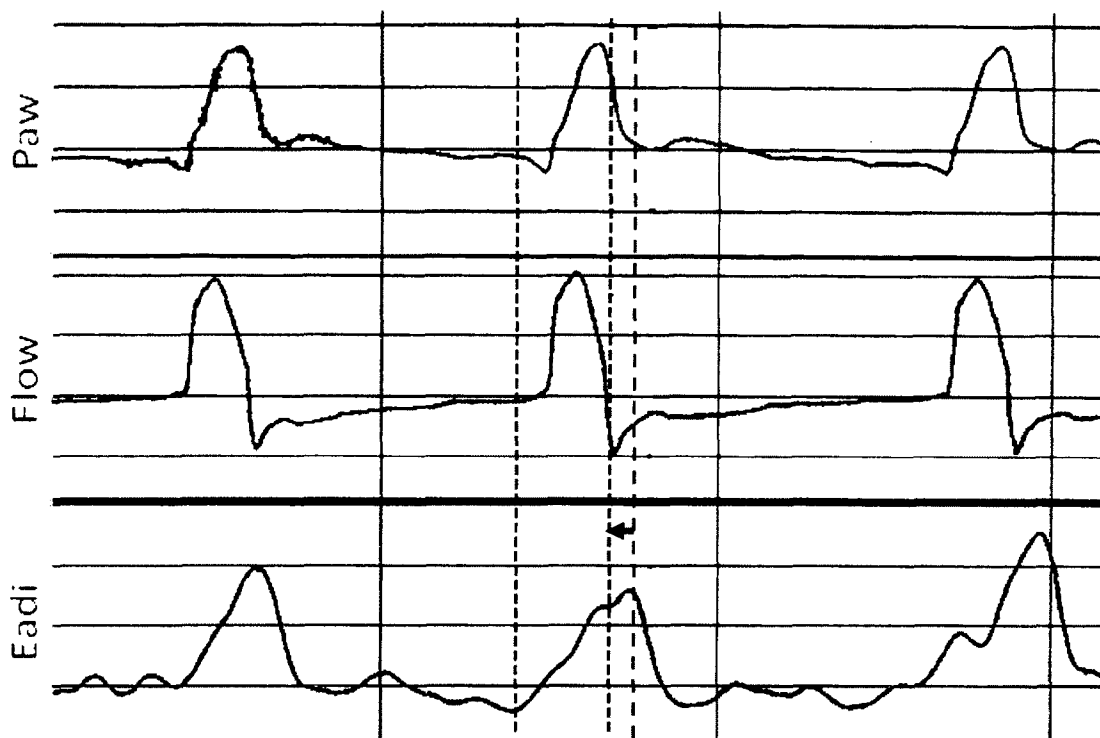
inspiratoire / débit de pointe, dépend essentiellement de la constante de temps du système respiratoire, donc des caractéristiques mécaniques du système respiratoire (Yamada et Du, 2000; Tassaux et al. 2004). Ce rapport est élevé en cas de pathologie obstructive, et bas en cas de restriction. Par exemple, lors d'un arrêt de cycle réglé par défaut à 25 % du débit maximal, l'*arrêt de cycle* se crée après la fin de l'effort du patient en cas de résistance élevée, et avant celui-ci (voir les figures 29 et 30) en cas d'élastance augmentée (compliance diminuée).

**Figure 29. Cyclage tardif**



*Eadi* : activité électrique diaphragmatique; *Flow* : débit inspiratoire; *Paw* : pression des voies aériennes. La ligne pointillée rouge correspond à la fin de l'effort inspiratoire patient et la ligne pointillée mauve correspond à la fin inspiratoire machine. La flèche noire indique le retard de la machine, (figure non publiée, utilisation avec la permission de Lise Piquilloud)

**Figure 30. Cyclage précoce**



*Eadi : activité électrique diaphragmatique; Flow : débit inspiratoire; Paw : pression des voies aériennes. La ligne pointillée rouge correspond à la fin de l'effort inspiratoire patient et la ligne pointillée mauve correspond à la fin inspiratoire machine. La petite flèche noire indique que la machine cesse l'inspiration trop rapidement (figure non publiée, utilisation avec la permission de Lise Piquilloud).*

En résumé, nous avons décrit les différents types d'asynchronies en relation avec le cycle respiratoire ainsi que leurs interactions. L'étude principale de cette thèse portera sur les efforts inefficaces. De plus, nous avons regardé le cyclage expiratoire en lien avec les stades du sommeil et l'impact des modalités ventilatoires sur les apnées centrales.

## **2.6 Soins de réanimation et sommeil**

Dans la première partie, nous avons discuté du sommeil normal. Dans cette section, nous aborderons plus spécifiquement la dégradation du sommeil en soins intensifs, l'influence de la sédation sur le sommeil, et l'influence de la ventilation mécanique et des asynchronies sur le sommeil. En fin de section, nous verrons comment le NAVA a le potentiel de prévenir les asynchronies patient-ventilateur.

### **2.6.1 Impact d'un séjour en soins intensifs sur le sommeil.**

L'étude du sommeil en soins intensifs a été l'objet de plusieurs études ou publications. La plupart des études sur le sommeil en réanimation n'ont malheureusement pas eu recours à la polysomnographie, car jugée trop compliquée (Parthasarathy, 2004; Parthasarathy et Tobin, 2004). Certaines études enregistrent le sommeil des patients sous sédation, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats (Cooper et al. 2000; Parthasarathy et Tobin 2002; Gabor et al. 2003; Hardin et al. 2006). Quand on compare le sommeil objectif (polysomnographie) ou subjectif (évalué par les infirmières), la quantité de sommeil évaluée par les infirmières est très supérieure à celle mesurée par polysomnographie (Aurell et Elmqvist 1985; Beecroft et al. 2008). Les patients de soins intensifs semblent parfois dormir profondément, alors que la polysomnographie ne montre que du sommeil superficiel non réparateur. Les patients, questionnés à leur sortie des soins intensifs sur la perception de leur sommeil pendant l'hospitalisation, rapportent des interruptions fréquentes (Jones et al. 1979). Simini et al. (1999) ont interrogé 76 patients dans les trois jours suivant leur sortie des soins intensifs. Soixante et un pour cent d'entre eux décrivent un manque de sommeil. Dans l'étude multicentrique de Freedman et al. (1999), la note moyenne attribuée à la qualité du sommeil par 200 patients, à leur sortie des soins intensifs, à l'aide d'une échelle analogique graduée de 0 (aucun sommeil) à 10 (sommeil parfait), était inférieure à cinq, qu'ils aient été ventilés ou non, et significativement plus basse que celle du sommeil au domicile (Freedman et al. 1999).

Contrairement à la perception selon laquelle les patients des soins intensifs ont un manque de sommeil, les études réalisées tendent à montrer qu'il s'agit moins d'une diminution de la durée totale du sommeil que de perturbations de sa répartition le long du nyctémère

(Cooper et al. 2000; Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003). La durée totale de sommeil des sujets sains se situe entre 6 et 10 heures par 24 heures et est très variable d'un individu à l'autre. Cooper et al. (2000) ont enregistré une polysomnographie sur 24 heures chez 20 patients ventilés des soins intensifs (âge moyen 65 ans, 12 hommes, 8 femmes avec pathologie pulmonaire, gastrointestinale ou cardiovasculaire). Ils ont distingué trois groupes de patients : le premier groupe avait une architecture du sommeil très perturbée; le deuxième avait une architecture se situant entre le coma et le sommeil; le dernier groupe de patients était dans le coma (sommeil profond qui correspond à une abolition de la conscience et de la vigilance non réversible par la stimulation). Chez les patients pour lesquels une alternance veille/sommeil a pu être identifiée, la durée totale du sommeil était en moyenne de sept heures.

Freedman et al. en 2001, ont également mesuré un temps total de sommeil (TTS) par 24 heures dans les limites de la normale ( $8,8 \pm 5,0$  heures), chez 22 patients dont 20 patients sous ventilation mécanique. Cependant, il existait une variabilité interindividuelle très importante (entre 1,7 et 19,4 heures). En revanche, d'autres études révèlent un TTS plus faible que la normale (Aurell et Elmqvist, 1985; Hilton, 1976). On retrouve un enregistrement du TTS en moyenne de  $5,5 \pm 3,4$  heures par 24 heures chez 10 patients ventilés (Hilton, 1976) et de deux heures dans les deux premiers jours postopératoires chez neuf patients non ventilés (Aurell et Elmqvist, 1985). Plus récemment, Gabor et al. (2003) ont comparé le sommeil de sept patients ventilés et de six sujets témoins non ventilés en bonne santé dont les enregistrements étaient également réalisés en soins intensifs. Les patients dormaient en moyenne six heures alors que les sujets témoins dormaient plus de huit heures. Ces données suggèrent que la durée du sommeil des patients de soins intensifs est très variable d'un sujet à l'autre et potentiellement plus courte que celle des sujets normaux.

Si la diminution du temps total de sommeil en soins intensifs n'est toujours pas clairement établie, toutes les études qui ont réalisé des enregistrements pendant la totalité du nyctémère ont identifié des anomalies de la répartition du sommeil, avec notamment une augmentation importante du sommeil diurne (Cooper et al. 2000; Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003). Celui-ci représentait 50% du temps total de sommeil dans le travail de Cooper et al. (2000) et jusqu'à 57% dans celui de Freedman et al. (2001). On retrouve

quand même des résultats très différents d'une étude à l'autre concernant le TTS, qu'il soit diminué (Hilton, 1976; Aurell et Elmqvist, 1985) ou presque normal (Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003). Quel que soit le TTS, toutes les études mettent en évidence des modifications de la qualité du sommeil (Hilton, 1976; Cooper et al. 2000; Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003). Le TTS est également influencé par un service de soins intensifs composé de chambres individuelles ou service de soins intensifs ouvert. Chez six volontaires sains, la différence entre une unité composée de chambres individuelles comparée à un service ouvert est le niveau de bruit, 43 dB versus 51 dB, respectivement, ce qui induit un TTS de 9,5 heures versus 8,2 heures, respectivement (Gabor et al. 2003). Par contre le nombre de micro-éveils et de réveils est similaire dans les deux groupes ( $13,5 \pm 4,0$  évènements/heure; chambres individuelles versus  $14,8 \pm 3,7$  évènements/heure; service de soins intensifs ouvert – valeur *p* non disponible) (Gabor et al. 2003).

Une polysomnographie réalisée en préopératoire et durant les cinq nuits consécutives à une intervention digestive (Gabor et al. 2003) a mis en évidence qu'en postopératoire, les stades 3, 4 et le sommeil paradoxal disparaissaient presque totalement, alors que le stade 2 était de durée augmentée. Pendant les nuits suivantes, le sommeil se normalisait progressivement. Des anomalies équivalentes ont été rapportées dans trois des études précitées (Cooper et al. 2000; Freedman et al. 2001; Gabor et al. 2003).

Dans l'étude de Freedman et al. (1999) le bruit était considéré gênant par les patients interrogés, le pire étant les alarmes et les discussions au sein du personnel. Mais l'association entre les bruits et la survenue de micro-éveils est relativement faible, i.e. dans 11 à 17% des cas. Ces résultats sont validés par une seconde étude dans laquelle 21% des interruptions de sommeil étaient expliquées par des sons élevés et 7% par les soins (Gabor et al. 2003). Soixante-douze pour cent des micro-éveils n'étaient pas associés aux bruits de l'environnement, suggérant ainsi d'autres causes. Parmi ces autres causes il y a l'hypoxémie et l'hypercapnie qui peuvent induire une fragmentation du sommeil (Gleeson et al. 1990). Ces anomalies gazométriques sont courantes dans les soins intensifs et probablement en partie responsables des troubles du sommeil observés.



### 2.6.2 Influence de la sédation sur le sommeil

En réanimation, l'impact de la sédation sur le sommeil semble majeur. Les enregistrements polysomnographiques en soins intensifs ont caractérisé des anomalies architecturales (Aurell et Elmqvist, 1985; Shiihara et al. 2001) et ont permis de différencier la sémiologie électro-physiologique, des algo-sédations médicamenteuses (Rampil, 1998; Bourne et Mills, 2004; Billard et al. 2005). Le « sommeil artificiel » induit par les médicaments sédatifs, le plus souvent benzodiazépines et morphiniques, est différent du « sommeil naturel ». Le « sommeil naturel » se caractérise par un éveil spontané, des cycles de sommeil allant de l'endormissement (stade 1) au sommeil paradoxal (sommeil REM), en passant par le sommeil profond de stades 3–4. C'est notamment pendant les stades 3–4 que le patient récupère (récupération physique). Le sommeil paradoxal permettrait une récupération plutôt d'ordre psychologique.

Les médicaments utilisés pour la sédation modifient de façon très importante l'architecture du « sommeil naturel ». Les cycles et le rythme nyctéméral disparaissent, le sommeil profond récupérateur diminue au profit du sommeil léger de stades 1–2 (Borbély et al. 1985; Achermann et Borbély, 1987; Cronin et al. 2001). La sédation facilite les techniques de soins, mais engendre dans un même temps des désordres en termes de récupération, dont les conséquences sont encore inconnues. Il s'agit de diminuer l'anxiété, de calmer la douleur, de faciliter l'adaptation au respirateur. Le confort des patients en soins intensifs sur le plan physique et psychique tend à être préservé par la sédation. Il y a deux éléments: un élément de type hypnotique qui amène une perte de vigilance et de réponse aux ordres simples et de mémorisation, et un élément de type analgésique qui diminue la réactivité aux stimulations douloureuses. Ces objectifs sont obtenus par la prescription d'hypnotiques et de morphiniques.

Les sédatifs les plus utilisés en soins intensifs ont des interactions avec les récepteurs GABA au niveau du système nerveux central. Les benzodiazépines (BDZ) et le propofol se lient à des endroits différents sur le récepteur mais chacun d'eux n'est pas capable d'activer ce système inhibiteur (Hales et Lambert, 1991; Bjornstrom et Eintrei, 2003; Saper et al. 2005). En bref, le sommeil et la sédation conventionnelle partagent des similarités mais

aussi des différences importantes (Tableau 3; Tung et Mendelson, 2004). La sédation et le sommeil empruntent des voies neurophysiologiques communes, induisent tous une hypotonie musculaire, une dysrégulation thermique et entraînent une dépression respiratoire. Contrairement à la sédation, le sommeil est spontané et circadien, totalement réversible par les stimuli externes; il s'agit d'une fonction biologique.

**Tableau 3. Comparaison entre sommeil naturel et sommeil sous sédation**

	Sommeil naturel	Sommeil avec sédatif
<b>Différences</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Spontané</li> <li>-Rythme circadien</li> <li>-Fonction essentielle</li> <li>-Associé à une ↓ du relâchement NE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Non spontané</li> <li>-Non circadien</li> <li>-Fonction non essentielle</li> <li>-Relâchement de l'attention affecte un niveau du locus coeruleus</li> <li>-Progression non cyclique à l'EEG</li> </ul>
<b>Similitudes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminution de l'état de conscience</li> <li>Utilisation des mêmes circuits neurologiques</li> <li>Depression respiratoire relative à la période de veille</li> </ul>	

*EEG : Électroencéphalogramme, NE, Norépinéphrine. (Reproduction autorisée par Elsevier limited; Weinhouse GL. Pharmacology 1: effects on sleep of commonly used ICU medications. In: Sleep in the ICU, Critical Care Clinics, Volume 24, number 3. Eds: Collop NA. Elsevier Saunders; July 2008; table 2, page 479).*

#### - Effet des benzodiazépines et du propofol sur le sommeil

Il est bien clair que tous les sédatifs utilisés en réanimation modifient le sommeil (Bourne et Mills, 2004). Les médicaments les plus prescrits sont les benzodiazépines (BDZ). Dès 1971, l'existence d'un récepteur spécifique a été identifiée. Les BDZ possèdent la même structure de base, c'est-à-dire un anneau à sept côtés fusionnés et un noyau aromatique. Une vingtaine de molécules sont utilisées en clinique malgré que des milliers d'autres aient été évaluées. Les BDZ sont des agonistes avec action directe sur les récepteurs-

canaux ioniques (ionotropes)  $GABA_A$ , en induisant une augmentation de la séquence d'ouverture du canal  $Cl^-$  par le GABA (acide gamma aminobutyrique). L'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal  $Cl^-$  provoque un effet inhibiteur (Mélot, 2003). Le GABA, les benzodiazépines, les barbituriques et certains stéroïdes sont fixés sur le récepteur  $GABA_A$ . Les BDZ induisent une accélération de fréquence et une diminution de l'amplitude des signaux électro-physiologiques (Rampil, 1998; Bournes et Mills, 2004;). À l'inverse, le sommeil physiologique est associé à une synchronisation avec diminution des fréquences (passage d'un rythme alpha à un rythme delta), ainsi qu'à une augmentation des amplitudes (Rechtschaffen et Kales, 1968; ASDA, 1992). Les divers sous-compartiments du récepteur  $GABA_A$  seraient responsables du mécanisme d'action des BDZ.

La classification des BDZ se réalise à partir de leurs propriétés pharmacologiques spécifiques. Il existe cinq fonctionnalités importantes: amnésie, anxiolyse, sédation et hypnose, myorelaxation et anticonvulsion.

Des effets analgésiques ont été observés lors de l'administration de BDZ chez l'animal, mais ceci n'a pas été retrouvé chez l'humain. Cependant, les BDZ n'induisent pas d'hyperalgésie comme c'est le cas avec les barbituriques diminuent l'anxiété concomitante. Les BDZ ont des effets importants sur le système respiratoire qui résultent en une réduction du volume courant et une augmentation de la fréquence respiratoire. L'effet de dépression respiratoire est dose-dépendant avec une source à dominance centrale, mais moins forte que celle produite par les opiacés. À dose légère, les BZD peuvent également réduire la réponse ventilatoire à l'hypoxie. Les BZD, en association avec les opiacés, ont un effet synergique sur la dépression respiratoire.

Les BDZ et les autres hypnotiques présentent les mêmes réactions sur l'EEG d'éveil: réduction de l'activité électrique cérébrale rythmique alpha et accroissement de l'activité rapide de bas voltage. La plupart des BDZ abaissent non seulement le délai d'endormissement, surtout lors d'une première utilisation, mais également la quantité de réveils. En outre, il y a une baisse importante du temps passé en sommeil à ondes lentes, stades nécessaires dans le mécanisme de récupération physique (Charney et al. 1999; voir le tableau 4). Pour ce qui est du SP, sa durée est moindre mais le nombre de cycles de sommeil REM est communément accentué, surtout vers la fin de la nuit. L'effet global de

l'administration de BDZ est d'augmenter le temps total de sommeil par une prolongation du temps passé en stade 2, correspondant à la portion majeure du sommeil non REM (Charney et al. 1999; voir le tableau 4). D'ailleurs, malgré une plus grande quantité de cycles de sommeil REM, le passage vers des stades de sommeil plus léger et le nombre de mouvements corporels sont diminués. On connaît peu le mécanisme ou les variables du sommeil impliqués dans la perception de sommeil profond ou la récupération produite par les BDZ. De plus, les fluctuations des différents éléments pharmacocinétiques de chaque BDZ semblent plus importantes pour leurs effets distincts sur le sommeil que leurs différences possibles dans leurs propriétés pharmacodynamiques. Le midazolam est la benzodiazépine la plus utilisée actuellement en soins intensifs; son début d'action en perfusion intraveineuse est rapide (2 à 5 minutes) avec une demi-vie d'action d'environ 1 à 3 heures.

Le propofol est un anesthésique intraveineux à courte durée d'action et demi-vie très courte. Son mécanisme d'action est encore mal compris, mais il semble qu'il agisse au niveau du complexe du récepteur GABA. C'est un composé oléagineux à la température ambiante et il est commercialisé sous forme d'une émulsion lipidique. Sa liposolubilité lui permet de passer la barrière hématoencéphalique; il augmente l'incidence des apnées à 25% après une dose et la courbe de réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> est déplacée vers la droite. La dépression respiratoire se caractérise par une diminution du volume courant et une augmentation de la fréquence respiratoire.

À dose normale, contrairement aux BDZ, le propofol n'a aucun effet sur le sommeil paradoxal, le sommeil à ondes lentes et le sommeil de stade 2 (voir le tableau 4). À faibles doses, les benzodiazépines et le propofol suppriment le sommeil à ondes lentes et possèdent peu d'effet sur le sommeil paradoxal (Borbely et al. 1985; Achermann et Borbely, 1987; Herregods et al. 1989). Ils raccourcissent la latence d'endormissement, amènent une diminution de l'éveil, une augmentation du stade 2 et de l'activité des fuseaux. De plus, les fuseaux observés sous l'influence de la sédation sont distincts de l'état naturel. Le propofol ne semble pas supérieur au midazolam en termes de qualité du sommeil, d'anxiété et de dépression (Treggiari-Venzi et al. 1996). De plus une simple injection de propofol semble altérer les propriétés du sommeil des jours à venir (Ozone et al. 2000).

Un spécialiste dans l'interprétation de l'EEG averti reconnaît un patient sous benzodiazépine car il y retrouve une abondance de fuseaux de sommeil, et peut contrôler (en partie) l'absence de benzodiazépines.

**Tableau 4. Effet des médicaments sur le sommeil**

	Effet des médicaments sur le sommeil	Effet de l'arrêt des médicaments sur le sommeil
Benzodiazépines	↓ Év, SP, SOL, SL ↑ TTS, Stage 2	↑ % SP, ↓ continuité du sommeil
Propofol	↓ Év, SL ↑ TTS	N/A
Opioides fentanyl	↓ TTS, SP, SOL ↑ Év, Stage 2	insomnie, ↑ % SP

*Év, éveil; SP, sommeil paradoxal; SOL, sommeil à ondes lentes; SL, sommeil latent; TTS, temps total de sommeil; N/A : non applicable*  
(Réalisé par Stéphane Delisle)

#### - Effet des opioïdes sur le sommeil

Le fentanyl et la morphine sont très utilisés en soins intensifs. Ces deux opioïdes agissent principalement sur les récepteurs ( $\mu$  ou  $\mu$ ). Deux sous-classes sont décrites en fonction de l'endroit occupé dans le système nerveux: les sous-types  $\mu_1$  (spinaux) et les  $\mu_2$  (supra spinaux). La stimulation de ces récepteurs produit entre autres, une analgésie en bloquant les réponses aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques, la dépression respiratoire et la sédation. Ils interagissent avec la voie du sommeil naturel en empruntant la voie d'éveil pontothalamique, plutôt que la voie hypothalamique, plus pertinente aux sédatifs (Keifer et al. 1992; Saper et al. 2005).

Les effets des opioïdes sur le sommeil ne semblent pas négligeables bien que très peu de données existent sur le sujet. Les premiers travaux datent de 1969 (Kay et al. 1969) et une recension de la littérature a été publiée en 2002 (Moore et Dimsdale, 2002). Il semblerait que l'effet dominant des opioïdes est de supprimer le sommeil REM mais aussi d'augmenter l'activité de veille (prolongement du temps d'endormissement et augmentation des éveils

pendant la nuit). D'autre part, l'abolition du sommeil à ondes lentes affecte le sommeil non paradoxal (Shaw et al. 2005; Dimsdale et al. 2007; voir le tableau 4). De cette façon, les opioïdes bouleversent l'architecture de sommeil par une diminution du temps total de sommeil et du pouvoir récupérateur du sommeil, tout en modifiant à la hausse la fréquence des changements de stade du sommeil avec un gain important du sommeil en stade 2 (Caldwell et al., 2002; voir le tableau 4). Les effets sur le sommeil non-paradoxal sont dose dépendants.

Il peut nous apparaître curieux de penser que ces substances peuvent être sédatives tout en produisant une insomnie! Les processus centraux sous-jacents sont encore mal connus mais on peut noter que chez l'animal, les effets sont spécifiquement associés aux récepteurs opioïdes mu ( $\mu$ ) et non kappa ( $\kappa$ ) ou delta ( $\delta$ ).

#### **- L'arrêt des médicaments et l'architecture du sommeil**

Plusieurs médicaments induisent une suppression du sommeil paradoxal, tels les opioïdes et les benzodiazépines, et ceux-ci sont associés à un effet rebond qui induit une augmentation du pourcentage de temps en sommeil paradoxal lorsque retirés (Novak et Shapiro, 1997; tableau 4). Souvent, nous avons l'impression que notre malade dort bien mais en fait il y a absence de sommeil. En effet, le temps qui s'écoule après une algo-sédation courte ou prolongée, apparaissent des rebonds compensateurs de toutes les phases du sommeil (Rampil, 1998; Rundshagen et al. 2002), accompagnés de signes liés à la perte de l'intégrité de ces éléments avec hallucinations, délire et confusion (Rundshagen et al. 2002).

L'arrêt de la médication est la règle lors de l'étape du sevrage ventilatoire. Les effets rebonds nous indiquent que l'arrêt de médication doit se réaliser plusieurs heures avant le sevrage ventilatoire, afin d'éviter des sommeils perturbateurs durant cette étape. La discontinuité quotidienne de la sédation en perfusion continue permet une baisse éloquent de la durée de la ventilation mécanique de -2,5 jours en moyenne et du séjour en soins intensifs de -3,5 jours en moyenne (Kress et al. 2000). Cette pratique quotidienne permet également d'effectuer chaque jour un examen clinique fiable.

### 2.6.3 Influence de la ventilation mécanique et des asynchronies sur le sommeil

Le lien entre le sommeil du patient sous ventilation mécanique et les asynchronies a été le sujet de plusieurs publications et études. Les modalités ventilatoires et les ajustements des divers paramètres influencent l'architecture du sommeil, par un accroissement de sa fragmentation (Meza et al. 1998; Cooper et al. 2000; Parthasarathy et Tobin, 2004). Dans l'environnement des soins intensifs, les nombreux micro-éveils pourraient augmenter la durée de la ventilation mécanique. En effet, il existe un lien important entre l'index d'éveil et le succès de l'épreuve de ventilation spontanée réalisée dans le cadre du sevrage ventilatoire (Tanios et al. 2004). Les patients ventilés sont dépourvus, en stade 2, des fuseaux et des complexes-K (Cooper et al. 2000). Les asynchronies patient/ventilateur pourraient modifier la qualité du sommeil des patients en soins intensifs (Gabor et al. 2003).

Fanfulla et al. (2005) ont comparé deux ajustements de paramètres différents en pression de support chez neuf patients ventilés mécaniquement de façon permanente pour maladie neuromusculaire. Le premier ajustement était basé sur des informations cliniques tandis que le second ajustement était basé sur la mesure de la pression œsophagienne (ajustement physiologique), afin de maximiser l'effort du patient. L'ajustement physiologique s'harmonise très bien avec les efforts du patient, permettant ainsi l'amélioration de la qualité du sommeil et réduit à la fois les apnées centrales et le nombre d'efforts inefficaces en sommeil NREM ( $62,5 \pm 75,1$  événements/heure – ajustement par informations cliniques versus  $15 \pm 20$  événements/heure par ajustement physiologique,  $p < 0,05$ ). L'ajustement physiologique améliore nettement le sommeil paradoxal ( $8,9 \pm 7,4$  %TTS – ajustement par informations cliniques versus  $17,3 \pm 5,4$  %TTS par ajustement physiologique,  $p < 0,05$ ). Le niveau d'assistance était ajusté pour diminuer les efforts respiratoires dans le but d'éviter la sur-assistance et la survenue d'efforts inefficaces et la PEP était appliquée seulement chez les patients présentant une PEP intrinsèque. Dans une autre étude évaluant 48 patients avec maladie pulmonaire obstructive et ventilés à domicile, les mêmes auteurs montraient que la qualité du sommeil était un facteur favorisant les asynchronies, et que les efforts inefficaces étaient plus fréquents pendant le sommeil que pendant la veille ( $48 \pm 39,5$  événements/heure contre  $0 \pm 0$ ) (Fanfulla et al. 2007).

Cabello et al. en 2008, ont utilisé trois modes ventilatoires différents (Ventilation Assistée-Contrôlée, Pression de support et SmartCare<sup>®</sup>), et la qualité du sommeil a été comparée chez 15 patients conscients libérés de la sédation pour plus de 24 heures. Le système automatisé (SmartCare<sup>®</sup>) est une boucle fermée qui utilise les valeurs continues de la fréquence respiratoire, du volume courant et le CO<sub>2</sub> téléexpiratoire (EtCO<sub>2</sub>). Le système automatisé varie continuellement le niveau d'assistance pour maintenir le patient dans une zone de confort. L'hypothèse de l'étude était que le système automatisé pourrait améliorer la qualité du sommeil en diminuant la fragmentation du sommeil lié à la sur-assistance qui peut surgir au cours du sommeil. L'étude ne démontre aucune différence en termes d'architecture, de fragmentation et de qualité du sommeil, indépendamment de la stratégie ventilatoire. Cette étude apporte des résultats non-significatifs qui pourrait favoriser la présence d'une erreur de type II. Par contre, le manque de puissance est probablement induit par un effet à détecter observé plus faible que celui précédemment suggéré par le calcul de la taille échantionale. L'effet carry-over est peut-être responsable des résultats non-significatifs et ce par l'absence de périodes de washout entre les modalités ventilatoires.

Bosma et al. (2007) démontrent qu'il est possible que certains ajustements inadéquats ou modes ventilatoires particuliers entraînent plusieurs types d'asynchronies patient/ventilateur et de ce fait, des micro-éveils. Il y a probablement des mécanismes qui produisent une suppression de l'activité électrique diaphragmatique lorsqu'on utilise la ventilation à pression de support (Spahija et al. 2005). Une étude récente de Toublanc et al. (2007) ont démontré chez 20 patients qu'il n'y avait aucune différence en terme de quantité, qualité du sommeil et d'index d'éveil au cours de la période nocturne en comparant la ventilation assistée contrôlée (VAC) et un niveau bas de support ventilatoire. Dans cette étude, aucune information n'était donnée concernant les paramètres ventilatoires utilisés et aucune information sur l'incidence des asynchronies. Ceci rend difficile la comparaison des résultats avec les autres études. Les informations sont également insuffisantes dans la méthodologie pour conclure à une faible puissance.

Alexopoulou et al. (2007) ont comparé l'effet de la pression de support et celui de l'assistance ventilatoire proportionnelle (PAV+, ajustement automatique superposé du



débit et du volume), sur la qualité du sommeil chez les 17 patients sous ventilation artificielle. Les occlusions télé-inspiratoires fréquentes et de courte durée de la PAV+ n'occasionnent pas d'effets défavorables sur la qualité du sommeil.

Meza et al. (1998) ont constaté que la survenue importante des micro-éveils atteste le degré de fragmentation du sommeil provoquée par les apnées centrales, en lien avec l'augmentation de l'assistance inspiratoire. Au cours du sommeil, la  $\text{PaCO}_2$  en dessous d'un certain seuil peut inhiber les centres respiratoires et provoquer les apnées centrales. Malgré une ventilation alvéolaire identique, la  $\text{PaCO}_2$  peut diminuer en raison d'une diminution des besoins métaboliques (réduction de 4-5%) et ventilatoires au cours du sommeil physiologique. Avec les mêmes réglages ventilatoires, la  $\text{PaCO}_2$  peut chuter en dessous de la valeur seuil et provoquer des apnées centrales liées à l'hyperventilation. Le niveau d'assistance ventilatoire déterminé pendant la veille peut devenir excessif pendant le sommeil. On constate alors une variation du volume courant lors du sommeil pour des efforts inspiratoires constants, et ceci entraîne une diminution de la  $\text{PaCO}_2$  en deçà du seuil apnéique, avec des valeurs de  $\text{PaCO}_2$  eupnéique et apnéique rapprochées (Dempsey et al. 2004).

Le seuil apnéique de la  $\text{PaCO}_2$  est physiologiquement modifié par rapport à l'éveil en sommeil non-paradoxal (Xie et al. 2001; Dempsey et al. 2004). Les patients au sommeil fragmenté sont constamment en transition de stade et ont une plus grande sensibilité aux apnées centrales. Pour les patients ventilés, il n'est pas possible de connaître individuellement le delta de  $\text{PaCO}_2$  entre leur  $\text{PaCO}_2$  actuelle (ou la fraction expiratoire en  $\text{CO}_2$  actuelle-FECO<sub>2</sub>) et leur valeur de  $\text{PaCO}_2$  ou FECO<sub>2</sub> du seuil d'apnée. Parthasarathy et Tobin (2002) ont colligé une quinzaine d'enregistrements d'EEG du sommeil en soins critiques, dont plus de la moitié couvre une période de plus de 24 heures. Ces enregistrements démontrent pour les patients ventilés en soins intensifs, un changement d'architecture du sommeil par rapport aux sujets sains associée à une fragmentation, caractérisée par une fréquence de 20 à 60 éveils/heure à l'intérieur même du sommeil.

Les modifications de l'architecture se présentent par une répartition circadienne du sommeil et d'une durée totale de sommeil normale ou abaissée selon les traitements

hypnotiques utilisés, ce qui entraîne une diminution du sommeil à ondes lentes (SOL) et une diminution du SP. Cette même étude a permis de comparer l'effet de deux stratégies ventilatoires chez 11 patients de soins intensifs sur la fragmentation du sommeil. La pression de support (PS) augmente d'une façon significative la fragmentation du sommeil en comparaison à la ventilation assistée contrôlée (VAC) ( $79 \pm 7$  versus  $54 \pm 7$ ,  $p < 0,05$ ). Cette augmentation du sommeil fragmenté en PS est liée à la présence d'apnées centrales, alors qu'elles ne peuvent survenir en VAC. Cette étude utilise au départ un volume courant nettement plus élevé en PS qu'en VAC (l'utilisation au départ d'un volume courant identique entre PS et VAC aurait pu changer les résultats sur la survenue d'apnée centrale et aurait évité la deuxième étape de l'étude – mise en place d'un espace mort). Leurs patients recevaient de la sédation ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Y a-t-il un moyen de diminuer la fragmentation du sommeil induite par les apnées centrales?

L'ajout d'un espace mort (qui correspond à la réduction du niveau de support) chez les six patients en mode PS permet de réduire la fragmentation du sommeil à la valeur obtenue en mode VAC ( $83 \pm 12$  à  $44 \pm 6$  événements/heure,  $p < 0,01$ ; Parthasarathy et Tobin, 2002). Ces résultats appuient l'hypothèse qu'un niveau de support exagéré accentue les apnées centrales liées à une hyperventilation, et détériore la qualité du sommeil. Ces apnées centrales sont étroitement associées à des micro-éveils qui résultent en une désaturation. L'apparition des apnées centrales entraîne le déclenchement d'alarmes sonores, soit l'alarme du volume minute bas du respirateur ou encore celle du déclenchement du mode d'apnée, *a priori* différent de la pression de support. La sur-assistance risque d'augmenter la survenue des apnées centrales et induire chez certains patients un pattern respiratoire anormal.

De plus, chez les patients présentant un bon synchronisme patient/ventilateur pendant le sommeil, l'augmentation du niveau d'assistance entraîne une respiration périodique de type Cheyne-Stokes (rythme respiratoire périodique anormal caractérisé par l'alternance régulière de période d'apnée et d'hyperpnée) pour un bon nombre d'entre eux, ce qui favorise également la fragmentation du sommeil (Alexopoulou et al. 2007). Les apnées centrales surviennent la plupart du temps chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sous-jacente (Parthasarathy et Tobin 2002; Gabor et al. 2003). Un niveau d'assistance

accru pendant le sommeil sera plus propice aux apnées centrales chez les patients insuffisants cardiaques (Parthasarathy et Tobin 2002) et des efforts inefficaces chez les patients avec maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (Fanfulla et al. 2007). Un niveau d'assistance élevé peut avoir un impact sur le sevrage ventilatoire.

Le sevrage ventilatoire peut être influencé par la présence accrue d'efforts inefficaces. Les patients ayant un taux d'asynchronies élevé présentent une durée de ventilation mécanique plus longue et un recours plus fréquent à la trachéotomie pour sevrage (Thille et al. 2006). Une autre étude a également confirmé que le taux d'échec du sevrage ventilatoire était plus fréquent parmi ces patients (Chao et al. 1997). Les efforts inefficaces présentent une perte énergétique par le diaphragme de l'ordre de 10% à 50% de l'effort inspiratoire total (Nava et al. 1995, 1997; Leug et al. 1997), qui pourrait induire des effets négatifs sur les muscles respiratoires. Les contractions inefficaces du diaphragme correspondent à des contractions dites non physiologiques (sans raccourcissement ou pliométrique) qui pourraient induire par elles-mêmes des lésions diaphragmatiques (McCully et Faulkner, 1986; Hunter et Faulkner, 1997).

Chao et al. (1997) ont démontré que les efforts inefficaces avaient un impact sur la durée de ventilation des patients. En effet, la réussite du sevrage était moins fréquente chez les patients ayant des efforts inefficaces. Seulement trois patients sur 19 (16%) qui présentaient des efforts inefficaces étaient sevrés du ventilateur comparé aux 88 sur 155 (57%) dans le groupe sans asynchronie ( $p < 0,01$ ). Les efforts inefficaces apportent également des erreurs dans l'évaluation du sevrage des patients, car la fréquence respiratoire indiquée sur l'écran du ventilateur n'est pas la véritable fréquence respiratoire du patient (Purro et al. 2000). Enfin les asynchronies sont associées à des altérations du sommeil (Fanfulla et al. 2005; Bosma et al. 2007), et il existe une corrélation directe entre le nombre d'efforts inefficaces et le temps de sommeil paradoxal, qui est une des phases les plus réparatrices du sommeil (Fanfulla et al. 2005).

Il existe un intérêt grandissant pour l'évaluation du sommeil des patients de soins intensifs. Malheureusement, très peu d'études sont disponibles encore aujourd'hui. Les études sur le

sommeil des patients sous ventilation mécanique sont encore plus rares ce qui explique une recension des écrits avec date de parution plus ou moins récente.

#### **2.6.4 Prévention des asynchronies par le mode ventilatoire NAVA**

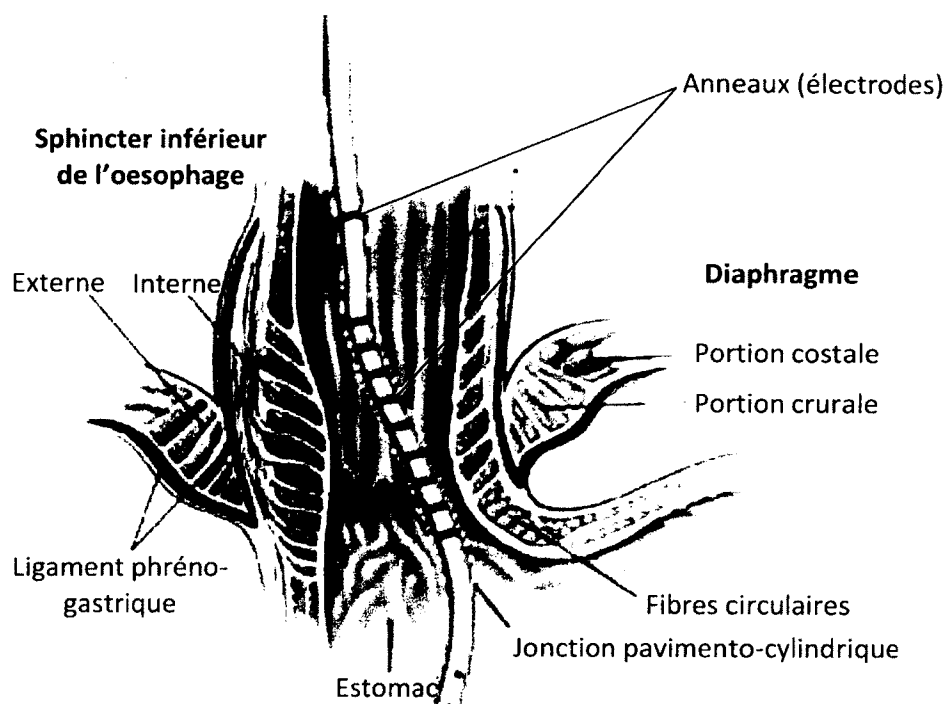
Le NAVA (Neurally Activated Ventilatory Assist) est un nouveau mode de ventilation dans lequel le patient commande le ventilateur : l'assistance proportionnelle délivrée par le ventilateur est ajustée par le propre système de contrôle central du patient. Ce contrôle de la respiration prend sa source dans le centre respiratoire, et les signaux de modulation sont transmis par les nerfs phréniques au diaphragme. En retour, les signaux électriques du diaphragme (Edi) sont captés et enregistrés par l'intermédiaire d'électrodes intégrées dans une sonde d'alimentation nasogastrique placée dans l'œsophage et positionnées au niveau de la partie crurale du diaphragme (Sinderby et al. 1995, 1999; voir la figure 31).

Le diaphragme peut être divisé en deux portions : crurale et costale. La partie crurale est située autour de l'œsophage. Elle s'attache du côté gauche aux vertèbres L1 et L2 et du côté droit aux vertèbres L1, L2 et L3 (Carey et Hollinshead, 1955). Le signal électrique du diaphragme est filtré et traité par le module Edi du respirateur, et est mesuré en microvolts 62,5 fois par seconde. L'activité électromyographique crurale n'est pas contaminée par d'autres signaux tels que l'activité EMG des muscles intercostaux, et le seul signal qui arrive à contaminer l'EMG crural est l'électrocardiogramme (ECG). En revanche, Sinderby et al. (1995) ont mis au point un algorithme qui permet de retirer le signal ECG de l'EMG crural.

L'amplitude du mouvement de la partie crurale est moins grande que la partie costale due à son positionnement autour de l'œsophage et la prise de données EMG est plus facile lorsque le diaphragme est en mouvement (Sinderby et al. 1995, 1996). Le signal Edi traité est relayé au respirateur qui, en fonction du niveau de NAVA choisi, délivrera alors au patient une assistance proportionnelle et synchrone à ce signal. Lorsque la respiration doit augmenter et que le centre respiratoire demande une activité plus importante au diaphragme, le niveau d'aide nécessaire fourni par le NAVA est immédiatement délivré.

Notons que l'EMG du diaphragme de la partie crurale est représentatif de la commande respiratoire envoyée par les centres supérieurs (Beck et al. 2001).

**Figure 31. Positionnement de la sonde nasogastrique**



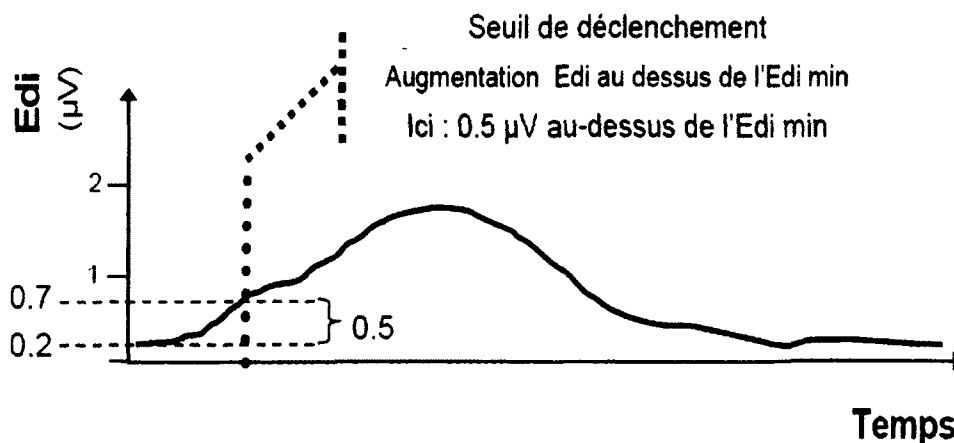
*Portion inférieure de l'œsophage dans lequel se trouve une sonde nasogastrique. Cette dernière contient 10 anneaux (électrodes) qui permettent de détecter l'activité électrique du diaphragme. Reproduction autorisée par la compagnie Maquet Gentinice Group, Servo Education NAVA study guide, page 10.*

Le centre respiratoire du patient assure ainsi le contrôle direct de l'assistance nécessaire délivrée par le ventilateur, cycle par cycle, et chaque variation de la demande du centre respiratoire entraînera un changement approprié et immédiat de la réponse du ventilateur. La capacité de surveiller l'activité électrique du diaphragme (Edi) pendant la ventilation mécanique permet aussi de détecter les asynchronies patient-ventilateur. Les patients reçoivent rarement une assistance insuffisante dans les autres modes, et dans la plupart des cas ils reçoivent trop d'assistance, ce qui interfère avec le système de commande respiratoire naturel du patient. Le NAVA évite ces asynchronies en permettant au ventilateur de fonctionner de la même façon que le système neural, et il n'est pas possible

de prolonger un cycle respiratoire. Les seules sources d'asynchronies avec le NAVA sont les artéfacts qui peuvent entraîner des auto-déclenchements suite à un déplacement de la sonde nasogastrique, à la suite d'oscillations cardiaques ou lors de hoquet. Cependant, il existe deux types de double déclenchement parfois observés en NAVA que nous verrons plus loin.

Dans des conditions normales, le délai de déclenchement entre les voies aériennes supérieures et le diaphragme se situe autour de 10 millisecondes. Le mode NAVA est déclenché par une augmentation de la valeur Edi par rapport à sa valeur de base, appelée Edi min, plutôt que par un niveau Edi spécifique. Sur la figure 32, la valeur de l'Edi min est de  $0,2 \mu\text{V}$  et le niveau de déclenchement ajusté sur l'appareil est de  $0,5 \mu\text{V}$ , ce qui signifie que le respirateur sera déclenché à un niveau absolu de  $0,7 \mu\text{V}$ . Le mode NAVA emploie également un déclenchement pneumatique, basé sur le débit ou la pression, comme source de déclenchement secondaire. Combiné au déclenchement Edi, il fonctionne sur la base du premier arrivé, premier servi. Le phénomène d'auto-déclenchement est toujours possible en NAVA. Le niveau de déclenchement est préréglé à  $0,5 \mu\text{V}$  au-dessus de l'activité électrique minimale (Edi minimale) (figure 32). Cet ajustement de base peut engendrer des auto-déclenchements chez certains patients et le clinicien peut aussi effectuer un ajustement incorrect du paramètre (niveau de déclenchement), entraînant ainsi des auto-déclenchements et des asynchronies.

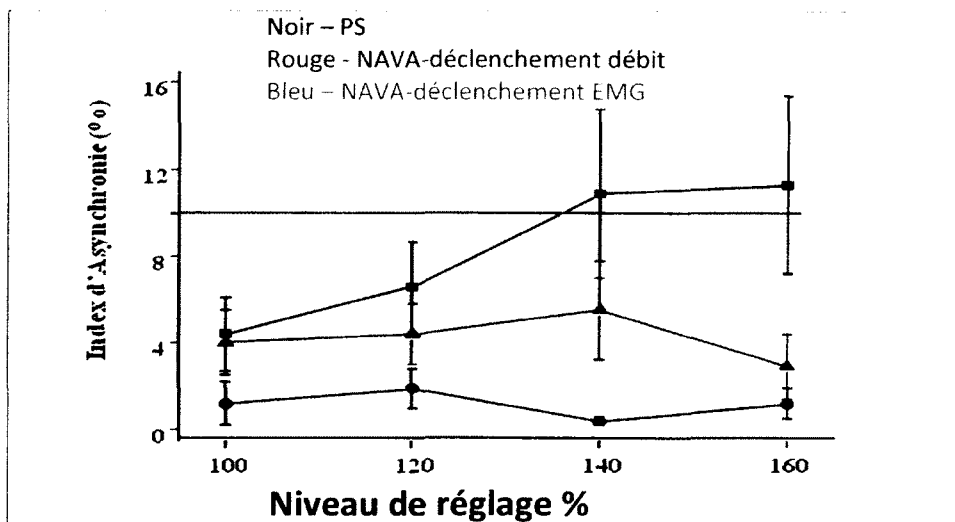
**Figure 32. Déclenchement en mode NAVA**



*Reproduction autorisée par la compagnie Maquet Gentince Group, Servo Education NAVA study guide, page 32.*

L'étude de Terzi et al. (2010), a comparé le déclenchement en mode NAVA via le seuil de débit inspiratoire (déclenchement en débit) ou à partir de l'activité électrique du diaphragme. Les résultats démontrent que l'utilisation d'un déclenchement à partir de l'EMG diaphragmatique permet de limiter les asynchronies patient/ventilateur (figure 33), assure une plus grande stabilité du volume courant, y compris pour des niveaux de réglage élevés, par le biais d'une diminution de l'activité EMG consécutive à une augmentation du niveau de réglage. Il ressort également que l'effort inspiratoire est mieux détecté par le signal EMG que par le déclenchement en débit.

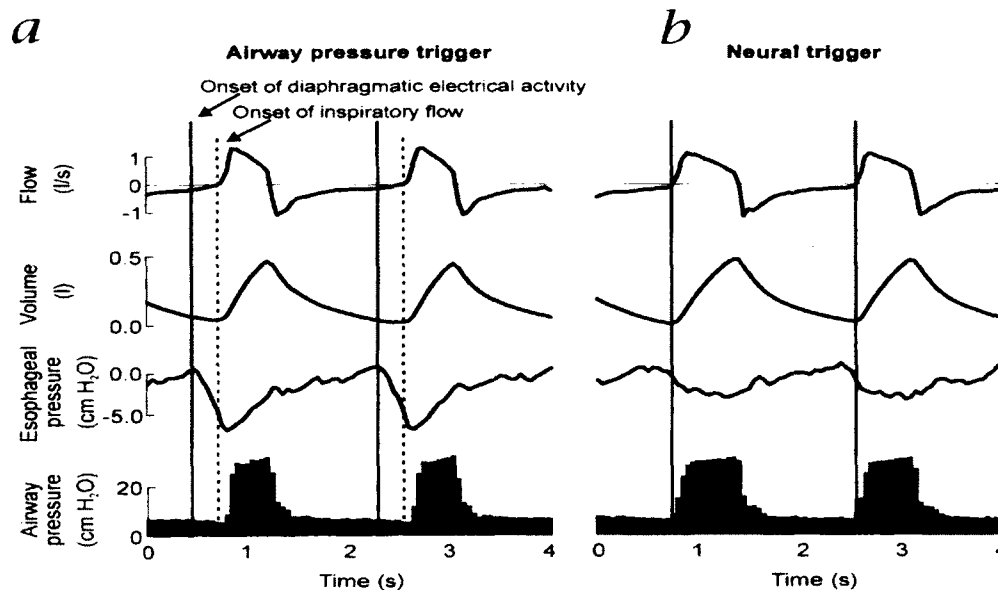
**Figure 33. Déclenchement par EMG ou débit**



Comparaison de l'indice d'asynchronie selon le mode de ventilation et le niveau d'assistance. PS: pression de support; Index d'asynchronies %: sommation des efforts inefficaces et des doubles déclenchement/nombre total d'effort respiratoire généré par l'activité électrique diaphragmatique. Reproduction autorisée par Wolters Klumer Health, Critical Care Medicine, Terzi N et al. 2010. *Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome Physiological evaluation\**. Crit Care Med; 38: Figure 3, page 1836.

La figure 34 (Sinderby et al. 1999) indique en **a** un délai de déclenchement lors d'un déclenchement par pression et en **b** aucun délai de déclenchement lors d'un déclenchement par l'activité électrique diaphragmatique (NAVA).

**Figure 34. Déclenchement par pression vs NAVA sur le délai de déclenchement**

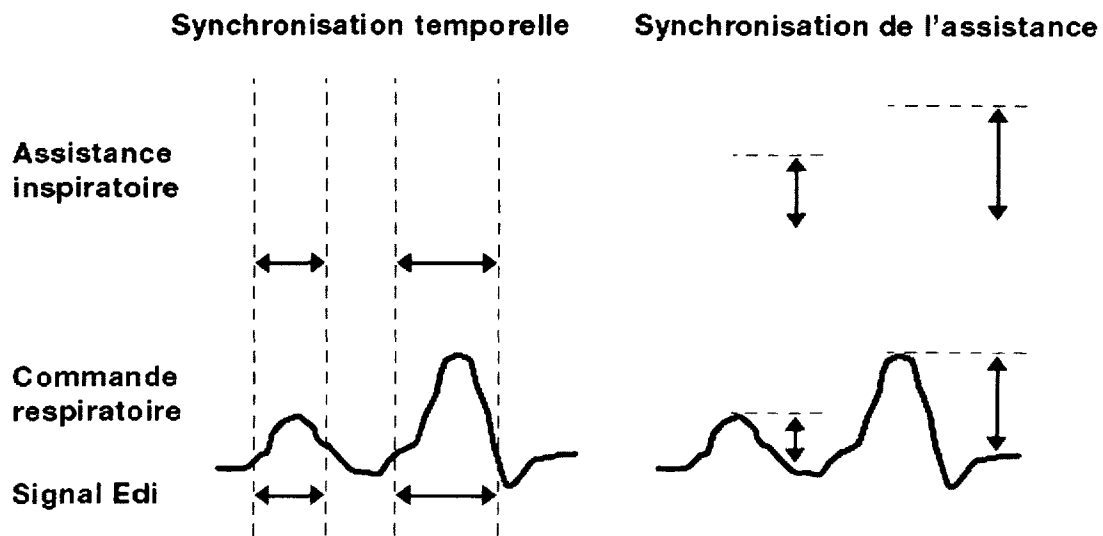


*Airway pressure trigger: déclenchement à pression; Onset of diaphragmatic electrical activity: début de l'activité électrique diaphragmatique; Onset of inspiratory flow: début du débit inspiratoire; Neural trigger: déclenchement neural; Flow: débit; Esophageal pressure: pression oesophagienne; Airway pressure: pression des voies aériennes. (Reproduction autorisée par Nature publishing group, Nature Medecine, Sinderby C et al., 1999. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nature Med; 5:Figure 2, page 1435).*

L'asynchronisme dû au retard de déclenchement de la respiration observé dans la ventilation à déclenchement pneumatique est pratiquement éliminé par le déclenchement neural. Le mode NAVA permet d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur en réduisant les délais de déclenchement et de cyclage inspiratoire, spécialement aux hauts niveaux d'assistance tout en maintenant une respiration spontanée et des bons échanges gazeux (Spahija et al. 2010). Chez 6 des 14 patients étudiés, des efforts inefficaces ont été observés en mode pression de support tandis qu'aucun effort inefficace n'a été observé en NAVA (Spahija et al. 2010). L'asynchronisme entre l'assistance demandée et celle administrée peut être éliminé par le contrôle de l'assistance du système NAVA. La ventilation NAVA apporte une synchronisation en temps comme en assistance, ce qui réduit le travail respiratoire et la consommation d'énergie. Cela passe par l'administration d'une assistance proportionnelle aux efforts respiratoires du patient, respiration après respiration (voir la figure 35).



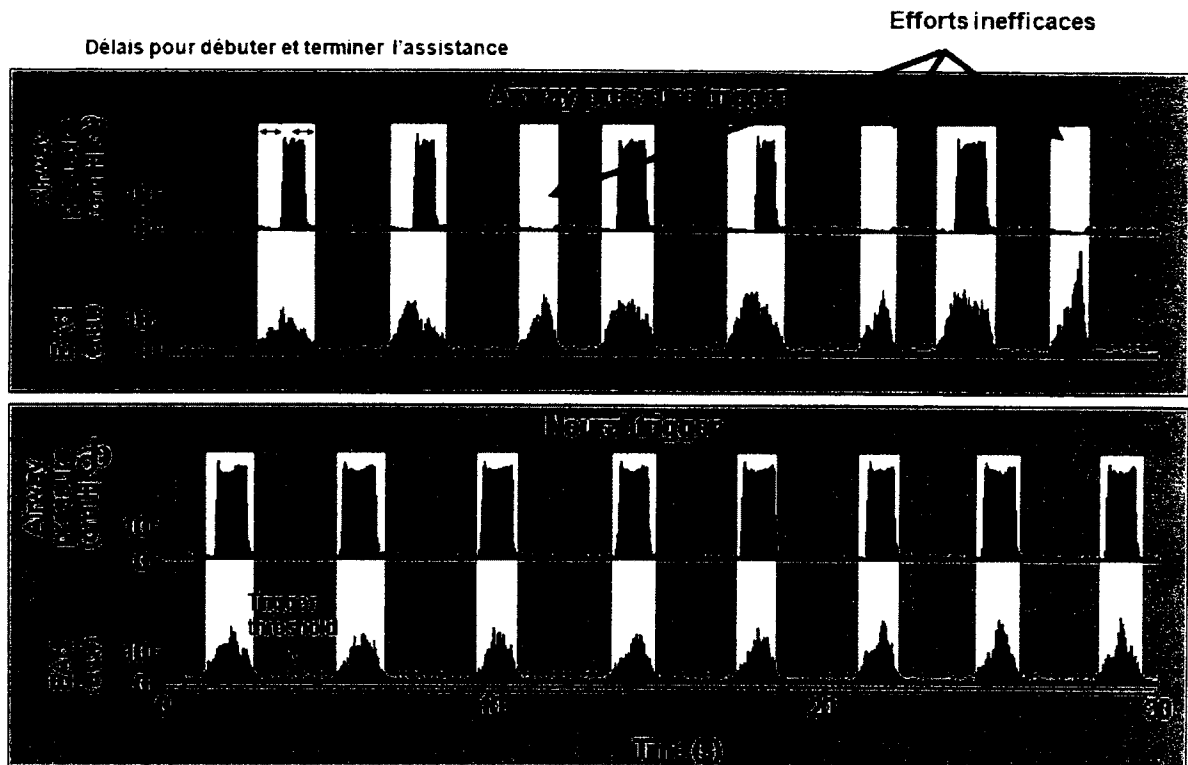
Figure 35. Synchronisation temporelle et d'assistance



*Le niveau d'assistance en NAVA suit parfaitement la durée de l'effort et l'amplitude de l'effort patient. Signal Edi: signal électrique diaphragmatique. Reproduction autorisée par la compagnie Maquet Gentince Group, Brochure, La synchronisation au service des patients à risque, page 6.*

La principale cause d'effort inspiratoire inefficace est la présence de PEPi. Le NAVA permet une ventilation sans PEPi (sans effort inefficace). La figure 36 (Sinderby et al. 1999) démontre en **a** des efforts non récompensés lors d'un déclenchement par pression et en **b** des efforts récompensés à chacune des activités électriques diaphragmatiques lors d'un déclenchement par l'activité électrique diaphragmatique.

Figure 36. Déclenchement à pression vs NAVA sur les efforts inefficaces

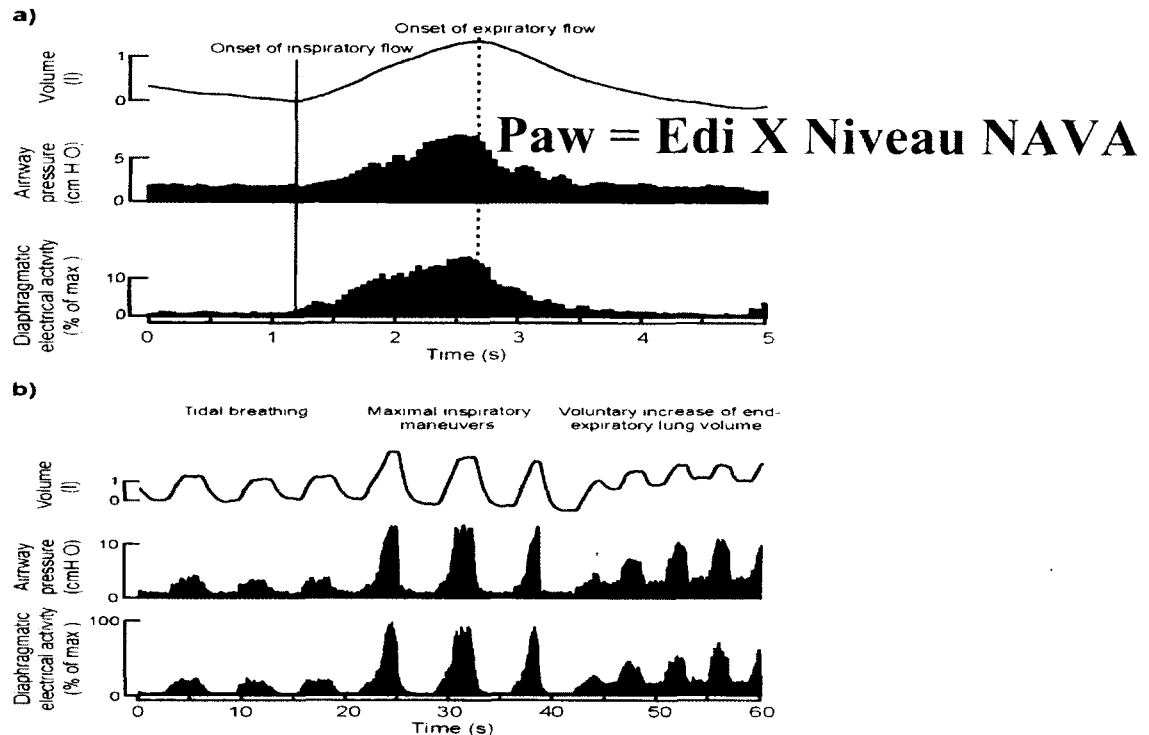


*Airway pressure trigger: déclenchement à pression; Neural trigger: déclenchement neural; Airway pressure: pression des voies aériennes; EAdi: activité électrique diaphragmatique. (Reproduction autorisée par Nature publishing group, Nature Medecine, Sinderby C et al., 1999. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nature Med; 5:Figure 2, page 1435).*

L'assistance fournie par le ventilateur en mode NAVA est proportionnelle à l'activité électrique diaphragmatique mesurée. On peut voir sur la figure 37 (Sinderby et al. 1999) que le NAVA peut donc compenser pour des accroissements d'effort (manœuvres inspiratoires maximales), ce qui évite les asynchronies de pressurisation. Le NAVA fonctionne donc comme une boucle auto-contrôlée (Spahija et al. 2005). D'autre part, ce mode permet une assistance proportionnelle. En effet, le mode NAVA, en plus du système de déclenchement basé sur l'activité diaphragmatique, permet une assistance ventilatoire proportionnelle et dépendante de l'intensité du signal diaphragmatique. Le NAVA délivre donc une assistance inspiratoire en pression dont le niveau est variable d'un cycle à l'autre, en fonction de l'intensité de la stimulation diaphragmatique (pic Edi). Plus le pic Edi est important, plus le niveau d'assistance inspiratoire et la pression livrée sont élevés. Un

niveau d'assistance élevée, et donc de pression élevée, provoque une diminution de la stimulation diaphragmatique et donc une diminution du niveau de pression.

**Figure 37. Ajustement du NAVA lors des demandes inspiratoires maximales**

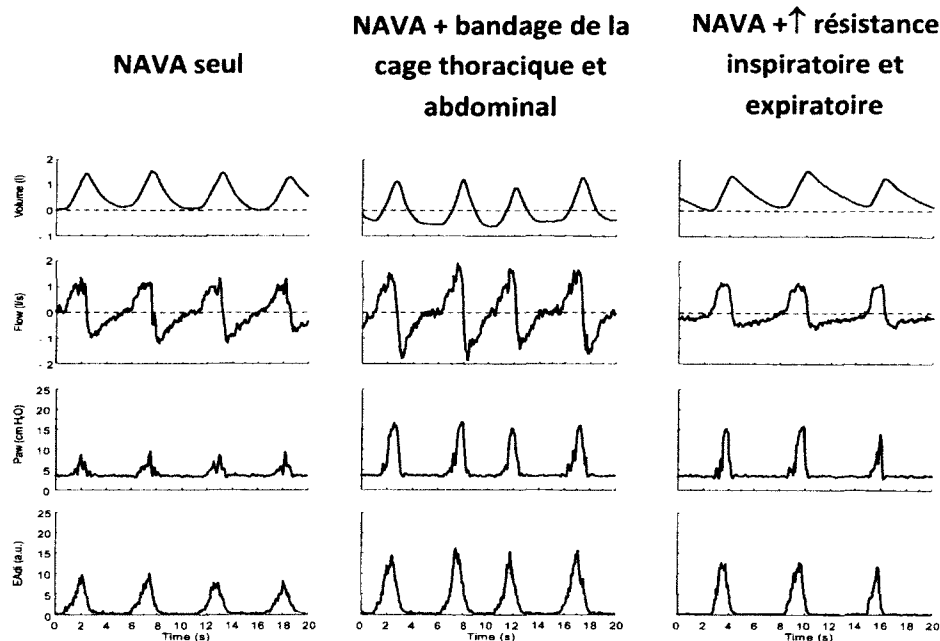


*Onset of inspiratory flow: début du débit inspiratoire; Onset of expiratory flow: début du débit expiratoire; Pressure airway: pression des voies aériennes; Diaphragmatic electrical activity: activité électrique diaphragmatique; Tidal breathing: respiration à volume courant; Maximal inspiratory maneuvers: manœuvre de respiration profonde maximale; Voluntary increase of end-expiratory lung volume: augmentation volontaire du volume pulmonaire en fin d'expiration. (Reproduction autorisée par Nature publishing group, Nature Medicine, Sinderby C et al.,1999. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nature Med; 5:Figure 3, page 1435).*

En PS, le débit n'est pas limité, ce qui évite le manque de pressurisation, mais engendre des problèmes au niveau du profil respiratoire. Le NAVA répond automatiquement aux changements des propriétés mécaniques (résistance et compliance) du système respiratoire. La figure 38 présente des tracés de volume, débit et pression des voies aériennes (Paw) obtenus chez des sujets sains avec 1) NAVA seul, 2) NAVA + restriction par bandage de la cage thoracique et de l'abdomen et 3) NAVA + augmentation des résistances inspiratoires/expiratoires. L'activité électrique diaphragmatique (Edi) augmente en réponse à des modifications de résistance et d'élastance. L'augmentation de l'Edi entraîne une

augmentation de la  $Paw$  et du débit inspiratoire, afin de maintenir un volume courant constant, ce qui élimine les problèmes au niveau du profil respiratoire (ex: augmentation du volume courant).

**Figure 38. Comportement du NAVA lors de changements de mécanique respiratoire**



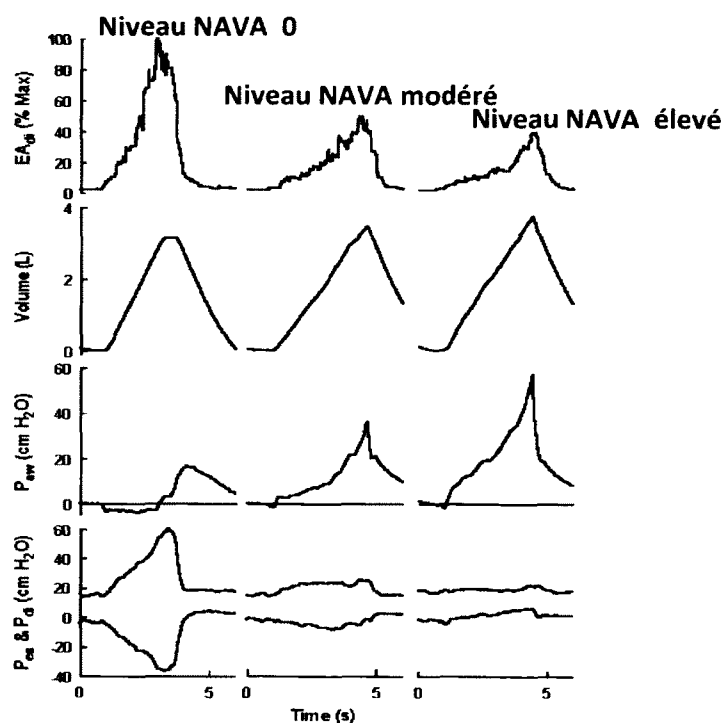
*EAdi: activité électrique diaphragmatique; Flow: débit; Paw: pression des voies aériennes (Reproduction autorisée par Spinger, Spinger eBook. Sinderby C et al., 2005. Neurally-adjusted ventilatory assist. In: Slutsky AS (series Ed). Mechanical ventilation: Update in Intensive Care Medicine, Part 2. p. 127).*

L'augmentation du niveau d'aide inspiratoire amène une augmentation du volume courant avec les risques déjà discutés. Lorsqu'on augmente le niveau de contrôle NAVA, le support augmente de façon proportionnelle pour tous les niveaux d'activité électrique mesurés. Chez les sujets sains, lors d'une commande inspiratoire maximale à trois paliers différents de niveau NAVA (voir la figure 39), on remarque qu'une augmentation du niveau NAVA entraîne une augmentation de pression des voies aériennes ( $Paw$ ), avec une diminution de des pressions œsophagienne et transdiaphragmatique, et une diminution de l'activité électrique diaphragmatique pour garder un volume courant constant.

Cette autorégulation est également présente chez les sujets malades. Le risque d'augmenter le volume courant en NAVA est quasi impossible, soit par des changements mécaniques

(voir la figure 38) ou soit lors d'augmentation du niveau NAVA (voir la figure 39). Par conséquent, le NAVA évite l'apparition de PEPi par un volume courant trop grand, ce qui protège des efforts inefficaces, contrairement au mode PS où l'augmentation du niveau d'aide est associée à une augmentation du volume courant, avec risque de PEPi et apparition d'efforts inefficaces. Une assistance directement proportionnelle à l'effort peut d'une part limiter les périodes de sous-assistance, qui peuvent induire une fatigue diaphragmatique, et aussi les périodes de sur-assistance susceptibles de générer une pression expiratoire intrinsèque (PEPi) et favoriser la survenue d'efforts inefficaces.

**Figure 39. Comportement du système lors de changement de gain en NAVA**

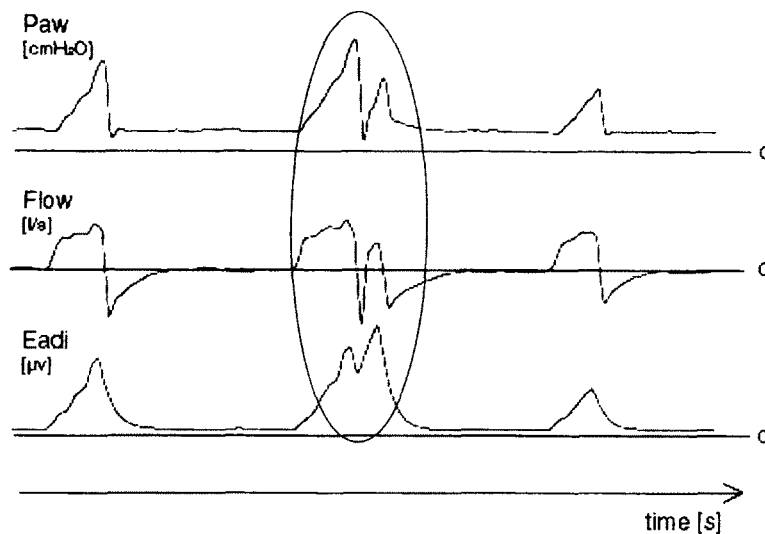


*EA<sub>di</sub>: activité électrique diaphragmatique; P<sub>aw</sub>: pression des voies aériennes; P<sub>di</sub>: pression transdiaphragmatique; P<sub>es</sub>: pression oesophagienne. (Reproduction autorisée par Chest; Sinderby C et al., 2007. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. Chest;131: Figure 1, page 714).*

Cependant, le NAVA n'est pas en mesure d'éliminer les doubles déclenchements. L'étude récente de Piquilloud et al. (2011) démontre qu'il existe deux types de doubles déclenchements en NAVA. L'atteinte prématurée du critère d'arrêt de cycle explique la

survenue du double déclenchement de type 1 en NAVA (aspect biphasique du signal de l'Edi) (figure 40).

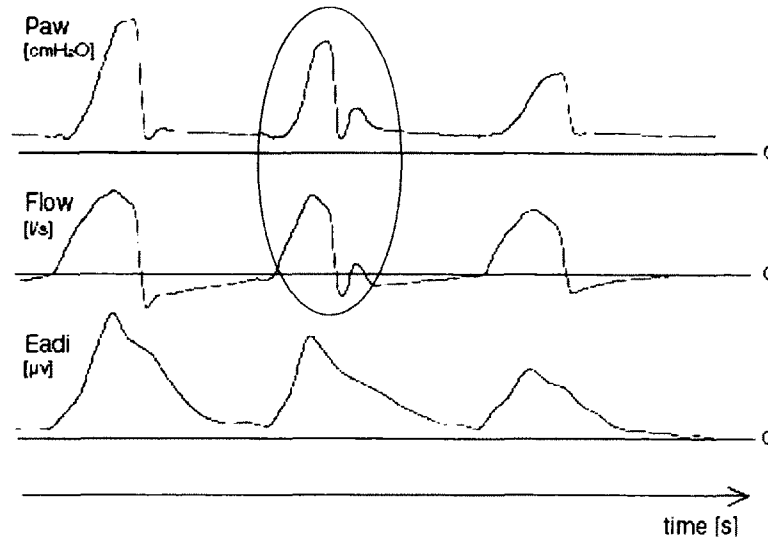
**Figure 40. Double déclenchement de type 1**



*Eadi: activité électrique diaphragmatique; Flow: débit; Paw: pression des voies aériennes. (Reproduction autorisée par Springer, Intensive Care Medicine. Piquilloud L et al., 2011. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. Intensive Care Med; 37: Figure 2, page 266).*

Le double déclenchement de type 2 est beaucoup plus complexe en terme d'explication. Une baisse très lente de la courbe Edi origine d'un maintien de l'activité aux niveaux des muscles intercostaux et accessoires qui maintiennent le poumon ouvert pendant l'expiration. Lorsque les courbes de pression et de débit atteignent zéro, l'AEdi est toujours supérieure à zéro ce qui explique une remontée sur la courbe de pression et de débit (voir la figure 41).

**Figure 41. Double déclenchement de type II**

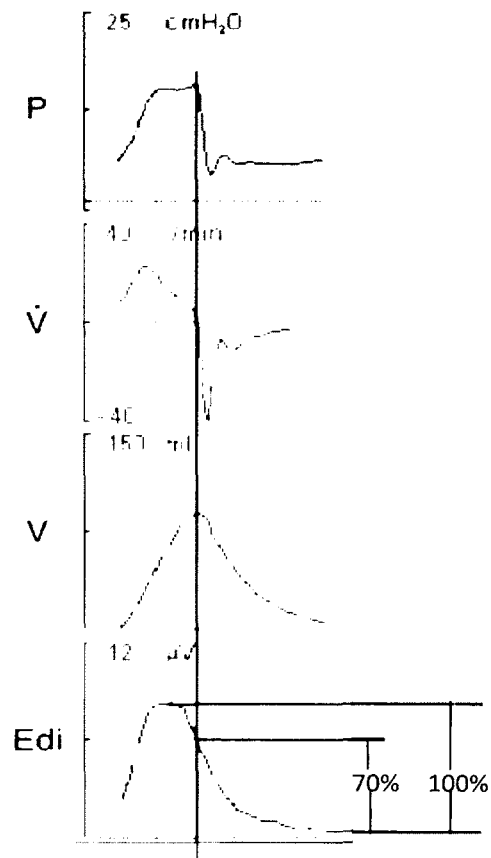


*Eadi: activité électrique diaphragmatique; Flow: débit; Paw: pression des voies aériennes. (Reproduction autorisée par Springer, Intensive Care Medicine. Piquilloud L et al., 2011. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. Intensive Care Med; 37: Figure 2, page 266).*

L'étude de Piquilloud et al. 2011 montre qu'une des grandes forces du NAVA est le cyclage quasi parfait entre l'inspiration et l'expiration du patient. L'inspiration cesse lorsque l'activité diaphragmatique arrête et lorsque l'activité des muscles abdominaux transverses débute. Le NAVA assure un cyclage adéquat pour chacun des cycles respiratoires, ce qui permet d'éviter les asynchronies par des arrêts de cycle précoces ou tardifs (Piquilloud et al. 2011).

La courbe de pression en mode NAVA suit le profil du signal Edi. Lorsque celui-ci a chuté à 70% de sa valeur maximale (voir la figure 42), le patient est 'autorisé' à expirer; le respirateur ne délivre plus aucune assistance jusqu'au début de la respiration suivante.

**Figure 42. Arrêt de cycle (trigger expiratoire) en NAVA**



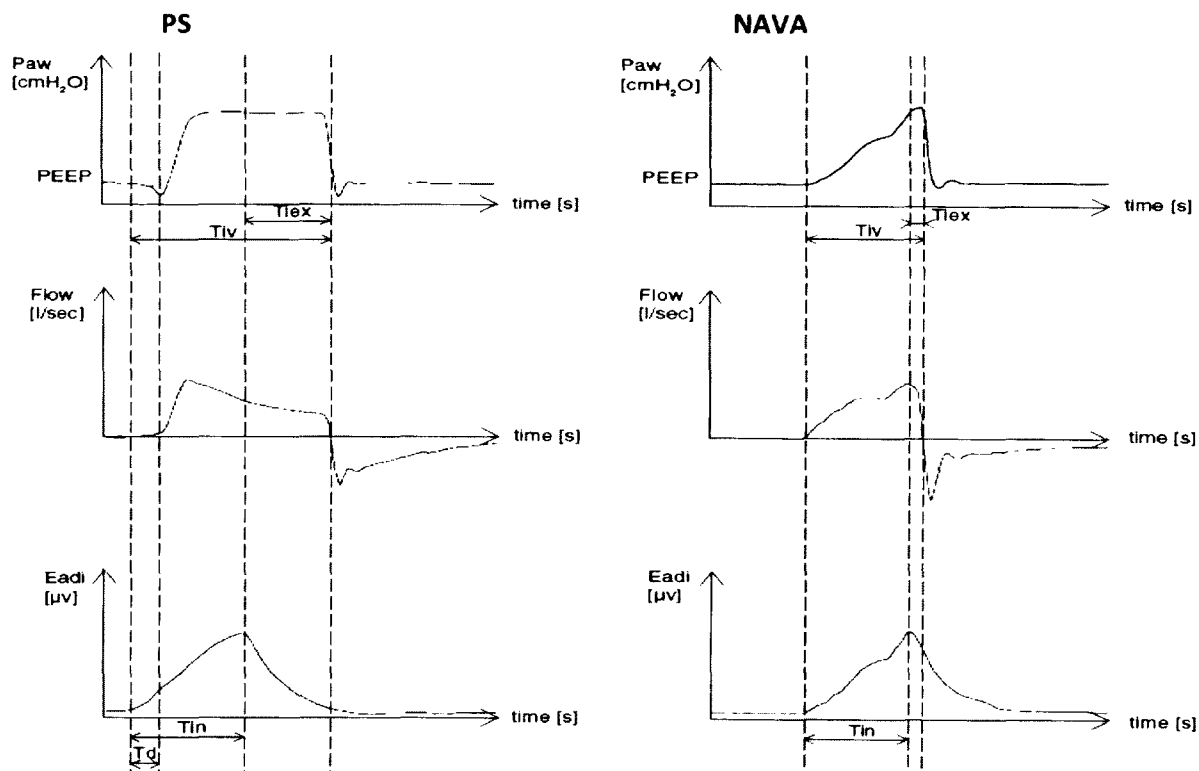
*P*: pression;  $\dot{V}$ : débit; *V*: volume; *Edi*: activité électrique diaphragmatique  
 Reproduction autorisée par la compagnie Maquet Gentince Group, Servo Education  
 NAVA Tutorial, page 7.

Il y a très peu de différence entre le temps inspiratoire ventilateur ( $T_{iv}$ ) et le temps inspiratoire neural ( $T_{in}$ ) en NAVA (voir la figure 43). L'inspiration cesse lorsque le signal *Edi* tombe en dessous de 70% de sa valeur de pointe (lors d'un *Edi* normal ou élevé) ou à moins de 40% lors d'une *AEdi* bas. Si la pression augmente de 3  $\text{cmH}_2\text{O}$  au-dessus de la pression inspiratoire cible, l'inspiration cesse et l'expiration débute ( $P_{aw\ NAVA} = \text{Edi} \times \text{niveau NAVA}$ ). Le cyclage I:E est également effectué lorsque la limite de pression supérieure est dépassée. Cependant, un ajustement inadéquat de la limite de pression supérieure (trop basse) peut engendrer des cyclages précoces lors de changements de la mécanique respiratoire. Le NAVA procure des délais de déclenchements très bas de l'ordre 69 millisecondes (57-85) (Piquilloud et al. 2011) comme on peut le voir à la figure 40. La même étude de Piquilloud et al. (2011) dénote également l'absence d'effort inefficace, et



mentionne aussi que le nombre de doubles déclenchements est plus fréquent en NAVA comparativement à la PS.

**Figure 43. Synchronisme patient/ventilateur en NAVA**



*Eadi: activité électrique diaphragmatique; Flow: débit; Paw: pression des voies aériennes; Td: temps de déclenchement; Tin: temps inspiratoire neural; Tiex: temps inspiratoire en excès; Tiv: temps inspiratoire ventilateur. (Reproduction autorisée par Springer, Intensive Care Medicine. Piquilloud L et al., 2011. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. Intensive Care Med; 37: Figure 1, page 265.*

Le NAVA présente également des asynchronies d'artéfact (tube mordillé, oscillations cardiaques et hoquet), dont le signal est détecté par les électrodes de la sonde, ce qui provoque une insufflation «machine» sans effort du patient. Les nouvelles versions de logiciels tendent à filtrer davantage les artéfacts.

Un des problèmes de la sonde est sa durée de vie (environ cinq jours) et son déplacement, qui peuvent entraîner des efforts inefficaces par une sonde qui n'est plus en mesure de capter les activités électriques diaphragmatiques. Dans ces conditions, et si l'ECG interfère avec le signal Edi, l'appareil passe automatiquement en mode NAVA (PS) afin de limiter

la durée des asynchronies. L'appareil peut revenir automatiquement en mode NAVA, si la fréquence respiratoire originant du diaphragme diffère de la fréquence respiratoire pneumatique de moins de 20%, et si au moins sept des 10 dernières respirations sont considérées comme synchrones avec le signal de l'Edi.

#### - Variabilité (complexité ventilatoire)

Toutes les études ont rapporté une diminution de la complexité de la ventilation pendant les stades de sommeil lent (Burioka et al. 2001, 2002, 2003; Sako et al. 2001). Les travaux ayant étudié la ventilation pendant le sommeil paradoxal ont trouvé une complexité ventilatoire plus élevée qu'en sommeil lent (Sako et al. 2001), voir comparable à celle de l'éveil (Burioka et al. 2001, 2002, 2003).

L'activité EMG diaphragmatique est un témoin direct de la commande ventilatoire centrale. Le mode NAVA permet l'asservissement du ventilateur à un signal indépendant de tout "filtrage" neuromécanique, contrairement à ce qui est le cas pour les modes "conventionnels". Dans cette mesure, il est de mise que le profil ventilatoire sous NAVA doit refléter la variabilité ventilatoire naturelle (Laghi, 2008). En effet la ventilation chez le sujet sain n'est pas monotone mais présente une variabilité cycle à cycle, qui témoigne d'une complexité (au sens mathématique du terme) de la commande ventilatoire. Il est rare d'observer deux cycles respiratoires en tout point superposables et identiques. Le comportement ventilatoire (fréquence, volume courant, débit inspiratoire...) varie dans le temps, spontanément ou à l'occasion de changements environnementaux ou en fonction des stades du sommeil. En plus d'une variabilité cycle à cycle s'ajoute une variabilité à l'intérieur même du cycle que l'on nomme complexité de la trajectoire du signal de débit.

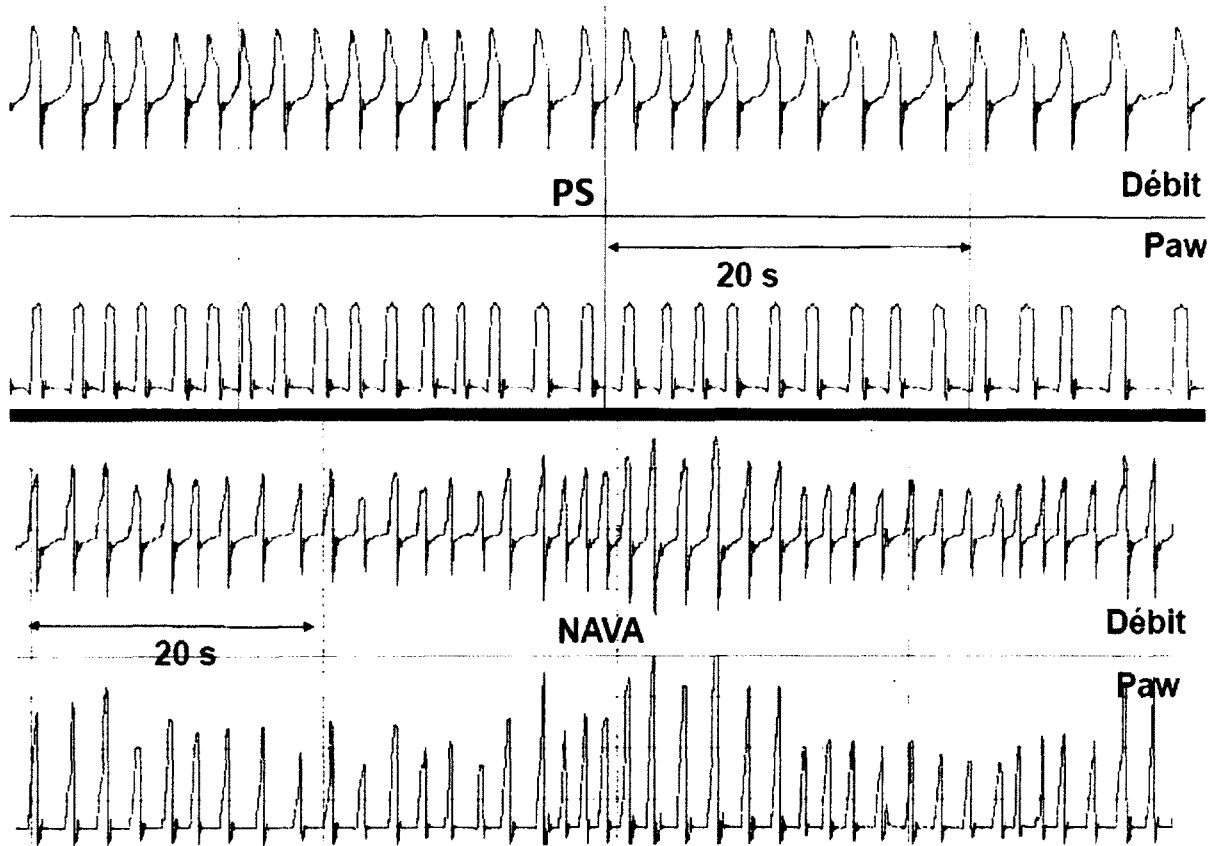
Cette variabilité cycle à cycle est physiologique (Goldberger, 1996). En revanche, la diminution de cette même variabilité est considérée pathologique. L'application de charges chimiques ou mécaniques à l'appareil respiratoire de volontaires sains diminue la variabilité du comportement ventilatoire. Ainsi, l'hypercapnie diminue la variabilité ventilatoire alors que l'hypocapnie l'augmente (Jubran et al. 1997; Fiamma et al. 2007). On observe également une diminution de la variabilité ventilatoire lors de l'application de

charges mécaniques résistives ou élastiques (Brack et al. 1997, 1998). Chez les patients en insuffisance respiratoire chronique restrictive, on observe une diminution de la variabilité du comportement ventilatoire (Brack et al. 2002). Chez les patients de soins intensifs, la variabilité ventilatoire a principalement été étudiée lors du sevrage de la ventilation mécanique. Le succès du sevrage dépend de la capacité du système respiratoire à surmonter l'augmentation des charges mécaniques ou chimiques qui lui sont appliquées lors du retour à une ventilation spontanée.

L'échec du sevrage ventilatoire résulte alors d'une inéquation entre charges excessives et capacités des muscles respiratoires à les surmonter. Dans ce contexte, une diminution de la variabilité du comportement ventilatoire est associée à un échec de sevrage de la ventilation mécanique (Mahler et al. 1989). Une autre étude a montré que lors de l'épreuve de sevrage, une variabilité ventilatoire anormalement basse prédisait de façon fiable l'échec de l'extubation (Wysocki et al. 2006). Le type des signaux recueillis dans ces études pour analyser la complexité du comportement ventilatoire constitue une limite à l'interprétation des résultats. Les séries temporelles de grandeurs discrètes du cycle ventilatoire, (comme, par exemple, le volume courant ...) ne fournissent qu'une vision partielle de la dynamique ventilatoire globale. Il en est de même pour l'analyse de trajectoire des seuls mouvements thoraciques ou abdominaux car les informations du compartiment non enregistré sont perdues.

Ainsi, comparé à la PS, le NAVA augmente la variabilité du profil ventilatoire et la complexité du débit, tandis que la complexité de l'EAdi n'est pas modifiée (Schmidt et al. 2010). Ceci peut être expliqué par une amélioration du couplage neuro-mécanique qui permettrait alors une meilleure «transposition» de la complexité de la commande ventilatoire centrale vers l'ajustement fin du débit (Schmidt et al. 2010). La variabilité ventilatoire a des liens importants avec l'interaction patient-ventilateur. La variabilité ventilatoire du NAVA permet de maintenir au minimum l'EAdi (reflet de la commande ventilatoire), ce qui pourrait améliorer le confort du patient. La figure 44 représente très bien le caractère variable du NAVA comparativement à la PS. Sur environ une minute de ventilation, le débit et la pression demeurent constants avec la PS, contrairement au NAVA, où le débit et la pression varient d'un cycle à l'autre.

**Figure 44. Variabilité ventilatoire**



Paw: pression des voies aériennes; PS: pression de support. (Permission de Frédéric Vargas, Figure non publiée)

## LES QUESTIONS DE RECHERCHE

Cette recension des écrits a permis de faire un tour d'horizon des différentes composantes du contexte clinique où se déroule l'étude; elles sont complexes et en interaction permanente chez les patients nécessitant des soins ventilatoires dans les unités de soins intensifs.

Elles orientent vers les questions de recherche qui font l'objet des travaux acceptés ou soumis pour publication et inclus dans cette thèse. Les études antérieures nous démontrent que peu importe la stratégie ventilatoire adoptée, plusieurs dysharmonies se manifestent, entraînant ainsi des micro-éveils.

Après considération des données revues ci-haut, nous voulions vérifier l'efficacité de la nouvelle modalité ventilatoire (NAVA) sur la fragmentation du sommeil, sur son architecture et sur la survenue d'apnées centrales au cours du sevrage ventilatoire. À partir de nos réflexions, nous avons élaboré deux questions dominantes.

1. Quel est l'impact du NAVA sur la fragmentation du sommeil analysé par la polysomnographie, lorsque comparé à la pression de support (PS) pendant le sevrage respiratoire, chez des patients en fin de séjour aux soins intensifs.
2. Quel est l'impact du NAVA sur les apnées centrales, lorsque comparé à la pression de support pendant le sevrage respiratoire, chez les mêmes patients.

Notre hypothèse est que lors du sevrage du ventilateur, la modalité ventilatoire NAVA est préférable à la ventilation en PS, par un synchronisme patient/ventilateur optimal, diminuant ainsi la fragmentation du sommeil et la survenue d'apnées centrales.

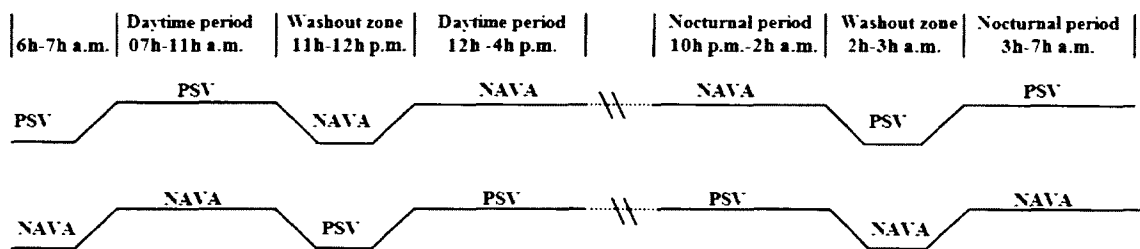
## Chapitre 3 : Méthodologie

La section méthodologie aborde plusieurs aspects cependant, un complément d'information se trouve à l'intérieur des deux articles (voir chapitre 4).

### 3.1 Devis de recherche

Le devis de recherche utilisé est un devis à mesures répétées, en chassé croisé, où chaque sujet est son propre témoin. Le chassé-croisé comprend quatre périodes de quatre heures sur 24 heures consécutives, et durant chacune de ces périodes, les sujets sont soumis à l'une des deux modalités ventilatoires étudiés (NAVA et PS). Chaque sujet est assigné aléatoirement à l'une des deux séquences afin de s'assurer que chaque modalité ventilatoire a une chance égale d'être administré en premier (figure 45).

**Figure 45. Protocole d'étude**



### 3.2 Population et échantillon

Environ 1300 patients sont ventilés chaque année aux soins intensifs de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Les participants devaient être conscients, sevrés de sédatifs et/ou de narcotiques pour plus de 24 heures, et ventilés en mode PS avec une  $FIO_2 < 60\%$ , une pression expiratoire positive (PEP) de 5 cm d'eau et une saturation en oxygène  $\geq 90\%$ . Sont exclus les patients avec problème cérébral, un score  $< 11$  à l'échelle de Glasgow, une instabilité hémodynamique, de l'insuffisance rénale et/ou hépatique, et du sepsis. Plusieurs patients décèdent avant même d'atteindre la période de sevrage ventilatoire et plusieurs autres sont ventilés sur une courte période de temps soit moins de 48 heures. Nous devons soustraire également un grand nombre de patients dont l'arrêt de sédation pour plus de 24 heures est impossible. Sur une période de 76 semaines, le nombre de patients admissibles à notre étude s'est limité à 14 participants. Aucun refus n'a été

rencontré; chacun des patients admissibles a accepté. Tous les patients étudiés étaient conscients et libres de toute sédation afin de préserver leur commande ventilatoire centrale.

Cette étude visait à démontrer que le NAVA était soit supérieur, soit inférieur à la PS, à l'aide d'une hypothèse bilatérale. Ce nombre de 14 patients a été calculé suffisant pour assurer une puissance minimale de 80% avec un seuil de signification de 5%. Ainsi, le nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence une différence entre deux moyennes (effet à détecter) de 12 évènements/heure (différence minimale d'intérêt) au niveau de l'index de fragmentation, avec un écart-type de 16, une puissance de 80% avec un seuil de signification de 5% est de :  $n = 2 * (16/12)^2 * (1.96 + 0.84)^2 (1-P) = 14$

Pour le chassé croisé, où  $P$  est le coefficient de corrélation entre les réponses de chaque sujet aux deux traitements généralement estimé à 0,5, ce qui divise le nombre de sujet nécessaire par deux par rapport à une étude dont le plan (design) est en groupes parallèles.

### **3.3 Considérations éthiques**

Le consentement a été obtenu de nos sujets ou de leurs représentants légaux lorsqu'il y avait altération des facultés cognitives. Afin que le consentement soit volontaire et éclairé, nous avons ciblé une inhalothérapeute pour qu'elle puisse fournir aux sujets ou aux représentants légaux pressentis les informations pertinentes sur la nature de l'étude. Les sujets pressentis ou les représentants légaux ont reçu une copie de l'information approuvée par le Comité d'éthique de la recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et un formulaire de consentement à signer, ou au besoin une lettre signée de refus de consentement. Les sujets restaient libres de mettre un terme à leur participation en tout temps au présent projet de recherche. Notre résumé du protocole de recherche présentait clairement le fondement scientifique de l'étude, la méthode de recherche utilisée, les risques, les avantages, les résultats escomptés, les mesures prévues pour assurer la sécurité des sujets et le respect du secret professionnel. Les sujets ont été informés de l'usage qui sera fait des données, la durée de l'étude et la divulgation des résultats. Les sujets ne recevaient aucune rémunération pour cette étude.

### 3.4 Outils de collecte des données

#### Polysomnographie

Nous utilisons des électrodes «cupules » en métal noble (or ou platine) remplies de pâte conductrice et collées sur la tête avec du Vetbond<sup>TM</sup> (colle chirurgicale) ou du collodion (nitrocellulose dissoute dans un mélange d'éther et d'alcool). Ces électrodes sont attachées à l'appareil d'enregistrement au moyen de simples fils isolés. Il est nécessaire de garantir une continuité électrique et une bonne qualité de l'interface électrochimique (électrode – électrolyte – peau). Cette validation est obtenue par la mesure de l'impédance des électrodes (mesure effectuée par rapport à une électrode de référence). L'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) mentionne que l'impédance inter-électrodes doit être inférieure à 5 000 ohms (ACNS, 2006). Lorsqu'une électrode possède une impédance élevée par rapport à la seconde électrode de la paire, l'amplificateur devient déséquilibré et est sujet à amplifier indûment les signaux parasites. L'analyse inter-électrodes des impédances doit être faite en continue durant l'enregistrement afin de s'assurer de l'ampleur suffisante ou insuffisante du signal.

Les appareils possèdent également une chaîne d'amplification du signal. Les tensions à enregistrer sont relativement faibles, de l'ordre de microvolt ( $\mu\text{V}$ ), et leur fréquence basse exige un mécanisme d'amplification sélectif avec un gain élevé. Le gain est le rapport du signal de sortie au signal d'entrée (souvent exprimé en décibel - dB). Les potentiels évoqués générés par le cerveau se modifient au cours du temps et sont rythmiques. Les rythmes cérébraux se distinguent par des fréquences comprises à l'intérieur d'une fourchette de 0,5 à 80 voire 100 cycles par secondes (ou Hz) environ mais, pour l'usage courant, on se satisfait d'enregistrer des fréquences entre 0,5 et 70 Hz (ACNS, 2006).

Afin d'exclure les activités électriques parasites, on utilise deux types de filtres: 1) Le filtre passe-haut ou constante de temps (0,3 Hz), laisse passer les hautes fréquences et bloque ou diminue les basses fréquences (permet de diminuer les changements de résistance cutanée et les effets de la sudation) 2) Le filtre passe-bas (70 Hz), permet d'exclure les variations rapides de potentiel qui ne sont pas d'origine électroencéphalographique. Les appareils actuellement sur le marché sont numériques, ils convertissent un signal analogique, soit une



variation continue d'une grandeur physique, en un signal amplifié numérique après être passé par le filtre passe-bas.

Cette numérisation du signal se fait à deux niveaux: 1) un niveau temporel, qui définit la période d'échantillonnage comme une période précise séparée 2) un niveau de quantification, qui est lié à la mesure d'une valeur physique (un signal électrique) correspondant à une amplitude électrique (détectée par les électrodes) transposée à une valeur logique (un signal binaire). L'échantillonnage analogique-numérique se fait généralement entre 256-512 hertz (Hz) au niveau des électrodes du cuir chevelu et les taux d'échantillonnages se réalisent jusqu'à une fréquence de 20 kilohertz (kHz) pour les projets de recherche.

Nous utilisons un montage de type monopolaire (constitué d'une électrode active et d'une électrode de référence). Ce montage enregistre le potentiel absolu d'un point précis, exemple sur le cuir chevelu, et donc la différence entre le potentiel du point étudié et le potentiel nul. Le potentiel nul est celui d'un point situé à l'infini ou par estimation situé loin du point d'enregistrement. Nous avons utilisé une électrode de référence de type céphalique placée sur chaque mastoïde.

Pour l'enregistrement de l'EEG, nous devons installer les électrodes à l'aide du système international 10-20 (voir la figure 7, **section 2.3.2 - Polysomnographie**) au niveau central gauche et droite C3 et C4, chacune d'elle liée à une électrode de référence placée sur l'apophyse mastoïde (A – dans la classification internationale) et M (mastoïde – nouvelle classification) de façon controlatérale (A1 ou A2) ou (M1 ou M2 – nouvelle appellation) à quatre cm de la ligne médiane. Les dérivations utilisées au niveau central sont donc C3-A2 (C3-M2) et C4-A1 (C4-M1). Afin de mieux individualiser le rythme alpha, nous devons ajouter des dérivations occipitales gauche et droite (O) soit O1 et O2 (O1-A2 - O2-A1) ou (O1-M2 – O2-M1) qui se trouvent à deux cm au-dessus de la protubérance occipitale et à quatre cm de la ligne médiane. Les électrodes au niveau frontal gauche et droite F3 et F4 (F3-A2 – F4-A1) ou (F3-M2 – F4 – M1) sont situées à un cm en avant de l'insertion des cheveux et à quatre cm de la ligne médiane. Les dérivations recommandées sont : F4-M1, C4-M1 et O4-M1 et les dérivations de secours sont : F3-M2, C3-M2 et O3-M2.

Pour l'enregistrement de l'EMG, nous devons installer trois électrodes : une sur la ligne médiane à un cm au-dessus du bord inférieur du maxillaire inférieur, une deuxième à deux cm au-dessous du bord intérieur du maxillaire inférieur et deux cm à droite de la ligne médiane, et une troisième électrode à deux cm au-dessous du bord inférieur du maxillaire inférieur et deux cm à gauche de la ligne médiane. Les électrodes sous le menton sont en référence avec celle située au-dessus. La dernière électrode sert de secours si une des deux autres électrodes devenait défectueuse.

Pour l'enregistrement de l'EOG, nous devons installer deux électrodes aux versants externes du rebord des yeux (cantus), légèrement décalées par rapport au plan médian; l'une des électrodes installée à environ un cm au-dessous du bord externe de l'œil gauche (E1-M1) et l'autre électrode installée à un cm au-dessus de l'œil droit (E2-M2). Il est également possible de positionner les électrodes à un cm en-dessous et latéralement au cantus de l'œil droit et de l'œil gauche. Ce positionnement permet de détecter à la fois les mouvements horizontaux et verticaux. Par contre, la première méthode citée ci-haut permet de visualiser en tout temps les mouvements oculaires en opposition de phase. Ce positionnement est préférable afin d'éviter des erreurs d'interprétations (ex : est-ce des mouvements oculaires ou des activités EEG amples visualisées sur les voies d'EOG). Le positionnement des électrodes permet d'enregistrer une différence de potentiel électrique entre la cornée et/ou la rétine avec une électrode fixe (référence) installée au niveau du lobe de l'oreille. La différence de potentiel électrique est variable selon les mouvements des globes oculaires, qui se font dans le même sens pour les deux yeux, et qui peuvent être horizontaux ou verticaux.

Une électrode de mise à terre est requise et doit inévitablement être éloignée du cuir chevelu. Afin d'éliminer les risques de parasiter l'ECG ou d'imposer un potentiel à proximité des sources d'activités électriques cérébrales, l'emplacement optimal est l'épaule.

L'appareillage pour l'étude est le système Alice-5<sup>®</sup> (Respironics, Nantes, France), système de polysomnographie destiné à enregistrer, afficher et imprimer des données. Ces paramètres sont présentés sous forme de graphiques sur un écran d'ordinateur pour

permettre un diagnostic; cette application est similaire au polygraphe traditionnel sur papier. Le système est utilisé en milieu hospitalier, dans les établissements de soins, les centres d'étude du sommeil ou tout autre environnement de recherche où des données précises sur les troubles du sommeil ou les troubles physiologiques chez des patients adultes ou pédiatriques sont nécessaires (e.g. évaluation de l'apnée du sommeil).

L'équipement permet de recueillir les données fournies par des capteurs placés sur un patient, et de les transmettre à un ordinateur sur lequel l'application de diagnostic du sommeil Alice Sleepware<sup>®</sup> est installée. Le logiciel permet d'afficher et de coter les données pendant une acquisition, il détecte automatiquement les événements physiologiques, reconnaît également un certain nombre d'événements neurologiques et cardiorespiratoires, permettant ainsi d'évaluer le sommeil chez l'adulte. Il est possible de valider les événements détectés, ajouter ou supprimer des événements, ou modifier le type, la durée ou la position d'un événement détecté. Cette validation a été effectuée à l'insu par un pneumologue. Au cours de l'enregistrement il est possible de rencontrer des artéfacts qu'il est cependant possible de détecter et comptabiliser.

Les enregistrements du sommeil ont été réalisés chez des patients qui étaient sur le point d'être extubés et c'est pour cela que les médicaments sédatifs étaient stoppés. Le premier essai de ventilation spontanée était souvent fait le lendemain de la polysomnographie, (complètement indépendamment de notre étude). Les drogues utilisées avant la période de sevrage avaient une demi-vie assez courte (Fentanyl – Sufentanil, demi-vie 2–6 heures) et (Midazolam demi-vie 2-4 heures). La réduction était faite progressivement, en finissant par les substances qui s'éliminent le plus rapidement possible, ce qui nous permet de conclure que la sédation intervenait peu. Un spécialiste dans l'interprétation d'EEG averti reconnaît un patient sous benzodiazépine car il y a beaucoup de fuseaux de sommeil, et peut contrôler (en partie) l'absence de benzodiazépine. Notre étude a été réalisée sans sédatif et sans agent analgésique opioïde car très peu de publications en tiennent compte, alors que les neurotropes retiennent considérablement sur le sommeil et sur l'EEG (Bourne et Mills, 2004; Drouot et al. 2008).

Au départ de chaque étude, la sonde naso-gastrique a été remplacée par un cathéter Edi de 16 Fr (Maquet Critical Care, Solna, Sweden). Ce cathéter de 125 cm de longueur possédait 10 électrodes espacées de 16 mm. Le positionnement du cathéter était guidé par la visualisation du tracé ECG et de l'Edi sur l'écran du ventilateur. Après une période de stabilisation, nous pouvions débiter l'enregistrement. Le niveau de NAVA (pression appliquée en fonction de l'Edi, en  $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$ ) et le niveau de pression de support étaient ajustés pour atteindre un volume courant de 8 mL/Kg du poids idéal. Dans chaque condition, la pression des voies aériennes, le débit et le signal Edi étaient enregistrés à 100 Hz à partir du ventilateur grâce à un port RS232 relié à un ordinateur équipé d'un logiciel spécifique (Nava Tracker V. 2.0, Maquet Critical Care, Sölina, Sweden), puis analysés par le logiciel Analysis V 1.0 (Maquet Critical Care, Sölina, Sweden).

Les variables obtenues sont : index de fragmentation, stades de sommeil en % (1, 2, 3/4 et SP), nombre d'apnée par heure, index d'asynchronies (efforts inefficaces par heure), temps total de sommeil en % (TTS), efficacité du sommeil en % (ES), volume courant en mL ( $V_t$ ), fréquence respiratoire (patient, ventilateur), ventilation minute en L/min (VE),  $\text{CO}_2$  expiré en mmHg ( $\text{EtCO}_2$ ) et l'activité électrique diaphragmatique en  $\mu\text{V}$  (EAdi).

Sur le plan des statistiques, les analyses effectuées au moyen du modèle linéaire généralisé (general linear model - GLM) étaient pour valider l'interaction entre les séquences et les périodes. Les analyses de comparaison ont été réalisées par le test de Wilcoxon (test non paramétrique). Les deux périodes de quatre heures d'enregistrements correspondant à la même modalité ventilatoire sont additionnées.

## **Chapitre 4: Résultats**

### **4.1 Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison between NAVA and PSV modes**

#### **Auteurs de l'article :**

Delisle Stéphane; Ouellet Paul; Bellemare Patrick; Tétrault Jean-Pierre; Arsenault Pierre

#### **Statut de l'article : Publié: Annals of Intensive Care (AIC)**

Annals of Intensive Care 2011, 1:42

**Numéro du manuscrit:** MS: 1658995557552235 2

#### **Avant-propos :**

L'auteur de la thèse a participé à toutes les étapes menant à la rédaction de ce manuscrit inclus dans le corps de la présente thèse doctorale : la conception d'étude, la préparation et la mise en place du protocole, la collecte et l'analyse des données, ainsi que l'interprétation des données. Le premier article, qui s'intitule «**Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison between NAVA and PSV modes**» a été publié dans une publication en ligne : **Annals of Intensive Care (AIC)**.

## RÉSUMÉ 1<sup>er</sup> article

### Comparaison des modes ventilatoires NAVA et pression de support sur l'architecture du sommeil.

Delisle S., RRT, PhD(c), FCCM; Ouellet P., RRT, PhD(c), FCCM; Bellemare P., MD, Tétrault J-P., MD, M.Sc.; Arsenault P., MD, PhD

**Introduction:** La ventilation mécanique semble être une source majeure de détérioration de la qualité et de la quantité de sommeil chez les patients en soins intensifs. Les asynchronies patient-ventilateur sont fréquentes chez les patients intubés et peuvent altérer la qualité du sommeil. Le mode de ventilation choisi semble influencer la qualité du sommeil. La qualité du sommeil chez les patients ventilés semble donc dépendre en partie de l'adéquation entre l'offre du ventilateur et la demande du patient. L'objectif de cette étude est de comparer l'impact de deux modalités ventilatoires et l'interaction patient-ventilateur sur l'architecture du sommeil.

**Méthode:** Étude prospective, comparative en chassé-croisé chez quatorze patients adultes conscients, sevrés des sédatifs, sous ventilation mécanique aux soins intensifs de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Les patients sont successivement ventilés en mode neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA) et en pression de support (PS). La polysomnographie est enregistrée sur des périodes de quatre heures, avec deux séquences de quatre heures pour chacune des modalités ventilatoires à l'étude, dans un ordre aléatoire. Les courbes de débit, pression et d'activité électrique diaphragmatique sont utilisées pour reconnaître les apnées centrales et les efforts inefficaces.

**Résultats:** Sur l'ensemble des 16 heures, les principales anomalies sont un faible pourcentage en sommeil REM (Rapid Eye Movement), avec une médiane (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentiles) de 11,5% (8–20) du temps de total de sommeil, et une grande fragmentation durant le sommeil, avec 25 éveils et micro-éveils par heure de sommeil. La proportion du sommeil REM est différente entre les deux stratégies ventilatoires, (4,5% (3-11) en PS, et 16,5% (13-29) durant le NAVA ( $p = 0.001$ )). Il y a également une différence au niveau de l'index de fragmentation, avec  $40 \pm 20$  éveils et micro-éveils par heure en PS, et  $16 \pm 9$  durant le NAVA ( $p = 0.001$ ). Il y a aussi une très grande différence au niveau des efforts inefficaces ( $24 \pm 23$  par heure de sommeil en PS, et 0 durant le NAVA). Le NAVA induit un moins grand nombre d'apnées centrales comparé à la PS; 0 en NAVA vs  $10,5 \pm 11$  en PS ( $p = 0,005$ ). La ventilation minute est similaire entre les deux stratégies ventilatoires.

**Conclusions:** Le mode ventilatoire NAVA influence l'architecture du sommeil par une augmentation du sommeil REM, une absence des efforts inefficaces et une diminution de plus de la moitié de l'index de fragmentation chez une population d'adulte non-sédaturé.

**Mots clés:** Ventilation mécanique; sommeil; mode ventilatoire; polysomnographie; neuro-asservissement de la ventilation assistée; pression support.

## **Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison between NAVA and PSV modes.**

Delisle Stéphane<sup>1,2,3\*</sup>; Ouellet Paul<sup>3,4,5</sup>, Bellemare Patrick<sup>1</sup>, Tétrault Jean-Pierre<sup>3</sup>, Arsenault Pierre<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service des soins intensifs, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec,  
Canada

<sup>2</sup>Département de médecine familiale et d'urgence, Université de Montréal, Montréal,  
Québec, Canada

<sup>3</sup>Programme des sciences cliniques, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec,  
Canada

<sup>4</sup>Département de chirurgie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke,  
Québec, Canada

<sup>5</sup>Service des soins intensifs, Hôpital régional d'Edmundston, réseau de santé Vitalité,  
Edmundston, Nouveau-Brunswick, Canada

Email addresses:

\*SD: [sdelisle@hotmail.com](mailto:sdelisle@hotmail.com)

PO: [paul.ouellet@vitalitenb.ca](mailto:paul.ouellet@vitalitenb.ca)

PB: [patrick.bellemare@umontreal.ca](mailto:patrick.bellemare@umontreal.ca)

JPT: [jean-pierre.tetrault@usherbrooke.ca](mailto:jean-pierre.tetrault@usherbrooke.ca)

PA: [pierre.arsenault@usherbrooke.ca](mailto:pierre.arsenault@usherbrooke.ca)

\*Corresponding Author



## Abstract

**Background** Mechanical ventilation seems to occupy a major source in alteration in the quality and quantity of sleep among patients in intensive care. Quality of sleep is negatively affected with frequent patient-ventilator asynchronies and more specifically with modes of ventilation. The quality of sleep among ventilated patients seems to be related in part to the alteration between the capacities of the ventilator to meet patient demand. The objective of this study is to compare the impact of two modes of ventilation and patient-ventilator interaction on sleep architecture.

**Methods** Prospective, comparative crossover study in fourteen conscious, nonsedated, mechanically ventilated adults, during weaning in a university hospital medical intensive care unit. Patients were successively ventilated in a random ordered cross-over sequence with neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) and pressure support ventilation (PSV). Sleep polysomnography was performed during four 4-hr periods, two with each mode in random order.

**Results** The tracings of the flow, airway pressure and electrical activity of the diaphragm were used to diagnose central apneas and ineffective efforts. The main abnormalities were a low percentage of rapid eye movement (REM) sleep, for a median (25th–75th percentiles) of 11.5% (8-20) of total sleep, and a highly fragmented sleep with 25 arousals and awakenings per hour of sleep. Proportions of REM sleep duration were different in the two ventilatory modes (4.5% (3-11) in PSV, and 16.5% (13-29) during NAVA, ( $p = 0.001$ )), as well as the fragmentation index, with  $40 \pm 20$  arousals and awakenings per hour in PSV, and  $16 \pm 9$  during NAVA ( $p = 0.001$ ). There were large differences in ineffective efforts (twenty four  $\pm$  23 per hour of sleep in PSV, and 0 during NAVA) and of episodes of central apnea ( $10.5 \pm 11$  in PSV, vs 0 during NAVA). Minute ventilation was similar in both modes.

**Conclusions** NAVA improves the quality of sleep over PSV in terms of REM sleep, fragmentation index and ineffective efforts in a non sedated adult population.

**KEY WORDS** Mechanical ventilation; sleep; ventilatory mode; polysomnography; neurally adjusted ventilatory assist; pressure support ventilation.

## **Background**

Sleep is severely disturbed in mechanically ventilated ICU patients. [1-3]. Sleep alterations are known to have deleterious consequences in healthy subjects, but the paucity of data in the literature [4-7] makes it difficult to determine the impact of sleep abnormalities in ICU patients. Intensive care unit (ICU) patients present disrupted sleep with reduced sleep efficiency and a decrease in slow wave sleep and rapid eye movement (REM) sleep [8-10]. Furthermore, polysomnographic studies performed on mechanically ventilated ICU patients have demonstrated an increase in sleep fragmentation, a reduction in slow-wave and REM sleep, and an abnormal distribution of sleep, since almost half the total sleep time occurred during daytime [11-13]. In the Freedman et al. study [14], noise was considered a nuisance for the patients questioned; the most annoying noises were alarms and caregivers' conversations. When the same authors simultaneously recorded noise and micro-arousal, they identified an association between arousal and noise in only 11 to 17% of the cases [11]. This percentage is confirmed by Gabor et al [3] where 21% of the arousal interruptions were explained by loud noises and 7% to patients' care. Seventy eight percent of the micro-arousals were not associated to environment noises, suggesting other causes, such as patient/ventilator asynchrony [3, 14].

The effects of assist control ventilation (ACV) and pressure support ventilation (PSV) on sleep fragmentation have been examined in critically ill patients receiving mechanical ventilation [15], where PSV mode was associated with increases in the number of central apneas and subsequent sleep fragmentation in comparison with AVC. Furthermore, the study suggested that either PSV by itself or an excess of ventilator assistance with PSV could have caused such sleep alterations. Indeed, ventilatory settings adjusted during wakefulness may become excessive during sleep, as the patients' ventilatory demand is reduced while asleep [16]. Whether these results can be explained by the ventilatory mode itself or how it was adjusted is an important issue, since hyperventilation and patient ventilator asynchrony may result from PSV as well as ACV in mechanically ventilated ICU patients [17]. Fanfulla et al. [18] compared 2 ventilatory settings in 9 patients under long term PSV for neuromuscular disease. The initial setting was set according to clinical parameters, whereas the second setting was adjusted with measurement of esophageal

pressure (physiological setting), in order to optimize patient effort. The physiological setting [18] improved the duration and quality of sleep, decreased episodes of apnea, and also the amount of inefficient efforts for ventilator triggering [18]. The level of pressure support and PEEP tended to decrease, with a lowering of intrinsic PEEP and patient-ventilator asynchronies. A recent study by Cabello et al. [19] compared the impact of three modes of ventilation (AVC, PSV and SmartCare™) on the quality of sleep, in alert and non sedated patients and no difference on the architecture, fragmentation and duration of sleep was found among the three modes.

Our hypothesis is that NAVA ventilation is superior to PSV by allowing optimal patient-ventilator synchrony and thereby decreasing sleep fragmentation.

### **Methods**

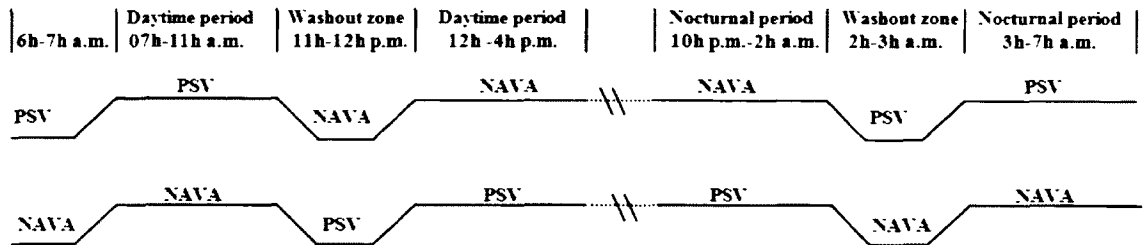
This study was approved by the Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, and patients or their surrogates gave written informed consent.

**Patients.** This physiologic study was conducted in a 22-bed medical ICU over a 12-month period. The weaning phase of mechanical ventilation was chosen because patient-ventilator asynchrony is common when patients are spontaneously triggering breaths. The inclusion criteria required that the patient was conscious, free from sedation and opiate analgesia for  $\geq 24$  hrs, and ventilated in PSV mode with an FIO<sub>2</sub> < 60%, PEEP = 5 cmH<sub>2</sub>O and SpO<sub>2</sub>  $\geq 90\%$ . Exclusion criteria consisted of the presence of a central nervous system disorder, Glasgow Coma Scale score <11, hemodynamic instability, renal and/or hepatic insufficiency, and ongoing sepsis.

**Methods.** All patients were ventilated through an endotracheal tube or a tracheostomy; once they met the inclusion criteria, they were connected to a Servo *i* ventilator (Maquet critical Care, Sölina, Sweden), equipped with a neurally adjusted ventilator assist system (NAVA). The electrical activity of the diaphragm (EAdi) is captured with the EAdi catheter (Maquet Critical Care, Sölina, Sweden) consisting of a 16-Fr gastric tube equipped with electrodes. End-tidal CO<sub>2</sub> was monitored with the Servo-i Volumetric CO<sub>2</sub> module. The two different ventilatory modes were delivered in a randomized order using a closed-envelope technique during four periods of 4 hours: a daytime period from 7 to 11 a.m., and 12 to 4 p.m., a nocturnal period from 10 p.m. to 2 a.m., and 3 to 7 a.m. In order to prevent possible data contamination from the previous mode of ventilation, a one hour washout

period after a ventilator change was introduced before data acquisition (**Figure 1. Study Protocol**).

**Figure 1. Study Protocol**



During periods of wakefulness, PSV and NAVA were clinically adjusted by the attending physician to obtain a tidal volume of 8 mL/kg of predicted body weight and a respiratory rate  $\leq 35$  breaths/min. For both modes of ventilation, inspiratory triggering sensitivity was set at thresholds that would not allow auto-triggering for both modes of ventilation; 0.5 mV in NAVA and 5 in PSV.

EEG was recorded from standard locations: left frontal/right mastoid reference (F3/M2 or F3/A2), right frontal/left mastoid reference (F4/M1 or F4/A1), left central/right mastoid reference (C3/M2 or C3/A2), right central/left mastoid reference (C4/M1 or C4/A1), left occipital/right mastoid reference (O1/M2 or O1/A2) and right occipital/left mastoid reference (O2/M1 or O2/A1), according to the International 10–20 System for electrode placement [20]. The standard reference used was the left mastoid lead [20]. Two electro-oculogram and three chin electromyogram leads were used to score REM and non-REM sleep. The electroencephalogram, the right and left electro-oculogram, and the submental electromyogram signals were amplified and recorded in the data acquisition system (Alice 5 polysomnography system using Alice<sup>®</sup> Sleepware<sup>™</sup> 2.5 software, Respirationics, Nantes, France).

Sleep recordings were manually read and scored by an independent pulmonologist blinded to the study, using the criteria of Rechtschaffen and Kales [21, 22] and the criteria of the American Sleep Disorder Association for arousals and awakenings [23, 24]. Diagnosis of

central apnea was based on international recommendations [24]. The diagnosis of central apnea is characterized by absent breathing and respiratory effort for a period of at least 10 seconds. Arousals and awakenings were considered secondary to an apnea when occurring within three cycles and/or 15 secs after a respiratory event [25, 26]. Ineffective efforts were defined as an inspiratory effort observed by a peak electrical activity of the diaphragm (EAdi peak) without a simultaneously triggered ventilator cycle. Airflow, Paw and EAdi were acquired from the ventilator through a RS232 interface at a sampling rate of 100 Hz and, recorded by a dedicated software (Nava Tracker V. 2.0, Maquet Critical Care, Sölna, Sweden), and an analyzer using software Analysis V 1.0 (Maquet Critical Care, Sölna, Sweden) and a customized software based for Microsoft Excel. An arousal or awakening event was considered secondary to ineffective triggering when it occurred within 15 seconds after the asynchrony [19].

Noise was measured with a portable noise meter at the level of patient's head (Quest Technologies, Oconomowoc, WI). Arousals and awakenings were associated with the noise when they occurred 3 seconds after or within noise increase of  $\geq 10$  dB [3, 11]. Inspiratory trigger delay was calculated as the time difference between the onset of EAdi peak and Paw inspiratory swings. Cycling-off delay was calculated as the time difference between the end of the inspiratory EAdi peak deflection and the onset of expiratory flow.

### **Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed using SPSS statistical software (SPSS 17.0). Continuous variables were expressed as median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile) or mean  $\pm$  SD. Data were compared using the General linear model for repeated measures (GLM). The small sample of patients led us to use Wilcoxon's T test for paired samples, and the P values for multiple comparisons were corrected for the Bonferroni inequality. A two-tailed  $p$  value  $< .05$ , corrected as needed, was retained to indicate statistical significance.

### **Results**

**Patients.** Fourteen patients were selected and none were excluded during the study. Their main characteristics are shown in **Table 1**. Acute respiratory failure was the most frequent reason to initiate mechanical ventilation in ten patients, postoperative complications in three patients, and septic shock in one patient.

**Table 1.** Characteristics of patients

<b>Characteristics of patients</b>	
<b>Sex (M / F)</b>	(8/6)
<b>Age, Years <math>\pm</math> SD</b>	64 $\pm$ 11
<b>SAPS II <math>\pm</math> SD</b>	46 $\pm$ 12
<b>Duration of MV, Days <math>\pm</math> SD</b>	17 $\pm$ 9
<b>Tracheotomy (%)</b>	2 (14)
<b>Cause for initial MV (%)</b>	
<b>Acute respiratory failure</b>	10(71.5%)
<b>Postoperative complication</b>	3 (21.5%)
<b>Septic Shock</b>	1(7%)

M, male; F, female; SPAS, Simplified Acute Physiology score; MV, mechanical ventilation

**Sleep Recordings.** All patients completed the study, and recordings were well tolerated. Individual sleep data are shown in **Table 2**. The median total sleep time was 564 minutes (391–722). The median sleep efficiency (i.e., the percentage of sleep during the study) was 59% (41–75). The main abnormalities observed on each patient were a diminished percentage of REM sleep, counting for only 11.5% (8–20) of total sleep time, and a high fragmentation index with 25 arousals and awakenings per hour (18–51). Although interindividual variability was large, the median quantity of slow-wave sleep (stages 3 and 4 or NREM3 stage) was normal, with a median of 18.5 (11.5-22) (**Table 2**).

**Table 2.** Sleep architecture and fragmentation during the study (16 hours)

<b>Patient, N</b>	<b>Stage 1, %</b>	<b>Stage 2, %</b>	<b>Stage 3 and 4, %</b>	<b>Rapid Eye Movement, %</b>	<b>Fragmentation Index</b>
<b>1</b>	5	72.5	19.5	2.5	23.5
<b>2</b>	2.5	67	22.5	7	35.5
<b>3</b>	4	61	24.5	9	30.5
<b>4</b>	10	57	11	20	68
<b>5</b>	9	61	24	5.5	16.5
<b>6</b>	6	57	24	12.5	15
<b>7</b>	5	63	22	7.5	13.5
<b>8</b>	11	66.5	9	10.5	64.5
<b>9</b>	5.5	58	17.5	19	15.5
<b>10</b>	11	60.5	9.5	17	56.5
<b>11</b>	3	66	21	9	26
<b>12</b>	3.5	61.5	13	22	23
<b>13</b>	5.5	60	13	21.5	22
<b>14</b>	10	59	10.5	20.5	67.5
<b>Median</b>	5.5 [4-10]	61 [59-65]	18.5 [11.5-22]	11.5 [8-20]	25 [18-51]
<b>[25-75<sup>th</sup> percentiles]</b>					

**Ventilatory Modes and Sleep Distribution.** Sleep efficiency and architecture appeared very different for both modes of ventilation (NAVA and PSV). Stage 1 (NREM1stage) lasted longer during PSV compared to NAVA 7.5% (4-15) vs. 4% (3-5), ( $p= 0.006$ ). Stage 2 (NREM2 stage) also lasted longer in PSV than NAVA 68% (66-75) vs. 55% (52-58) ( $p=0.001$ ). Stage 3-4 (NREM3 stage) was shorter in PSV as opposed to NAVA 16.5% (17-20) vs. 20.5% (16-25), ( $p=0.001$ ). REM stage (R stage) was much shorter in PSV than in NAVA 4.5% (3-11) vs. 16.5% (13-29), ( $p=0.001$ ). The fragmentation index was different between the two ventilatory modes, with  $40 \pm 20$  arousals and awakenings per hour in PSV and  $16 \pm 9$  during NAVA,  $p=0.001$  (**Figure 2 Sleep stage (percent of total sleep) during two ventilatory modes and Table 3**).

**Figure 2.** Sleep stage (percent of total sleep) during the two ventilatory modes

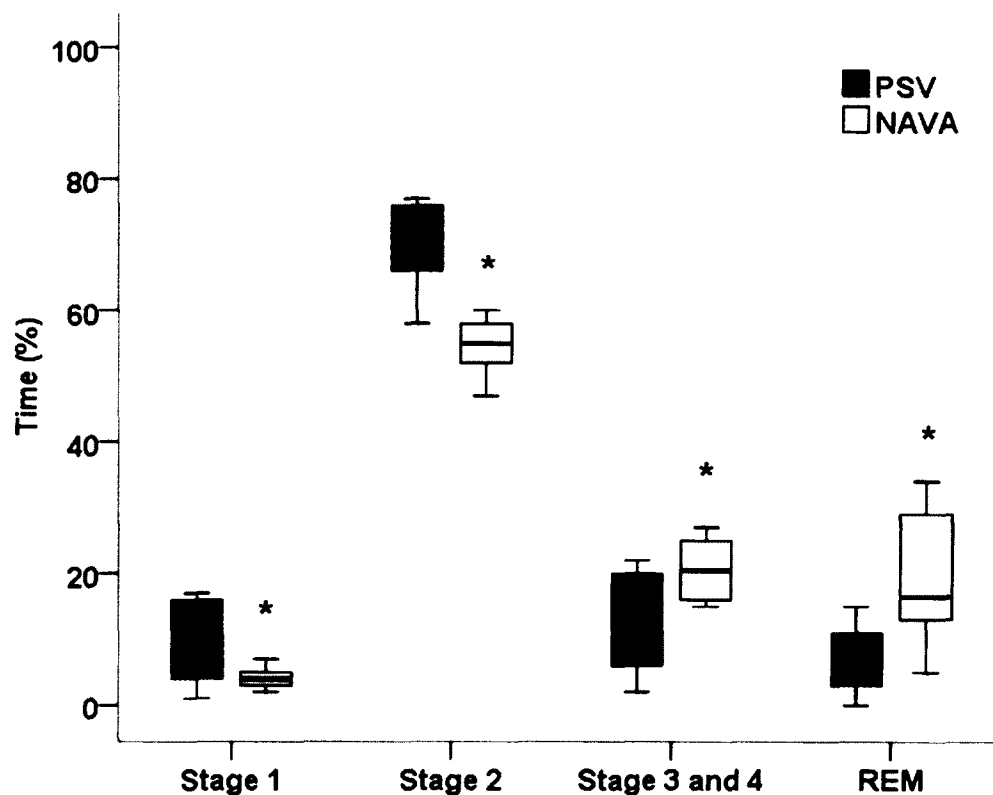


Figure 2. Sleep stages (percent of total sleep) during the two ventilatory modes: pressure support ventilation (PSV), and neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). REM, rapid eye movement.

**Table 3.** Comparison of sleep quality between the ventilatory modes

	PSV	NAVA	P
Stage 1, %	7.5 [4-15]	4[3-5]	0.006*
Stage 2, %	68 [66-75]	55[52-58]	0.001*
Stage 3 and 4, %	16.5 [17-20]	20.5 [16-25]	0.001*
REM, %	4.5 [3-11]	16.5[13-29]	0.001*
Fragmentation index, (n/h)	33.5[25-54]	17.5[8-21.5]	0.001*
Sleep efficacy, %	44[29-73.5]	73.5[52.5-77]	0.001*

PSV, Pressure Support Ventilation; NAVA, Neurally Adjusted Ventilatory Assist; REM, Rapid Eye Movement; Fragmentation Index, number of arousals and awakenings per hour of sleep; Sleep efficiency, duration of sleep/total duration of recording. Values are expressed as median [interquartile range]. \*  $p < .05$

Minute ventilation did not significantly differ between PSV and NAVA with median values of 9.8 L/min (8.0-10.9), and 9.6 L/min (7.5-11.0) respectively ( $p=0.51$ ). The median respiratory rates were 17 breaths/min (14-21), and 20 breaths/min (15-23) during PSV and NAVA ( $p=0.14$ ). Median tidal volume was 420 mL (8.1 mL/Kg of predicted body weight) (375-479), and 378 mL (7.3 mL/Kg of predicted body weight) (370-448) during PSV and NAVA, respectively ( $p=0.36$ ). The mean PSV level was  $15 \pm 5$  cmH<sub>2</sub>O and the mean NAVA level was  $1.6 \pm 1.4$  cmH<sub>2</sub>O/ $\mu$ V. Positive end-expiratory pressure was kept at 5 cmH<sub>2</sub>O for all patients.

**Apneas and Ineffective Efforts.** Ten of the 14 patients presented sleep apnea, and eleven exhibited ineffective efforts. The mean index of sleep apneas (number of apneas per hour of sleep) was  $10.5 \pm 11$  apneas during PSV and 0 during NAVA ( $p=0.005$ ) and ineffective efforts (number of ineffective efforts per hour of sleep) was  $24 \pm 23$  ineffective efforts during PSV and 0 during NAVA ( $p=0.001$ ). Over assistance during sleep is sensed on the previous 3 cycles preceding central apnea. Tidal volume and minute ventilation increase while ETCO<sub>2</sub> and EAdi decreases over the 3 cycles preceding central apnea **Table 4**.

**Table 4.** Oscillatory behaviour of various ventilator parameters in Stages 3-4 with PSV mode of ventilation

Respiratory variables	Baseline	Pre-Apneas PSV
V <sub>T</sub> (mL)	425 $\pm$ 67	585 $\pm$ 70
RR (breath/min))	13 $\pm$ 2	12 $\pm$ 1
VE (L/min)	5.2 $\pm$ 0.5	6.8 $\pm$ 0.8
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	46 $\pm$ 1.4	42 $\pm$ 1.0
EAdi (mVolt )	15 $\pm$ 4	10 $\pm$ 2

V<sub>T</sub>, tidal volume; RR, respiratory rate; VE, minute ventilation; ETCO<sub>2</sub>, end-tidal carbon dioxide; PSV, pressure support ventilation



**Trigger delay and Cycling-off delay.** During N-REM sleep in PSV, the trigger delay increased on average by  $80 \pm 26$  (msec) during stage 1 versus  $158 \pm 42$  (msec) during stage 3 and 4. The expiratory trigger (cycling-off) increased in PSV by  $158 \pm 103$  (msec) and  $258 \pm 87$  (msec) during stage 1 and stages 3 and 4, respectively. In NAVA, the trigger delay remained stable during sleep,  $68 \pm 24$  (msec) during stage 1 and  $72 \pm 32$  (msec) during stages 3 and 4. The expiratory trigger also remained stable in NAVA, being  $39 \pm 28$  (msec) during stage 1 and  $41 \pm 34$  (msec) during stages 3 and 4.

**Noise.** In ICU, we recorded the average baseline ambient noise level and evaluated arousals from this baseline to a peak noise level  $\geq 10$  dB above ambient noise level. The mean noise level was recorded at  $64 \pm 8$  dB, with the peak level recorded at 111 dB and the minimal level at 52 dB. No differences were observed between the two different ventilatory modes concerning the index of fragmentation associated with noise:  $7.5 \pm 3$  during PSV and  $6 \pm 3.5$  during NAVA ( $p=0.19$ ). These data indicate that 18% during PSV and 21% during NAVA of the fragmentation was associated with sudden increases in noise.

**Sleep Distribution Among Study Periods.** The cross-over pattern was balanced with an equal number of patients from each sequence initiating the «rotation». Independent of the ventilatory mode, sleep efficiency and sleep architecture had a significantly different distribution based on the study period considered (**Figure 3**). **Sleep stage (percent of total sleep) during the four daily time periods).**

**Figure 3.** Sleep stage (percent of total sleep) during the four daily time periods

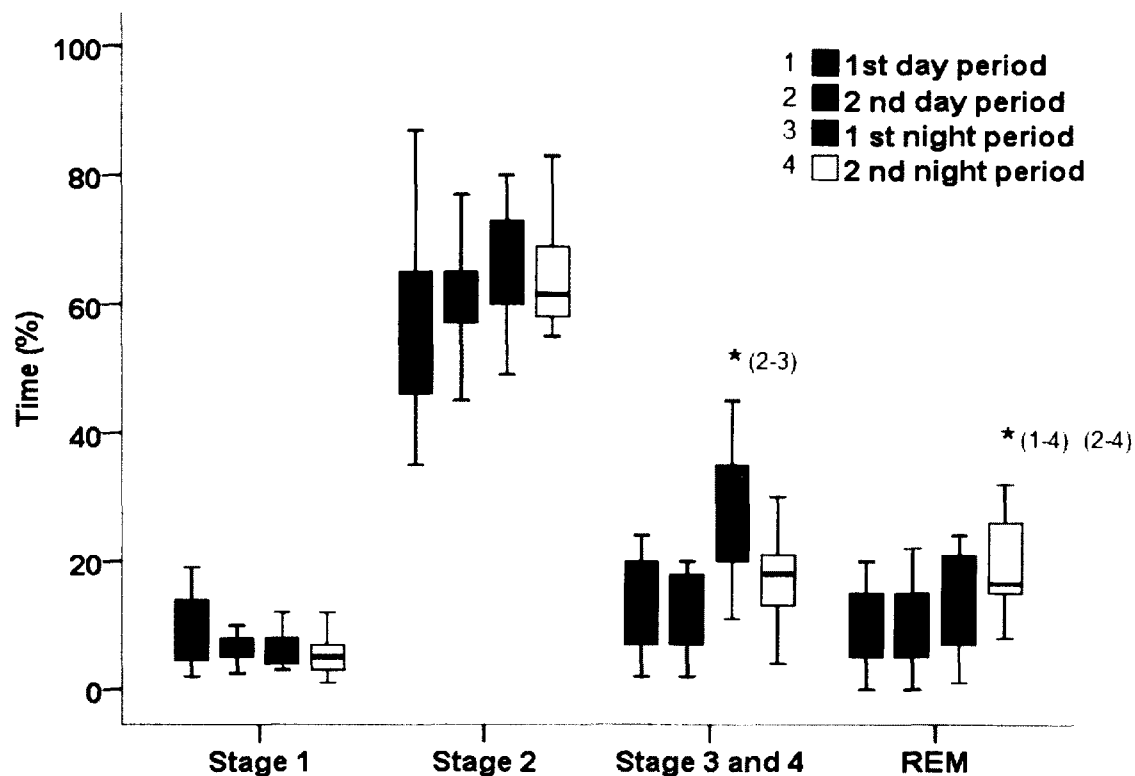


Figure 3 1st day period (7h-11h a.m.), 2nd day period (12h-15h p.m.), 1st night period (22h p.m.-2h a.m.) and 2nd night period (3h-7h a.m.)

Sleep efficiency was the same in the 2 day time periods (2 periods during the day): 52% (26-67) during the first day period (7h-11h a.m.) and 51.5% (27-67) during the second day period (12h-4h p.m.) ( $p=0.18$ ). Sleep efficiency also did not differ between the 2 night periods: 65.5% (37-82) during the first night period (10h p.m.-2h a.m.) and 65% (45-82.5) during the second night period (3h-7h a.m.) ( $p=0.11$ ).

There was no statistical difference between stage 1 and 2 recording periods. A greater duration of slow-wave sleep (stage 3-4) was found during the first nocturnal period with a median percentage 22.5% (20-33.5), vs. 15.5% (7-19.5) during first day period ( $p=0.03$ ), vs. 15% (7-18) during second day period ( $p=0.01$ ), and vs. 18% (13-21) during second night period ( $p=0.001$ ).

The proportion of REM sleep was longer during the second nocturnal period, with a median percentage of 16.5% (15-25), vs. 11.5% (5-15) during first day period ( $p=0.001$ ),

vs. 9% (5-15) during second day period ( $p=0.001$ ) and vs. 10.5% (7-21) during first night period ( $p=0.02$ ). The fragmentation index did not differ, with 26 (20-65) arousals and awakenings/hour during first daytime vs. 24 (19-55), 23 (18-57) and 19 (15-53) during the second day period, first and second night period, respectively ( $p=0.08$ ). Ineffective effort indexes per hour were also similar across the four periods.

## **Discussion**

In a study where spontaneously breathing patients were conscious and under mechanical ventilation, proportions of sleep fragmentation sleep architecture and sleep quality were positively influenced by NAVA. In the PSV mode, a low percentage of REM sleep and a high degree of fragmentation were present. NAVA showed a normal percentage of REM sleep with an important decrease in fragmentation.

Less than 15% of the sleep fragmentations in the PSV mode were attributed to apneas and ineffective efforts, whereas in NAVA, no asynchrony (no apnea and no ineffective patient efforts) were recorded. Environmental noise is responsible for 18% of the arousals and awakenings in PSV, compared to 21% in NAVA, respectively.

We observed results similar to the Cabello et al. [19] study concerning the rate of fragmentation, the number of central apneas and the number of ineffective patient efforts during PSV. Another similar finding concerned the increased percentage of REM sleep during the second night-time period recordings. However, one major difference between our study and the Cabello study is that they did not allocate an even distribution for each of the study periods and ventilatory strategies. Also, they did not allow washout periods between the ventilatory modes, which could possibly contaminate the recordings at the beginning of the next study period. Detecting asynchronies was also different; they used the airway pressure-flow signal and the thoraco-abdominal plethysmography, whereas we observed the EAdi signal.

Parthasarathy and Tobin [15] found a lower rate of sleep fragmentation during ACV, compared to PSV. This was explained by the central apneas induced by over assistance during PSV. In fact, tidal volume was much greater during PSV, compared to ACV. This

was validated by the addition of a dead space to the 11 patients showing central apneas, which significantly decreased the number of apneas.

In the Toublanc et al study [27], no difference was found in terms of quantity, quality of sleep and in terms of arousal index between the AC and a low level of PSV assistance, for the whole night. Toublanc et al. found that ACV was superior in terms of percentage of slow-wave sleep but not during REM sleep [27]. It is very difficult to compare the results for PSV because of a lack of information on expiratory triggering with Evita 4, number of asynchronies and (tidal volume, respiratory rate and minute ventilation). In the Toublanc study the majority of patients were affected with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pressure support was adjusted to 6 cmH<sub>2</sub>O. According to Brochard et al. it is suggested that for COPD patients, the pressure support needed to overcome resistance imposed by the endotracheal tube is higher than non COPD patients:  $12 \pm 1.9$  vs  $5.7 \pm 1.5$  cmH<sub>2</sub>O respectively [28]. In the Leleu study, pressure support must be superior to 6 cmH<sub>2</sub>O, particularly in COPD if the intention is to compensate work of breathing imposed by the endotracheal tube, ventilator circuit and patient effort to trigger the demand valve during pressure support [29]. A low pressure support only allow for a partial relieve of imposed work of breathing without modifying the work necessary to trigger the demand valve. In the Toublanc study, pressure support set too low in COPD patients resulted in an increase in imposed work of breathing, which can be accounted for in the decrease in SWS and REM.

The Toublanc study offers no information on expiratory triggering which is somewhat important in COPD patients. Tassaux et al. have recently evaluated the positive impact of shortening inspiratory time in PSV on patient-ventilator asynchronies and work of breathing in COPD patients. This study also demonstrated that the increase in expiratory trigger up to 70% of peak flow improved synchrony and decreased ineffective efforts without modifying neither work of breathing nor minute ventilation [30].

Bosma et al. evaluated the impact on sleep with other modes of ventilation, like the proportional assist ventilation (PAV). The objective of PAV, like NAVA, is to improve patient ventilator synchrony by delivering ventilator assist proportional to patient effort.

The study by Bosma et al. shows an improvement in the quality of sleep using PAV compared to PSV during one night sleep [31]. There are similarities between the Bosma study and ours. More specifically, PAV appeared superior to PSV in terms of decrease in arousals, improvement in sleep quality, decrease in amounts of arousals, awakenings per hour and improved SWS and REM. With NAVA, we observed a decrease in tidal volume by up to 15% during REM sleep, which in turn increased end-tidal CO<sub>2</sub> by approximately 4 mmHg. Bosma et al. observed a tidal volume slightly more elevated in PSV compared to PAV (despite similar offloading of the work of breathing) resulting a higher morning PaCO<sub>2</sub> with PAV attributed to lower tidal volume and minute ventilation [31], thus offering perhaps a protection against central apneas. Finally, fewer patient-ventilator asynchronies were observed with PAV with fewer awakenings per hour [31].

Contrary to NAVA, PAV cannot eliminate wasted or ineffective efforts. There was a non-statistically significant difference in ineffective triggering during inspiration; 19.6 n/hr for PSV vs. 11.6 n/hr for PAV [31]. According to Thille et al. ineffective efforts and double triggering are among the most frequent asynchronies; 85 and 13% respectively [32], which is somewhat contradictory to the Bosma et al. who identify auto triggering as the most frequent asynchrony in PSV.

We observed that the absence of central apnea and ineffective efforts in NAVA do not totally explain the great improvement in the SWS and REM sleep. This improvement may be explained in part by a micro analysis of the sleep architecture. The micro analysis suggest an over assistance with PSV during the N-REM stages, since 100% of the fragmentations in PSV occurred during this stage. The tidal volume decrease in NAVA follows the respiratory physiologic changes during sleep, whereas in PSV, we find a tidal volume oscillatory behaviour due to constant inspiratory efforts, independent of the sleep stage and produces sequential over-assistance during N-REM sleep leading to a decrease in end-tidal CO<sub>2</sub>. It is our assumption that improvement of the slow-wave sleep and REM is most probably explained by better patient comfort through better neuro-mechanical coupling.

During sleep, the respiratory accessory muscles (intercostals, scalene and abdominals) decrease their muscle tone and the mechanical response of the diaphragm is in part, spent in the production of a mechanical distortion of the chest wall, secondary to a lack of synchronization between diaphragmatic contraction and the accessory muscles. NAVA improves this mechanical distortion, while PSV worsens this distortion by a tidal volume oscillation (overshoot) during sleep, with a constant patient effort. Patient comfort is not only directly related to inefficient efforts and central apneas; the micro analysis showed that during N-REM sleep in PSV, the trigger delay increased during stage 1 versus during stage 3 and 4. The expiratory trigger increased in PSV during stage 1 and stages 3 and 4, respectively. In NAVA, the trigger delay remained stable during stage 1 and during stages 3 and 4. The expiratory trigger also remained stable in NAVA, during stage 1 and during stages 3 and 4. NAVA allows optimizing the neuro-mechanical coupling and therefore patient-ventilator synchrony [33] and allows for optimized adequacy between ventilatory load and patient breathing ability, thereby providing beneficial effects on sleep in ICU patients. It appeared to us that the EAdi tracing is much more efficient than flow and pressure tracings to detect asynchronies.

Our study has some limitations, one of them being the open space between patients. This study included only 14 patients, which could favor the possibility of a type II error. Patients' heterogeneity implies that patients required bedside care such as suctioning or other care, which could perhaps influence sleep fragmentation. The study by Cabello found that suctioning was associated to < 1% arousals and awakenings [19]. The choice for a 15 second interval between asynchrony and the occurrence of arousal was chosen based on one previous study on the same topic [19]. Literature on this specific time interval to choose is very scarce. In one study, it was shown that the breathing response to a complete airway occlusion was  $20.4 \pm 2.3$  sec during NREM and  $6.2 \pm 1.2$  sec during REM [34]. The choice of a 15 second interval therefore seems very reasonable but may need further investigation.

In a sleep laboratory, it is a lot easier to control the baseline ambient noise level. In a clinical environment, such as an ICU, we recorded the average baseline ambient noise level

and evaluated arousals from this baseline to a peak noise level  $\geq 10$  dB above ambient noise level. There is therefore a potential for statistical inaccuracies.

The fact that we stopped sedation 24 hours prior to beginning the study does not imply an absence of cumulative sedation. However, every patient had a Ramsay Score of 2 or less, and a Glasgow Score of 11 (the maximum score for an intubated patient).

### **Conclusions**

The ventilatory mode NAVA improves the quality of sleep by increasing the slow-wave sleep and REM and by decreasing fragmentation. NAVA improves patient comfort through a better neuro-mechanical coupling during N-REM sleep, by a shorter trigger delay and a more efficient expiratory triggering. To minimize sleep fragmentation, optimal setting of pressure support level and expiratory trigger are paramount in PSV. However, proportional assistance modes of ventilation according to patient inspiratory effort like NAVA appear as a better choice to minimize sleep fragmentation.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests

## References

1. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, et al: **Sleep in the intensive care unit.** *Sleep Med Rev* 2008, **12**:391-403.
2. Friese RS: **Sleep and recovery from illness and injury: A review of theory, current practice, and future directions.** *Crit Care Med* 2008, **36**:697-705.
3. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al: **Contribution of the Intensive Care Unit Environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167**:708-715.
4. Bryant PA, Trinde J, Curtis N: **Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system?** *Nat Rev Immunol* 2004, **4**:457-467
5. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al: **Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of posttraumatic coma.** *Clin Neurophysiol* 2002, **113**:1798-1805.
6. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL: **The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome.** *Heart Lung* 1980, **9**:464-468.
7. Chen HI, Tang YR: **Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance.** *Am Rev Respir Dis* 1989, **140**:907-909.
8. Andrews P, Azoulay E, Antonelli M, et al: **Year in review in intensive care medicine 2004. Part I. Respiratory failure, infection and sepsis.** *Intensive Care Med* 2005, **31**:28-40.
9. Andrews P, Azoulay E, Antonelli M, et al: **Year in review in intensive care medicine 2005. Part II. Acute respiratory failure and acute lung injury, ventilation, hemodynamics, education renal failure.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:207-216.
10. Aaron JN, Carlisle CC, Carskadon MA, et al: **Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit.** *Sleep* 1996, **19**:707-710.
11. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al: **Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit.** *Am J Respir Med* 2001, **163**:451-457
12. Hilton BA: **Quantity and quality of patients' sleep and sleep-disturbing factors in a respiratory intensive care unit.** *J Adv Nurs* 1976, **1**:453-468.
13. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al: **Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation.** *Chest* 2000, **117**:809-818.
14. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ: **Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit.** *Am J Respir Crit Care Med* 1990, **159**:1155-1162.
15. Parthasarathy S, Tobin MJ: **Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**:1423-1429.
16. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, et al: **Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**:1251-1260.
17. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al: **Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:1515-1522.
18. Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, et al: **Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**:619-624.



19. Cabello B, Thille AW, Drouot X, et al: **Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes.** *Crit Care Med* 2008, **36**: 1749-1755.
20. Jasper HH. **The ten twenty electrode system of the International Federation.** *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1958, **10**:371–375.
21. Rechtschaffen A, Kales A: **A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.** Los Angeles, UCLA BIS/BRI, 1968.
22. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.:** Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
23. EEG arousals: Scoring rules and examples: **A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association.** *Sleep* 1992, **15**:173-184.
24. Force TRoaAAoSMT: **Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research.** *Sleep* 1999, **22**:667–689.
25. Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al: **Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea.** *Am J respire Crit Care Med* 1994, **150**:489–495.
26. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, et al: **Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**:808-813.
27. Toublanc B, Rose D, Glerant JC, et al: **Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:1148-1154.
28. Brochard L, Pluskwa F, Lemaire F: **Improved efficacy of spontaneous breathing with inspiratory pressure support.** *Am Respir Dis* 1987, **136**:411-415.
29. Leleu O, Mayeux I, Journieaux V: **Effets de l'adjonction d'une aide inspiratoire de 6 cmH<sub>2</sub>O sur la consommation en oxygène des muscles respiratoires au cours du sevrage de la ventilation mécanique.** *Rev Mal Respir* 2001, **18**:283-288.
30. Tassaux D, Gainnier M, Battisti A et al: **Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**:1283-1289.
31. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al: **Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation.** *Crit Care Med* 2007, **35**:1048-1054.
32. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B et al: **Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:1515-1522.
33. Schmidt M, Demoule A, Crasso C et al: **Neurally Adjusted Ventilatory Assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure.** *Anesthesiology* 2010, **112**:670-681.
34. Issa FG, Sullivan CE: **Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults.** *J Appl Physiol* 1983, **55**:1113-1119.

## **4.2 Effect of ventilatory variability on the occurrence of central apneas**

### **Auteurs de l'article :**

Delisle Stéphane; Terzi Nicolas, Ouellet Paul; Bellemare Patrick; Tétrault Jean-Pierre; Arsenault Pierre

**Statut de l'article: Accepté: Respiratory Care**

**Numéro du manuscrit: RC-01456**

### **Avant-propos :**

L'auteur de la thèse a participé à toutes les étapes menant à la rédaction de ce manuscrit inclus dans le corps de la présente thèse doctorale : la conception d'étude, la préparation et la mise en place du protocole, la collecte et l'analyse des données, ainsi que l'interprétation des données. Le deuxième article, qui s'intitule «**Effect of ventilatory variability on the occurrence of central apneas**» est présentement en révision pour publication scientifique dans la revue **Respiratory Care**.

## RÉSUMÉ 2<sup>e</sup> article

### Effet de la variabilité ventilatoire sur les apnées centrales.

Delisle S., RRT, MSc, FCSRT, FCCM; Terzi N., MD, PhD; Ouellet P., RRT, B, FCCM; Bellemare P., MD; Tétrault J-P., MD, MSc; Arsenault P., MD, PhD

**Objectif:** Comparer l'influence de deux stratégies ventilatoires sur les apnées centrales.

**Type d'étude:** Prospective, comparative, étude chassé-croisé.

**Endroit:** Unité des soins intensifs médicaux de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

**Population étudiée:** Quatorze patients, sans sédation, sous ventilation mécanique.

**Méthode:** Les patients sont successivement ventilés en mode neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA) et en pression de support (PS). Les courbes de débit inspiratoire et les courbes de pression ainsi que le signal de l'activité électrique diaphragmatique sont utilisés afin de détecter les apnées centrales. Nous avons aussi regardé l'association entre les apnées et l'architecture du sommeil. **Mesures et résultats:**

Le passage de PS à NAVA ne modifie pas la ventilation minute ni les valeurs moyennes de volume courant (VC) et de fréquence respiratoire (FR). Cependant, la variabilité du VC est significativement augmentée en NAVA comparativement à la PS ( $17,2 \pm 8$  C.  $10,3 \pm 4$  ( $p=0,045$ )). Le NAVA induit un moins grand nombre d'apnées centrales comparé à la PS; 0 en NAVA vs  $10,5 \pm 11$  en PS ( $p=0,005$ ). En PS, les apnées centrales sont détectées seulement durant les stades non-REM. **Conclusions:** Le NAVA est associé à une variabilité ventilatoire plus élevée que le mode PS, à niveau constant de ventilation. Nous observons une absence d'apnée centrale durant le sommeil REM en PS qui coïncide avec une absence de sur-assistance. Cette observation suggère que l'adéquation charge-capacité et/ou le couplage neuro-mécanique sont améliorés par le NAVA ayant pour effet de diminuer ou d'abolir les apnées centrales durant les stades non-REM.

**Mots clés:** Ventilation mécanique; apnée centrale; mode ventilatoire; neuro-asservissement de la ventilation assistée ; pression de support; aide inspiratoire

## Effect of Ventilatory Variability on Occurrence of Central Apneas

Delisle S<sup>1,2,3</sup>, RRT, MSc, FCSRT, FCCM; Terzi N<sup>4</sup>, MD, PhD; Ouellet P<sup>3,5,6</sup>, RRT, BA, FCCM; Tétrault J-P<sup>7</sup>, MD, M.Sc; Arsenault P<sup>8</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Service des soins intensifs, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup>Département de médecine familiale et d'urgence, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup>Programme des sciences cliniques, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>4</sup>INSERM, U1075, Caen, F-14000 France; Université de Caen, Caen, F-14000 France; CHU Caen; Service de Réanimation Médicale, Caen, F-14000, France; E.A. 4497, Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 92380 Garches, France

<sup>5</sup>Département de chirurgie, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>6</sup>Service des soins intensifs, Hôpital régional d'Edmundston, réseau de santé Vitalité, Edmundston, Nouveau-Brunswick, Canada

<sup>7</sup>Département d'anesthésie, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>8</sup>Département de médecine familiale, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

Email addresses:

\*SD: [sdelisle@hotmail.com](mailto:sdelisle@hotmail.com)

NT: [terzi-n@chu-caen.fr](mailto:terzi-n@chu-caen.fr)

PO: [paul.ouellet@vitalitenb.ca](mailto:paul.ouellet@vitalitenb.ca)

PB: [patrick.bellemare@umontreal.ca](mailto:patrick.bellemare@umontreal.ca)

JPT: [jean-pierre.tetrault@usherbrooke.ca](mailto:jean-pierre.tetrault@usherbrooke.ca)

PA: [pierre.arsenault@usherbrooke.ca](mailto:pierre.arsenault@usherbrooke.ca)

\*Corresponding Author

### **Acknowledgment**

We are grateful to Hélène Prigent, MD, Hospital physician, physiology and functional testing department, Raymond Poincaré Teaching Hospital, Garches, France, for her help in editing the manuscript.

**Abstract**

**Background:** To compare the influence of two ventilation strategies on the occurrence of central apneas.

**Methods:** Prospective, comparative, cross-over study of 14 unsedated patients undergoing weaning from mechanical ventilation at the medical intensive care unit of the Hôpital du Sacré-Cœur (Montréal). The patients were ventilated alternately in neurally-adjusted ventilatory assist (NAVA) and pressure-support (PSV) modes. Inspiratory flow time, pressure-time waveforms, and diaphragmatic electrical activity were used to detect central apneas. Ventilatory variability and breathing pattern were evaluated in both modes. Breathing patterns just before central apneas and associations between apneas and sleep patterns (EEG) were studied.

**Results:** Switching from PSV to NAVA did not change mean minute ventilation, tidal volume ( $V_t$ ), or respiratory rate (RR). However,  $V_t$  variability, defined as the coefficient of variability (standard error/mean), was significantly greater with NAVA than with PSV ( $17.2 \pm 8$  versus  $10.3 \pm 4$ ;  $P=0.045$ ). NAVA induced a greater decrease in central apneas compared to PSV (to 0 with NAVA vs.  $10.5 \pm 11$  with PSV;  $P=0.005$ ). Central apneas during PSV were detected only during non-REM sleep.

**Conclusion:** NAVA was associated with increased ventilatory variability compared to constant-level PSV. With NAVA, absence of overassistance during sleep coincided with absence of central apneas, suggesting that load capacity and/or neuromechanical coupling were improved by NAVA and that this improvement decreased or abolished central apneas.

**Key words:** Mechanical ventilation, central apnea, ventilation mode, neurally-adjusted ventilatory assist, pressure support, sleep patterns.

## INTRODUCTION

Pressure-support ventilation (PSV) is widely used, most notably during weaning off mechanical ventilation, but may be associated with central apneas and intermittent breathing (1). During sleep in PSV mode, inspiratory efforts are constant but tidal volume ( $V_t$ ) oscillates, intermittently decreasing the arterial  $\text{CO}_2$  pressure ( $\text{PaCO}_2$ ) level below the apneic threshold, which is not very different from the  $\text{PaCO}_2$  value in eupnea (2). The apneic  $\text{PaCO}_2$  threshold is physiologically lower during stage 1 sleep than during wakefulness (2, 3). Studies show that patients who shift repeatedly between sleep stages exhibit increased sensitivity to central apneas (2, 3). Central apneas are associated with arousals related to the increase in respiratory effort often seen after apneas (4, 5). Severe sleep disruption has been reported in patients with Cheyne-Stokes respiration. The sleep disruption was due to repeated arousals during the hyperpneic phase of Cheyne-Stokes respiration, which accounted for two-thirds of all arousals (6, 7). In theory, arousals are responsible for a sympathetic response manifesting as tachycardia, hypertension, and increased myocardial oxygen consumption (8). In mechanically ventilated patients, additional factors that may induce arousals include the audio alarm triggered by low minute ventilation and auto-triggering of the apnea backup mode. All these factors must be considered when choosing ventilation settings.

Excessive pressure support during sleep may increase the likelihood of periodic breathing, although  $\text{CO}_2$  sensitivity is not modified, since minute ventilation increases in response to  $\text{PaCO}_2$  elevation (9). However, it does not appear possible to determine the difference between the actual  $\text{PaCO}_2$  and the  $\text{PaCO}_2$  apneic threshold (fraction of expired  $\text{CO}_2$  –



PaCO<sub>2</sub>) in individual patients receiving mechanical ventilation without performing individual titration is through trial and error.

To improve the match between the patient's needs and the assistance delivered by the ventilator, manufacturers have developed several new modes of mechanical ventilation (10), including proportional-assist ventilation (PAV) and neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). NAVA is an assist mode that delivers a pressure proportional to the integral of the electrical activity of the diaphragm (EAdi) (11). Therefore, the pressure level is determined by the neural output of the patient's central respiratory command, which would be expected to prevent overassistance (12-15). Moreover, recent studies suggest that NAVA may allow a high level of breathing pattern variability (16-17). Avoiding overassistance and delivering proportional assistance would be expected to limit apneas, although ventilation varies less during the night than at day.

The objective of the prospective study reported here was to compare the effects of NAVA and PSV on the occurrence of central apneas during weaning.

## **MATERIALS AND METHODS**

The Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur in Montréal approved the study, and patients or their surrogates gave their informed consent.

## **Study population**

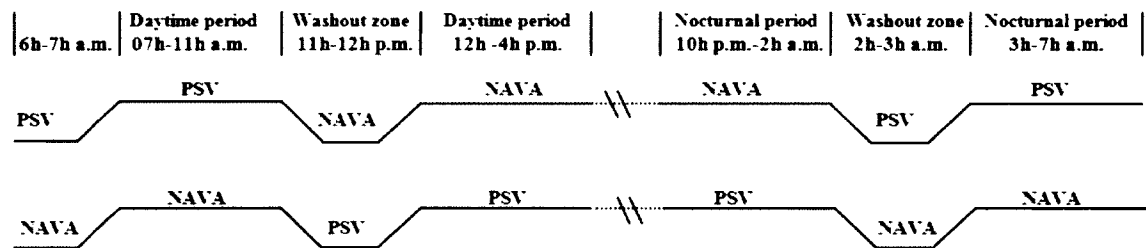
This study was performed in the same population than a previous study from our group on NAVA and sleep (18). We conducted a prospective, interventional, cross-over study in a 22-bed medical intensive care unit (ICU) at the Hôpital du Sacré-Cœur (Montréal) over a 12-month period. Inclusion criteria were invasive mechanical ventilation, normal consciousness, absence of sedatives and opiates for  $\geq 24$  h, and PSV with a fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) below 60% and a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 5 cmH<sub>2</sub>O to achieve a transcutaneous oxygen saturation ( $SpO_2$ ) of at least 90%. Exclusion criteria were presence of a central nervous system disorder, Glasgow Coma Scale score  $< 11$ , hemodynamic instability, renal and/or hepatic insufficiency, ongoing sepsis, history of esophageal varices or gastroesophageal bleeding in the past 30 days, and history of gastrointestinal symptoms such as vomiting.

## **Ventilation methods**

All patients were ventilated through an endotracheal or tracheostomy tube. Patients meeting inclusion criteria were connected to a ventilator capable of delivering both PSV and NAVA (Servo-i, Maquet Critical Care, Sölna, Sweden). As previously described (19), EAdi was recorded using a 16-Fr gastric catheter equipped with electrodes (EAdi catheter, Maquet Critical Care, Sölna, Sweden), whose correct position was checked using the “EAdi catheter positioning” ventilator function. Humidification was provided by a heat and moisture exchanger in all patients. End-tidal CO<sub>2</sub> was monitored with the Servo-I volumetric CO<sub>2</sub> module.

PSV and NAVA were delivered in random order determined using a closed-envelope technique. Each mode was delivered for four periods of 4 hours, two during the day (7:00 to 11:00 a.m. and 12:00 to 4:00 p.m.) and two at night (10:00 p.m. to 2:00 a.m. and 3:00 to 7:00 a.m.). To prevent possible data contamination from the previous mode of ventilation, data acquisition was delayed for 1 h after each ventilator setting change (**Figure 1**).

**Figure 1.** Study protocol. Patients were studied over a period of 4 hours for each recording sequences, with a total of 24 consecutive hours.



Inspiratory pressure support was titrated to obtain a  $V_t$  of 8 mL/kg of predicted body weight during active inspiration, without exceeding 20 cmH<sub>2</sub>O of pressure support and a respiratory rate of 35 breaths/min. Flow-trigger sensitivity (L/min) was set as low as possible (1 to 2 L/min) without inducing auto-triggering, and cycling-off occurred when the inspiratory flow fell below 25% of the peak inspiratory flow. During PSV, the ventilator function “NAVA Preview” was used to estimate the NAVA level required to achieve the same peak inspiratory pressure. After switching to NAVA, the settings were gradually adjusted to deliver the same assist level (peak pressure) and external PEEP as used previously with PSV. With NAVA the EAdi inspiratory trigger was at the lowest setting (0.5  $\mu$ V). EAdi was recorded with both ventilation modes and used to evaluate patient-ventilator synchrony.

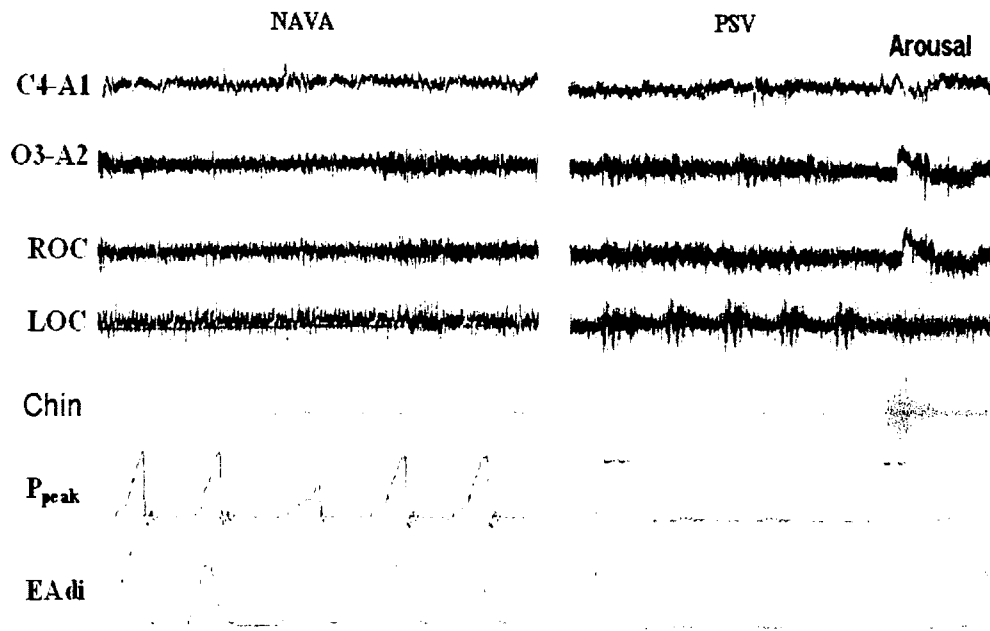
The backup apnea ventilation delay was set at 15 seconds, so that apneas lasting 10 seconds or more could be identified and their impact on sleep architecture (arousals) assessed.

### **Sleep patterns**

The electroencephalogram (EEG) was recorded using standard electrode positions (left frontal/right auricular reference [F3/A2], right frontal/left auricular reference [F4-A1], left central/right auricular reference [C3/A2], right central/left auricular reference [C4/A1], left occipital/right auricular reference [O1/A2] and right occipital/left auricular reference [O2/A1] in the International 10–20 System for electrode placement (20). The standard reference was the left mastoid lead (20). Two electrooculogram and three chin electromyogram leads were used to score REM and non-REM sleep. The EEG, right and left electrooculograms, and submental electromyogram signals were amplified and recorded in the data acquisition system (Alice 5 polysomnography system using Alice<sup>®</sup> Sleepware<sup>™</sup> 2.5 software, Respironics, Nantes, France).

Sleep recordings were scored manually by a pulmonologist who was blinded to the study data and used Rechtschaffen and Kales criteria for sleep stages (21) and American Sleep Disorder Association criteria for arousals and awakenings (22-23). Central apneas were diagnosed according to international recommendations (23) as absence of breathing and respiratory effort for at least 10 seconds (Figure 2). Arousals and awakening were classified as apnea-related if they occurred within 3 breaths and/or 15 seconds of the end of an apnea (24-25).

**Figure 2. Polysomnographic tracings during NAVA and PSV in a representative patient.**



Electroencephalogram (C4-A1), (O3-A2), electrooculogram (ROC, LOC), Electromyogram (Chin), peak airway pressure ( $P_{\text{peak}}$ ), electrical activity of the diaphragm (EAdi).

### Data acquisition and analysis

Flow and pressure signals were acquired at a sampling rate of 100 Hz. Signals from each electrode pair were differentially amplified, digitized, and processed online using previously described filters and algorithms (26-28). Changes in diaphragm position along the array were accounted for using the cross-correlation technique (29-30), and diaphragm-to-electrode distance filtering was minimized using the double-subtraction technique (31). The root-mean-square was calculated for the subtracted signal and the signal obtained from the electrode pair on the diaphragm, and these values were summed every 16 ms to quantify EAdi. Signal segments with residual disturbances due to cardiac electric activity or common mode signals were identified using specific detectors and replaced by the previously accepted value. This processed EAdi signal was used to control the ventilator

during NAVA and was simultaneously acquired at a sampling rate of 2000 Hz and stored on a personal computer for subsequent analysis.

EAdi was obtained from the ventilator through a RS232 interface at a sampling rate of 100 Hz and recorded using dedicated software (Nava Tracker V. 2.0, Maquet Critical Care, Sölna, Sweden). The input was analyzed using Analysis V 1.0 software (Maquet Critical Care, Sölna, Sweden) and customized software based on Microsoft Excel.

The peak of rectified and integrated EAdi swings (EAdi peak) was measured. From the flow signal, we obtained the ventilator rate of cycling (RR<sub>flow</sub>), flow-based inspiratory time (TI, flow), and flow-based expiratory time (TE, flow). To evaluate breathing pattern variability during the different sleep stages with each mode, we calculated the coefficient of variability (CV, defined as the standard error/mean ratio·100) for V<sub>t</sub>, RR, and EAdi peak (32-33).

## **Statistics**

The statistical analysis was performed using SPSS statistical software version 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were described as mean±SD. Data were compared using the General Linear Model (GLM) for repeated measures. Given the small sample size, a nonparametric test was used to compare variables; we chose Wilcoxon's test for paired samples. Two-tailed *P* values smaller than 0.05 were considered significant. Variability data were compared using analysis of variance (ANOVA) for repeated measures.

## RESULTS

### Study population

We included 14 patients, whose main characteristics at admission are reported in **Table 1**. Mechanical ventilation was required for acute respiratory failure in 10 patients, postoperative cardiac complications in 3 patients, and septic shock in 1 patient. Mean PSV level was  $15 \pm 5$  cmH<sub>2</sub>O and mean NAVA level  $1.6 \pm 1.4$  cmH<sub>2</sub>O/ $\mu$ V. PEEP was kept at 5 cmH<sub>2</sub>O in all patients with both ventilation mode.

**Table 1. Characteristics of the patients**

<b>Characteristics of patients</b>	
<b>Sex (M / F)</b>	(8/6)
<b>Age, Years <math>\pm</math> SD</b>	$64 \pm 11$
<b>SAPS II <math>\pm</math> SD (at the admission in ICU)</b>	$46 \pm 12$
<b>Duration of MV, Days <math>\pm</math> SD</b>	$17 \pm 9$
<b>Tracheotomy (%)</b>	14
<b>Cause for initial MV (%)</b>	
<b>Acute respiratory failure</b>	71.5
<b>Postoperative complication</b>	21.5
<b>Septic Shock</b>	7
<b>Underlying Antecedents (%)</b>	
<b>Chronic heart failure (CHF)</b>	57
<b>Atherosclerotic heart disease (AHD)</b>	50
<b>COPD</b>	0
<b>Bronchiectasis</b>	7
<b>Hypertension</b>	71
<b>Diabetes</b>	36

M, male; F, female; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; MV, mechanical ventilation. ICU, Intensive Care Unit

## Breathing pattern

Median total sleep time was  $537 \pm 193$  minutes. Mean sleep efficiency (the percentage of sleep during the study) was  $56\% \pm 20\%$ .

**Table 2** reports the main breathing pattern data. Minute ventilation did not differ significantly between PSV and NAVA (median in L/min,  $9.6 \pm 1.8$  and  $9.3 \pm 1.8$ , respectively ( $P=0.51$ )). Median respiratory rate in breaths/min was  $17 \pm 4.6$  with PSV and  $18 \pm 5.7$  with NAVA ( $P=0.14$ ). Median values of minute ventilation,  $V_t$ , and respiratory rate did not differ significantly between the two ventilation modes. End-tidal  $\text{CO}_2$  tension was not significantly different between the two modes during any of the sleep stages.

$V_t$  differed significantly between the two ventilation modes during sleep stages 3-4 (mean,  $391 \pm 57$  mL with NAVA and  $435 \pm 64$  mL with PSV;  $P=0.005$ ) and during REM sleep (mean,  $360 \pm 54$  mL with NAVA and  $415 \pm 61$  mL with PSV;  $P=0.008$ ) (**Table 2**). During PSV,  $V_t$  did not vary significantly between wakefulness ( $429 \pm 65$  mL) and REM sleep ( $415 \pm 61$  mL) ( $P=0.08$ ). However, with NAVA,  $V_t$  was significantly greater during wakefulness ( $419 \pm 63$  mL) than during REM sleep ( $360 \pm 54$  mL) ( $P=0.001$ ).  $V_t$  differed significantly between stage 1 and REM sleep with both modes (NAVA,  $431 \pm 69$  mL vs.  $360 \pm 54$  mL, respectively,  $P=0.001$ ; and PSV,  $442 \pm 61$  vs.  $415 \pm 61$ , respectively;  $P=0.001$ ) (**Table 2**).



**Table 2. Tidal volume and Respiratory rate with sleep stages in PSV and NAVA**

	PSV	NAVA	P
<b>Awake</b>			
Vt (mL)	429 ± 65	419 ± 63	0.490
RR (breath/min)	18 ± 3	20 ± 4	0.005*
Apneas per hour (n/h)	0	0	1.000
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	37.8 ± 3.1	36.9 ± 3.4	0.513
<b>Stage 1</b>			
Vt (mL)	442 ± 61	431 ± 69	0.300
RR (breath/min)	17 ± 3	17 ± 4	0.260
Apneas per hour (n/h)	1.4 ± 1	0	0.003*
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	36.8 ± 4.7	37.6 ± 5.4	0.796
<b>Stage 2</b>			
Vt (mL)	440 ± 63	426 ± 70	0.272
RR (breath/min)	17 ± 3	18 ± 4	0.124
Apneas per hour (n/h)	4.4 ± 4	0	0.017*
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	36.3 ± 6.2	37.4 ± 5.2	0.530
<b>Stage 3-4</b>			
Vt (mL)	435 ± 64	391 ± 57	0.005*
RR (breath/min)	13 ± 3	14 ± 3	0.132
Apneas per hour (n/h)	4.7 ± 6	0	0.007*
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	38.8 ± 6.3	39.2 ± 5.8	0.250
<b>REM</b>			
Vt (mL)	415 ± 61	360 ± 54	0.008*
RR (breath/min)	13 ± 2	15 ± 3	0.004*
Apneas per hour (n/h)	0	0	1.000
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	39.6 ± 5.3	39.5 ± 5.4	0.500

Vt, tidal volume; RR, respiratory rate, REM, rapid eye movement; PSV, pressure support ventilation; NAVA, *Neurally Adjusted Ventilatory Assist*; \*  $p < .05$ ; Wilcoxon's paired test.

Mean respiratory rate during non-REM sleep did not differ significantly between the two ventilation modes. During REM sleep, in contrast, mean respiratory rate was significantly higher with NAVA than with PSV (15±3 breaths/min and 13±2 breaths/min, respectively;  $P=0.004$ ). During wakefulness, the mean respiratory rate was also significantly higher with NAVA (20±4 breaths/min and 18±3 breaths/min, respectively;  $P=0.005$ ) (Table 2).

**Table 3** shows the oscillatory behavior of  $V_T$ , respiratory rate, minute ventilation, and end-tidal  $CO_2$  tension ( $P_{ET}CO_2$ ) during sleep stages 2 and 3-4 with PSV.

**Table 3.** Oscillatory behaviour of various ventilator parameters in stage 2 and stages 3-4 with PSV mode of ventilation for the 10 patients with central apneas

<b>Respiratory variables</b>	<b>Baseline</b>	<b>Pre-Apneas PSV</b>	<b><i>P</i></b>
<b><math>V_T</math> (mL)</b>			
Stage 2	440 ± 63	623 ± 62	0.001
Stage 3-4	425 ± 67	585 ± 70	0.001
<b>RR (breath/min)</b>			
Stage 2	17 ± 3	16 ± 4	0.155
Stage 3-4	13 ± 3	12 ± 1	0.229
<b>VE (L/min)</b>			
Stage 2	7.5 ± 0.5	9.7 ± 0.5	0.001
Stage 3-4	5.2 ± 0.5	6.8 ± 0.8	0.001
<b><math>P_{ET}CO_2</math> (mmHg)</b>			
Stage 2	41 ± 3.5	36 ± 2.9	0.001
Stage 3-4	46 ± 1.4	42 ± 1.0	0.001

**with PSV mode of ventilation for the 10 patients with central apneas**

$V_T$ , tidal volume; **RR**, respiratory rate; **VE**, minute ventilation;  $P_{ET}CO_2$ , partial pressure of end-tidal carbon dioxide; **PSV**, pressure support ventilation

### Apneas

Sleep apnea occurred in 10 patients, all of whom had either chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or chronic heart failure, two known risk factors for central apneas. Moreover, these patients experienced hyperventilation during sleep, which preceded the central apneas. **Table 3** reports the mean number of sleep apneas per hour of sleep in the 10 patients with sleep apnea. The mean sleep apnea index (number of apneas per hour of sleep) was  $10.5 \pm 11$  during PSV and 0 during NAVA ( $P=0.005$ ). During PSV, central apneas occurred only during non-REM sleep. All central apneas were associated with micro-arousals.

During the second preceding the detections of central apneas,  $V_t$  and minute ventilation increased suddenly, while respiratory rate and  $PETCO_2$  decreased (**Table 3**).

### Variability of ventilation

**Table 4** reports CV values for  $V_t$ , RRflow, and EAdi peak.  $V_t$  variability was greater with NAVA during all sleep stages, indicating increased breath-to-breath variability compared.

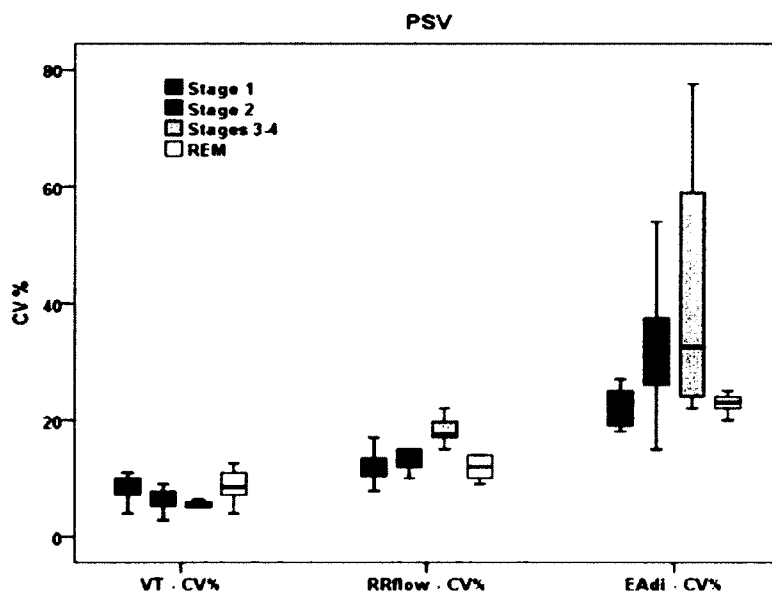
**Table 4.  $V_t$ , RR and EAdi peak variability for the 10 patients with central apneas**

Variability	PSV	NAVA	P
$V_T$ -CV (%)			
Stage 1	9.5 ± 6.2	16.6 ± 12.3	0.001
Stage 2	7.4 ± 5.3	17.8 ± 11.4	0.001
Stages 3-4	6.6 ± 5.7	17.3 ± 8.9	0.001
REM	9.8 ± 5.9	16.9 ± 10.6	0.001
$\ddagger$ RR- flow –CV (%)			
Stage 1	13.3 ± 5.8	21.4 ± 11.4	0.008
Stage 2	15.8 ± 7.6	17.6 ± 10.5	0.205
Stages 3-4	21.6 ± 10.5	15.4 ± 6.7	0.002
REM	14.8 ± 8.6	18.8 ± 12.8	0.009
$\rho$ EAdi <sub>peak</sub> – CV (%)			
Stage 1	25.5 ± 9.7	23.8 ± 7.8	0.049
Stage 2	32.8 ± 12.6	21.7 ± 6.8	0.002
Stages 3-4	41.3 ± 20.2	24.2 ± 8.8	0.008
REM	24.6 ± 7.1	24.3 ± 8.4	0.693

CV, coefficient of variation;  $V_t$ , Tidal volume; **RRflow**, flow based respiratory rate; **EAdi**, electrical activity of the diaphragm; **REM**, rapid eye movement; **PSV**, pressure support ventilation; **NAVA**, *Neurally Adjusted Ventilatory Assist*.

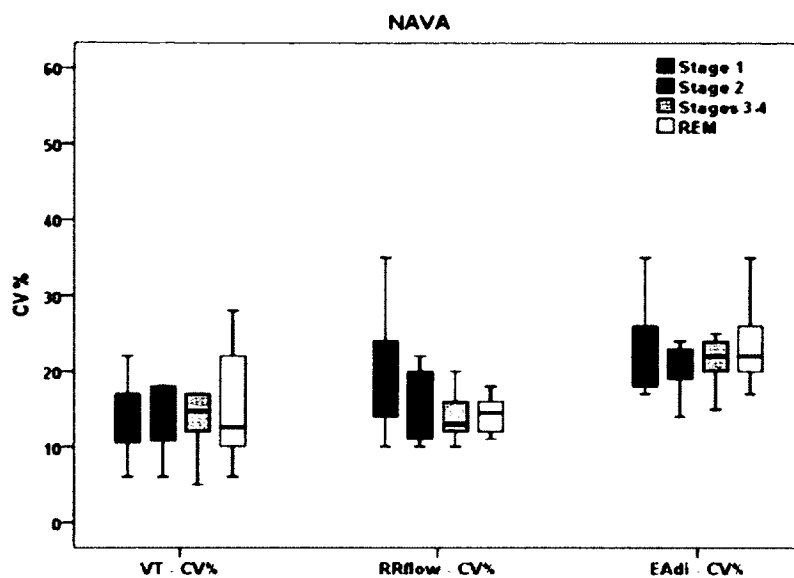
In PSV mode, Vt variability differed significantly between stage 1 and stage 3-4 sleep but not between stage 1 and REM sleep ( $P=0.144$ ). Vt variability during stage 2 and stage 3-4 sleep in PSV mode differed significantly from that in REM sleep ( $P=0.011$  and  $P=0.001$ , respectively) (Figure 3). With NAVA, Vt variability was stable, with no significant differences across sleep stages (Figure 4).

**Figure 3. Variability in PSV**



CV, coefficient of variation; Vt, Tidal volume; RRflow, flow based respiratory rate; EAdi, electrical activity of the diaphragm.

**Figure 4. Variability in NAVA**



CV, coefficient of variation; VT, Tidal volume; RRflow, Flow based respiratory rate; EAdi, electrical activity of the diaphragm

With PSV, RRflow variability differed significantly between sleep stages 1 and 3-4 ( $P=0.011$ ), 2 and 3-4 ( $P=0.005$ ), and 3-4 and REM ( $P=0.001$ ) (Figure 3). With NAVA, RRflow variability showed no significant differences across sleep stages (Figure 4).

With PSV, EAdi peak variability differed significantly between sleep stages 1 and 2 ( $P=0.005$ ), 1 and 3-4 ( $P=0.003$ ), 2 and REM ( $P=0.038$ ), and 3-4 and REM ( $P=0.002$ ) (Figure 3). With NAVA, EAdi peak variability did not vary significantly across sleep stages (Figure 4).

## DISCUSSION

In this study of unsedated patients responding to simple orders when awake and receiving assisted mechanical ventilation during the weaning process, the occurrence of central apneas was influenced by the ventilatory mode.

Sleep disruption is common in critically ill patients and may influence the clinical course of the acute illness (8, 34, 35). Even if it is well documented that sleep abnormalities may impair psychological and physiological well-being, with effects such as increased protein catabolism, decreased immune function, and altered respiratory mechanics, which could affect weaning from mechanical ventilation (36) the impact of sleep disturbances on morbidity and mortality remains unknown (37) however it could worsen the quality of life after discharge (38-39).

Quantitative and qualitative deficiencies have been characterized and decreased total sleep time, fragmented sleep as well as altered circadian patterns. The etiology of sleep disruption in the intensive care unit is multifactorial; including the inherent nature of environment (exposure to noise and light), medications, mechanical ventilation and particularly patient-ventilator interaction and the acute illness. PSV is associated with central apneas in both healthy individuals (1) and mechanically ventilated patients (40), and the ventilator settings influence the degree of sleep disruption (41), suggesting that patient-ventilator asynchrony may contribute to sleep disruption (42). Studies have established that decreasing patient-ventilator asynchrony results in less sleep disruption and in greater sleep efficiency (43, 44). PAV and NAVA were developed to better match

the level of assistance delivered by the ventilator to the needs of the individual patient, thereby minimizing patient-ventilator asynchrony (10).

NAVA is an assist mode in which the ventilator is triggered even during expiration with intrinsic PEEP (PEEPi) and cycled off based on the EAdi value, which directly reflects the activity of the patient's neural respiratory command (11). The inspiratory airway pressure applied by the ventilator is determined as follows:  $P_{aw} = NAVA \text{ level} \cdot EAdi$ , where  $P_{aw}$  is the instantaneous airway pressure (cmH<sub>2</sub>O), EAdi is the instantaneous integral of the diaphragmatic electrical activity signal ( $\mu$ V), and NAVA level (cmH<sub>2</sub>O/ $\mu$ V or per arbitrary unit) is a proportionality constant set by the clinician. NAVA does not depend on measurements of airway pressure or flow and keeps the assist synchronized with the inspiratory efforts (independently from leaks or PEEPi) (12, 14, 15, 45, 46, 47). Thus, the delivered pressure is, in theory, synchronous with the diaphragmatic activity; and  $V_t$  is completely controlled by the output of the patient's neural respiratory command center (11). In contrast to PSV, NAVA prevents excessive  $P_{aw}$  and  $V_t$  values, because EAdi undergoes downregulation in response to increasing assistance levels, thereby decreasing the amount of assistance provided (13, 14, 19, 48, 49).

In a recent comparison of the impact of NAVA and PSV on sleep architecture, we demonstrated that NAVA provided better sleep quality in terms of REM sleep, fragmentation index, and ineffective efforts in unsedated adults (18). NAVA also allows considerable variability in the breathing pattern, i.e., better replicates the variability of spontaneous breathing. We hypothesized that this greater variability compared to PSV decreased central apneas. To our knowledge, this hypothesis has not been evaluated

previously. The greater ventilatory variability with NAVA is related to increased flow complexity, with no change in EAdi complexity compared to PSV (16). The better coupling between mechanical assistance and neural output achieved with NAVA may result in better translation of the complexity of the central ventilatory command into a complex flow pattern. NAVA prevents overassistance, thereby avoiding episodes of hyperventilation leading to central apneas.

In a polysomnography study of 11 critically ill patients, sleep fragmentation was less marked with assist-control ventilation than with PSV, because PSV was associated with overassistance-induced central apneas (40). Overassistance was reflected by higher  $V_t$  values during PSV than during assist-control ventilation. Adding a mechanical dead space significantly decreased the number of central apneas, a finding that further supported overassistance as the cause of central apneas (40, 50).

A study comparing PSV and the SmartCare<sup>TM</sup> automated weaning system in conscious unsedated patients showed similar numbers of central apneas (51). SmartCare<sup>TM</sup> is an embedded version of the closed-loop NeoGanesh system (52, 53), which keeps the patient within the comfort zone (as defined by respiratory parameters) while gradually decreasing the level of pressure support to a minimal value, at which point a trial of spontaneous breathing is performed. SmartCare<sup>TM</sup> would be expected to prevent overassistance by adjusting the level of support. The absence of a difference in central apnea occurrence between PSV and SmartCare<sup>TM</sup> may be ascribable to the large proportion in this study (51) of patients with chronic heart failure, a risk factor for central apneas. In our patients also, central apneas occurred chiefly during non-REM sleep, possibly as a result of sequential



overassistance ( $V_t$  overshoot), which is seen with PSV but not with NAVA. The mechanisms underlying central apneas may be too complex to be prevented by closed-loop mechanical ventilation. Proportional ventilation seems crucial to prevent central apneas. However, the concept underlying SmartCare<sup>TM</sup> is interesting, and studies comparing NAVA and SmartCare<sup>TM</sup> are needed. In our study, the ventilatory behavior preceding central apneas with PSV was similar to that described in a previous study (3). Another finding shared by both studies is the increase in  $V_t$  and minute ventilation immediately before central apneas, together with a  $PETCO_2$  to the apneic threshold (3).

A few methodological points deserve discussion. We obtained 4-hour long recordings on four different occasions in each patient. Each patient was studied for 24 consecutive hours. This method was chosen to minimize instabilities or complications, and to avoid delays in extubation. Cessation of sedatives for more than 24 hours does not rule out residual sedation. However, all patients had Ramsay scores no greater than 2 and Glasgow Coma Scale scores of 11 or more at the time of recording (51). Patients with risk factors for central apnea (chronic heart failure or COPD) had more numerous central apneas during non-REM sleep, suggesting lower apnea  $PaCO_2$  thresholds for central apnea.

Increased diaphragmatic activity during non-REM sleep is associated with an increase in  $V_t$  (54). In our study, patients receiving PSV exhibited increased EAdi peak variability during non-REM sleep and a concomitant  $V_t$  increase, with little  $V_t$  variability. This pattern increases the risk of central apnea, especially as the apneic threshold is lower in REM sleep than in non-REM sleep (55).

A study in healthy volunteers showed suppression of tonic diaphragmatic activity with preservation of phasic activity during REM sleep (56). Transition inhibition of the intercostal muscles is abolished and phasic activity of the intercostal, abdominal, and sternocleidomastoid muscles is greatly reduced (56-57). The contribution of rib cage motion to  $V_t$  is moderate during REM sleep, and as a result  $V_t$  decreases significantly with NAVA but not with PSV. Moreover  $V_t$  variability is higher, which may protect against central apnea.

Limitations of our study should be acknowledged. First, this work was performed in a single center with researcher experience on NAVA, and included only 14 patients. Therefore, these results may not pertain to other ICUs and to all patients. Second, sedation was stopped only 24 hours before beginning the study, thus we could not excluded that there is always an effect of sedation. However, all patients included experienced NAVA and PSV alternatively. Third a single NAVA level and PSV were used, we could not be certain that the results were the same with another level. Nevertheless our study demonstrated a physiological effect of NAVA which must be confirmed by further clinical studies.

## **CONCLUSIONS**

To our knowledge, this study provides the first comparative data on the occurrence of central apneas with PSV and NAVA in unsedated ventilated critically ill patients. At a constant ventilation level, NAVA was associated with greater ventilatory variability than PSV. With PSV, overassistance ( $V_t$  overshoot) occurred in sleep stages 2, 3, and 4. Central apneas occurred only with PSV. The absence of central apneas with NAVA was probably

ascribable to improvements in neuromechanical coupling, which avoided the delivery of excessive assistance. The protective effect of NAVA against central apneas occurred even in patients with risk factors (chronic heart failure or COPD). Our data support the use of NAVA in novel ventilation strategies, particularly in patients at risk for central apnea. However, further clinical investigations are needed to evaluate the impact of NAVA on weaning time and patient outcomes.

## REFERENCES

- 1- Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 1998;85(5): 1929-1940.
- 2- Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, Channel B, Xie A, Nakayama H, Skatrud JB. The ventilatory responsiveness to CO<sub>2</sub> below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol* 2004;560(Pt 1):1-11.
- 3- Xie A, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO<sub>2</sub> in sleeping humans. *J Physiol* 2001;535(Pt 1):269-275.
- 4- Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilator effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):295-300.
- 5- Kimoff RJ, Cheong TH, Olha AE, Charbonneau M, Levy RD, Cosio MG, Gottfried SB. Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea. Role of chemoreceptor and mechanoreceptor stimuli. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):707-714.
- 6- Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO<sub>2</sub>. *CHEST* 1993;104(4):1079-1084.
- 7- Hanly PJ, Millar TW, Slejtes DG, Baert R, Fraiss MA, Kryger MH. Respiration and abnormal sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* 1989;96(3):480-488.
- 8- Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004;30(2):197-206.
- 9- Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and Sedation-Agitation scale. *Crit Care Med* 1999;27(8):1499-1504.
- 10- Navalesi P, Costa R. New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(1):51-58.
- 11- Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobick Y, Comtois N, Friberg S et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999;5(12):1433-1436.
- 12- Terzi N, Pelieu I, Guillet L, Ramakers M, Seguin A, Daubin C et al. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med* 2010;38(9):1830-1837.
- 13- Brander L, Leong-Poi H, Beck J, Brunet F, Hutchison SJ, Slutsky AS, Sinderby C. Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest* 2009;135(3):695-703.
- 14- Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2008;34(11):2010-2018.
- 15- Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, Sinderby C. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilator assist. *Crit Care Med* 2010;38(2):518-526.

- 16- Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma MN, Straus C et al. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 2010;112(3):670-681.
- 17- Croisel Y, Chanques G, Jung B, Constantin JM, Capdevila X, Matecki S et al. Neurallyadjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. *Anesthesiology* 2010;113(4):925-935.
- 18- Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, Tétrault JP, Arsenault P. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):42.
- 19- Sinderby C, Beck J, Spahija J, de Marchie M, Lacroix J, Navalesi P, Slutsky AS. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest* 2007;131(3):711-717.
- 20- Jasper HH. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalgr Clin Neurophysiol* 1958;10:371-375.
- 21- Rechtschaffen A, Kales A. *Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, UCLA BIS/BRI, 1968.
- 22- Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association: EEG arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-184.
- 23- American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-689.
- 24- Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J respire Crit Care Med* 1994;150(2):489-495.
- 25- Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzqerald F, Kleiman J, Bradley TD. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheynes-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):808-813.
- 26- Spahija J, Beck J, Lindström L, Bégin P, de Marchie M, Sinderby C. Effect of increased diaphragm activation on diaphragm power spectrum center frequency. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;146(1):67-76.
- 27- Sinderby C, Lindström L, Grassino AE: Automatic assessment of electromyogram quality. *J Appl Physiol* 1995;79(5):1803-1815.
- 28- Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol* 1998;85(6):2146-2158.
- 29- Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1995;79(3):975-985.
- 30- Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A. Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1996;81(3):1434-1449.
- 31- Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 1997;82(4):1370-1377.
- 32- Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, Lodato RF, Sackner MA. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1988;65(1):309-317.
- 33- Wrigge H, Golisch W, Zinserling J, Sydow M, Almeling G, Burchardi H. Proportional assist versus pressure support ventilation: effects on breathing pattern

- and respiratory work of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 1999;25(8):790-798.
- 34- Parthasarathy S. Sleep during mechanical ventilation. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(6):489-494.
  - 35- Krachman SL, D'Alonzo GE, Crimer GJ. Sleep in the intensive care unit. *Chest* 1995;107(6):1713-1720.
  - 36- Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the critically ill patient. *Sleep* 2006;29(5):707-716.
  - 37- Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev* 2008;12(5):391-403.
  - 38- Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P et al. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients – importance of sleep deprivation. *Crit Care* 2009;13(6):234.
  - 39- Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentilello LM. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007;63(6):1210-1214.
  - 40- Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(11):1423-1429.
  - 41- Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, Lupo ND, Nava S. Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):619-624.
  - 42- Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ. Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(1):21-27.
  - 43- Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35(4):1048-1054.
  - 44- Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, Klimathianaki M, Prinianakis G, Georgopoulos D. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33(7):1139-1147.
  - 45- Moerer O, Beck J, Brander L, Costa R, Quinte M, Slutsky AS et al. Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med* 2008;34(9):1615-1623.
  - 46- Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, Sinderbt C. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatr Res* 2009;65(6):663-668.
  - 47- Wu XY, Huang YZ, Yang Y, Liu SQ, Liu HG, Qiu HB. Effects of neurally adjusted ventilatory assist on patient-ventilator synchrony in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2009;32(7):508-512.
  - 48- Allo JC, Beck JC, Brander L, Brunet F, Slutsky AS, Sinderby CA. Influence of neurally adjusted ventilatory assist and positive end-expiratory pressure on breathing pattern in rabbits with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34(12):2997-3004.
  - 49- Brander L, Sinderby C, Lecompte F, Leon-Poi H, Bell D, Beck J et al. Neurally adjusted ventilatory assist decreases ventilator-induced lung injury and non-pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2009;35(11):1979-1989.
  - 50- Toublanc B, Rose D, Glerant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, Jounieaux V. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;33(7):1148-1154.

- 51- Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J d'Ortho MP, Brochard L. Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008;36(6):1749-1755.
- 52- Dojat M, Harf A, Touchard D, Lemaire F, Brochard L. Clinical evaluation of a computed-controlled pressure support mode. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1161-1166.
- 53- MacIntyre NR. Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986;89(5):677-683.
- 54- Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983;54(3):773-777.
- 55- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilator response in sleeping adults. *Am Rev Resp Dis* 1982;126(5):758-762.
- 56- Tusiewicz K, Moldofsky H, Bryan AC, Bryan MH. Mechanics of the ribcage and diaphragm during sleep. *J Appl Physiol* 1977;43(4):600-602.
- 57- Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol* 1981;51(3):557-564.

## **Chapitre 5 Discussion**

L'objectif de ces travaux était de démontrer le lien existant entre la dysharmonie (effort inefficace, apnée centrale) et la fragmentation du sommeil. L'objectif était de confirmer l'existence d'une relation indissociable entre l'asynchronie patient/ventilateur et l'architecture du sommeil.

Des analyses de polysomnographie (EEG, EMG, EOG) ont été utilisées en même temps que l'enregistrement des courbes ventilatoires incluant celle de l'activité électrique du diaphragme. Ainsi en évaluant nos sujets, nous avons pu démontrer un lien entre la dysharmonie patient/ventilateur et la fragmentation du sommeil. Nous avons mis en évidence que chez des patients en sevrage ventilatoire sevrés de sédation, et en comparaison avec la pression de support, l'utilisation du NAVA prévient les efforts inefficaces et les apnées centrales. Le NAVA permet d'améliorer le sommeil en stades 3-4 et le sommeil paradoxal. Ces constatations viennent aider à la compréhension de l'architecture du sommeil lors de la ventilation mécanique et à confirmer l'existence d'un lien étroit entre la survenue d'efforts inefficaces, d'apnée centrale et de fragmentation du sommeil, laissant suggérer une amélioration du sommeil si la ventilation est améliorée par une modalité ventilatoire asservie à l'aide du déclenchement par détection de l'activité électrique diaphragmatique (NAVA).

Dans les soins critiques il faut se préoccuper du maintien du sommeil et de l'amélioration de celui-ci pendant la phase aiguë et la phase de récupération. Cette préoccupation doit amener un changement important dans les soins des patients aux unités de soins critiques au cours des années à venir. Chez les patients en soins intensifs, il y a un lien entre une qualité de sommeil moindre et la durée de sevrage ventilatoire. La fragmentation du sommeil amène plusieurs conséquences sérieuses chez nos patients en soins critiques, et le manque de sommeil entraîne des conséquences neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires, immunitaires, hormonales et métaboliques (Parthasarathy et Tobin, 2004).

Environ 15% de la fragmentation du sommeil en mode PS a été attribuée aux efforts inefficaces et aux apnées centrales, alors que le NAVA n'avait aucune asynchronie (aucun effort inefficace et aucune apnée centrale). Le confort du patient n'est pas seulement lié



aux efforts inefficaces et les apnées centrales. Une micro-analyse a montré que pendant la PS, le retard de déclenchement a augmenté du stade 1 ( $80 \pm 26$  msec) contre  $158 \pm 42$  msec en stades 3-4. Le cyclage expiratoire a augmenté du stade 1 ( $158 \pm 103$  msec) contre  $258 \pm 87$  msec en stades 3-4. En NAVA, le délai de déclenchement est demeuré stable entre le stade 1 et les stades 3-4 ( $68 \pm 24$  msec contre  $72 \pm 32$  msec, respectivement). Le cyclage expiratoire reste également stable entre le stade 1 et les stades 3-4 en NAVA ( $39 \pm 48$  contre  $41 \pm 34$ , respectivement). La modalité ventilatoire fait partie d'une stratégie importante pour le maintien du sommeil en soins critiques mais nous devons adopter une approche plurimodale incluant; dérangement minimal de l'environnement, utilisation de sédatifs favorisant un sommeil physiologique et l'établissement d'une routine de soins incluant l'évaluation systématique du sommeil des patients, et des facteurs d'influences (exemple : douleur, habitude de sommeil, etc.). Rechercher le confort et le maintien du sommeil, tout en étant capable d'accomplir les interventions thérapeutiques rapides, implique des éléments délicats à concilier. Néanmoins, il faut trouver un équilibre entre la sécurité du patient et sa tranquillité.

Il fût démontré que le bruit de l'environnement était responsable de 18% des éveils en PS comparativement à 21% en NAVA. Parmi les interventions pour améliorer le sommeil, la diminution du bruit et de la lumière est recommandée. Bien que les alarmes sonores des moniteurs soient difficiles à éviter pour des raisons de sécurité, une attention particulière doit être accordée aux discussions à haute voix entre le personnel médical et infirmier en soins critiques. La diminution de la lumière pendant la nuit est essentielle, ou mieux, la concordance de la lumière avec le rythme normal du cycle jour-nuit doit être considérée, car elle participe au maintien du rythme de sécrétion de mélatonine (Perras et al. 2007). La luminosité permanente apporte de nombreux problèmes car 50% et plus du temps total de sommeil en soins critiques se concentre durant la période diurne (Cooper et al. 2000; Freedman et al. 2001). L'utilisation de bouchons pour les oreilles et de masques pour la nuit peuvent contribuer à améliorer la perception du sommeil chez certains patients. Par contre, le nombre de réveils reste identique (Richardson et al. 2007). Il faut insister sur le fait que le contrôle de l'intensité du bruit et de la lumière dans l'unité de soins intensifs nécessite l'éducation du personnel soignant par des intensivistes convainquants. Favoriser un cycle circadien normal en plaçant le patient près d'une fenêtre. La présence d'horloges

dans les salles ou chambres peut contribuer à l'amélioration de la perception du rythme nyctéméral. Toutefois, il faut faire attention au fait que plusieurs horloges ne font pas la différence entre l'avant-midi et de l'après-midi. Idéalement, le respirateur doit être installé loin de la tête du patient.

Certains types de «bruits» peuvent être bénéfiques, telle la musique classique. Dans un essai comparatif randomisé en double aveugle avec placebo minutieusement contrôlé, l'écoute d'une pièce musicale du compositeur Wolfgang Amadeus Mozart était associée à une baisse des besoins en sédatifs (Paugam-Burtz et Mantz, 2007), associée à une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et plus spécifiquement l'interleukine-6 (Paugam-Burtz et Mantz, 2007). La musique a permis également l'amélioration de la qualité du sommeil chez certains patients en soins post-chirurgicaux. La diminution du bruit issu de l'environnement ne permet en aucun temps d'améliorer l'architecture du sommeil, mais contribue essentiellement à une augmentation du temps total de sommeil (Freedman et al. 2001).

Parmi les autres facteurs contribuant à l'altération du sommeil, les prises de sang inutilement programmées pendant la nuit ou les interventions non-essentiels doivent être reportées au lendemain matin, en respectant également le sommeil diurne (surtout le sommeil profond). Il n'existe aucune notion du cycle jour/nuit à cause de la continuité des soins (excès de bruit et luminosité constante). La continuité des soins occasionne de 42 à 50 interventions par nuit avec une période de pointe entre minuit et trois heures du matin, soit huit interventions à l'heure (Tamburri et al. 2004). Cependant, ces dernières n'induisent que dans 15% des cas, l'apparition des périodes d'éveils (Gabor et al. 2003). Ces interventions provoquent une perte du cycle nyctéméral, en association avec une baisse de la sécrétion de la mélatonine (mesurée par l'excrétion urinaire du 6-sulfatoxymélatonine) chez les patients en sepsis sévère ou sous ventilation mécanique (Freedman et al. 2001; Mundigler et al. 2002). Le taux normal de mélatonine pendant la nuit est élevé et, à l'inverse le taux de cortisol est diminué.

La médication est un autre facteur influençant le sommeil. L'arsenal pharmacologique reste cependant un outil très utile pour nos patients en soins critiques. Il s'agit de trouver une médication adéquate permettant un sommeil physiologique. Les perfusions ou les bolus plus fréquemment utilisés en soins critiques pendant la nuit sont le propofol (2,6-diisopropylphénol) et/ou le midazolam qui peuvent améliorer la perception du sommeil chez les patients. Le sommeil provoqué par des sédatifs n'est pas équivalent au sommeil physiologique et peut même engendrer des troubles significatifs dans l'architecture du sommeil.

Un supplément de mélatonine pourrait être efficace pour un certain groupe de patients, tels que les patients médicaux présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Parmi les stratégies pharmacologiques pour améliorer le sommeil, plusieurs informations précisent que l'utilisation de dexmédétomidine (Precedex®) comme sédatif chez les patients de soins critiques permettrait un meilleur maintien du sommeil, et plus spécifiquement un meilleur maintien des fonctions cognitives. La dexmédétomidine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha2-adrénergiques, avec des propriétés très différentes des autres sédatifs disponibles pour la sédation en soins critiques. C'est un sédatif et également un analgésique, elle préserve la respiration spontanée tout en offrant des effets sympatholytiques puissants, produisant ainsi des diminutions de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Pour ces raisons, son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une fonction ventriculaire gauche atteinte, associée à un bloc de branche de haut degré. Sa façon d'agir est assez unique puisque même en perfusion continue, elle permet d'obtenir des niveaux de sédation adéquats et d'obtenir en tout temps l'interaction des patients lors d'un réveil. Les tracés de l'EEG obtenus avec la sédation par dexmédétomidine sont très similaires à ceux du sommeil lent physiologique (Huupponen et al. 2008). Cette propriété unique fait que la dexmédétomidine permettrait d'atténuer les troubles du sommeil en soins critiques et les conséquences supposées à long terme sur les fonctions cognitives. La dexmédétomidine a inspiré deux études importantes (SEDCOM – MENDS) qui ont démontré sa prépondérance sur le lorazepam et le midazolam dans la protection des fonctions cérébrales chez les patients en soins critiques sous ventilation

mécanique (Pandharipande et al. 2007; Riker et al. 2009). Aucun effet sur la survie n'a été noté. Par contre, l'étude MENDS montre une tendance à une survie améliorée avec la dexmédétomidine chez les patients septiques. Elle conserve les fonctions mentales en préservant le sommeil des patients en soins critiques (Pandharipande et al. 2007; Riker et al. 2009). Malgré les propriétés très intéressantes de cette molécule, son utilisation n'est pas courante dans nos soins intensifs. Dans notre étude, les patients ne recevaient plus de sédation depuis au moins 24 heures, afin de diminuer les facteurs confondants dans l'interprétation de la polysomnographie.

Parmi les autres stratégies non-pharmacologiques, il est également recommandé d'effectuer une vérification du seuil de PaCO<sub>2</sub> afin de déterminer les risques d'apnée centrale chez nos patients en aide inspiratoire. En effet, l'excès d'aide inspiratoire est susceptible de favoriser une respiration périodique alors même que la sensibilité au CO<sub>2</sub> n'est pas modifiée chez nos patients en soins intensifs (Simmons et al. 1999). La PaCO<sub>2</sub> apnéique étant proche de la PaCO<sub>2</sub> eupnéique, il serait pertinent de surveiller la CO<sub>2</sub> à l'aide de la capnographie pendant le sommeil préalablement à un sevrage.

Tel que nous avons observé dans notre étude, il existe un lien important entre asynchronie et sommeil. De plus, en réanimation, 25% des patients présentent un index d'asynchronie patient/ventilateur plus grand que 10% (Thille et al. 2006) ce qui est associé à un prolongement accru de la durée de ventilation (Chao et al. 1997; Thille et al. 2006). Chez les patients ventilés en mode pression de support ayant un nombre important d'asynchronies, un changement vers un mode de neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA) doit être considéré afin de réduire les efforts inefficaces, les apnées centrales et les épisodes d'éveil qui en découlent. Le NAVA permettra également un meilleur couplage neuro-mécanique par un meilleur délai de déclenchement et un meilleur cyclage I:E chez les patients en sommeil de stades 2, 3 et 4.

Le transfert vers un mode de neuro-asservissement en ventilation assisté seulement la nuit n'est pas toujours optimal chez tous les patients en soins critiques car le sommeil de plusieurs patients est complètement perturbé à l'intérieur du nyctémère. Chez les patients

présentant des périodes de sommeil autant de jour que de nuit, il serait préférable lors de la reprise d'une respiration spontanée, d'appliquer le NAVA comme mode de ventilation assistée. Pour les hôpitaux n'ayant pas la technologie NAVA, il serait préférable d'utiliser la pression de support à un niveau optimal pour atteindre un volume courant d'environ 6 mL/Kg du poids idéal et de diminuer le niveau d'assistance durant la nuit. Pour un ajustement plus précis de l'aide inspiratoire, les cliniciens doivent détecter rapidement les asynchronies par une interprétation rapide des courbes de ventilation. Le niveau de pression de support sera alors ajusté en fonction des dysharmonies.

Étant donné que le mode pression support demeure le mode de sevrage ventilatoire le plus utilisé. Il faut penser à automatiser ce mode afin d'éviter la sur-assistance durant les périodes de sommeil. Ainsi, l'automatisation de la pression de support cycle par cycle en fonction de la ventilation et de la fraction expirée en  $\text{CO}_2$  mesurée est essentielle. Lors des phases de crescendo ventilatoire et decrescendo de  $\text{FECO}_2$ , le niveau de pression de support doit diminuer afin de rétablir une ventilation suffisante et inversement. Ce système permettrait par la suite de stabiliser la ventilation qui deviendrait régulière lors des périodes d'éveils.

Notre réflexion a été dirigée sur l'exploration d'une fonction très peu explorée en réanimation soit le sommeil des patients ventilés. De plus, nous avons enregistré le sommeil des patients sans sédation, ce qui rend plus facile l'interprétation des résultats. Notre étude apporte également des réponses physiologiques sur la responsabilité de la ventilation mécanique sur la fragmentation du sommeil et d'une certaine nécessité d'évaluer le sommeil en soins intensifs.

### **Forces, limites et perspectives de l'étude**

Les forces de l'étude : le pneumologue qui interprète les enregistrements ne connaît pas les modes de ventilation à l'étude et il n'y a pas de suggestion à l'interprétation. L'approche chassé-croisé permet de minimiser les variations naturelles entre les participants puisque chaque participant est son propre contrôle. Ceci permet de diminuer la taille d'échantillon requise.

Les limites de notre étude : la cessation de sédation pour plus de 24 heures n'élimine pas les risques de sédation résiduelle. Nous avons aussi utilisé un seul niveau de NAVA et de pression de support par patient pour l'étude. Il s'agit d'une étude physiologique sans évaluation des impacts cliniques.

Les patients ventilés sous sédation constituent la majeure partie des patients à la phase initiale de leur pathologie. Les malades en sevrage, dont la sédation est arrêtée représentent un grand nombre de patients. Par contre, la pratique à l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ne répond pas aux recommandations actuelles sur la conduite du sevrage en terme de sédation (arrêt quotidien de la sédation avec test de ventilation spontanée et gestion de la sédation avant le sevrage).

Les résultats obtenus au cours du sevrage de la ventilation mécanique sans sédation correspondent aux recommandations actuelles. La période de sevrage demeure une phase des plus complexes. Au plan de l'avancement des connaissances, cette recherche contribue à la compréhension du sommeil au cours de la ventilation mécanique et amène des données originales sur l'effet néfaste de l'asynchronie patient/ventilateur sur la fragmentation du sommeil. Cette étude propose des solutions dans la pratique quotidienne des cliniciens par une approche ventilatoire asservie à l'aide du déclenchement diaphragmatique (NAVA) pour les patients à risque d'apnées centrales et pour les patients asynchrones avec le ventilateur. Sur le plan de la recherche, nous avons démontré un impact physiologique positif du NAVA sur la survenue des apnées centrales, sur les efforts inefficaces et sur la fragmentation du sommeil. Pour les recherches futures, il nous faut démontrer l'impact clinique du NAVA sur la durée du sevrage ventilatoire et sur le devenir des patients.

## Chapitre 6 Conclusion

Le sommeil pendant un séjour aux soins intensifs fait partie des fonctions physiologiques qui ont été et demeurent négligées pendant plusieurs années; les intervenants d'aujourd'hui doivent s'intéresser à ce volet des soins. Tenir compte du sommeil en soins critiques devrait permettre de diminuer les épisodes de délire et rendre les patients plus reposés avant l'étape de sevrage de la ventilation mécanique.

Nos travaux sur le NAVA nous ont permis de mettre en évidence l'amélioration du sommeil et la diminution des apnées centrales au cours du sevrage ventilatoire. Le NAVA permet par rapport à la PS, une amélioration du synchronisme patient-ventilateur, une ventilation avec une plus grande variabilité du volume courant, ce qui protège les patients des apnées centrales et l'amélioration de l'architecture du sommeil par une augmentation du sommeil dans les stades 3-4 et sommeil paradoxal associée à une diminution des fragmentations. Des pistes intéressantes sont à considérer pour de futures recherches comme l'impact du NAVA sur le sommeil des patients en sevrage difficile et celui de la variabilité ventilatoire en NAVA sur la dysrythmie sinusale respiratoire. Une autre piste est la réalisation d'une enquête sur la conduite du sevrage de la ventilation mécanique dans les unités de soins intensifs adultes afin de voir le pourcentage de préoccupation des médecins intensivistes sur la qualité du sommeil des patients en soins intensifs.

## Références

1. Achermann P, Borbély A, 1987. Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. *Hum Neurobiol*; 6:203-210.
2. Alexopoulou C, Krondili E, Vakouti E, Klimathianakis M, Prinianakis G, Georgopoulos D. 2007. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med*; 33:1139-1147.
3. American Clinical Neurophysiology Society, 2006. Guideline one: Minimum technical Requirements for performing Clinical Electroencephalography. 6 pages.
4. American Sleep Disorders Association, 1992, EEG arousals: scoring rules and examples, a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force, *Sleep*; 15:173-184.
5. Amzica F, Steriade M. 1998. Cellular substrates and laminar profile of sleep k-complex. *Neuroscience*; 82:671-686.
6. Amzica F Steriade M. 2002. The functional significance of k-complexes. *Sleep Med Rev*; 6:139-149.
7. Anderson ML, Martins PJ, D'Almeida V, Bignotto M, Tufik S. 2005. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res*; 14:83-90.
8. Annat GJ, Viale JP, Dereymez CP, Bouffard YM, Delafosse BX, Motin JP. 1990. Oxygen cost of breathing and diaphragmatic pressure-time index. Measurement in patients with COPD during weaning with pressure support ventilation. *Chest*; 98:411-414.
9. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. 1994. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 149:1069-1076.
10. Appendini L, Purro A, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Spada E, Donner CF, Rossi A. 1996. Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator-dependant COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*; 154:1301-1309.
11. Aserinsky E., Kleitman N. 1955. Two types of ocular motility occurring in sleep, *Journal of Applied Physiology*; 8:1-10.
12. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, Valente E, Corsi D, Harf A, Lemaire F, Brochard L. 1998. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilator support. *Am J Respir Crit Care Med*; 157:135-143.
13. Aurell J et Elmqvist D. 1985. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 290:1029-1032.
14. Bastien C et Campbell K. 1992. The evoked K-complex: all-or-none phenomenon? *Sleep*; 15:236-245.
15. Bastien CH, Ladouceur C, Campbell KB. 2000. EEG characteristics prior to and following the evoked K-complex. *Can J Exp Psychol*; 54:255-265.
16. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comptois N, Rossini M, Sinderby C. 2001. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*; 164:419-424.



17. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, Hanly PJ. 2008. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med*; 34:2076-2083.
18. Bell-Pederson D, Cassone VM, Earnest AK, Golden S, Hardin PE, Thomas TL, Zoran MJ. 2005. Circadian rhythms from multiple oscillators: Lessons from diverse organisms. *Nature Reviews Genetics*; 6:544-556.
19. Benca R, Quintas J. 1997. Sleep and host defenses: A review. *Sleep*; 20:1027-1037.
20. Bergbom-Engberg I and Haljamäe H. 1989. Assessment of patients' experience of discomforts during respirator therapy. *Crit Care Med*; 17:1068-1072.
21. Berger. Control of breathing. In: Nadel MA, editor. 1998. *Respiratory medicine*. Philadelphia WB Saunders. p. 49-166.
22. Benington JH, Heller HC. 1995. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol*; 45:347-360.
23. Billard V, Servin F, Molliex S. 2005. Surveillance de l'anesthésie générale. *Encycl Med Chir (Paris)*; 36-3888-A-10, pp 1-12.
24. Bjornstrom K, Eintrei C. 2003. The difference between sleep and anaesthesia is in the intracellular signal: propofol and GABA use different subtypes of the GABA(A) receptor beta subunit and vary in their interaction with actin. *Acta Anaesthesiol Scand*; 47(2):157-164.
25. Blake H., Gerard RW, Kleitman N. 1939. Factors influencing brain potentials during sleep, *Journal of Neurophysiology*; 2:48-60.
26. Bonmarchand G, Chevron V, Chopin C, Jusserand D, Girault C, Moritz F, Leroy J, Pasquis P. 1996. Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*; 22:1147-1154.
27. Bonmarchand G, Chevron V, Ménard J, Girault C, Moritz-Berthelot F, Pasquis P, Leroy J. 1999. Effects of pressure ramp slope values on the work of breathing during pressure support ventilation in restrictive patients. *Crit Care Med*; 27:715-722.
28. Bonnet MH, Berry RB, Arcand DL. 1991. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol*; 71:1112-1118.
29. Borbély A, Mattmann P, Loeffe M, Strauch I, Lehmann D. 1985. Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum Neurobiol*; 4:189-194.
30. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, Appendini L, Mascia L, Ranieri VM. 2007. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: Pressure support versus proportional assist-ventilation. *Crit Care Med*; 35:1048-1054.
31. Bourne RS, Mills GH. 2004. Sleep disruption in critically ill patients-pharmacological considerations. *Anaesthesia*; 59:374-384.
32. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. 1998. Effect of resistive loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med*; 157:1756-1763.
33. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. 1997. Effect of elastic loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med*; 155:1341-1348.
34. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. 2002. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 165:1260-1264.
35. Brochard L. 1994. Inspiratory pressure support. *Eur J Anaesthesiol*; 11:29-36.
36. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. 1989. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*; 139:513-521.

37. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A. 1995. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*; 333:817-822.
38. Brochard L, Mercat A, Richard JCM. 2008. *Ventilation artificielle: De la physiologie à la pratique*. Paris. Eds Masson. 323 pages.
39. Bryant PA, Trinder J, Curtis N. 2004. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol*; 4:457-467.
40. Burioka N, Cornélissen G, Halberg F, Kaplan DT. 2001. Relationship between correlation dimension and indices of linear analysis in both respiratory movement and electroencephalogram. *Clin Neurophysiol*; 112:1147-1153.
41. Burioka N, Cornélissen G, Halberg F, Kaplan DT, Suyama H, Sako T, Shimizu E. 2003. Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed waking and different sleep stages. *Chest*; 123:80-86.
42. Burioka N, Suyama H, Sako T, Miyata M, Takeshima T, Endo M, Kurai J, Fukuoka Y, Takata M, Nomura T, Nakashima K, Shimizu E. 2002. Non-linear dynamics applied to human respiratory movement during sleep. *Biomed Pharmacother*; 56 suppl 2:370s-373s.
43. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, Brochard L. 2008. Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med*; 36:1749-1755.
44. Calderini E, Confalonieri M, Puccio P, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C. 1999. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med*; 25:662-667.
45. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberger HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W, Eliot L, Babul N, Lynch PM. 2002. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage*; 23:278-291.
46. Carey JM, Hollinshead WH. 1955. Anatomy of the esophageal hiatus related to repair of hiatal hernia. *Proc Staff Meet Mayo Clin*; 30:223-226.
47. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M. 1997. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest*; 112:1592-1599.
48. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. 1999. Hypnotics and sedatives. In: *Pharmacological basis of Therapeutics Goodman & Gilman*, 10<sup>th</sup> edition; 399-427.
49. Chen HI, Tang YR. 1989. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis*; 140:907-909.
50. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. 2000. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest*; 117:809-818.
51. Come S, Webster K, Younes M. 2003. Hypoxic Respiratory Response during Acute Stable Hypocapnia. *Am J Respir Crit Care Med*; 167:1193-1199.
52. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler ED. 2001. Postoperative sleep disturbance: influences of opioids and pain in humans. *Sleep*; 24: 9-44.
53. Dauvilliers Y. 2007. Veille et sommeil: un équilibre dynamique. *Cerveau&Psycho*; 23:54-61.
54. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. 1938. Human brain potentials during the outset of sleep. *Journal of Neurophysiology*; 24:38.

55. Dement W. 1958. The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram pattern during behavioural sleep in the cat. *EEG Clin Neurophysiol*; 10:291-296.
56. Dement W, Kleitman N. 1957. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J of Exp Psych*; 5:339-346.
57. Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, Chenuel B, Xie A, Nakayama H, Skatrud JB. 2004. The ventilatory responsiveness to CO<sub>2</sub> below eupnoea as a determined of ventilatory stability in sleep. *J physiol*; 560:1-11.
58. de Wit M, Miller K, Green D, Ostman H, Gennings C, Epstein S. 2009. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Critical Care Med*; 37:2740-2745.
59. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. 2007. The effects of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med*; 3:33-36.
60. Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, Zaugg L, Kapoor S. 1995. Sleep deprivation and human immune function. *Adv Neuroimmunol*; 5:97-110.
61. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. 2008. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev*; 5:391-403.
62. Du HL and Yamada Y. 2005. Expiratory asynchrony. *Respir Care Clin N Am*; 11:265-280.
63. Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ. 2003. *Chronobiology: biological timekeeping*. Sunderland MA: Sinauer Associates: 406 p.
64. Eddleston JM, White P, Guthrie E. 2000. Survival, morbidity, and quality of life after discharge from intensive care. *Crit Care Med*; 28:2293-2299.
65. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK. 2001. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*; 27:1892-1900.
66. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. 2004. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit *JAMA*; 291:1753-1762.
67. Estaban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, Cide D, Goldwasser R, Soto L, Bugeo G, Rodrigo C, Pimental J, Raimondi G, Tobin MJ. 2000. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med*; 161:1450-1458.
68. Everson CA, Crowley WR. 2004. Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 286:E1060-1070.
69. Fabry B, Guttmann J, Eberhard L, Bauer T, Haberthür C, Wolff G. 1995. An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest*; 107:1387-1394.
70. Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, Lupo ND, Nava S. 2005. Effects of Different Ventilator Settings on Sleep and Inspiratory Effort in Patients with Neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 172:619-624.
71. Fanfulla F, Taurino AE, Lupo ND, Trentin R, D'Ambrosio C, Nava S. 2007. Effect of sleep on patient/ventilator asynchrony in patients undergoing chronic non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med*; 101:1702-1707.
72. Fauroux B, Isabey D, Desmarais G, Brochard L, Harf A, Lofaso F. 1998. Nonchemical influence of inspiratory pressure support on inspiratory activity in humans. *J Appl Physiol*; 85:2169-2175.

73. Fernandez R, Mendez M, Younes M. 1999. Effect of ventilator flow rate on respiratory timing in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med*; 159:710-719.
74. Fiamma MN, Straus C, Thibault S, Wysocki M, Baconnier P, Similowski T. 2007. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilator variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*; 292:R1895-1893.
75. Finelli LA, Baumann H, Borbely AA, Achermann P. 2000. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience*; 101:523-529.
76. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. 2001. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Care Med*; 163:451-457.
77. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. 1999. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*; 159:1155-1162.
78. Friese RS. 2008. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice and future directions. *Crit Care Med*; 36:697-705.
79. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. 2006. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*; 21:482-493.
80. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, Hanly PJ. 2003. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*; 167:708-715.
81. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E. 2006. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med*; 32:34-47.
82. Georgopoulos D et Roussos C. 1996. Control of breathing in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J*; 9:2151-2160.
83. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. 1990. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*; 142:295-300.
84. Goldberger AL. 1996. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*; 347:1312-1314.
85. Gottschlich MM, Jenkins ME, Mayes T, Khoury J, Kramer M, Warden GD, Kagan RJ. 1994. The 1994 clinical research award. A prospective clinical study of the polysomnographic stages of sleep after burn injury. *J Burn Care Rehabil*; 15:488-492.
86. Guilleminault C. 1987. Sommeil et respiration : Influence des états de vigilance sur la respiration, *Rev. Mal. Resp*; 3:123-127.
87. Haji A, Takeda R, Okazaki M. 2000. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Therap*; 86:277-304.
88. Hales TG, Lambert JJ. 1991. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurons. *Br J Pharmacol*; 104:619-628.
89. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, Bonekat HW. 2006. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest*; 129:1468-1477.
90. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL. 1980. The correlation between sleep deprivation and intensive care unit syndrome. *Heart Lung*; 9:464-468.
91. Herregods L, Rolly G, Mortier E, Bogaert M, Mergaert C. 1989. EEG and SEMG monitoring during induction and maintenance of anaesthesia with propofol. *Int J Clin Monit Comput*; 6:67-73.

92. Hess R, Koella WP, Akert K. 1953. Cortical and subcortical recording in natural and artificially induced sleep in cats, *EEG Clin neurophysiol.* 5:75-90.
93. Hill LL, Pearl RG. 2000. Flow triggering, pressure triggering, and autotriggering during mechanical ventilation. *Crit Care Med*; 28:579-581.
94. Hilton BA. 1976. Quantity and quality of patients' sleep and sleep-disturbing factors in a respiratory intensive care unit. *J Adv Nurs*; 1:453-468.
95. Horne JA. 1978. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biol Psychol*; 7:55-102.
96. Horne JA, Pettitt AN. 1985. High incentive effects on vigilance performance during 72 hours of total sleep deprivation. *Acta Psychol (Amst)* 1985; 58:123-139.
97. Hunter KD, Faulkner JA. 1997. Pliometric contraction-induced injury of mouse skeletal muscle: effect of initial length. *J Appl Physiol*; 82:278-283.
98. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi, Särkelä M, Saastamoinen A, Snapir A, Scheinin H, Scheinin M, Meriläinen P, Himanen SL, Jääskeläinen S. 2008. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand*; 52:289-294.
99. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson, Quan SF. 2007. *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, American Academy of Sleep Medicine, 1st Ed.
100. Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, Kimball WR, Yahagi N, Kumon K. 2000. Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med*; 28:402-407.
101. Janczewski WA., Feldman JL. 2006. Novel Data Supporting the Two Respiratory Rhythm Oscillator Hypothesis, *J. Neurophysiol*; 96:1-2.
102. Jasper HH. 1958. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephal Clin Neurophysiol*; 10:371-375.
103. Jones J, Hoggart B, Withey J, Donaghue K, Ellis BW. 1979. What the patients say: a study of reactions to an intensive care unit. *Intensive Care Med*; 5:89-92.
104. Jouvet M. 1961. Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat, *The Nature of Sleep Ciba Foundation Symposium*.
105. Jubran A, Grant BJ, Tobin MJ. 1997. Effect of hypercapnia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med*; 156:1129-1139.
106. Jubran A, Van de Graff W, Tobin M. 1995. Variability of patient-ventilator interactions with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 152:129-136.
107. Kay DC, Eisenstein RB, Jasinski DR. 1969. Morphine effects on human REM state, waking state and NREM sleep. *Psychopharmacologia*; 14:404-416.
108. Keifer JC, Baghdoyan HA, Lydic R. 1992. Sleep disruption and increased apneas after pontine microinjection of morphine. *Anesthesiology*; 77:973-982.
109. Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA 1990. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology*; 73:52-61.
110. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. 2000. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*; 342:1471-1477.
111. Laghi F. 2008. NAVA: brain over machine? *Intensive Care Medicine*; 34:1966-1968.
112. Leiter JC, Knuth SL, Bartlett D Jr. 1985. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am Rev Respir Dis*; 132:1242-1245.

113. Leung RS, Bradley TD. 2001. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 164:2147-2165.
114. Leung P, Jubran A, Tobin MJ. 1997. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patients' effort, and dyspnea. *Am J Crit Care Med*; 155:1940-1948.
115. Lofaso F, Isabey D, Lorino H, Harf A, Scheid P. 1992. Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans. *Respir Physiol*; 89:75-88.
116. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. 1938. Distribution of disturbance patterns in the human EEG with special reference to sleep. *J Neurophysiol*; 1:413-430.
117. MacIntyre NR, McConnell R, Cheng KC, Sane A. 1997. Patient-ventilator flow dyssynchrony: Flow-limited versus pressure-limited breath. *Crit Care Med*; 25:1671-1677.
118. Mahler DA, Harver A, Rosiello R, Daubenspeck JA. 1989. Measurement of respiratory sensation in interstitial lung disease: evaluation of clinical dyspnea ratings and magnitude scaling. *Chest*; 96:767-771.
119. Mai JK, Kedsoria O, Sofroniew MV. 1991. Evidence for subdivisions in the human suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol*; 305:505-508.
120. Mancebo J, Amaro P, Mollo J, Lorino H, Lemaire F, Brochard L. 1995. Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*; 21:913-915.
121. Manning HL, Molinary EJ, Leiter JC. 1995. Effect of inspiratory Flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am J Respir Crit Care Med*; 151:751-757.
122. McCully KK, Faulkner JA. 1986. Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol*; 61:293-299.
123. Mednick SC, Nakayama K, Cantero JL, Atienza M, Levin AA, Pathak N, Stikgold R. 2002. The restorative effect of naps on perceptual deterioration, *Nat. Neuroscience*; 5:677-681.
124. Mégarbane B, Deye N, Baud F. 2004. Contribution of experimental data to respiratory depression induced by psychotropic drugs. *Réanimation*; 13:334-342.
125. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. 2004. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*; 43:678-683.
126. Mélot C. 2003. Sédation et analgésie du patient ventilé. *Réanimation*; 12:53-61.
127. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. 1998. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol*; 85:1929-1940.
128. Michaud C, Paquin M, Allard MC. 2006. Un sommeil réparateur aux soins intensifs est-il possible? *Perspective Infirmière*; Juillet/Août: 11-18.
129. Moore P, Dimsdale JE. 2002. Opioids, sleep and cancer-related fatigue. *Medical Hypotheses*; 58:77-82.
130. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindi-Munda P, Markti W, Ferti L, Siostrzonek P. 2002. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*; 30:536-560.
131. Nattie E. 2000. Multiple sites for central chemoreception: their roles in response sensitivity and in sleep and wakefulness. *Resp Physiol*; 122:223-235.
132. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi A, Rubini F. 1997. Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J*; 10:177-183.

133. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Lotti G, Braschi A. 1995. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med*; 21:871-879.
134. Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, Niernan DM, Senzel RS, Manfredi PL, Davis SM, Morrison RS. 2001. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med*; 29:277-281.
135. Novak M, Shapiro CM. 1997. Drug-induced sleep disturbances: focus on nonpsychotropic medications. *Drug Saf*; 16:133-149.
136. Orem J. 2000. Physiology in sleep In: Kriger MH, Roth T, Dement WC Editors. *Principles and practice of sleep medicine*, Saunders, Philadelphia: 169-318.
137. Ozone M, Itoh H, Yamadera W, Ohbuchi K, Hayachida K, Sasaki M, Ushijima S, Toriumi K, Takinami M, Tanifuji Y. 2000. Changes in subjective sleepiness subjective fatigue and nocturnal sleep after anaesthesia with propofol. *Psychiatry Clin Neurosci*; 54:31-318.
138. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Meza M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. 2007. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*; 298:2644-2653.
139. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. 1998. Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*; 158:1471-1478.
140. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. 2000. Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med*; 162:546-552.
141. Parthasarathy S, Tobin MJ. 2004. Sleep in the intensive Care Unit, *Intensive Care Med*; 30:197-206.
142. Parthasarathy S, Tobin MJ. 2003. Is sleep disruption related to severity of critical illness? *Am J Respir Crit Care Med*; 167:708-715
143. Parthasarathy S, Tobin MJ. 2002. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*; 166:1423-1429.
144. Parthasarathy S. 2004. Sleep during mechanical ventilation. *Curr Opin Pulm Med*; 10:489-494.
145. Paugam-Burtz C, Mantz J. 2007. Sedative effects of Mozart's music in the critically ill: enjoy ... *Crit Care Med*; 35:2858-2859.
146. Perras B, Meier M, Dodt C. 2007. Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. *Intensive Care Med*; 33:1954-1958.
147. Pilcher JJ, Huffcutt AI. 1996. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep*; 19:318-326.
148. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF, Jolliet P, Tasseaux D. 2011. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med*; 37:263-271.
149. Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. 2005. Patient-Ventilator Interaction: An Overview. *Respir Care Clin*; 11:201-224.
150. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. 2000. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir. Crit Care Med*; 161:1115-1123.
151. Rampil IJ. 1998. A primer for EEG signals processing in anesthesia. *Anaesthesiology*; 89:890-1002.

152. Ramsay SC, Adams L, Murphy K, Corfield DR, Grootoonk S, Bailey DL, Frackowiak RS, Guz A. 1993. Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *J Physiol*; 461:85-101.
153. Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. 1995. Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med*; 21:896-903.
154. Rechtschaffen A, Kales AA. 1968. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects, Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles.
155. Rekling JC, Feldman AJL. 1998. PreBötzinger complex and pacemaker neurons: Hypothesized Site and Kernel for Respiratory Rhythm Generation, *Annu. Rev. Physiol*; 60:385-405.
156. Rheinberger M. B, Jasper H. H. 1937. Electrical activity of the cerebral cortex in the unanesthetized cat. *Am J Physiol*; 119:186-196.
157. Rice A, Nakayama H, Haverkamp H, Pegelow DF, Skatrud JB, Dempsey JA. 2003. Controlled versus Assisted Mechanical Ventilation Effects on Respiratory Motor Output in Sleeping Humans. *Am J Respir Crit Care Med*; 168:92-101.
158. Richard JC, Carlucci A, Breton L, Langlais N, Jaber S, Maggiore S, Fougère S, Harf A, Brochard L. 2002. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med*; 28:1049-1057.
159. Richardson A, Allsop M, Coghill E, Turnock C. 2007. Earplugs and eye masks: do they improve critical care patients' sleep? *Nurs Crit Care*; 12:278-286.
160. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG. 2009. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*; 301:489-499.
161. Rimbaud L, Passouant P, Cadilhac J. 1955. Participation de l'hippocampe: la régulation des états de veille et de sommeil, *Revue Neurologique*; 93:303-308.
162. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, Im K, Donahoe M, Pinsky MR. 2002. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med*; 30:746-752.
163. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. 1995. Intrinsic positive end expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med*; 21:522-536.
164. Rundshagen I, Schnabel K, Wegner C, am Esch S. 2002. Incidence of recall nightmares, and hallucinations during analog-sedation in intensive care. *Intensive Care Med*; 28:38-43.
165. Sako T, Burioka N, Suyama H, Normura T, Takeshima T, Shimizu E. 2001. Nonlinear behavior of human respiratory movement during different sleep stages. *Chronobiol Int*; 18:71-83.
166. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. 2001. The sleep switch hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*; 24:726-731.
167. Saper CB, Scammell TE, Lu J. 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*; 437:1257-1263.
168. Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel, Manert W, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Polasek J, Meir M, Preuss U, Bullinger M, Schuffel, Peter K. 1998. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*; 26:651-659.



169. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma MN, Straus C, Duguet A, Stewart BG, Similowski T. 2010. Neurally Adjusted ventilator assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology*; 112:670-681.
170. Scragg P, Jones A, Fauvel N. 2001. Psychological problems following ICU treatment\*. *Anaesthesia*; 56:9-14.
171. Series F, Roy N, Marc I. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects. 1994. *Am J Respir Crit Care Med*; 150:481-485.
172. Sharshar T, Hopkinson NS, Jonville S, Prigent H, Carlier R, Dayer MJ, Swallow EB, Lofaso F, Moxham J, Polkey MI. 2004. Demonstration of a second rapidly conducting cortico-diaphragmatic pathway in humans. *J Physiol*; 560:897-908.
173. Sharshar T, Ross ET, Hopkinson NS, Porcher R, Nickol AH, Jonville S, Dayer MJ, Hart N, Moxham J, Lofaso F, Polkey MI. 2004. Depression of diaphragm motor cortex excitability during mechanical ventilation. *J Appl Physiol*; 97:3-10.
174. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choinière M. 2005. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep*; 28:677-682.
175. Shiihara Y, Nogami T, Chigira M, Tanno Y, Sakai Y, Taka S, Kodama M, Kunimoto F. 2001. Sleep-wake rhythm during stay in an intensive care a week's long-term recording of skin potentials. *Psychiatry Clin Neurosci*; 55:279-280.
176. Silber MH, Ancoli-Israelis, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressman HR, Iber C. 2007. The visual scoring of sleep in adults, *Journal of Clinical Sleep Medicine*; 3:121-131.
177. Similowski T, Straus C, Duguet A, Arnulf I, Derenne JP. 1996. Contrôle de la respiration, In : Aubler M et al. editors. *Traité de Pneumologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; p. 99-110.
178. Simini B. 1999. Patients' perceptions of intensive care. *Lancet*; 354:571-572.
179. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. 1999. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the bispectral index and the sedation agitation scale. *Crit Care Med*; 27:1499-1504.
180. Sinderby C, Comptois AS, Thomson RG, Grassino AE. 1996. Influence of the bipolar electrode transfer function on the electromyogram power spectrum. *Muscle Nerve*; 19:290-301.
181. Sinderby C, Lindström L, Grassino AE. 1995. Automatic assessment of electromyogram quality. *J Appl Physiol*; 79:1803-1815.
182. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comptois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindström L. 1999. Neural control of mechanical ventilation. *Nature Med*; 5:1433-1436.
183. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. 1991. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*; 254:726-729.
184. Spahija J, Beck J, de Marchie M, Comptois A, Sinderby C. 2005. Closed-loop control of respiratory drive using pressure support ventilation: target drive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*; 171:1009-1014.
185. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. 2002. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*; 288:1471-1472.

186. Steriade M. 2004. Acetylcholine systems and rhythms during the waking-sleep cycle. *Prog Brain Res*; 145:179-196.
187. Steriade M, Oakson G, Ropert M. 1982. Firing rates and patterns of midbrain reticular neurons during steady and transitional states of the sleep-wake cycle *Exp Brain Res*; 46:37-51.
188. Tamburri LM, DiBrienza R, Zozula R, Redeker NS. 2004. Nocturnal care interactions with patients in critical units. *Am J Crit Care*; 13:102-112.
189. Tanios MA, D'Ambrosio C, El-Gamal H, Bahhady IJ, Chicoine SA, Epstein SK. 2004. Effect of sleep disruption on the outcome of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*; A121.
190. Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, Jolliet P. 2005. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med*; 10:1283-1289.
191. Tassaux D, Michotte JB, Gainnier M, Gratadour P, Fonseca S, Jolliet P. 2004. Expiratory trigger setting in pressure support ventilation: from mathematical model to bedside. *Crit Care Med*; 32:1844-1850.
192. Tassaux D, Strasser S, Fonseca S, Dalmas E, Jolliet P. 2002. Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med*; 28:1254-1261.
193. Terzi N, Pelieu I, Guittet L, Ramakers M, Seguin A, Daubin C, Charbonneau P, du Cheyron, Lofaso F. 2010. Neurally Adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med*; 38:1830-1837.
194. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. 2006. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*; 32:1515-1522.
195. Tobert DG, Simon PM, Stroetz RW, Hubmayr RD. 1997. The determinants of respiratory rate during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*; 155:485-492.
196. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. 2001. Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med*; 163:1059-1063.
197. Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, Kosogabe. 2001. The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg*; 92:161-165.
198. Toublanc B, Rose D, Glérant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, Jounieaux V. 2007. Assist control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med*; 33:1148-1154.
199. Treggiari-Venzin M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Sutter PM. 1996. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med*; 22:1186-1190.
200. Trinder J, Merson R, Rosenberg, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T. 2000. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne - Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*; 162:808-813.
201. Trompeo AC, Vidi Y, Ranieri VM. 2006. Sleep and delirium in the critically ill: cause or effect? In: *Intensive Care Medicine, Annual update*. Eds Jean-Louis Vincent. Part 18. 719-725.
202. Tung A, Mendelson WB. 2004. Anesthesia and sleep. *Sleep Med Rev*; 8:213-225.

203. Tusiewicz K, Moldofsky H, Bryan AC, Bryan MH. 1977. Mechanics of the ribcage and diaphragm during sleep. *J Appl Physiol*; 43:600-602.
204. Tütüncü A, Cakar N, Camci E, Esen F, Telci L, Akpir K. 1997. Comparison of pressure and flow triggered pressure-support ventilation on weaning parameters in patients recovering from acute respiratory failure. *Crit Care Med*; 25:756-760.
205. Viale JP, Duperret S, Mahul P, Delafosse B, Delpuech C, Weismann D, Annat G. 1998. Time course evolution of ventilatory responses to inspiratory unloading in patients. *Am J Respir Crit Care Med*; 157: 428–434.
206. Wang W, Similowski T, Series F. 2007. Interaction between genioglossus and diaphragm responses to transcranial magnetic stimulation in awake humans. *Exp Physiol*; 92:739-747.
207. Weinhouse GL. Pharmacology I: effects on sleep of commonly used ICU medications. In: *Sleep in the ICU. Critical Care Clinics*, volume 24, number 3. Eds: Collop NA. Elsevier Saunders; July 2008. p. 634.
208. Wysocki M, Cracco C, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, Derenne JP, Similowski T. 2006. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med*; 34:2076-2083.
209. Xie A, Skatrud JB, Dempsey JA. 2001. Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO<sub>2</sub> in sleeping humans. *J Physiol*; 535:269-278.
210. Yamada Y, Du HL. 2000. Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation: a mathematical approach. *J Appl Physiol*; 88:2143–2150.

## **Remerciements**

*Je tiens tout d'abord à remercier ma conjointe Marlène Lefebvre pour son support et encouragement et à mes trois enfants Félix-Antoine, Jérémy et Cassandra pour leur patience.*

*Un gros merci à mes deux co-directeurs de thèse.*

*Dr Jean-Pierre Tétrault. Je vous remercie de m'avoir guidé à travers les différentes étapes de mon cheminement doctoral. Vous m'avez soutenu, encouragé, voir poussé dans la conduite de cette thèse. Votre rigueur, votre disponibilité et vos conseils m'ont été très précieux pour la réalisation de ce travail.*

*Dr Pierre Arsenault. Je vous remercie tout d'abord pour m'avoir permis d'entretenir une collaboration avec vous et ce depuis la maîtrise et de voir que notre travail pouvait trouver des oreilles attentives dans notre monde scientifique.*

*Un merci très particulier à mon collègue et ami Paul Ouellet pour son support et encouragement.*

*À Pr Denise St-Cyr. De m'avoir fait l'honneur de prendre mon dossier comme directrice. Plus particulièrement pour votre aide précieuse lors de la rédaction de ce manuscrit.*

## Annexe 1



### APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHE

NO DE DOSSIER : 2007-08-73

**TITRE:** « Comparaison des modes ventilatoires NAVA et pression de support sur l'architecture du sommeil chez les patients sous sevrage ventilatoire »

- *Protocole version non datée*
- *Formulaire d'information et de consentement*
- *Résumé de l'étude*
- *Formulaire article 21 (annexe 1)*
- *Échelles comportementales de la douleur*

**LIEU :** Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400, boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5

**CHERCHEUR(S) :** **Stéphane Delisle, RRT, M.Sc.**, étudiant au doctorat en sciences cliniques, U. de Sherbrooke, Pierre Arsenault, M.D., Jean-Pierre Tétrault, M.D., Patrick Bellemare, M.D., Jadranka Spahija, Ph. D.

**PROVENANCE DES FONDS :** Personnel

**PROBLÉMATIQUE et OBJECTIF DE L'ÉTUDE :** Les patients en soins intensifs souffrent d'anomalies du sommeil et les objectifs primaires sont la mesure et l'analyse de l'efficacité du NAVA sur le synchronisme et le micro-éveil.

**TYPE DE RECHERCHE :** Étude chassé-croisé

**ADMISSIBILITÉ DES SUJETS :** Patients adultes intubés et ventilés mécaniquement en sevrage ventilatoire

**CONSÉQUENCES ÉTHIQUES :** Liberté de participer : oui    Consentement éclairé : oui  
Confidentialité : oui    Liberté d'en sortir sans contrainte : oui

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT :**

Requis : oui (version initiale du 31 août 2007)  
Approuvé : oui Le 7 septembre 2007

**COMITÉ D'ÉTHIQUE :** No de dossier : C.E. 2007-08-73

**DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ :** 27 août 2007 (séance plénière)

- 1<sup>er</sup> août 2008 (renouvellement)
- 1<sup>er</sup> août 2009 (renouvellement accepté jusqu'au 1<sup>er</sup> août 2010)

**MEMBRES DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET DE L'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ**

**AVIS FAVORABLE :**

- Dre Chantal Lambert, scientifique non-médecin, présidente
- Mme Marie-France Thibaudau, scientifique non-médecin, vice-présidente
- M. Guy Beaugard, personne spécialisée en éthique
- Me Marie Boivin, juriste
- Dr Marcel Boulanger, membre non affilié représentant la collectivité
- Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité
- Dr Roberto Castaño, scientifique non-médecin
- Mme Isabelle Larouche, scientifique non-médecin
- Dre Jadranka Spahija, scientifique non-médecin
- Dr Axel Tosikyan, scientifique médecin
- Dr Colin Verdant, scientifique médecin

\_\_\_\_\_  
Marie-France Thibaudau

**N.B. :** Le Comité d'éthique de la recherche de l'HSCM poursuit ses activités en accord avec *Les bonnes pratiques cliniques (Santé Canada)* et tous les règlements applicables  
Membre du comité au moment de l'approbation initiale, Jadranka Spahija, Ph. D. n'a pas participé aux délibérations, ni à la décision.  
Cette approbation est valable pour une période d'un an seulement. Une demande de renouvellement doit être faite après cette période.