

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie



ANNEE 2021

**THESE**  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 26 octobre 2021 à Poitiers  
par **Willy-Paul WESTPHAL**

**Adaptation du système nerveux autonome cardiaque durant une  
épreuve d'endurance inspiratoire après privation de sommeil**

### Composition du Jury

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

**Membres** :

Monsieur le Professeur Arnaud THILLE

Monsieur le Docteur Christophe RAULT

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Xavier DROUOT



# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie



ANNEE 2021

### **THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 26 octobre 2021 à Poitiers  
par **Willy-Paul WESTPHAL**

**Adaptation du système nerveux autonome cardiaque durant une  
épreuve d'endurance inspiratoire après privation de sommeil**

#### Composition du Jury

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

**Membres** :

Monsieur le Professeur Arnaud THILLE

Monsieur le Docteur Christophe RAULT

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Xavier DROUOT



Le Doyen,

Année universitaire 2020 - 2021

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHAIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (retraite 01/03/2021)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

### Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (en mission 2020/21)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (en cours d'intégration PH)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c nov.2020)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 1 an)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

#### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

#### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

#### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

#### **Professeurs émérites**

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

#### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier l'ensemble des personnes qui m'ont entouré, aidé, soutenu, accompagné au cours de ce travail et de mes études et stages de médecine.

Merci à mon directeur de thèse Xavier Drouot, d'avoir accepté de m'accompagner une nouvelle fois dans ce projet.

Merci aux membres de mon jury, d'avoir accepté de lire et d'écouter les résultats de mon travail.

Merci à mes Professeurs, Jean-Philippe Neau, Jean-Luc Houeto, Bertrand de Toffol, et aux médecins seniors avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler, qui m'ont enrichi de leurs expériences, pour leur présence professionnelle et pour certains personnelle, Jonathan Ciron, Delphine Larrieu, Stéphane Mathis, Foucaud du Boisguezeneuc, Adrien Julian, Matthias Lamy, Isabelle Benatru, Paola Palazzo, Véronique Stal, Fayçal Dahimene, Alexandra Stancu, Philippe Guichard, Mathilde Devaluez, Jean-Christophe Pin, Jean-Louis Devoize, Christophe Prat, Mehdi Daryabin, Didier Vincent, Stéphanie Cubizolles, Magali Rabin, Karine Boyer, Xavier Vandamme, Gaëlle Godeneche...

Merci aux collègues internes, pour leur convivialité en stage et en dehors de l'hôpital, pour le travail et pour les rires, Paul, Isabelle, Soline, Matthieu, Clément, Laurène, Louise, Solène, Olivier, Aline, Aude, Blandine, Pierre, Roxana, Anna-Chloé, Nicolas, Lauriane, Chloé, Fanny, Sina, Mahaut, Julia, Alexandre, Adrien, Hélène, Xabi, William, Marie, Marine, Mathilde, Mathilde, Laury, Emmanuelle, Niels, Adeline, Guillaume, Maya, Mathilde, Mathieu, Marie, Ophélie, Jennifer, Philippe, Jérémy, Lucie, Cécile, Clotilde, Nesrine, Eliette, Claire, Antoinette, Raphaël, Samy, Alexandre, Emeline, Victor, Benoît, Steven, Nastassia... et tous les autres.

Merci à l'ensemble du service de neurologie du CHU et à la neuropsychologie, à tout son personnel que j'ai pu croiser au fil des ans, IDE, aides-soignants, secrétaires, orthophonistes et psychologues, kinés, ergothérapeutes, assistantes sociales, cadres, merci Sylvie, Laurent, Delphine, Sylvain, Sylvie, Catherine, Emilie, Khéma, Rémi, Kevin, Virginie, Ingrid, Claire, Claire, Justine, Mélisandre, Lucie, Angéline, Valérie, Mirella, Mariannick, Alexandra, Mathieu, Fabienne, Éric, Dominique, Annie, Nathalie, Brigitte, Anouck, Michelle, Mickaël, Marie-Esther, Mélanie, Sandrine, Chantal, Margaux, Anne, Vanessa, Anziza, Sophie, Marie-Noëlle, Marika, Mickaël, Thomas, Anne, France, Christelle, Hélène, Margaux, Sarah, Pierre-Alexandre, Caroline, Marie, Clémence, Pauline, Solène, et tous ceux que je n'ai pu nommer ici.

Merci également à tous les personnels des services de neurologie d'Angoulême et de La Rochelle, pour leur accueil.

Merci au service de neurophysiologie clinique, pour la bonne ambiance qui y règne, merci à Daniel, Alexis, Alexis, Raphaël, Didier, Catherine, Anne-Sophie, Alexandre, Alban, Guillaume, Emilie, Annick, et les autres.

Merci aux externes que j'ai pu croiser en stage, pour leur aide parfois peu gratifiante pour eux mais si utile.

Merci aux internes du CHU de Tours que j'ai pu rencontrer au cours de mon externat, pour leur bienveillance et leur camaraderie, et surtout à Arthur, Louis, Antoine, Nicolas. Merci aussi à tous mes co-externes, aux personnels et seniors des services dans lesquels j'ai pu faire mes stages, neuro-traumatologie, radiologie Bretonneau, chirurgie viscérale et plastique pédiatrique, pneumologie, dermatologie, rhumatologie, gastro-entérologie, cardiologie, neurologie vasculaire, clinique psychiatrique universitaire, gynécologie, maladies infectieuses. Merci tout particulièrement au service de neurologie de Blois de m'avoir accueilli pour mon dernier stage d'externat.

Merci à mes enseignants de la faculté de médecine de Tours pour leurs cours.

Merci au CIC du CHU de Poitiers et aux membres de l'équipe ALIVE, et au LNEC, de m'avoir accueilli pour ma thèse de science et pour leurs différents apports à mon travail, Pierre-Olivier Fernagut, Mohamed Jaber, Christophe Rault, René Robert, Arnaud Thille et les autres.

Merci aux copains, camarades, amis, de médecine et d'ailleurs, Simon, Corentin, Pierre et Flavie, Kévin et Claire, Louis et Eléonore, Alexandra, Hélène, Arthur, Vincent et Hoby, Jean-Charles, Valérian, Clément et Eva, Etienne, Matthias, pour leur présence.

Merci à ma famille, Béa, Renaud et Mathieu, à mes grands-parents Denise, Geneviève, Christian et Pierre, et à tous mes oncles et tantes et cousins, pour ce qu'ils m'ont apporté et continuent de me donner.

Merci Lys, tu sais ce que je veux te dire, et que mes mots ne l'expriment que maladroitement. (et merci aussi pour les corrections !)

Merci, Septim.



# **PRÉAMBULE**

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Centre d'Investigation Clinique du CHU de Poitiers (Inserm 1402) dans l'équipe ALIVE, et du Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques (Inserm U1084) dans l'équipe Neurodéveloppement-Neuroadaptation-Neurodégénérescence.

L'élaboration et la mise en place des procédures, ainsi que le recueil des données et l'analyse de l'endurance inspiratoire chez les sujets du protocole décrit dans ce travail, ont été réalisées au CIC par Xavier Drouot et Christophe Rault. L'auteur du présent travail n'a pas participé à ces étapes et n'a effectué que l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque.



# PLAN DE THÈSE

LISTE DES ABBÉRVATIONS .....	1
INTRODUCTION.....	3
I. PRIVATION DE SOMMEIL.....	3
I.1 GÉNÉRALITÉS SUR LE SOMMEIL .....	3
I.2 IMPACT DU MANQUE DE SOMMEIL .....	3
I.2.1 GÉNÉRALITÉS.....	3
I.2.2 EFFET SUR L'ENDURANCE INSPIRATOIRE .....	4
II. LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME .....	6
II.1 ORGANISATION GÉNÉRALE .....	6
II.1.1 SNA SYMPATHIQUE .....	6
II.1.2 SNA PARASYMPATHIQUE .....	7
II.1.3 RÉGULATION CENTRALE .....	8
II.2 LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME CARDIAQUE.....	8
II.2.1 ANATOMIE .....	8
II.2.1.1 SYSTÈME SYMPATHIQUE CARDIAQUE .....	8
II.2.1.2 SYSTÈME PARASYMPATHIQUE CARDIAQUE .....	9
II.2.1.3 SYSTÈME NERVEUX CARDIAQUE INTRINSÈQUE .....	10
II.2.2 MESURE : LA VARIABILITÉ DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE .....	11
III. QUESTION POSÉE ET OBJECTIF.....	12
THÈSE : ARTICLE .....	13
CONCLUSION.....	34
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	36
RÉSUMÉ ET MOTS CLEFS.....	41



# LISTE DES ABBÉRVATIONS

CVLM : *caudal ventrolateral medulla*, partie caudale ventrolatérale du bulbe rachidien

DVMN : *dorsal vagal motor nucleus*, noyau moteur dorsal du vague

EMG : électromyogramme

FC : fréquence cardiaque

HF : *high frequencies*, hautes fréquences de la variabilité de la fréquence cardiaque

HRV : *heart rate variability*, variabilité de la fréquence cardiaque

LF : *low frequencies*, basses fréquences de la variabilité de la fréquence cardiaque

NA : noyau ambigu

NTS : noyau du tractus solitaire

nu : *normalized units*, unités normalisées

PaO<sub>2</sub> : pression artérielle en dioxygène

RVLM : *rostral ventrolateral medulla*, partie rostrale ventrolatérale du bulbe rachidien

SNA : système nerveux autonome

TP : puissance totale de la variabilité de la fréquence cardiaque

VLF : *very low frequencies*, très basses fréquences de la variabilité de la fréquence cardiaque



# INTRODUCTION

## I. PRIVATION DE SOMMEIL

### *I.1 GÉNÉRALITÉS SUR LE SOMMEIL*

Le sommeil correspond à un état de vigilance de l'être humain, caractérisé par une inactivité motrice, associée à une diminution de la perception de l'environnement intérieur et extérieur se traduisant par une diminution de la réponse aux stimuli externes (ce qui distingue le sommeil d'un état de veille calme), mais restant réversible (spontanément ou par le biais d'un stimulus externe, ce qui le distingue d'un état de coma) (Peter-Derex 2018).

Le sommeil de l'être humain se divise en plusieurs états : le sommeil lent léger, qui apparaît à l'endormissement et est facilement réversible ; le sommeil lent profond, plus avancé et le plus difficilement réversible ; le sommeil paradoxal, réversible par stimuli signifiants, associé aux rêves (Peter-Derex 2018).

Les fonctions de cet état particulier de la vigilance ont fait l'objet de nombreux questionnements. L'hypothèse majeure qui ressort des travaux scientifiques sur le sujet est celle de la récupération : le sommeil permettrait une restauration de fonctions déplétées au cours de la veille. Au cours du sommeil, la dépense énergétique globale et cérébrale diminue, permettant une restauration des stocks énergétiques organiques et cellulaires, et les déchets du métabolisme cérébral sont évacués, ce qui permettrait de maintenir un fonctionnement optimal de l'organisme (Frank 2010; Krueger *et al.* 2016). Cette hypothèse est confortée par l'étude des impacts du manque de sommeil.

### *I.2 IMPACT DU MANQUE DE SOMMEIL*

#### *I.2.1 GÉNÉRALITÉS*

Le manque de sommeil peut être induit par une privation aiguë ou chronique, complète ou partielle. La situation la plus couramment rencontrée en clinique est celle d'une privation de sommeil partielle chronique, qui concerne plus d'un tiers de la population des sociétés contemporaines « occidentales » (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2011; Matsumoto et Chin 2019). Dans cette situation, le manque de sommeil est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, induisant divers troubles : diabète, hypertension artérielle, obésité, maladies cardiovasculaires, troubles mentaux (dépression,

anxiété), somnolence et troubles de la concentration (avec un impact sur de nombreuses activités de la vie quotidienne, professionnelles et familiales, dont la conduite automobile) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2011; Hanson et Huecker 2021). La privation aiguë totale ou chronique partielle de sommeil augmente l'inflammation systémique dans l'organisme tout en altérant sa capacité à répondre à une agression infectieuse (Faraut *et al.* 2012), et altère de multiples fonctions cognitives (attention, apprentissage, flexibilité, jugement, métacognition) (Basner *et al.* 2013).

Les conséquences cardiovasculaires sont en partie liées à l'impact de la privation de sommeil sur le système nerveux autonome (SNA). Expérimentalement, la privation aiguë ou chronique de sommeil entraîne une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, dues à une augmentation de l'activité et de la modulation sympathique, et à une diminution du tonus parasympathique (Tobaldini *et al.* 2017).

Il a été constaté que les performances physiques étaient également altérées par le manque de sommeil. La force musculaire, la capacité à maintenir brièvement une tâche de haute intensité et la capacité anaérobie sont le plus souvent retrouvées conservées après privation de sommeil (Thun *et al.* 2015; Knowles *et al.* 2018; Grandou *et al.* 2019; Vitale *et al.* 2019), bien que parfois une altération soit observée (Vitale *et al.* 2019). En revanche, la capacité aérobie et l'endurance à maintenir une tâche à long terme, même avec une faible intensité de contraction musculaire, sont diminuées (Thun *et al.* 2015; Knowles *et al.* 2018; Grandou *et al.* 2019; Vitale *et al.* 2019). Ces études, menées sur des exercices impliquant un plus ou moins grand nombre de groupes musculaires striés des membres, ont conduit à la question de l'impact plus spécifique de la privation de sommeil sur les muscles inspiratoires.

### 1.2.2 EFFET SUR L'ENDURANCE INSPIRATOIRE

L'impact d'une privation de sommeil sur les muscles inspiratoires n'a été étudié qu'en conditions expérimentales. La privation de sommeil ne modifie pas la ventilation eupnéique au repos (Schiffman *et al.* 1983; White *et al.* 1983; Leiter *et al.* 1985; Chen et Tang 1989; Spengler et Shea 2000; Rault *et al.* 2020). Cependant, on retrouve un effet de la privation de sommeil lors de tâches où le système musculaire ventilatoire doit fournir un travail supérieur à celui de la ventilation spontanée, telles que la ventilation volontaire maximale forcée ou l'application à la bouche d'une contrainte mécanique. Dans ces conditions où seuls les muscles inspiratoires effectuent un exercice physique (sans activité supplémentaire des

autres muscles striés), une privation aiguë et totale de sommeil d'une nuit diminue la durée pendant laquelle les sujets se trouvent capables de maintenir la tâche imposée (Cooper et Phillips 1982; Chen et Tang 1989; Rault *et al.* 2020). Une étude récente de notre équipe s'est intéressée au mécanisme de cette diminution d'endurance inspiratoire dans des conditions de privation de sommeil : il n'était pas retrouvé de fatigue musculaire diaphragmatique en fin d'épreuve, mais il existait une diminution de l'amplitude de l'EMG diaphragmatique ainsi que des potentiels pré-moteurs inspiratoires générés par l'aire motrice supplémentaire du cortex moteur (Rault *et al.* 2020). Ces résultats suggéraient une diminution de la commande corticale vers les muscles inspiratoires comme étant à l'origine de la perte d'endurance inspiratoire après privation de sommeil.

Nous avons souhaité explorer d'autres mécanismes par lesquels le manque de sommeil pourrait impacter l'endurance des muscles inspiratoires. En particulier, du fait de l'impact de la privation de sommeil sur l'activité du SNA (Tobaldini *et al.* 2017) et de la participation du SNA aux capacités d'endurance lors de l'activité physique (Machhada *et al.* 2017), nous avons voulu explorer les modifications de l'activité du SNA cardiaque lors d'une tâche d'endurance inspiratoire après une privation de sommeil.

Cet intérêt pour cette situation particulière de l'endurance des muscles inspiratoires a de potentielles implications cliniques. En effet, les patients de réanimation sous ventilation assistée nécessitent une endurance suffisante de leurs muscles inspiratoires pour que la ventilation spontanée puisse prendre le relais de la ventilation mécanique lors du sevrage de cette dernière (Dres *et al.* 2017). Hors en cas d'échec de sevrage, la nécessité de la poursuite prolongée ou de la reprise de la ventilation mécanique est associée à une plus grande mortalité des patients (Epstein *et al.* 1997; Bickenbach *et al.* 2011; Peñuelas *et al.* 2011; Thille *et al.* 2011).

Il est connu depuis longtemps que les patients de réanimation ont un sommeil de mauvaise qualité, fragmenté, allégé, et souvent insuffisant, réalisant une privation de sommeil partielle subaiguë (Dlin *et al.* 1971; Schwab 1994; Krachman *et al.* 1995; Gabor *et al.* 2001; Parthasarathy et Tobin 2004; Weinhouse et Schwab 2006; Drouot *et al.* 2008; Elliott *et al.* 2011). Devant les preuves expérimentales de l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire, il est possible de formuler l'hypothèse que les altérations du sommeil observées chez les patients sous ventilation assistée en réanimation puissent participer à diminuer les capacités d'endurance de leurs muscles inspiratoires, contribuant à

retarder le sevrage de la ventilation mécanique. Cette hypothèse est soutenue par des travaux de notre équipe, qui ont retrouvé une plus grande proportion de sommeil anormal, une plus grande fragmentation du sommeil et une diminution de la quantité de sommeil paradoxal dès l'initiation de la ventilation mécanique chez des patients en échec de sevrage (Roche Campo *et al.* 2010), ainsi qu'un allongement de la durée de sevrage après un premier échec chez les patients présentant un sommeil anormal ou une abolition du sommeil paradoxal (Thille *et al.* 2018). Comprendre les mécanismes par lesquels le manque de sommeil impacte l'endurance inspiratoire pourrait donc permettre d'assurer un meilleur sevrage des patients de réanimation sous ventilation mécanique.

## **II. LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME**

### ***II.1 ORGANISATION GÉNÉRALE*** (Serratrice *et al.* 2013; Waxenbaum *et al.* 2021)

Le système nerveux autonome (SNA, ou système nerveux végétatif) correspond à un ensemble de divers groupes anatomiques de neurones, qui assurent une régulation de l'activité des différents organes de l'organisme dans un but homéostatique, sans nécessité de mise en jeu de fonctions cérébrales telles que la volonté ou la conscience. Les boucles réflexes ostéo-tendineuses et les activités automatiques de la moëlle épinière impliquant les muscles striés, qui pourraient répondre à cette définition, ne sont pas considérées comme faisant partie du SNA.

Le SNA est divisé en deux composantes, différenciées par la localisation des neurones les constituant, les neurotransmetteurs impliqués, et surtout les effets de leur activité sur l'organisme, la plupart du temps antagonistes : les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. De fait de son importance et de son autonomie, le système nerveux entérique est parfois considéré comme une troisième composante à part entière du SNA, mais il ne sera pas abordé dans ce travail.

#### ***II.1.1 SNA SYMPATHIQUE***

Le SNA sympathique (ou orthosympathique) est constitué de neurones dont les corps cellulaires se trouvent dans la corne latérale de la moëlle épinière, entre les segments C8 à L2. Ces neurones « préganglionnaires » projettent leurs axones, via les racines antérieures des nerfs spinaux puis les rameaux communicants blancs, vers des ganglions sympathiques paravertébraux, ou via les nerfs splanchniques vers les ganglions prévertébraux, créant des

relais cholinergiques nicotiques avec des seconds neurones, « postganglionnaires ». Ces neurones postganglionnaires innervent les organes cibles, directement ou via des plexus, avec une neurotransmission à prédominance noradrénergique : muscles lisses vasculaires, glandes sudoripares, muscles piloérecteurs, iris, glandes lacrymales et salivaires, thymus, ganglions lymphatiques, cœur, bronches, tube digestif (muscles pariétaux, sphincters, glandes sécrétoires), pancréas, foie, rate, reins, vessie (muscles pariétaux et sphincters), organes reproducteurs. La glande médullosurrénale reçoit directement ses neurones préganglionnaires, et secrète l'adrénaline directement dans la circulation sanguine.

Bien qu'étant actif également en situation de repos, le SNA sympathique est considéré comme le système d'alerte et de réponse aux stimuli stressants. Son activité s'exprime par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle via une vasoconstriction, par une mydriase, une inhibition de sécrétions salivaires, digestives et rénale, une rétention urinaire et digestive, une bronchodilatation. Le SNA régule également la fonction immunitaire et permet l'éjaculation. Les nerfs splanchniques participent à la sensibilité viscérale par des voies afférentes.

### *II.1.2 SNA PARASYMPATHIQUE*

Les noyaux des neurones préganglionnaires constituant le SNA parasympathique sont présents dans le tronc cérébral, correspondant à certains des noyaux des nerfs crâniens (III, IV, VII, X), et dans les cornes latérales médullaires des segments S2 à S4. Leurs axones ont un trajet long, les ganglions parasympathiques étant proches ou inclus dans les organes cibles : muscles lisses vasculaires, muscle ciliaire, iris, glandes salivaires et lacrymales, bronches, cœur, pancréas, foie, uretère et vessie (muscles pariétaux et sphincters), tube digestif (muscles pariétaux, sphincters, glandes sécrétoires), organes reproducteurs. La synapse ganglionnaire parasympathique est cholinergique nicotinique, la synapse postganglionnaire est majoritairement cholinergique (muscarinique ou nicotinique). Il existe une composante afférente utilisant les voies du SNA parasympathique, principalement par le nerf vague (X), participant à la sensibilité viscérale (incluant la dure-mère).

Le SNA parasympathique est considéré comme le système du repos et de la digestion. Son activité induit une diminution de la fréquence cardiaque et une vasodilatation, une bronchoconstriction, un myosis, une augmentation des sécrétions lacrymales, salivaires, et

digestives, une augmentation du péristaltisme et un relâchement des sphincters intestinaux, une vidange vésicale, et l'érection.

### **II.1.3 RÉGULATION CENTRALE**

Le SNA n'est pas un système isolé du reste du fonctionnement du système nerveux. Devant assurer la coordination homéostatique entre les différents organes, il intègre les contraintes qui s'appliquent à l'organisme, notamment au travers de l'hypothalamus et de la substance réticulée, afin de s'y adapter.

## **II.2 LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME CARDIAQUE**

Le SNA cardiaque, comme pour la plupart des organes, est constitué des deux systèmes partiellement antagonistes sympathique et parasympathique. Son activité permet la régulation de l'activité cardiaque intrinsèque autonome, afin de maintenir l'homéostasie cardiovasculaire selon les situations externes et internes imposées à l'organisme.

Un grand nombre des études physiologiques sur le SNA cardiaque ont été menées chez l'animal (différentes espèces de mammifères) sans validation formelle de leurs mécanismes chez l'être humain, la généralisation doit donc se faire avec prudence.

### **II.2.1 ANATOMIE**

#### **II.2.1.1 SYSTÈME SYMPATHIQUE CARDIAQUE**

Une minorité des afférences cardiaques se fait par des neurones des ganglions dorsaux thoraciques, dont les axones cheminent dans les troncs nerveux sympathiques, à destination des cornes dorsales de la moëlle épinière, pour une distribution vers des noyaux du tronc cérébral et les thalami (Jamali *et al.* 2017).

Le contrôle sympathique du rythme cardiaque s'effectue à partir de deux centres de la formation réticulée métencéphalique : la partie rostrale ventrolatérale du bulbe rachidien (RVLM) qui stimule directement les neurones sympathiques médullaires, et la partie caudale ventrolatérale du bulbe rachidien (CVLM) qui exerce une influence inhibitrice sur la RVLM (Jamali *et al.* 2017).

Les neurones efférents préganglionnaires sympathiques à destination cardiaque ont leur corps cellulaire dans les segments médullaires cervico-thoraciques du SNA sympathique. Il existe plusieurs nerfs sympathiques cardiaques (parfois référencés simplement comme nerfs cardiaques supérieurs, moyens et inférieurs sans distinction de latéralité) : à droite, les nerfs

cardiaque stellaire, crâniovagale, caudovagale et cardiaque récurrent ; à gauche, les nerfs ventromédial, ventrolatéral et innominé. Ces nerfs contiennent à la fois des fibres préganglionnaires, et des fibres postganglionnaires issues de la chaîne ganglionnaire cervicothoracique et en particulier du ganglion stellaire (Kapa *et al.* 2010; Jamali *et al.* 2017). Les fibres sympathiques postganglionnaires des nerfs sympathiques cardiaques innervent directement le myocarde, alors que les fibres préganglionnaires font relais dans les ganglions (ou plexus) intracardiaques, où se trouvent également les relais parasympathiques (Kapa *et al.* 2010).

Les neurones postganglionnaires sympathiques sont noradrénergiques. Les récepteurs présynaptiques, de type  $\beta_2$  (augmente le relargage de noradrénaline dans la fente synaptique) et  $\alpha_2$  (diminuent le relargage de noradrénaline), permettent la modulation du message synaptique. Les récepteurs adrénergiques post-synaptiques cardiaques ont également un effet selon leur type : les  $\alpha_1$  augmentent la force contractile du ventricule gauche et la vasoconstriction coronaire, les  $\alpha_2$  induisent une vasoconstriction coronaire limitée qui peut être intégralement contrebalancée par l'activation  $\beta_2$ . Les récepteurs  $\beta_1$  sont prédominants dans le muscle cardiaque, avec un effet inotrope positif sur les ventricules. Les  $\beta_1$  et  $\beta_2$  sont également chronotropes positifs par leur action au niveau du nœud sinusal, dromotropes positifs, et lusitropes positifs (augmentation de la relaxation cardiaque par diminution de la période réfractaire). Comme indiqué plus haut, les récepteurs  $\beta_2$  provoquent également la vasodilatation des artères coronaires. Avec un impact moins important, les récepteurs  $\beta_3$  ont un effet inotrope négatif et les  $\beta_4$  un effet inotrope positif sur la contraction ventriculaire gauche (Jamali *et al.* 2017).

#### II.2.1.2 SYSTÈME PARASYMPATHIQUE CARDIAQUE

Le système parasympathique contient la majorité des afférences nerveuses du cœur vers le système nerveux central. Les mécanorécepteurs, chémorécepteurs et barorécepteurs cardiaques transmettent leurs informations via les nerfs vagues (X), vers les noyaux du tractus solitaire (NTS) (Jamali *et al.* 2017).

Les efférences du système nerveux central vers le cœur sont originaires de deux noyaux métencéphaliques, les noyaux ambigus (NA), et les noyaux moteurs dorsaux du vague (DVMN). Les axones issus des neurones préganglionnaires de ces deux noyaux atteignent le cœur via les nerfs vagues, pour faire relais avec les neurones postganglionnaires

cholinergiques dans les ganglions intracardiaques du système nerveux cardiaque intrinsèque, qui accueillent également les neurones préganglionnaires des nerfs sympathiques (Kapa *et al.* 2010; Jamali *et al.* 2017). Il existe également un faible nombre de fibres parasympathiques accompagnant les nerfs sympathiques cardiaques avant de faire relai dans ces mêmes ganglions (Kapa *et al.* 2010).

Les neurones préganglionnaires des noyaux ambigus innervent principalement le tissu nodal et ont un effet chronotrope négatif, mais pourraient également avoir un effet dromotrope négatif sur la conduction atrioventriculaire, et un effet inotrope négatif. Leur activité de repos est rythmique, sous la dépendance des NTS, et modulée par les afférences des barorécepteurs artériels et par le rythme respiratoire : la post-inspiration a un effet excitateur, et l'inspiration un effet inhibiteur. Les chémorécepteurs artériels ont également un impact sur le fonctionnement des neurones du NA, la baisse de la PaO<sub>2</sub> ayant un effet excitateur. A l'opposé, les neurones parasympathiques cardiaques du DVMN ne sont pas sensibles à la chémoréception, à la baroréception ni au rythme respiratoire. Ils possèdent une activité basale pacemaker, et ont un effet inotrope négatif sur le ventricule gauche, sans effet chronotrope, ainsi qu'un effet bathmotrope négatif sur les ventricules (Gourine *et al.* 2016).

### II.2.1.3 SYSTÈME NERVEUX CARDIAQUE INTRINSÈQUE

Le système nerveux cardiaque intrinsèque comprend les fibres sympathiques déjà postganglionnaire à leur entrée dans le péricarde, à destination du myocarde sans relai intracardiaque, et les ganglions intracardiaques où se situent les corps cellulaires de neurones postganglionnaires sympathiques et parasympathiques. Ces ganglions intracardiaques, situés dans la graisse épicaudique, ont une forte variabilité interindividuelle dans leurs localisations, mais on en retrouve autour des deux atriums, au voisinage des nœuds sino-atrial et atrioventriculaire, et pour les ganglions à destination ventriculaire préférentiellement à l'origine de l'aorte et des artères coronaires. Les neurones postganglionnaires issus de ce réseau de plexus ganglionnaires innervent le myocarde et le système de conduction cardiaque intrinsèque (Kapa *et al.* 2010; Jamali *et al.* 2017).

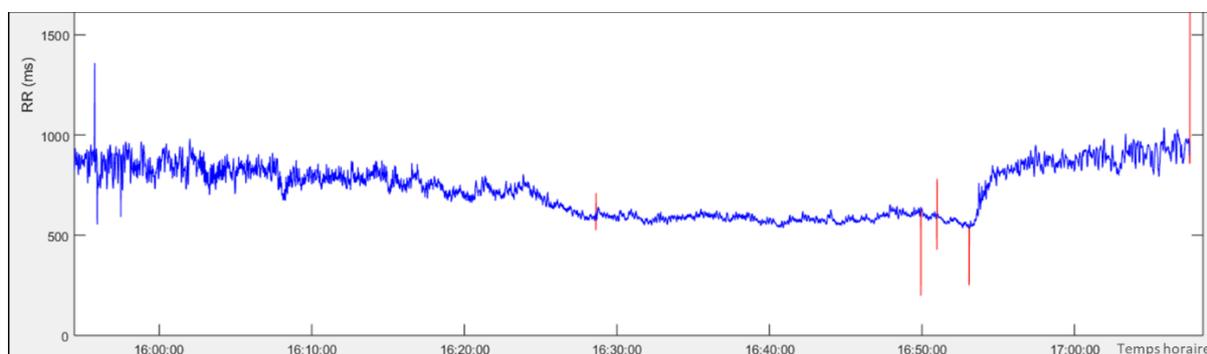
Ce système ganglionnaire intracardiaque semble avoir un fonctionnement intrinsèque, modulé par l'activité du SNA, avec une répartition topographique : en effet, l'activité du nœud sino-atrial semble plus fortement modulée par les ganglions situés à gauche dans le

cœur, alors que le nœud atrioventriculaire est préférentiellement modulé par les ganglions droits (Kapa *et al.* 2010). Le ganglion stellaire droit contient des fibres principalement à destination du nœud sinusal, de l'atrium droit et de la portion antérieure du ventricule gauche, tandis que le ganglion stellaire gauche est préférentiellement à destination du nœud atrioventriculaire, de l'atrium gauche et de la portion postérieure du ventricule gauche, ce qui renforce cette idée de répartition topographique et de latéralisation de l'innervation cardiaque (Jamali *et al.* 2017).

### II.2.2 MESURE : LA VARIABILITÉ DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

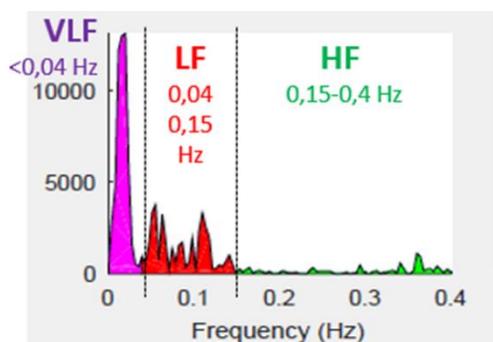
Différentes méthodes sont employées pour mesurer l'activité du SNA cardiaque, et de ses deux composantes. La mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) est l'une de ces méthodes, dont le grand avantage est la simplicité d'utilisation et la non-invasivité, puisqu'elle ne nécessite que le recueil de la fréquence cardiaque (FC).

L'activité parasympathique cardiaque bradycardisante est tonique, s'exerçant de manière constante au repos, tout en subissant un certain degré de modulation. A l'inverse, l'activité sympathique est plus phasique, répondant à divers stimuli (étirement atrial, activité physique, sommeil paradoxal...) pour provoquer une augmentation de la FC (Jamali *et al.* 2017). La balance entre ces deux composantes du SNA induit une variabilité de la fréquence cardiaque à chaque battement, qui s'exprime par la variation de l'intervalle R-R entre chaque QRS. Il est possible de visualiser cette variabilité de la fréquence cardiaque en calculant chaque intervalle R-R consécutif (**Figure 1**) (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).



**Figure 1 :** Intervalle R-R en millisecondes, à chaque battement, affiché en fonction du temps. Les traits en rouge correspondent à des erreurs de détection du logiciel, corrigées manuellement. Image obtenue sur l'un des sujets du protocole expérimental détaillé dans la section « Thèse : article » (logiciel HRVAnalysis 1.1)

Il est possible d'appliquer à ce phénomène variant une analyse de puissance spectrale, soit une représentation de la puissance en fonction de la fréquence (**Figure 2**). Trois domaines d'intérêt de ce spectre de fréquences sont distingués : les hautes fréquences de variabilité (HF, de 0.15 à 0.4 Hz), les basses fréquences (LF, de 0.04 à 0.15 Hz) et les très basses fréquences (VLF, de 0.003 à 0.04 Hz). La puissance dans chacun de ces domaines peut être exprimée en unités absolues, cependant la puissance totale (TP, soit de 0.003 à 0.4 Hz) étant également variable, il est conseillé d'employer des unités normalisées (nu) sur la puissance totale (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).



**Figure 2 :** Puissance spectrale (en m2) en fonction de la fréquence (en Hz), détaillant les trois domaines de fréquence de l'HRV (VLF : Very Low Frequencies, LF : Low Frequencies, HF : High Frequencies). Image obtenue sur l'un des sujets du protocole expérimental détaillé dans la section « Thèse : article » (logiciel HRVAnalysis 1.1)

Cette distinction des différents domaines de fréquence permet une exploration plus fine des composantes du SNA cardiaque : en effet, les HF sont le reflet de l'influence vagale sur le cœur. Les LF semblent plus complexes à analyser, certains auteurs les considèrent comme le reflet de l'activité sympathique, d'autres comme étant influencées à la fois par l'activité sympathique et parasympathique. Le ratio LF/HF a été proposé comme reflétant la balance sympatho-vagale. La signification physiologique des VLF n'est par contre pas nettement déterminée (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

### III. QUESTION POSÉE ET OBJECTIF

L'objectif du travail détaillé dans la section suivante était d'évaluer le fonctionnement du SNA cardiaque, notamment la balance des activités sympathique et parasympathique, au cours d'une épreuve d'endurance inspiratoire, en comparant sa réalisation en conditions de sommeil normal et en conditions de privation de sommeil. Nous avons en effet fait l'hypothèse que des modifications de l'activité du SNA cardiaque pourraient contribuer à la diminution d'endurance inspiratoire observée chez les sujets en privation de sommeil.

## THÈSE : ARTICLE

Les méthodes employées pour répondre à la question posée ainsi que les résultats obtenus sont rapportés dans l'article publié dans *Sleep* (Westphal *et al.* 2021), dont la version de prépublication est reproduite ici. Cet article correspond à une étude ancillaire de (Rault *et al.* 2020), où différentes composantes de l'HRV (HF et LF) ont été mesurées chez les mêmes sujets effectuant une épreuve d'endurance inspiratoire, après sommeil normal et après privation de sommeil. La composante LF n'a pas été retrouvée modifiée après privation de sommeil, non plus que le ratio LF/HF, cependant la privation de sommeil était associée à une abolition de l'augmentation de HF au cours de la tâche d'endurance inspiratoire. La puissance totale (TP) était retrouvée diminuée en fin d'épreuve d'endurance inspiratoire, uniquement chez les sujets en privation de sommeil. Ces résultats peuvent indiquer que la privation de sommeil entraîne une altération de la réponse parasympathique cardiaque à l'effort inspiratoire.

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

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

Willy-Paul Westphal<sup>1,2</sup>, Christophe Rault<sup>1</sup>, René Robert<sup>1</sup>, Stéphanie Ragot<sup>1</sup>, Jean-Philippe Neau<sup>3</sup>, Pierre-Olivier Fernagut<sup>2</sup>, Xavier Drouot<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Neurology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

## **Abstract**

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

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

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

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

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

## **Introduction**

Sleep deprivation or insufficient sleep duration due to various conditions (night shift work, lifestyle, insomnia, sleep breathing or neurological disorders) affect up to 40% of the population<sup>1</sup>. Insufficient sleep triggers fatigue and reduces exercise capacities and physical performances<sup>2</sup>. Total or partial sleep deprivation is associated with a decrease of endurance during prolonged treadmill or ergocycle exercises<sup>3</sup>. However, maximal oxygen consumption is not altered by sleep deprivation<sup>4-6</sup> and the pathophysiological impact of sleep deprivation on exercise endurance is largely unknown.

Recently, we showed that sleep deprivation reduced inspiratory endurance in healthy males<sup>7</sup>. During an inspiratory threshold loading trial, time to task failure was reduced by half in sleep deprivation conditions compared to normal sleep conditions, and inspiratory cerebral motor command as assessed by brain pre-inspiratory motor potentials was reduced at the onset of the trial. In sleep deprivation conditions, 40% of the variability of inspiratory endurance was attributed to a reduction of brain inspiratory motor command, suggesting a significant involvement of other factors.

Vagal tone has been involved in endurance capacities in both humans<sup>8</sup> and animals<sup>9</sup>, whereby artificial attenuation of vagal tone dramatically reduces exercise endurance in whole body exercise while experimental stimulation of vagal tone enhances endurance capacities<sup>9</sup>.

We performed an ancillary analysis of our previous publication<sup>7</sup> to investigate the impact of sleep deprivation on vagal tone during an inspiratory endurance trial, and tested the hypothesis that sleep deprivation reduces vagal tone.

## **Methods**

### *Subjects*

Twenty young male healthy volunteers aged 27 years [26-28] with normal body mass index (median BMI 23kg/m<sup>2</sup> [22-24]) participated in the study. None of the subjects had a history of respiratory, neurological or sleep disorders, were smokers or under any medication. Usual average consumption of caffeine was less than 3 cups a day. All subjects were good sleepers (Pittsburgh Sleep Quality Index <5), usual sleep duration was more than 6 hours a day, and morningness-eveningness profile was neutral (Horne and Ostberg Questionnaire between 31 and 69). None of them were shift-workers or had travelled across more than 4 time zones during the three weeks preceding their participation. The study was approved by an independent ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ouest-III, February 22<sup>nd</sup> 2016, registration number: 16.01.04) and registered at <http://www.clinicaltrials.gov>; #NCT02725190).

### *Experimental protocol*

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

The sleep deprivation night took place at the Clinical Investigation Center. During the sleep deprivation period, subjects were allowed quiet activities, such as conversations and board games, and ambulation, but no physical or exciting activities. A nurse was present with the

subject throughout the entire procedure to prevent the volunteers from falling asleep. Absence of sleep was also controlled by recording EEG activity (F4-A1, C4-A1, O2-A1; Actiware system, CamNtech Ltd. Cambridshire UK) throughout the night period, from 9pm to 8am. Inspiratory endurance was measured as the duration for which one subject could sustain an inspiratory load before declaring he could not proceed further (i.e. task failure). Maximal duration of each trial was set at 60 min, subjects being unaware of this limitation. The inspiratory load consisted in an adjustable spring threshold valve (Inspiratory Muscle Trainer, Philips) connected to a facial mask which forced the subject to deliver a minimal inspiratory pressure in order to open the valve and breathe. The threshold was set at 30% of maximal inspiratory pressure of each subject, 130 cmH<sub>2</sub>O [123-142] after normal sleep and 129 cmH<sub>2</sub>O [120-134] after sleep deprivation.

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

As previously described<sup>7</sup>, sleep-deprived subjects maintained the inspiratory endurance task for a lower median of time of 30 min [17-41] versus 60 min [45-60] under normal sleep condition ( $p < 0.01$ ).

### *Signal recording*

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

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

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

Calculation of HRV parameters was performed with the free-to-use software HRVAnalysis 1.1<sup>12</sup>. ECG raw signals were automatically analyzed by the software in order to detect and mark all R waves. Each file was then examined visually to correct any misdetection of R waves and artifacts. All parts of the recording where the R waves could not be distinguished among noise were excluded from the analysis. HRV analysis was performed on RR intervals of cleaned continuous signals. On each recording, three periods of interest were determined for the HRV calculations: the baseline period of the trial corresponding to the subject at rest (duration between 3.28 and 13.85 minutes, median 5.23 [4.43 – 5.95], referred to as Baseline), the 5-minute period after the first 10 minutes of the 30% load task corresponding to the beginning of the inspiratory endurance referred to as Start (duration between 2.22 and 5 minutes, median 5 [5 – 5]), and the 5 last minutes of the 30% load task corresponding to the end of the trial, referred to as End (duration between 0.97 and 5 minutes, median 5 [5 – 5]).

Heart rate was measured continuously throughout the experiment. HRV parameters were calculated off-line using frequential analysis to determine the spectral components in RR intervals. Spectral power was calculated for total power (TP: 0.003 – 0.4 Hz), high frequencies (HF: 0.15 – 0.4 Hz), low frequencies (LF: 0.04 – 0.15 Hz) and very low frequencies (VLF: 0.003 – 0.04 Hz). Total power was normalized by natural logarithm ( $\ln TP$ ) and each frequency band was normalized (expressed in normalized units (nu)) by calculating the percentage of the frequency band power over the total power minus the VLF power, according to published guidelines<sup>10</sup>.

### *Statistical analysis*

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

Pearson's coefficient was used to test correlation between time to task failure and HRV parameters.

## Results

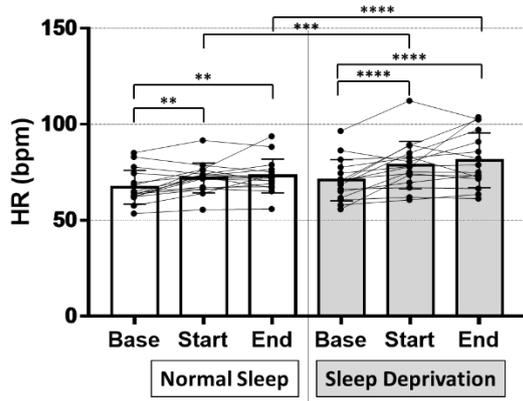
Among 20 volunteers, four were excluded from current analysis due to loss of electrocardiogram recordings. EEG recordings showed no sleep episode in any subject during the sleep deprivation procedure. Sleep deprivation procedure was therefore considered effective in avoiding sleep.

Averaged data of heart rate and HRV parameters are detailed in **Table 1**.

	Normal Sleep			Sleep Deprivation		
	Base	Start	End	Base	Start	End
<b>HR (bpm)</b>	67.3 ± 8.6	72.1 ± 7.7	73.1 ± 8.8	71.0 ± 10.7	78.8 ± 12.4	81.4 ± 14.3
<b>HFnu (%)</b>	32.8 ± 10.5	47.3 ± 27.6	36.0 ± 17.2	25.8 ± 9.3	31.0 ± 22.7	31.5 ± 17.4
<b>LFnu (%)</b>	57.0 ± 15.5	47.7 ± 26.1	56.2 ± 19.5	59.7 ± 13.1	61.8 ± 23.1	60.6 ± 18.2
<b>LF/HF</b>	2.1 ± 1.3	3.1 ± 6.0	2.3 ± 1.8	2.7 ± 1.4	5.5 ± 6.4	3.4 ± 3.8
<b>InTP</b>	8.2 ± 0.9	8.3 ± 0.7	8.4 ± 0.9	8.3 ± 0.9	8.1 ± 1.0	7.8 ± 1.2

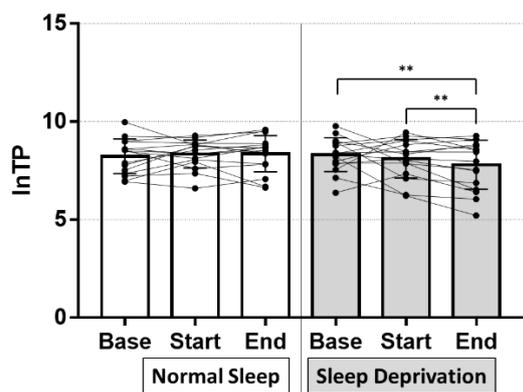
**Table 1**: Mean and standard deviation of heart rate (HR), normalized high frequencies of HRV (HFnu), normalized low frequencies of HRV (LFnu), low on high frequencies ratio (LF/HF) and normalized total power (InTP), according to each period of the inspiratory loading task (Baseline, Start and End) and sleep condition.

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



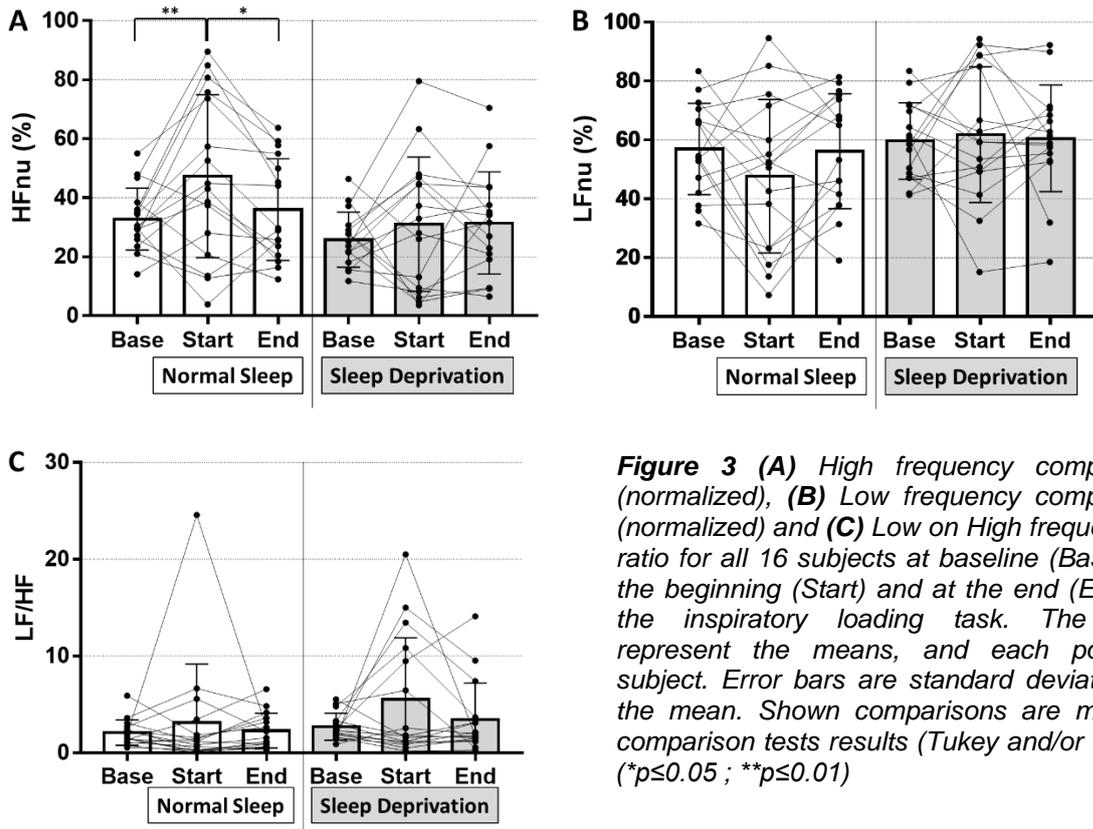
**Figure 1:** Heart rate for all 16 subjects at baseline (Base), at the beginning (Start), and at the end (End) of the inspiratory loading task. The bars represent the means, and each point a subject. Error bars are standard deviation of the mean. Shown comparisons are multiple comparison tests results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

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



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

Analysis of vagal tone using HF component revealed an effect of the trial period factor ( $p < 0.05$ ) but no effect of sleep or sleep - trial period interaction. Multiple comparisons showed an increase of HF in Start period compared to Baseline and End in normal sleep condition. In contrast, no difference was observed on HF in sleep-deprived condition (**Figure 3A**). Analysis of sympathetic tone using LF component revealed no effect of difference for interaction, sleep factor or period factor (**Figure 3B**). LF/HF ratio also exhibited no effect of interaction or of either factor (**Figure 3C**). There was no correlation between HF or LF and time to task failure ( $p=0.87$  and  $p=0.89$ , respectively).



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

## **Discussion**

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

### *HRV and inspiratory loading task*

Our HRV results are in line with previous studies that reported an increase of HF induced by inspiratory loading, using loads between 30 and 80% of the maximal inspiratory pressure<sup>13,14</sup>. Our results are in contrast with one study that reported no changes of vagal tone in a similar inspiratory loading task<sup>15</sup>. However, while this contradictory study assessed vagal tone using raw measures of HRV, we employed the normalized high frequency measures. The Guidelines of the Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology recommends to use the normalized units of HF and LF, as the raw power is subject to changes according to the total power of HRV<sup>10</sup>. This methodological difference could explain such contrasting results. Similar results in vagal tone have been reported using different loading techniques (resistive versus threshold; imposed or free respiratory rate) suggesting that the type of load and the breathing pattern do not influence vagal tone response to inspiratory loading<sup>13,14</sup>.

HF exhibited a differential response to inspiratory loading according to the considered period of the trial. At the end of the trial, the complex interplay on HF of inspiratory loading, sleep deprivation, task failure and interindividual variability precludes from clear conclusions.

#### *Impact of sleep loss on HRV*

At rest (baseline condition) and in line with previous reports, our results did not show any difference in vagal and sympathetic tones between normal sleep and sleep-deprived conditions<sup>16-21</sup>. To our knowledge, our study is the first to report HRV analysis after sleep deprivation during an inspiratory endurance task. In contrast to other studies, which reported either unmodified<sup>4,22-26</sup> or lowered<sup>16,27-29</sup> HR during whole body exercise after acute sleep deprivation, our study found higher HR during inspiratory loading task after sleep deprivation. Our results raise the question of differential adaptation of sympathetic and vagal tones to different types of work. Inspiratory loading may be perceived differently by the subject than a treadmill or cycling exercise, and may lead to higher anxiety and stress levels during the task, as suggested by recent work<sup>15</sup>.

HF exhibited an increase at the beginning of the inspiratory loading trial, which was observed only under normal sleep conditions and abolished by sleep deprivation. Our results are in line with the work of Zhong and collaborators who reported a reduction of vagal tone in sleep deprivation condition<sup>30</sup>. HF responses to inspiratory loading seem to have been equivocal: in normal sleep condition, whereas HF increased during the inspiratory loading trial compared to baseline in some subjects, it decreased in others. This interindividual variability of HF response might have weakened our statistical analysis. Interindividual variability of HRV was previously reported, without precise identification of its mechanisms<sup>31</sup>. There are two possible sources of variability in our study: the inspiratory loading trial, in face of which subjects could be more or less enduring and have a differential autonomic response depending on their

tolerance to physical exercise, and the sleep deprivation, as there is an interindividual variability in response and tolerance to sleep loss<sup>32,33</sup>. HF is due mainly to Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA), characterized by a fluctuation of the heart rate during inspiration and expiration, which is then related to breathing and may not be solely mediated by parasympathetic mechanisms<sup>34</sup>. It is also subjected to variations not induced by parasympathetic mechanisms, particularly heart rate fragmentation, a type of sinoatrial instability causing fast fluctuations of the RR interval not related to vagal innervation<sup>35</sup>. Our results may then be caused by mechanisms not related solely to parasympathetic tone. However, in healthy subjects, HF still remain partially mediated by parasympathetic activity to the cardiorespiratory system and may reflect changes in its activity<sup>34</sup>.

Sympathetic tone assessed with Low Frequency HRV was found unmodified in our study, suggesting that sympathetic drive to the heart may not be influenced by sleep deprivation. LF has been used as a marker of sympathetic drive<sup>10,11</sup>, but as some caveats has been raised regarding the relationship between LF and sympathetic drive<sup>10,35</sup>, this interpretation should be regarded as somewhat questionable.

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

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

### *Vagal tone and endurance*

Increased HF during the inspiratory loading task in normal sleep conditions may reflect an increase in vagal control of the heart, and the absence of modification of HF observed after sleep deprivation could account for higher HR during inspiratory loading. There is evidence suggesting that the vagal tone to the heart does not, as previously believed, undergo major withdrawal during exercise (under normal sleep conditions)<sup>36</sup>, but may be maintained and contributes to the cardiovascular adaptations to exercise<sup>37</sup>. This hypothesis is coherent with the evolution of HF in our experiment, where absence of adaptation to the inspiratory load after sleep deprivation is associated with higher HR. Lack of adaptation of the parasympathetic tone in sleep-deprivation conditions may contribute as a causal factor to the observed reduction of inspiratory endurance. Indeed, recent data showed that vagal tone is maintained throughout exercise in humans<sup>37</sup>. One hypothesis in humans is that a high vagal tone could confer higher tolerance for intense exercise. An increased vagal activity can be triggered by stressful or nociceptive stimuli<sup>9</sup>. For instance, cycles of ischemia/reperfusion increase vagal activity in healthy volunteers<sup>38</sup> and increase exercise performance in trained athletes<sup>39</sup>. An alternative hypothesis suggests that vagal tone could increase endurance by enhancing cardiac contractility during exercise<sup>37</sup>. These data obtained in experimental animals suggest that vagal activity may control cardiac responsiveness to sympathetic stimulation via modulation of expression of key negative regulators of  $\beta$ -adrenoceptor-mediated signaling<sup>9</sup>. This hypothesis deserves to be specifically investigated.

The reduced total power, vagal adaptation and inspiratory endurance displayed by healthy subjects following sleep deprivation is reminiscent of clinical conditions requiring an inspiratory effort. For instance, in patients mechanically ventilated in intensive care units, low vagal tone and reduced total power during a spontaneous breathing trial have been associated with extubation failure<sup>40</sup>. Then, reduction of total power of HRV and of vagal tone during a

task of inspiratory endurance may serve as markers of near task-failure. Furthermore, sleep alterations experienced by mechanically ventilated patients in intensive care unit are severe<sup>41</sup> and might be involved in the low vagal tone reported during spontaneous breathing trial. These results corroborate the possible causal link between vagal tone and respiratory endurance.

### *Conclusion*

Our findings show that acute sleep deprivation potentiates the increase of heart rate during an inspiratory loading task compared to normal sleep conditions. This increased heart rate may be due to a reduced adaptative response of vagal tone. Taken together, our results suggest that sleep deprivation impairs optimal adaptation of the parasympathetic nervous system. The causal relationship between parasympathetic changes and endurance suggests a need for specific experimentation.

## **Acknowledgements**

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

## **Disclosure Statement**

Financial Disclosure: none.

Non-financial Disclosure: none.

## References

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(8):239-242.
2. Marillier M, Gruet M, Baillieux S, et al. Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2018;51:37-46. doi:10.1016/j.sleep.2018.06.013
3. Thun E, Bjorvatn B, Flo E, Harris A, Pallesen S. Sleep, circadian rhythms, and athletic performance. *Sleep Med Rev* 23: 1-9, 2015. doi: 10.1016/j.smrv.2014.11.003.
4. Martin BJ, Gaddis GM. Exercise after sleep deprivation. *Med Sci Sports Exerc*. 1981;13(4):220-223. doi:10.1249/00005768-198104000-00002
5. Horne JA, Pettitt AN. Sleep deprivation and the physiological response to exercise under steady-state conditions in untrained subjects. *Sleep*. 1984;7(2):168-179. doi:10.1093/sleep/7.2.168
6. Azboy O, Kaygisiz Z. Effects of sleep deprivation on cardiorespiratory functions of the runners and volleyball players during rest and exercise. *Acta Physiol Hung*. 2009;96(1):29-36. doi:10.1556/APhysiol.96.2009.1.3
7. Rault C, Sangaré A, Diaz V, et al. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):976-983. doi:10.1164/rccm.201904-0819OC
8. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med Auckl NZ*. 2003;33(1):33-46. doi:10.2165/00007256-200333010-00003
9. Machhada A, Trapp S, Marina N, et al. Vagal determinants of exercise capacity. *Nat Commun*. 2017;8:15097. doi:10.1038/ncomms15097
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93: 1043-1065, 1996.
11. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 5: 258, 2017. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
12. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol*. 2016;7:557. doi:10.3389/fphys.2016.00557
13. Archiza B, Simões RP, Mendes RG, Fregonezi GAF, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(4):401-408. doi:10.1590/S1413-35552012005000100
14. Calabrese P, Perrault H, Dinh TP, Eberhard A, Benchetrit G. Cardiorespiratory interactions during resistive load breathing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(6):R2208-2213. doi:10.1152/ajpregu.2000.279.6.R2208
15. Niérat M-C, Laviolette L, Hudson A, Similowski T, Sévoz-Couche C. Experimental dyspnea as a stressor: differential cardiovegetative responses to inspiratory threshold loading in healthy men and women. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2017;123(1):205-212. doi:10.1152/jappphysiol.00078.2017

16. Konishi M, Takahashi M, Endo N, et al. Effects of sleep deprivation on autonomic and endocrine functions throughout the day and on exercise tolerance in the evening. *J Sports Sci.* 2013;31(3):248-255. doi:10.1080/02640414.2012.733824
17. Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, Langrume C, Drogou C, Van Beers P, Bourrilhon C, Florence G, Chennaoui M. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 108: 68–75, 2010. doi: 10.1152/jappphysiol.00851.2009.
18. Pagani M, Pizzinelli P, Traon AP-L, et al. Hemodynamic, autonomic and baroreflex changes after one night sleep deprivation in healthy volunteers. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2009;145(1-2):76-80. doi:10.1016/j.autneu.2008.10.009
19. Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiol Behav.* 2014;125:45-53. doi:10.1016/j.physbeh.2013.11.011
20. Quintana DS, Elvsåshagen T, Zak N, et al. Diurnal Variation and Twenty-Four Hour Sleep Deprivation Do Not Alter Supine Heart Rate Variability in Healthy Male Young Adults. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170921. doi:10.1371/journal.pone.0170921
21. Słomko J, Zawadka-Kunikowska M, Kozakiewicz M, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, Newton JL, Zalewski P. Hemodynamic, Autonomic, and Vascular Function Changes after Sleep Deprivation for 24, 28, and 32 Hours in Healthy Men. *Yonsei Med J* 59: 1138–1142, 2018. doi: 10.3349/ymj.2018.59.9.1138.
22. Martin BJ. Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1981;47(4):345-354. doi:10.1007/bf02332962
23. Goodman J, Radomski M, Hart L, Plyley M, Shephard RJ. Maximal aerobic exercise following prolonged sleep deprivation. *Int J Sports Med.* 1989;10(6):419-423. doi:10.1055/s-2007-1024936
24. Meney I, Waterhouse J, Atkinson G, Reilly T, Davenne D. The effect of one night's sleep deprivation on temperature, mood, and physical performance in subjects with different amounts of habitual physical activity. *Chronobiol Int.* 1998;15(4):349-363.
25. Oliver SJ, Costa RJS, Laing SJ, Bilzon JLJ, Walsh NP. One night of sleep deprivation decreases treadmill endurance performance. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(2):155-161. doi:10.1007/s00421-009-1103-9
26. Patrick Y, Lee A, Raha O, et al. Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep Biol Rhythms.* 2017;15(3):217-225. doi:10.1007/s41105-017-0099-5
27. Chen HI. Effects of 30-h sleep loss on cardiorespiratory functions at rest and in exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(2):193-198.
28. Scott JPR, McNaughton LR. Sleep deprivation, energy expenditure and cardiorespiratory function. *Int J Sports Med* 25: 421–426, 2004. doi: 10.1055/s-2004-815845.
29. Cincin A, Sari I, Oğuz M, et al. Effect of acute sleep deprivation on heart rate recovery in healthy young adults. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2015;19(2):631-636. doi:10.1007/s11325-014-1066-x
30. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005;98(6):2024-2032. doi:10.1152/jappphysiol.00620.2004

31. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2010;33(11):1407-1417. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x
32. Goel N. Neurobehavioral Effects and Biomarkers of Sleep Loss in Healthy Adults. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):89. doi:10.1007/s11910-017-0799-x
33. Van Dongen HPA, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep*. 2004;27(3):423-433.
34. de Geus EJC, Gianaros PJ, Brindle RC, Jennings JR, Berntson GG. Should heart rate variability be “corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations. *Psychophysiology*. 2019;56(2):e13287. doi:10.1111/psyp.13287
35. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019;38(1):3. doi:10.1186/s40101-019-0193-2
36. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):369-387. doi:10.1016/s0733-8651(05)70223-x
37. Gourine AV, Ackland GL. Cardiac Vagus and Exercise. *Physiol Bethesda Md*. 2019;34(1):71-80. doi:10.1152/physiol.00041.2018
38. Enko K, Nakamura K, Yunoki K, et al. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. *J Physiol Sci JPS*. 2011;61(6). doi:10.1007/s12576-011-0172-9
39. Jean-St-Michel E, Manlhiot C, Li J, et al. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1280-1286. doi:10.1249/MSS.0b013e318206845d
40. Huang C-T, Tsai Y-J, Lin J-W, Ruan S-Y, Wu H-D, Yu C-J. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(1):R21. doi:10.1186/cc13705
41. Drouot X, Cabello B, d’Ortho M-P, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev*. 2008;12(5):391-403. doi:10.1016/j.smrv.2007.11.004



## CONCLUSION

Les travaux présentés ici ont donc montré que lors d'une épreuve d'endurance des muscles inspiratoires, il existait une adaptation du système parasympathique cardiaque, avec une augmentation initiale du tonus vagal avant un retour à l'activité antérieure. La privation de sommeil entraînait une abolition de cette réponse vagale initiale à l'effort inspiratoire, ce qui pourrait contribuer à des valeurs de fréquence cardiaque plus élevées à l'effort dans les conditions de privation de sommeil par rapport à des conditions de sommeil normal. Les mesures de l'HRV associées au système sympathique cardiaque n'ont pas montré de modification par l'effort inspiratoire ni la privation de sommeil. Cependant il existe dans la littérature des éléments qui indiquent que ces mesures pourraient ne pas être un reflet fidèle de l'activité du système sympathique cardiaque, ce qui empêche une interprétation nette de ce résultat (Hayano et Yuda 2019). Enfin, nous avons constaté, en fin d'épreuve d'endurance inspiratoire sous privation de sommeil, une diminution de la puissance totale de l'HRV, absente en conditions de sommeil normal.

L'abolition de la réponse vagale à l'effort inspiratoire par la privation de sommeil est compatible avec notre hypothèse initiale d'une participation du SNA cardiaque à la diminution des capacités d'endurance inspiratoire dans des conditions de manque de sommeil. En effet, il est connu depuis longtemps que l'entraînement physique, permettant une augmentation des capacités d'endurance, augmente l'activité du système parasympathique cardiaque (mise en évidence notamment par une diminution de la FC au repos). Longtemps vu comme un simple marqueur des capacités physiques, cette augmentation de l'activité parasympathique pourrait en fait être un mécanisme de l'amélioration de l'endurance : en effet, le système parasympathique cardiaque reste actif au cours des efforts physiques, et son blocage (chez l'animal) empêche l'effet de l'entraînement sur l'endurance (Gourine et Ackland 2019). De plus, il a été montré expérimentalement chez le rat que l'inhibition des neurones parasympathiques du DVMN diminuait les capacités d'endurance, alors que leur stimulation améliorait ces capacités (Machhada *et al.* 2017). Dans notre protocole expérimental, l'absence d'augmentation de l'activité parasympathique en début d'exercice sous privation de sommeil pourrait donc contribuer à la réduction d'endurance inspiratoire observée. Cependant, le protocole que

nous avons employé ne permet pas d'établir de relation causale, et nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la puissance des HF et le temps maintenu par les sujets sous contrainte inspiratoire. Notre étude ne permet donc pas de confirmer, ni d'infirmer, que les variations de l'activité vagale observées participent à la réduction d'endurance inspiratoire après privation de sommeil.

La diminution de la puissance totale (TP) de l'HRV en fin d'épreuve chez les sujets en privation de sommeil rappelle une situation décrite chez les patients de réanimation. Il a en effet été retrouvé (Shen *et al.* 2003; Huang *et al.* 2014), chez des patients intubés pour insuffisance respiratoire aiguë, une diminution de la TP au cours d'une épreuve de ventilation spontanée pour les patients en échec de cette épreuve de ventilation spontanée. Après extubation, la TP était augmentée chez les patients n'ayant pas nécessité de ré-intubation, alors que les patients en échec de l'extubation ne montraient pas d'augmentation de la TP. L'épreuve de ventilation spontanée peut être vue comme une épreuve d'endurance inspiratoire, où la TP pourrait être un marqueur d'adaptation à l'effort. Au vu de nos résultats, et des études antérieures de notre équipe montrant un lien entre les troubles du sommeil et les difficultés de sevrage de la ventilation mécanique (Roche Campo *et al.* 2010; Thille *et al.* 2018), il pourrait être intéressant d'investiguer si la diminution de la TP chez les patients en échec de sevrage est également associée à l'intensité des troubles du sommeil ; si tel est le cas, la diminution de la TP durant une épreuve d'effort inspiratoire, telle que l'épreuve de ventilation spontanée, pourrait être un marqueur d'un déficit d'endurance inspiratoire en lien avec une privation de sommeil.

Au total, notre étude, réalisée chez des sujets sains et bien que de portée limitée dans l'établissement de liens de causalité, permet d'évaluer l'impact de la privation de sommeil sur la réponse du système nerveux autonome cardiaque, et d'en établir des hypothèses à la fois fondamentales sur le rôle du système vagal dans l'endurance des muscles inspiratoires, et cliniques sur l'utilisation de marqueurs d'échec de sevrage chez les patients sous ventilation mécanique dans les services de réanimation.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Basner M., Rao H., Goel N., and Dinges D. F. (2013). Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 854–863. doi:10.1016/j.conb.2013.02.008
- Bickenbach J., Fries M., Rex S., Stitz C., Heussen N., Rossaint R., Marx G., and Dembinski R. (2011). Outcome and mortality risk factors in long-term treated ICU patients: a retrospective analysis. *Minerva Anesthesiol* 77, 427–438.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011). Effect of short sleep duration on daily activities--United States, 2005-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 239–242.
- Chen H. I., and Tang Y. R. (1989). Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140, 907–909. doi:10.1164/ajrccm/140.4.907
- Cooper K. R., and Phillips B. A. (1982). Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 53, 855–858. doi:10.1152/jappl.1982.53.4.855
- Dlin B. M., Rosen H., Dickstein K., Lyons J. W., and Fischer H. K. (1971). The problems of sleep and rest in the intensive care unit. *Psychosomatics* 12, 155–163. doi:10.1016/S0033-3182(71)71528-X
- Dres M., Goligher E. C., Heunks L. M. A., and Brochard L. J. (2017). Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med* 43, 1441–1452. doi:10.1007/s00134-017-4928-4
- Drouot X., Cabello B., d’Ortho M.-P., and Brochard L. (2008). Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev* 12, 391–403. doi:10.1016/j.smrv.2007.11.004
- Elliott R., McKinley S., and Cistulli P. (2011). The quality and duration of sleep in the intensive care setting: an integrative review. *Int J Nurs Stud* 48, 384–400. doi:10.1016/j.ijnurstu.2010.11.006
- Epstein S. K., Ciubotaru R. L., and Wong J. B. (1997). Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 112, 186–192. doi:10.1378/chest.112.1.186
- Faraut B., Boudjeltia K. Z., Vanhamme L., and Kerkhofs M. (2012). Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev* 16, 137–149. doi:10.1016/j.smrv.2011.05.001
- Frank M. G. (2010). The function(s) of sleep. ‘Foundations of Psychiatric Sleep Medicine’. (Eds JW Winkelman and DT Plante)
- Gabor J. Y., Cooper A. B., and Hanly P. J. (2001). Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 7, 21–27. doi:10.1097/00075198-200102000-00004

- Gourine A. V., and Ackland G. L. (2019). Cardiac Vagus and Exercise. *Physiology (Bethesda)* 34, 71–80. doi:10.1152/physiol.00041.2018
- Gourine A. V., Machhada A., Trapp S., and Spyer K. M. (2016). Cardiac vagal preganglionic neurones: An update. *Auton Neurosci* 199, 24–28. doi:10.1016/j.autneu.2016.06.003
- Grandou C., Wallace L., Fullagar H. H. K., Duffield R., and Burley S. (2019). The Effects of Sleep Loss on Military Physical Performance. *Sports Med* 49, 1159–1172. doi:10.1007/s40279-019-01123-8
- Hanson J. A., and Huecker M. R. (2021). Sleep Deprivation. ‘StatPearls’. (StatPearls Publishing: Treasure Island (FL)) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547676/>
- Hayano J., and Yuda E. (2019). Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol* 38, 3. doi:10.1186/s40101-019-0193-2
- Huang C.-T., Tsai Y.-J., Lin J.-W., Ruan S.-Y., Wu H.-D., and Yu C.-J. (2014). Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Crit Care* 18, R21. doi:10.1186/cc13705
- Jamali H. K., Waqar F., and Gerson M. C. (2017). Cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol* 24, 1558–1570. doi:10.1007/s12350-016-0725-7
- Kapa S., Venkatachalam K. L., and Asirvatham S. J. (2010). The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. *Cardiol Rev* 18, 275–284. doi:10.1097/CRD.0b013e3181ebb152
- Knowles O. E., Drinkwater E. J., Urwin C. S., Lamon S., and Aisbett B. (2018). Inadequate sleep and muscle strength: Implications for resistance training. *J Sci Med Sport* 21, 959–968. doi:10.1016/j.jsams.2018.01.012
- Krachman S. L., D’Alonzo G. E., and Criner G. J. (1995). Sleep in the intensive care unit. *Chest* 107, 1713–1720. doi:10.1378/chest.107.6.1713
- Krueger J. M., Frank M. G., Wisor J. P., and Roy S. (2016). Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med Rev* 28, 46–54. doi:10.1016/j.smrv.2015.08.005
- Leiter J. C., Knuth S. L., and Bartlett D. (1985). The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132, 1242–1245. doi:10.1164/arrd.1985.132.6.1242
- Machhada A., Trapp S., Marina N., Stephens R. C. M., Whittle J., Lythgoe M. F., Kasparov S., Ackland G. L., and Gourine A. V. (2017). Vagal determinants of exercise capacity. *Nat Commun* 8, 15097. doi:10.1038/ncomms15097
- Matsumoto T., and Chin K. (2019). Prevalence of sleep disturbances: Sleep disordered breathing, short sleep duration, and non-restorative sleep. *Respir Investig* 57, 227–237. doi:10.1016/j.resinv.2019.01.008

- Parthasarathy S., and Tobin M. J. (2004). Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 30, 197–206. doi:10.1007/s00134-003-2030-6
- Peñuelas O., Frutos-Vivar F., Fernández C., Anzueto A., Epstein S. K., Apezteguía C., González M., Nin N., Raymondos K., Tomicic V., Desmery P., Arabi Y., Pelosi P., Kuiper M., Jibaja M., Matamis D., Ferguson N. D., Esteban A., and Ventila Group (2011). Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 430–437. doi:10.1164/rccm.201011-1887OC
- Peter-Derex L. (2018). Sommeil normal. *EMC - Neurologie.* 15(2), 1-9, Article 17-025-A-10. doi:10.1016/S0246-0378
- Rault C., Sangaré A., Diaz V., Ragot S., Frat J.-P., Raux M., Similowski T., Robert R., Thille A. W., and Drouot X. (2020). Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201, 976–983. doi:10.1164/rccm.201904-0819OC
- Roche Campo F., Drouot X., Thille A. W., Galia F., Cabello B., d'Ortho M.-P., and Brochard L. (2010). Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit. Care Med.* 38, 477–485. doi:10.1097/CCM.0b013e3181bc8243
- Schiffman P. L., Trontell M. C., Mazar M. F., and Edelman N. H. (1983). Sleep Deprivation Decreases Ventilatory Response to CO<sub>2</sub> But Not Load Compensation. *Chest* 84, 695–698. doi:10.1378/chest.84.6.695
- Schwab R. J. (1994). Disturbances of sleep in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 10, 681–694.
- Serratrice J., Verschueren A., and Serratrice G. (2013). Système nerveux autonome. *EMC - Neurologie.* 10(1), 1-18, Article 17-003-J-10. doi: 10.1016/S0246-0378(12)60767-2
- Shen H.-N., Lin L.-Y., Chen K.-Y., Kuo P.-H., Yu C.-J., Wu H.-D., and Yang P.-C. (2003). Changes of heart rate variability during ventilator weaning. *Chest* 123, 1222–1228. doi:10.1378/chest.123.4.1222
- Spengler C. M., and Shea S. A. (2000). Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 1124–1128. doi:10.1164/ajrccm.161.4.9906026
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93, 1043–1065.

- Thille A. W., Harrois A., Schortgen F., Brun-Buisson C., and Brochard L. (2011). Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 39, 2612–2618. doi:10.1097/CCM.0b013e3182282a5a
- Thille A. W., Reynaud F., Marie D., Barrau S., Rousseau L., Rault C., Diaz V., Meurice J.-C., Coudroy R., Frat J.-P., Robert R., and Drouot X. (2018). Impact of sleep alterations on weaning duration in mechanically ventilated patients: a prospective study. *Eur. Respir. J.* 51,. doi:10.1183/13993003.02465-2017
- Thun E., Bjorvatn B., Flo E., Harris A., and Pallesen S. (2015). Sleep, circadian rhythms, and athletic performance. *Sleep Med Rev* 23, 1–9. doi:10.1016/j.smrv.2014.11.003
- Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M., Cogliati C., Kara T., Nobili L., and Montano N. (2017). Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev* 74, 321–329. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.004
- Vitale K. C., Owens R., Hopkins S. R., and Malhotra A. (2019). Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations. *International journal of sports medicine* 40, 535. doi:10.1055/a-0905-3103
- Waxenbaum J. A., Reddy V., and Varacallo M. (2021). Anatomy, Autonomic Nervous System. 'StatPearls'. (StatPearls Publishing: Treasure Island (FL)) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/>
- Weinhouse G. L., and Schwab R. J. (2006). Sleep in the critically ill patient. *Sleep* 29, 707–716. doi:10.1093/sleep/29.5.707
- Westphal W.-P., Rault C., Robert R., Ragot S., Neau J.-P., Fernagut P.-O., and Drouot X. (2021). Sleep deprivation reduces vagal tone during an inspiratory endurance task in humans. *Sleep* 44(10):zsab105. doi:10.1093/sleep/zsab105
- White D. P., Douglas N. J., Pickett C. K., Zwillich C. W., and Weil J. V. (1983). Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128, 984–986. doi:10.1164/arrd.1983.128.6.984



## RÉSUMÉ ET MOTS CLEFS

Les patients de réanimation sous ventilation mécanique présentent d'importants troubles du sommeil. Il a été montré expérimentalement que la privation de sommeil diminue les capacités d'endurance des muscles inspiratoires, or le sevrage de la ventilation assistée nécessite de bonnes capacités d'endurance ventilatoire. Il est donc possible que les troubles du sommeil du patient en réanimation participent aux difficultés de sevrage de la ventilation mécanique. Nous nous sommes intéressés aux mécanismes par lesquels le manque de sommeil altère l'endurance inspiratoire. Des preuves expérimentales suggèrent que l'activité du système nerveux parasympathique participe à la capacité d'endurance au cours d'un exercice physique. Nous avons donc, chez des sujets sains, mesuré l'activité du système nerveux autonome cardiaque au cours d'une tâche d'endurance des muscles inspiratoires, sous conditions de sommeil normal et sous privation de sommeil. Nous avons observé après privation de sommeil, par rapport à des conditions de sommeil normal, une plus grande augmentation de la fréquence cardiaque durant la tâche d'endurance inspiratoire, et une absence d'adaptation de l'activité du système parasympathique concomitante. Ces résultats suggèrent que le manque de sommeil altère la réponse parasympathique à l'effort inspiratoire, ce qui pourrait participer à la réduction d'endurance observée. La mesure de l'activité du système nerveux autonome cardiaque pourrait être utilisée en réanimation pour prédire l'échec du sevrage de la ventilation assistée.

Mots clefs : Privation de sommeil ; Ventilation assistée ; Système nerveux autonome cardiaque ; Endurance inspiratoire.



# SERMENT



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



*Serment dit « d'Hippocrate », version « Serment de Montpellier »,  
René et Fauquet (vers 1790), traduit du latin en français par Lallemand, 1834.*



# **Adaptation du système nerveux autonome cardiaque durant une épreuve d'endurance inspiratoire après privation de sommeil**

*Willy-Paul Westphal*

## Résumé :

Les patients de réanimation sous ventilation mécanique présentent d'importants troubles du sommeil. Il a été montré expérimentalement que la privation de sommeil diminue les capacités d'endurance des muscles inspiratoires, or le sevrage de la ventilation assistée nécessite de bonnes capacités d'endurance ventilatoire. Il est donc possible que les troubles du sommeil du patient en réanimation participent aux difficultés de sevrage de la ventilation mécanique. Nous nous sommes intéressés aux mécanismes par lesquels le manque de sommeil altère l'endurance inspiratoire. Des preuves expérimentales suggèrent que l'activité du système nerveux parasympathique participe à la capacité d'endurance au cours d'un exercice physique. Nous avons donc, chez des sujets sains, mesuré l'activité du système nerveux autonome cardiaque au cours d'une tâche d'endurance des muscles inspiratoires, sous conditions de sommeil normal et sous privation de sommeil. Nous avons observé après privation de sommeil, par rapport à des conditions de sommeil normal, une plus grande augmentation de la fréquence cardiaque durant la tâche d'endurance inspiratoire, et une absence d'adaptation de l'activité du système parasympathique concomitante. Ces résultats suggèrent que le manque de sommeil altère la réponse parasympathique à l'effort inspiratoire, ce qui pourrait participer à la réduction d'endurance observée. La mesure de l'activité du système nerveux autonome cardiaque pourrait être utilisée en réanimation pour prédire l'échec du sevrage de la ventilation assistée.

Mots clefs : Privation de sommeil ; Ventilation assistée ; Système nerveux autonome cardiaque ; Endurance inspiratoire.