THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR de médecine et de pharmacie
Centre d'investigation clinique - CIC (Poitiers)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences Biologiques et Santé (Limoges)
Secteur de recherche : Physiologie et Physiopathologie

Présentée par :
Christophe Rault

Impact de la privation de sommeil sur la commande cérébrale motrice chez le volontaire sain et le patient de réanimation

Directeur(s) de Thèse :
Xavier Drouot

Soutenue le 15 décembre 2022 devant le jury

Jury :

Président	**Nicolas Terzi**	Professeur et praticien hospitalier, Université de Rennes
Rapporteur	**Fabien Sauvet**	Professeur agrégé, IRBA, Brétigny-sur-Orge
Rapporteur	**Marie-Pia D'ortho**	Professeure et praticienne hospitalière, Université Diderot, Paris
Membre	**Thomas Similowski**	Professeur et praticien hospitalier, CHU Pitié Salpétrière, Paris
Membre	**Renaud Tamisier**	Professeur et praticien hospitalier, Université Grenoble-Alpes

Pour citer cette thèse :
Christophe Rault. *Impact de la privation de sommeil sur la commande cérébrale motrice chez le volontaire sain et le patient de réanimation* [En ligne]. Thèse Physiologie et Physiopathologie. Poitiers : Université de Poitiers, 2022. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THESE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté Médecine et Pharmacie)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : Physiologie et Physiopathologie

Présentée par :

Christophe RAULT

****

Impact de la privation de sommeil sur la commande cérébrale motrice chez le volontaire sain et le patient de réanimation

****

Directeur de Thèse : Xavier DROUOT

****

Soutenue le 15 décembre 2022 devant la Commission d'Examen

****

JURY

Pr Marie-Pia D'Ortho	Université Paris Cité	Rapportrice
Pr Fabien Sauvet	Institut de recherche biomédicale des armées	Rapporteur
Pr Thomas Similowski	Sorbonne Université	Membre
Pr Renaud Tamisier	Université Grenoble Alpes	Membre
Pr Nicolas Terzi	Université Rennes 1	Membre
Pr Xavier Drouot	Université de Poitiers	Directeur

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier vivement le professeur Xavier Drouot qui m'a soutenu et guidé depuis mon internat et m'a initié à la recherche clinique. Je le remercie de m'avoir accompagné depuis 2015 à travers un Master 2 puis ce travail de thèse. Je le remercie encore pour la confiance qu'il place en moi depuis tant d'années et pour son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail.

Un immense remerciement à toute l'équipe IS-ALIVE qui m'a accueilli avec une grande bienveillance en 2015 pour mon année recherche et au sein de laquelle j'ai grandi et aiguisé mon esprit scientifique. Merci à tous ses membres pour leur enthousiasme à toute épreuve, leur gentillesse, leur patience et leur pédagogie.

Merci à mes collègues du service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, ma deuxième maison. C'est un grand bonheur chaque jour de vous retrouver pour travailler dans un esprit familial et convivial.

Merci à Véronique Diaz, mon binôme des EFR, pour tout ce qu'elle m'apprend au quotidien, pour sa bonne humeur communicative mais aussi pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils sur la démarche scientifique.

Merci à toute l'équipe du Centre d'Investigation Clinique 1402 et particulièrement aux professeurs François Guilhot, René Robert et Pierre-Jean Saulnier pour nous avoir ouvert les portes de leur laboratoire et nous avoir fait confiance. Sans eux les études physiologiques portant sur les sujets sains n'auraient pas vu le jour. Merci aussi à mesdames Elodie Migault et Michèle Grosdenier qui ont permis, par leur patience, leurs conseils avisés et leur soutien sans faille, la réalisation sans accros des protocoles de privation de sommeil. Merci au professeur Stéphanie Ragot pour son aide si précieuse en méthodologie et statistiques sans laquelle nous n'aurions pas si bien exploité les résultats de nos protocoles. Merci à mesdames Véronique Martin De Montaudry et Emilie Rabois pour leur gentillesse, leur accompagnement et leur rigoureuse supervision du respect des bonnes pratiques cliniques dans les protocoles. Et bien sûr, un grand merci à Quentin Héraud, un collaborateur et ami, dynamique et volontaire, qui a permis depuis son arrivée dans l'équipe, des avancées significatives dans l'exploitation des données recueillies et l'écriture de nouveaux protocoles.

Je remercie l'Ecole Doctorale Sciences Biologiques et Santé pour ces trois belles années de thèse, et en particulier mesdames Sophie Bergeronneau et Vanessa Albert, pour leur assistance tout au long du processus administratif de la thèse.

Je pense également à mes poches,

A Vincent et Maël, de fidèles et si précieux amis ;

A mes enfants Paul, Augustin et Octave qui me donnent tant d'amour, tant de joie et qui m'apportent l'équilibre nécessaire pour soutenir les longues périodes de travail acharné ;

A ma femme, Camille, qui m'accompagne, me soutient et m'encourage au quotidien depuis déjà 13 ans, merci pour ton amour et pour l'apaisement que tu apportes à ma vie ;

A mes parents, à qui je dois tant, un immense merci pour tout l'amour qu'ils m'ont donné et qu'ils continuent à me donner, toute l'attention qu'ils ont porté à mon parcours humain et scolaire, pour leur soutien moral et matériel durant mes (longues) études ;

A ma sœur Marion et à mon frère Victor, pour être, depuis notre plus tendre enfance et pour toujours, mes confidents, mes meilleurs amis, mes compagnons de rire et mes camarades de jeu.

J'aimerais enfin remercier les financeurs de ce projet, monsieur Julien Safont de la société SOS Oxygène, le congrès du sommeil, l'association Le Nouveau Souffle et le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers qui ont permis la réalisation de ce travail de thèse.

RESUME

Introduction : En réanimation, le sommeil est déstructuré, fragmenté et non réparateur. Ce mauvais sommeil est associé à une augmentation de la morbi-mortalité et de la durée du sevrage de la ventilation mécanique. Le sevrage ventilatoire est une période critique qui se complique dans 15 % des cas. Les échecs de sevrage ventilatoire ont une physiopathologie complexe mais le mauvais sommeil pourrait être impliqué en diminuant l'autonomie respiratoire des patients.

Objectifs : (1) Evaluer l'impact de la privation de sommeil sur l'endurance musculaire inspiratoire et manuelle ; (2) Explorer les mécanismes physiologiques en cause chez le sujet sain ; (3) Evaluer, chez le patient de réanimation, la pertinence des mécanismes mis en évidence chez le sujet sain et proposer des mesures protectrices du sommeil en réanimation.

Matériel et Méthodes : Chez le sujet sain, ce travail de thèse a comparé l'endurance inspiratoire et manuelle après sommeil normal et après privation aiguë de sommeil, en explorant la commande cérébrale musculaire, le muscle squelettique et les afférences musculaires. Chez le patient intubé en réanimation, la commande cérébrale inspiratoire a été comparée entre les patients réussissant et les patients échouant leur sevrage ventilatoire. Enfin, la capacité d'un algorithme à distinguer la veille et le sommeil des patients de réanimation a été évaluée.

Résultats : Une privation aiguë de sommeil diminuait l'endurance inspiratoire de 50 % et manuelle de 11 % chez des hommes sains. Cette perte d'endurance musculaire était associée à une altération de la commande musculaire corticale prémotrice et à une augmentation de la dyspnée et des afférences motrices pour un effort équivalent. Chez les patients de réanimation, une augmentation de 0,425 µV d'amplitude des potentiels prémoteurs inspiratoires à l'arrêt du ventilateur prédisait l'échec de sevrage ventilatoire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 87 %. L'analyse automatique de polysomnographies de réanimation par un algorithme était bien accordée à la lecture humaine.

Conclusions : La privation aiguë de sommeil entraine une augmentation des afférences musculaires, inhibant la commande prémotrices corticale et réduisant l'endurance des muscles striés squelettiques. La mesure des potentiels prémoteurs inspiratoires prédit l'échec de sevrage ventilatoire d'un patient intubé. Ainsi, le mauvais sommeil nuit au sevrage de la ventilation mécanique. Mais la détection instantanée de l'état de conscience de ces patients ouvre la voie à une protection du sommeil tout au long du nycthémère.

Mots-clefs : Sujets sains, privation de sommeil, sevrage ventilatoire, endurance, potentiels prémoteurs, cortex prémoteur, aire motrice supplémentaire, afférences musculaires.

ABSTRACT

Introduction: In intensive care, sleep is unstructured, fragmented and non-restorative. Poor sleep is associated with increased morbi-mortality and duration of weaning off mechanical ventilator. Weaning is a critical period which becomes complicated in 15% of cases. While weaning failures have a complex pathophysiology, poor sleep could be involved in reducing patients' respiratory autonomy.

Objectives: (1) To assess the impact of sleep deprivation on inspiratory and manual muscular endurance; (2) To explore the physiological mechanisms involved in healthy subjects; (3) To evaluate, in intensive care patients, the relevance of the mechanisms demonstrated in healthy subjects and to propose protective measures for sleep in intensive care.

Material and Methods: In healthy subjects, this thesis compares inspiratory and manual endurance after normal sleep and after acute sleep deprivation by exploring cerebral muscle control, skeletal muscle and muscle afferents. In patients intubated in intensive care, the inspiratory cerebral command was compared between the patients succeeding and the patients failing their ventilatory weaning. Finally, the ability of an algorithm to distinguish the waking and sleeping states of intensive care patients was evaluated.

Results: Acute sleep deprivation decreased inspiratory endurance by 50% and manual endurance by 11% in healthy men. This loss of muscle endurance was associated with impaired muscle cortical premotor control and increased dyspnoea and motor afferents for equivalent effort. In intensive care patients, when mechanical ventilation stopped, an increase of 0.425 µV in the amplitude of inspiratory premotor potentials predicted weaning failure with sensitivity of 100% and specificity of 87%. Automatic analysis of polysomnography recorded in intensive care patients by an algorithm was well-tuned to human reading.

Conclusions: Acute sleep deprivation leads to increased muscle afferents, inhibiting cortical premotor command and reducing skeletal muscle endurance. The measurement of inspiratory premotor potentials predicts the failure of ventilatory weaning of an intubated patient. As a result, poor sleep interferes with weaning from mechanical ventilation. To conclude, live detection of these patients' states of consciousness opens the way to sleep protection throughout the 24 hours.

Keywords: Healthy subjects, sleep deprivation, weaning off ventilator, endurance, premotor potentials, premotor cortex, supplementary motor area, muscle afferents.

Laboratoire dans lequel la thèse a été réalisée : INSERM CIC 1402, IS-ALIVE Research group, Poitiers, France.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATS	*American thoracic society*
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
PEEP	Pression positive de fin d'expiration (*Positive end expiratory pressure*)
PSQI	Index de qualité du sommeil de Pittsburgh
SFRMS	Société française de recherche et médecine du sommeil
USI	Unité de soins intensifs
VO_2	Débit de la consommation d'oxygène
VO_2max	Débit maximal de consommation d'oxygène

Table des matières

REMERCIEMENTS **3**
RESUME **5**
ABSTRACT **6**
LISTE DES ABREVIATIONS **8**
1 ETAT DES CONNAISSANCES **13**
1.1 POURQUOI S'INTERESSER AU MANQUE DE SOMMEIL ET A SES CONSEQUENCES ? 13
1.2 CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES DE LA PRIVATION DE SOMMEIL 14
1.2.1 Définition de la privation de sommeil 14
1.2.2 Conséquences de la privation de sommeil chez l'Homme 15
1.2.2.1 Santé générale 18
1.2.2.2 Santé cardiovasculaire 18
1.2.2.3 Métabolisme 18
1.2.2.4 Santé mentale et performances cognitives 18
1.2.2.5 Performance physique 21
1.2.2.5.1 Fatigue et endurance : définition 21
1.2.2.5.2 Exercices corps entier 21
1.2.2.5.3 Exercices musculaires non respiratoires sur muscles squelettiques isolés 21
1.2.2.5.4 Exercices respiratoires 22
1.2.2.6 Douleur 23
1.2.2.7 Mortalité 23
1.2.3 Effets de la privation de sommeil : revue de la littérature des hypothèses physiologiques 24
1.2.3.1 Conséquences cognitives de la privation de sommeil 24
1.2.3.2 Conséquences physiques de la privation de sommeil 24
1.2.3.2.1 Déficience musculaire ? 24
1.2.3.2.2 Diminution des capacités de thermorégulation ? 25
1.2.3.2.3 Altération du VO_2 ? 25
1.2.3.2.4 Déplétion énergétique ? 25
1.2.3.2.5 Augmentation des afférences musculaires ? 26
1.2.3.3 Conséquences ventilatoires de la privation de sommeil 27
1.2.3.3.1 Hypoventilation alvéolaire ? 27
1.2.3.3.2 Effets des neurotransmetteurs ? 27
1.3 LE SOMMEIL DES PATIENTS HOSPITALISES EN REANIMATION 28
1.3.1 Particularités du sommeil en réanimation 28
1.3.2 Facteurs de perturbation du sommeil en réanimation 29
1.3.3 Conséquences générales des troubles du sommeil en réanimation 30
1.3.4 Ventilation mécanique en réanimation 31
1.3.4.1 Présentation 31
1.3.4.2 Problématique du sevrage de la ventilation mécanique 32
1.3.4.3 Conséquences des troubles du sommeil sur le sevrage ventilatoire 34
1.3.5 Exploration du sommeil en réanimation 35
1.3.6 Tentatives d'amélioration du sommeil en réanimation dans la littérature 37
1.4 LA COMMANDE MUSCULAIRE CENTRALE 38
1.4.1 Anatomie corticale motrice et prémotrice 38
1.4.2 Contrôle cortical d'un muscle strié squelettique 40

1.4.3 Particularités du contrôle cérébral de la ventilation 41
1.4.4 Explorations physiologiques de la commande musculaire squelettique et respiratoire 41
1.4.4.1 Les potentiels pré-moteurs 41
1.4.4.2 L'activation volontaire 44
1.4.4.3 Les potentiels évoqués moteurs 45
1.4.4.4 L'imagerie motrice 46
1.4.4.5 La pression inspiratoire d'occlusion P0.1 46

2 DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE LA THESE 47

2.1 PRESENTATION DE LA DEMARCHE SCIENTIFIQUE 47
2.2 ARGUMENTATION ET DEROULEMENT DE LA DEMARCHE SCIENTIFIQUE 50
2.3 CONDUITE DES ETUDES 50
2.3.1 Choix de la typologie et démarches réglementaires 50
2.3.2 Financement des études et du matériel 52

3 LES ETUDES PHYSIOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS SAINS 53

3.1 POPULATIONS DES ETUDES 53
3.1.1 Critères d'inclusion 53
3.1.2 Critères d'exclusion 54
3.2 CHOIX DE L'OBJECTIF PRINCIPAL ET DES OBJECTIFS SECONDAIRES 54
3.3 METHODOLOGIE DES TECHNIQUES PHYSIOLOGIQUES D'INTERET MISES EN PLACE DANS LES ETUDES SUR SUJETS SAINS 56
3.3.1 Mesure des potentiels prémoteurs 56
3.3.2 Mesure de l'activation volontaire 58
3.3.2.1 Mesure de l'activation volontaire diaphragmatique (étude NOSLEEPDIAPH) 58
3.3.2.2 Mesure de l'activation volontaire de l'adducteur du pouce (étude HANDYSLEEP) 58
3.3.3 Mesure des potentiels évoqués moteurs (étude HANDYSLEEP) 59
3.4 ÉTUDE 1 : PROTOCOLE NOSLEEPDIAPH : IMPACT DE LA PRIVATION DE SOMMEIL SUR L'ENDURANCE INSPIRATOIRE 61
3.5 ÉTUDE 2 : ETUDE ANCILLAIRE DE NOSLEEPDIAPH : IMPACT DE LA PRIVATION DE SOMMEIL SUR LA PERCEPTION DE LA DIMENSION SENSORIELLE DE LA DYSPNEE 85
3.6 ÉTUDE 3 : PROTOCOLE HANDYSLEEP : IMPACT DE LA PRIVATION DE SOMMEIL SUR L'ENDURANCE D'UN MUSCLE STRIE SQUELETTIQUE ET LA PERCEPTION DE L'EFFORT (SOUMIS A BRAIN LE 21/10/2022) 89
3.7 VALORISATION DES ETUDES PHYSIOLOGIQUES SUR SUJETS SAINS 126
3.8 ÉLEMENTS DE DISCUSSION METHODOLOGIQUE AUTOUR DES ETUDES PHYSIOLOGIQUES AU-DELA DES ARTICLES 127
3.8.1 Impact de la privation de sommeil sur l'électroencéphalogramme 127
3.8.2 Recherche d'une différence de durée de sommeil entre les sujets sensibles et les sujets résistants à la privation de sommeil 128
3.8.3 Recherche de potentiels prémoteurs dans d'autres dérivations que Cz 129
3.8.4 Diminution significative de l'activation volontaire non retrouvée habituellement 131

4 LES ETUDES CLINIQUES CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION 133

4.1 ÉTUDE BRAINWEAN 133
4.1.1 Population de l'étude 133
4.1.1.1 Critères d'inclusion 133
4.1.1.2 Critères d'exclusion 134
4.1.2 Choix de l'objectif principal et des objectifs secondaires 134
4.1.3 Méthodologie des techniques physiologiques d'intérêt mises en place : mesure de la pression d'occlusion P0.1 135
4.1.4 Étude 4 : protocole BRAINWEAN : recherche d'une association entre l'amplitude de la commande inspiratoire corticale et l'issue du sevrage ventilatoire de patients intubés et ventilés 136
4.2 ÉTUDE RETROSCAN 163
4.2.1 Population de l'étude 163
4.2.1.1 Critères d'inclusion 163
4.2.1.2 Critères d'exclusion 163

4.2.2 Choix de l'objectif principal et des objectifs secondaires 163
4.2.3 Étude 5 : protocole RETROSCAN : analyse automatique du sommeil de patients non sédatés hospitalisés en réanimation 165
4.3 VALORISATION DES ETUDES CLINIQUES EN REANIMATION MEDICALE 181

5 DISCUSSION GENERALE 183

5.1 RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS 183
5.2 ELEMENTS PHYSIOLOGIQUES NOUVEAUX ET PERSPECTIVES 184
5.2.1 L'endurance musculaire striée squelettique diminuerait après une privation aiguë de sommeil 184
5.2.2 La perte d'endurance musculaire après privation aiguë de sommeil pourrait avoir une origine centrale prédominante 185
5.2.3 Les afférences motrices seraient majorées par la privation de sommeil et inhiberaient le cortex prémoteur 186
5.2.4 La privation de sommeil serait associée à une perturbation de l'activité parasympathique 187
5.2.5 La mesure des potentiels prémoteurs pourrait être un outil d'intérêt en pratique clinique 187
5.2.6 Le sommeil en réanimation médicale pourrait être interprétable par un algorithme 188

6 CONCLUSION 191

7 REFERENCES 193

1 ETAT DES CONNAISSANCES

1.1 Pourquoi s'intéresser au manque de sommeil et à ses conséquences ?

Le sommeil est un état physiologique indispensable au développement sain de l'enfant et au bon fonctionnement physique, mental et émotionnel de l'organisme à tout âge (1, 2). Sa qualité est un élément central de la santé et du bien-être général (3). Les adultes devraient dormir au moins 7 heures par nuit pour un état de santé optimal (4, 5).

Le sommeil est extrêmement conservé dans l'histoire humaine (6) et plus généralement dans le monde du vivant (7, 8). Son organisation dépend de facteurs individuels (génétique, connaissances, croyances, comportement vis-à-vis du sommeil, santé globale) mais aussi de facteurs sociaux (domicile (famille, chambre), voisinage, travail/école, contexte socio-économique, religion, culture, ethnie) et sociétaux (mondialisation, géographie, technologie, politiques publiques) comme le montre la **Figure 1** (9, 10).

Cependant, dans les sociétés occidentales mondialisées, la tendance est à la diminution de la durée moyenne de sommeil que s'accorde la population générale (11-17). En dehors des pathologies médicales comme les apnées du sommeil et l'insomnie, les sociétés modernes fonctionnant 24h/24 et 7j/7 imposent des pressions professionnelles et sociales aux individus. Cela s'associe à une addiction aux smartphones et des régimes alimentaires inappropriés (18-20) qui contribuent à une privation de sommeil chronique, entrainant une durée de sommeil inférieure à la durée requise (21). Il existe, de plus, de nombreuses situations de diminution extrême de la durée de sommeil, qu'elles soient volontaires (sports extrêmes (22), compétition sportives dans des conditions de décalage horaire, manœuvres militaires (23)) ou subies (patient hospitalisé en réanimation médicale ou chirurgicale (24, 25)). La prévalence du manque de sommeil chez l'adulte est estimée entre 20 et 30 % (26, 27) ce qui en fait un problème majeur de santé publique. S'ajoute enfin les troubles du sommeil rapportés par presque un cinquième de la population générale (28-31).

La réduction du temps de sommeil n'est pas un phénomène anodin et a de nombreuses conséquences physiques, intellectuelles et comportementales chez le sujet sain. Chez le patient hospitalisé, il est probable que l'altération de la qualité et de la quantité du sommeil entrave la bonne évolution du soin et retarde la guérison (32). Ainsi, il parait important de connaître les conséquences auxquelles nous nous exposons par cette réduction du temps de sommeil afin d'élaborer et promouvoir des contre-mesures efficaces, médicamenteuses ou non.



Figure 1 : Modélisation des influences individuelles, sociales et sociétales sur la qualité du sommeil d'un individu. Tiré de (9).

1.2 Conséquences physiologiques de la privation de sommeil

1.2.1 Définition de la privation de sommeil

La privation de sommeil est définie dans la littérature comme un sommeil insuffisant en quantité et/ou en qualité, par rapport à ce qui est nécessaire pour maintenir une santé et des performances optimales et un état de bien-être (33). La privation ou la carence de sommeil (« *sleep deficiency* » en anglais) touche des millions de personnes à travers le monde. Aux Etats-Unis, un tiers des adultes ne dort pas suffisamment (16, 27) et cette proportion pourrait être sous-estimée car la durée de sommeil réelle est 1 heure inférieure à la durée auto-déclarée (34, 35).
La privation de sommeil peut être aiguë, secondaire à une réduction du temps habituel de sommeil sur 1 à 2 jours, causant une extension de la durée de veille au-delà des 16-18 heures habituelles (36). La privation chronique de sommeil est définie par une routine de sommeil exposant presque tous les jours, pendant au moins 3 mois, à une quantité de sommeil inférieure à celle requise pour un fonctionnement optimal et une bonne santé, ayant pour conséquence une somnolence diurne excessive (*excessive daytime sleepiness*) (36, 37). La durée et la qualité du sommeil dépendent de l'âge, des conditions psychologiques et physiologiques, de facteurs culturels et environnementaux (9, 10) et les raisons de la privation de sommeil sont

extrêmement variées. Il peut s'agir d'une durée de veille prolongée, d'une durée de sommeil insuffisante, d'un trouble du rythme circadien, d'une fragmentation du sommeil par un environnement de sommeil défavorable (bruit, luminosité, température, confort de la literie) ou des éveils intra-sommeils (nycturies), d'une pathologie médicale responsable de stress ou de douleurs, d'une pathologie du sommeil comme les mouvements périodiques de jambes ou les apnées du sommeil qui perturbent le sommeil jusqu'à le rendre non réparateur.

1.2.2 Conséquences de la privation de sommeil chez l'Homme

Les conséquences d'une privation de sommeil sont très variées et impactent de nombreux systèmes physiologiques (9, 38). Aux Etats-Unis, la privation de sommeil a été associée à 5 des 15 causes de décès les plus fréquentes incluant les maladies cardio et cérébro-vasculaires, les accidents, le diabète de type 2 et l'hypertension (39). Le sommeil affecte profondément les voies endocrines, métaboliques et immunes dont les fonctions jouent un rôle déterminant dans le développement et la progression de maladies chroniques (36). La privation de sommeil entraine un état inflammatoire (40, 41) favorisant les pathologies cardiovasculaires, métaboliques, néoplasiques, auto-immunes et neurodégénératives (42-44). Les effets de la privation de sommeil sont synthétisés dans la **Table 1**.

Health Issues and Impairments Associated with Sleep Deprivation	Comments	References
Hypertension	Sleep deprivation is linked to an increased risk of hypertension	Schlafer et al., 2014 [66]
Cardiovascular incidents	Sleep-deprived people are at greater risk for coronary heart disease	Ayas et al., 2003 [67]
	Increased heart attacks	Janszky and Ljung, 2008 [68]
Type 2 diabetes mellitus (T2DM)	Sleep deprivation is linked to an increased risk of hypertension	Schlafer et al., 2014 [66]
Depression	Increases the risk of developing depression	Chen et al., 2012 [69]
	Increases the relapse of depression	Howland, 2011 [70]; Okun et al., 2011 [71]
	High reporting of depressive symptoms among students	O'Brien, 2005 [72]; Catrett, 2009 [73]
	Anxiety, depression, and withdrawal increased depression among adolescents	Coulombe et al., 2010 [74]; Pallesen et al.,2011 [11]; Lund et al., 2010 [75]; Roberts et al., 2009 [76]
Obesity	Sleep deprivation is linked to an increased risk of obesity	Schlafer et al., 2014 [66]
	Suffer more obesity	Taheri et al., 2004 [29]
	Increased obesity among adolescents by 80%	Gupta et al., 2002 [77]
Cancer	Linked to an increased risk of cancer	Markt S.C. et al., 2015 [61]; Lehrer S. et al., 2013 [62]
Mortality risks	Die at an early age	Kripe et al., 2002 [78]
Cognitive performance	Impairs visuomotor performance	Paula Alhola and Paivi Kantola, 2007 [79]
	Impairment in saccadic eye movements	Bocca and Denise, 2006 [80]
	Increases rigid thinking, perseveration errors, and difficulties in utilizing new information in complex tasks	Harrison and Horne, 1999 [81]
	Affects high-level cognitive executive functions	Beebe, 2011 [82]
Memory	Impaired performance in probed force memory recall and memory search	Wright and Badia, 1999 [83] McCarthy and Waters, 1997 [84]
	Deterioration of temporal memory for recall of faces after 36 h of sleep deprivation	Harrison and Horne, 2000 [85]
Mood	Suffer negative moods	Dinges et al., 1997 [86]
Thinking	Sleep loss produces temporary changes in cerebral metabolism, cognition, emotion, and behavior consistent with mild prefrontal lobe dysfunction	Killgore et al., 2008 [87]

Health Issues and Impairments Associated with Sleep Deprivation	Comments	References
Learning and academic performance	Poor declarative and procedural learning in students, but once sleep was optimized, improvement in academic performance noted	Curcio et al., 2006 [88]
Vigilance	Feedback blunting could be caused by general, downstream impairments from loss of vigilant attention due to sleep deprivation	Lim and Dinges, 2010 [89]
Reaction time	Greater subjective reliance on avoidance as a coping strategy was associated with greater deterioration in performance	Saadat et al., 2017 [90]
Personal injury	Decreased duration led to increased work-related injury	Lombardi et al., 2010 [91]
Traffic accidents	Increased risk of traffic accidents	de Mello et al., 2013 [92]; Pandi-Perumal et al., 2006 [93]
	Increased traffic accidents among doctors under study	Steele et al., 1999 [94]; Schlafer et al., 2014 [66]
	More likely to be involved in vehicular crashes	Drake et al., 2010 [95]
	Increased auto accidents	Coren, 1996 [96]
	Increased car accidents among adolescents	National sleep foundation, 2006 [97]
Industrial accidents	Increased workplace injuries	Barnes and Wagner, 2009 [98]; Lahti et al., 2006 [99]; Kantermann et al., 2007 [100]
Medical errors	Sleep disturbances and internship-enforced short sleep increased risk of depression development and chronicity and medical errors	Kalmbach et al. 2017 [101]
Decision making	Deterioration in decision-making	Linde et.al., 1999 [102]
	Less effective in making decisions	Killgore et al., 2006 [103]
	Affects decision-making	Harrison, 2000 [85]
Moral judgement	Moral reasoning was severely impaired during partial sleep deprivation	Olsen et. al., 2010 [104]
	Lack of sleep is associated with low moral awareness	Christopher Barnes et al., 2014 [105]

Table 1 : Résumé des conséquences de la privation de sommeil chez l'Homme. Tiré de (38).

L'*American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society* (4, 5, 45, 46) répartit les effets d'une privation de sommeil en différentes catégories : santé générale, santé cardiovasculaire, métabolisme, santé mentale, santé immunologique, performance humaine, cancer, douleur et mortalité. Ci-dessous, certaines de ces catégories, les plus pertinentes pour la bonne compréhension de ce travail de thèse, ont été développées :

1.2.2.1 Santé générale

Une durée de sommeil inférieure à 7 heures par nuit augmente le risque de maladie physique, mentale et de burnout au travail (47) par rapport à une durée de sommeil plus longue ainsi que la prévalence d'une mauvaise santé générale et d'une mauvaise qualité de vie générale, particulièrement dans les domaines physiques et mentaux (46, 48).

1.2.2.2 Santé cardiovasculaire

Une durée de sommeil inférieure à 6 heures/nuit conduit à une augmentation du risque global de maladie cardiovasculaire (33, 46), de dyslipidémie (14), d'athérosclérose (49), entraine une augmentation de 33 % du risque de diabète (50, 51) et de 20 % d'hypertension artérielle systémique (52, 53). Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 2 à partir de 2 nuits par semaine d'une durée de sommeil inférieure à 5 heures (54).

1.2.2.3 Métabolisme

La restriction expérimentale de sommeil entraine une intolérance au glucose, une insulinorésistance, une augmentation de l'appétence pour les produits caloriques, gras, sucrés et salés (33, 46) pouvant conduire, en cas d'exposition prolongée, au diabète de type 2 (55). Cette augmentation d'ingestions caloriques s'associe à une diminution de l'activité physique (56) favorisant la prise de poids (57-61) particulièrement chez les adultes jeunes (62), pouvant conduire à l'obésité, facteur de risque du syndrome métabolique et du diabète.

1.2.2.4 Santé mentale et performances cognitives

La privation de sommeil est responsable d'une mauvaise santé mentale et d'effets psychologiques profonds entrainant des comportements inappropriés et impulsifs (9, 63, 64). Toutes les formes de privation de sommeil (courtes < 45 heures ou longues > 45 heures) résultent en une augmentation de l'humeur négative, de l'irritabilité et de l'anxiété s'associant à une sensation de fatigue et une perte de vigueur (65). Une durée de sommeil inférieure à 6-7 heures par nuit augmente le risque de dépression et de suicide (46, 66).

Il est établi depuis longtemps que les performances cognitives diminuent avec la durée de sommeil par 24 heures (46, 64, 67, 68). Une durée de sommeil inférieure à 7 heures par nuit impacte négativement la vitesse de traitement cognitif, la mémoire de travail, la vigilance et la conduite. La privation de sommeil entraine des déficits neurocognitifs similaires à ceux observés chez les sujets âgés, attribués à des déficits du cortex préfrontal. Après 36 heures de privation de sommeil, les performances cognitives de sujets jeunes déclinent au niveau des performances de sujets âgés, altérant notamment la mémoire visuelle à court terme et entravant les capacités de mémorisation et d'apprentissage (69).

Les mécanismes neuronaux de l'attention sont parmi les plus sensibles à la privation de sommeil (70-72). Vigilance et attention simple, explorées par le *Psychomotor Vigilance Test* (Test de vigilance psychomotrice) (73), sont les aspects de la performance les plus altérés par la privation de sommeil (70). Une exposition chronique à une durée de sommeil inférieure à 6 heures par 24 heures double le temps de réaction et multiplie par 5 les « *lapses* », c'est-à-dire les temps de réponses supérieurs à 500 ms au *Psychomotor Vigilance Test* (38). De plus, les performances cognitives s'aggravent avec la durée d'un exercice (69). Les tâches cognitives plus complexes impliquant de plus hautes fonctions cognitives sont moins sensibles à la privation de sommeil (74). En effet, la chute de vigilance secondaire à la privation de sommeil se fait plus particulièrement sentir pour des tâches longues, peu engageantes et fastidieuses, alors que les activités plus complexes, plus intéressantes intellectuellement, subissent moins d'effets de la privation de sommeil (68). Cette nuance est extrêmement importante dans de nombreux domaines professionnels impliquant des activités continues tout au long de la journée comme la santé, les activités militaires ou le transport routier. Ces activités requièrent fréquemment la réalisation de tâches simples et monotones avec un faible niveau d'attention et de concentration comme du monitoring, de la surveillance ou de la conduite, induisant fatigue et ennui.

Un éveil continu de plus de 16 heures entraine le même déficit de performance psychomotrice qu'une alcoolémie entre 0.05 et 0.1 % (75, 76). La privation de sommeil est alors responsable d'une somnolence diurne se traduisant par une inertie du sommeil au réveil et des épisodes de micro-sommeil. Cela augmente les erreurs humaines, notamment au volant, et le risque d'accidents de la route (38, 77-81). Les accidents de voiture liés au manque de sommeil ont le même taux de mortalité et de blessures que les accidents liés à l'alcool (82). Aux Etats Unis, 20 % des accidents de voitures causant des blessures graves seraient secondaires à la somnolence au volant (33).

Les conséquences de la privation de sommeil varient au cours de la journée et s'intensifient aux heures du cycle circadien où la pression de sommeil est la plus élevée (83-85). Ces effets augmentent avec la chronicité de la privation (46, 69). Van Dongen et collaborateurs (86) ont comparé les conséquences d'une privation aiguë et d'une privation chronique de sommeil sur les capacités cognitives. Ils ont montré qu'une privation chronique de 14 jours de sommeil, avec 4 heures de sommeil par nuit, altère la vigilance et la mémoire de travail de la même façon que 2 nuits de privation complète de sommeil. Les sujets qui avaient une privation chronique de sommeil avec 6 heures de sommeil par nuit avaient des performances équivalentes à celles des sujets privés complètement d'une nuit de sommeil. Ainsi, la dégradation des performances cognitives semble évoluer linéairement de façon dose-dépendante avec la privation chronique de sommeil avec des effets très proches de la privation aiguë totale de sommeil.
La **Table 2** résume les effets cognitifs de la privation de sommeil.

Involuntary microsleeps occur.
Attention-intensive performance is unstable with increased errors of omission (lapses) and commission (wrong responses).
Cognitive slowing occurs in subject-paced tasks, whereas time pressure increases cognitive errors.
Psychomotor response time slows.
Both short-term recall and working memory performances decline.
Reduced learning (acquisition) of cognitive tasks occurs.
Performance requiring divergent thinking deteriorates.
Response suppression errors increase in tasks primarily subserved by the prefrontal cortex.
Response perseveration on ineffective solutions is more likely to occur.
Increased compensatory effort is required to remain behaviorally effective.
Tasks may begin well, but performance deteriorates as task duration increases.
Growing neglect of activities judged to be nonessential (loss of situational awareness) occurs.

Table 2 : Résumé des conséquences cognitives de la privation de sommeil. Tiré de (69).

1.2.2.5 Performance physique

1.2.2.5.1 Fatigue et endurance : définition

L'endurance est la durée entre le début d'un exercice physique et la « *task failure* », c'est-à-dire l'épuisement, le moment où il est impossible de poursuivre l'exercice (87). On peut aussi définir l'endurance comme le seuil d'apparition de la fatigue, c'est-à-dire l'intensité à partir de laquelle un exercice ne pourra pas être soutenu indéfiniment (88). L'endurance musculaire squelettique est la capacité pour un groupe de muscles de réaliser des contractions répétées au-delà d'une période de temps spécifique suffisante pour causer une fatigue (89). L'endurance diminue avec l'augmentation de la charge imposée.
La fatigue est une condition temporaire, induite par l'exercice continu, associée à une diminution progressive de la capacité du système neuro-musculaire à générer une force donnée, avec ou sans épuisement. Cet état est corrigé par le repos (88, 90-93). Cette altération des capacités contractiles musculaires peut être d'origine centrale, en amont de la jonction neuro-musculaire, ou périphérique, au niveau ou en aval de la jonction neuro-musculaire (92, 93).

1.2.2.5.2 Exercices corps entier

La privation de sommeil diminue l'endurance de 3 à 22 % dans des exercices corps entier comme la marche, la course ou le vélo (94-102). Selon les études, il existe (96, 99, 103-105) ou non (94, 101, 106) une altération du VO_2 max après une privation de sommeil aiguë. La privation de sommeil, ne modifie pas la fréquence cardiaque maximale, le quotient respiratoire ou la saturation artérielle en oxygène (101).

1.2.2.5.3 Exercices musculaires non respiratoires sur muscles squelettiques isolés

La littérature est très pauvre à ce sujet. Après soixante heures de privation de sommeil chez onze hommes, Symons et collaborateurs (107, 108) n'ont pas trouvé d'altération de la capacité de contraction volontaire maximale isométrique et isocinétique pour des muscles fléchisseurs du bras et extenseurs de la jambe. En revanche, la privation de sommeil diminue la coordination

manuelle fine d'interne en gynécologie après une garde de nuit avec un effet plus marqué chez les hommes et lors de l'utilisation de la main dominante ou dans les tâches d'assemblage (109).

1.2.2.5.4 Exercices respiratoires

Le sommeil modifie la commande ventilatoire. La réponse ventilatoire à une charge est abolie chez la chèvre (110) et le chat (111) pendant le sommeil. Chez l'Homme, une pleine conscience est nécessaire pour la compensation ventilatoire complète d'une charge inspiratoire. Cette réponse est sévèrement émoussée sous anesthésie générale légère (112) et pendant le sommeil lent (113-117). Elle l'est plus modérément en sommeil paradoxal (118).

Après 24 à 30 heures de privation complète de sommeil imposées à des sujets sains, la plupart des études ne retrouve pas de modification de la ventilation de repos (volume courant, temps inspiratoire, temps expiratoire, temps total du cycle respiratoire, fréquence respiratoire), de la spirométrie (capacité vitale forcée, volume expiratoire maximal seconde) ou des échanges gazeux (saturation artérielle en oxygène, pression partielle en dioxyde de carbone de fin d'expiration) (101, 119-123). Lorsque des modifications spirométriques sont retrouvées, elles ne sont pas cliniquement pertinentes (124). En revanche, l'effet est plus marqué chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive avec une diminution de 5 % de la capacité vitale forcée et 6 % du volume expiratoire maximal seconde (125). La pression inspiratoire maximale, qui représente un effort musculaire maximal bref, est inchangée par la privation de sommeil chez des sujets sains (120) ou des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (125).

La privation de sommeil entraine une réduction des éveils liés à l'hypoxie et l'hypercapnie chez le chien (126). Chez des sujets sains, après une courte privation de sommeil, la réponse à l'hypoxémie est diminuée de 29 % (122) et la réponse à l'hypercapnie est diminuée de 17 à 20 % (119, 122, 124). Ces variations ne sont pas retrouvées chez quinze patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (125) probablement du fait que l'impact majeur de leur pathologie sur la réponse ventilatoire à l'hypercapnie masque les conséquences plus subtiles liées à la privation de sommeil. Ces altérations récupèrent après une nuit de sommeil (124).

Hommes et femmes répondent de façon identique à la privation de sommeil concernant les explorations fonctionnelles respiratoires et la réponse à l'hypercapnie (124).

Concernant des efforts plus prolongés, la littérature est plus pauvre. La seule étude ayant mesuré l'effet de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire est celle de Chen and Tang (120). Les auteurs ont montré qu'après trente heures de privation de sommeil, l'endurance des muscles inspiratoires de trente hommes sains était réduite de 24 +/- 8 % lors d'une épreuve incrémentale de respiration contre charge. Chez des patients avec de sévères troubles respiratoires au cours du sommeil, ce phénomène pourrait conduire à une défaillance respiratoire. De plus, des altérations prononcées du sommeil accompagnent fréquemment les décompensations respiratoires des crises d'asthme ou du syndrome de détresse respiratoire aiguë (119). En plus de précipiter la défaillance respiratoire lors d'une pathologie aiguë, un sommeil altéré pourrait entraver la guérison. En réduisant l'endurance des muscles respiratoires, la privation de sommeil pourrait allonger la durée de sevrage ventilatoire de patients intubés et ventilés artificiellement en réanimation (24).

1.2.2.6 Douleur

Il est bien établi que la privation de sommeil augmente l'intensité de la douleur perçue (46, 127-130), incluant une diminution du seuil d'apparition de la douleur (130, 131) et une augmentation de la réponse cérébrale aux stimuli désagréables et douloureux (132). Au contraire, une durée de sommeil entre 7 et 9 heures par jour est associée à une réduction des plaintes douloureuses (46).

1.2.2.7 Mortalité

La relation entre durée de sommeil et risque de mortalité dessine une courbe en forme de U. Le manque de sommeil (< 6 heures par nuit) est associé à un excès de mortalité toutes causes confondues (133, 134). La durée de sommeil entre 7 et 8 heures par 24 heures est celle qui est associée au plus faible risque de mortalité. Un sommeil trop long exposerait aussi à une augmentation du risque de mortalité mais avec de possibles biais liés à l'âge et aux comorbidités (46). En effet, la seule étude ayant recherché une association entre durée de sommeil et mortalité chez des sujets sains était négative (135).

1.2.3 Effets de la privation de sommeil : revue de la littérature des hypothèses physiologiques

1.2.3.1 Conséquences cognitives de la privation de sommeil

La pression de sommeil accumulative homéostatique, c'est-à-dire qui augmente avec la durée de veille, et le rythme circadien de la vigilance qui fluctue au cours des 24 heures (74, 136), contribuent aux conséquences neurocomportementales secondaires à la privation de sommeil. Alors que ces variables biologiques représentent les principaux facteurs d'effets indésirables de la privation de sommeil, des facteurs additionnels comme la monotonie, le temps passé à la tâche et la fatigue cognitive peuvent interagir pour exacerber ces déficits (70, 74, 137-141). Les conséquences cognitives et psychologiques de la privation de sommeil pourraient impacter le bon déroulement d'un exercice physique par une baisse de motivation comme discuté par Chen et Tang (120). Cependant, les performances physiques semblables avec ou sans encouragement (99), et la présence d'un plateau de VO_2 au pic d'un exercice incrémental dans 88 % des cas en condition de privation de sommeil (105) rendent peu probable une causalité du manque de motivation.
L'ensemble de ces conséquences pourrait provenir de modifications épigénétiques secondaires à la privation de sommeil (142). La sensibilité à la privation de sommeil comporte également une grande variabilité interindividuelle plaidant pour une origine génétique (143).

1.2.3.2 Conséquences physiques de la privation de sommeil

1.2.3.2.1 Déficience musculaire ?

L'acidose entraine une fatigue musculaire (144-147) et la privation de sommeil s'accompagne, au repos, d'une légère acidose respiratoire (99, 105). Cependant, que ce soit au pic d'un exercice incrémental maximal ou à la fin d'un exercice d'endurance à charge constante (75 % de la puissance maximale aérobie), le pH n'est pas différent après 30 heures de privation de sommeil par rapport à la condition contrôle. De plus, il ne semple pas exister de fatigue musculaire périphérique, qu'il s'agisse des muscles respiratoires, des membres supérieurs ou inférieurs, et la capacité à générer brièvement une force maximale est préservée (107, 108, 120).

1.2.3.2.2 Diminution des capacités de thermorégulation ?

Après trente-trois heures continues d'éveil, il existe une diminution des capacités de thermorégulation par modification de la sudation lors d'un exercice de pédalage d'intensité modérée (50 % du VO_2 max) (148). Mais après plus de cinquante heures de privation de sommeil, les températures corporelle et cutanée au repos (149) ou lors d'un exercice de marche rapide à vitesse constante (95) ne sont pas modifiées par rapport à la condition contrôle.

1.2.3.2.3 Altération du VO_2 ?

L'altération du VO_2 max après privation de sommeil n'est pas systématiquement retrouvée dans la littérature (94, 96, 99, 101, 103-106). En revanche, les épreuves d'endurance de marche ou de pédalage réalisées à charge constante et élevée (> 75 % de la puissance maximale aérobie), montrent une diminution de l'endurance sans modification du VO_2 (94, 95). Ainsi, les éventuelles variations de capacité de consommation de l'oxygène à l'effort n'expliqueraient pas la diminution de l'endurance après privation de sommeil.

1.2.3.2.4 Déplétion énergétique ?

Chez l'homme, la stabilité du quotient respiratoire en condition de privation de sommeil indique qu'il n'y a pas d'altération dans l'usage relatif des substrats énergétiques par les muscles à l'effort. Cependant, la limitation énergétique pourrait être cérébrale. Le glucose sanguin est la source primaire d'énergie cérébrale pour la production d'adénosine triphosphate. Une importante réserve d'énergie est le glycogène synthétisé à partir du glucose dans les astrocytes, cellules gliales étroitement associées aux neurones (150). Le glycogène des astrocytes est consommé pour produire du lactate, transporté aux neurones pour servir de source énergétique (151). Chez le rat, 120 minutes de marche à intensité modérée entrainent une déplétion de 48 % du glycogène cortical (152) mais une augmentation du lactate cérébral et des transporteurs du lactate des astrocytes vers les neurones (153).

En 1995, Benington et Heller (154) ont formulé l'hypothèse que la fonction majeure du sommeil serait de restaurer les stocks cérébraux de glycogène consommés pendant la journée. La privation de sommeil pourrait alors provoquer une déplétion énergétique par diminution des réserves en glycogène du fait de l'insulinorésistance et de la diminution de la tolérance au

glucose qu'elle entraine (101). En 2002, Kong et collaborateurs (155) retrouvaient une diminution de 40 % du glycogène cérébral après 12 à 24 heures de privation de sommeil de rats. Cependant, une déplétion en glycogène cérébral était retrouvée après 3 heures de privation de sommeil chez la drosophile mais pas après 6 heures (156). D'autres études ont même retrouvé une augmentation du glycogène cortical après privation aiguë de sommeil de rongeurs (157, 158) et la capacité de synthèse de glycogène semblait préservée lors d'un éveil prolongé (159, 160). Dans tous les cas, le glucose cérébral n'était pas affecté par la privation de sommeil (159).

Chez l'Homme en bonne santé, la production de mots silencieux a induit une augmentation de 40 % du lactate, évaluée à l'aide de la spectroscopie par résonnance magnétique à proton (*proton magnetic resonance spectroscopy*), dans les zones corticales activées. La même tâche n'a pas réussi à augmenter le niveau de lactate cortical lorsque les sujets étaient privés de sommeil, suggérant un défaut du fonctionnement énergétique cérébral après privation de sommeil (161).

1.2.3.2.5 Augmentation des afférences musculaires ?

Les afférences musculaires (groupes III et IV), mais aussi tendineuses et articulaires, sont des nerfs de petit diamètre largement répartis parmi les muscles du corps humain. Ils répondent à des stimuli mécaniques, chimiques (augmentation locale de la kaliémie, acidose, hypoxémie, ischémie musculaire) ou thermiques engendrés par l'environnement du muscle en activité. De nombreux facteurs entrainent leur activation lors de contractions musculaires intenses et fatigantes, particulièrement si l'intensité de la contraction est suffisante pour diminuer la perfusion sanguine du muscle (93). Leur activation conduit à une augmentation de leur fréquence de stimulation avec l'accumulation de métabolites au sein du muscle fatigué (93, 162-164). Ces afférences musculaires peuvent inhiber la commande motrice soit par rétrocontrôle central (activation thalamique et insulaire) (165-167), soit par réflexe rachidien projetant sur le motoneurone et diminuant sa fréquence de décharge (93, 162). Or, la privation de sommeil augmente la perception de l'effort musculaire périphérique modéré à important (50 et 75 % du VO_2 max) et respiratoire (94, 96, 103, 106).

1.2.3.3 Conséquences ventilatoires de la privation de sommeil

1.2.3.3.1 Hypoventilation alvéolaire ?

Chen et Tang (120) ont proposé que 30h de privation de sommeil entrainent l'apparition d'une hypoventilation alvéolaire devant l'augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone en fin d'expiration ($PETCO_2$) lors d'une épreuve d'endurance inspiratoire contre charge. Pour l'expliquer ils évoquaient une fatigue centrale liée à un déficit de l'adaptation ventilatoire en réponse à une hypercapnie, phénomène déjà connu au repos (122-124). Cependant, cette augmentation de $PETCO_2$ était présente tout au long de l'épreuve d'endurance inspiratoire en condition de privation de sommeil et pas uniquement lors de l'abandon des sujets.

1.2.3.3.2 Effets des neurotransmetteurs ?

Schiffman et collaborateurs (119) ont proposé que la privation de sommeil entraine l'accumulation ou la déplétion de certains neurotransmetteurs ou la modification de sensibilité de leurs récepteurs.
La noradrénaline et la sérotonine ne semblent pas en cause car leurs concentrations ne sont pas modifiées dans le cerveau après 3 à 8 jours de privation du sommeil paradoxal chez le rat (168).
Les endorphines, neuropeptides sécrétés par l'hypophyse lors de situations de stress et agissant sur nos récepteurs opiacés, ont en revanche une responsabilité probable puisque les opiacés exogènes induisent à la fois le sommeil et une dépression de la commande ventilatoire (169, 170).
Le sommeil paradoxal augmente les concentrations du striatum en dopamine chez le rat (171) et la privation du sommeil paradoxal augmente la sensibilité des récepteurs dopaminergiques cérébraux (172). De plus, l'injection de dopamine diminue la réponse ventilatoire à l'hypercapnie chez des chats anesthésiés (173). Enfin l'effet dépresseur sur la ventilation de la dopamine est diminué mais non aboli par la dénervation des chémorécepteurs carotidiens suggérant un effet central de la dopamine. Cependant, la privation de sommeil aurait un effet dépresseur sur les récepteurs dopaminergiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire (174).
Ainsi, la participation des neurotransmetteurs à l'adaptation ventilatoire lors d'une privation de sommeil est séduisante mais insuffisamment explorée pour le moment.

En conclusion, le dysfonctionnement énergétique cérébral et l'augmentation de la perception de l'effort semblent être les hypothèses les plus prometteuses pour expliquer les conséquences de la privation de sommeil sur des efforts physiques prolongés et d'intensité modérée.

1.3 Le sommeil des patients hospitalisés en réanimation

1.3.1 Particularités du sommeil en réanimation

Les patients hospitalisés en unité de soins intensifs ont un sommeil léger, avec une proportion augmentée de stade N1 pouvant atteindre 40 % du temps de sommeil total (contre moins de 5 % habituellement) ; non réparateur avec une efficacité du sommeil (temps total de sommeil divisé par le temps passé au lit) diminuée jusqu'à 38 % (175) ; et fragmenté (de 22 à 79 micro-éveils ou éveils par heure de sommeil) (175-177). Les latences d'endormissement et d'apparition du sommeil paradoxal sont allongées. Le stade N2 de sommeil peut être diminué, normal ou augmenté. Le sommeil lent profond (stade N3) et le sommeil paradoxal, deux stades essentiels du sommeil, peuvent disparaître complètement sous ventilation mécanique (25, 178-180), et même après l'extubation (181, 182). La distribution du sommeil devient polyphasique avec près de 50 % du sommeil pendant la journée. A l'extrême on peut voir une disparition complète du rythme circadien avec des rythmes en libre cours et une disparition des cycles de sommeil remplacés par des épisodes de sommeil très brefs (175, 176, 179, 180). Le temps total de sommeil est soit diminué (25, 176), soit conservé (175, 179) soit augmenté (180).
Chez 19 à 44 % des patients en soins intensifs (32, 181, 183, 184), l'architecture normale du sommeil est remplacée par du sommeil atypique qui ne peut pas être scoré selon les critères de l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil (185). Ce sommeil atypique est caractérisé à l'électroencéphalogramme par des ondes lentes delta (0,5 à 4 Hz) de grande amplitude, l'absence des marqueurs du stade N2 (complexes K et fuseaux de sommeil), l'absence de fréquences rapides, l'absence de mouvements oculaires rapides et une faible amplitude de l'électromyogramme mentonnier. L'électroencéphalogramme de veille de ces patients présente également des caractéristiques anormales, notamment une moindre réactivité à l'ouverture des yeux et une activité électroencéphalographique de fond ralentie, définissant un état de veille pathologique (184). Certains travaux ont retrouvé une amélioration de l'architecture du sommeil avec l'augmentation de la durée d'hospitalisation (186), suggérant une adaptation du sommeil à l'environnement délétère, ou bien une amélioration avec la prise en charge de la

pathologie aiguë. Il a également été rapporté des parasomnies chez un faible nombre de patients en unité de soins intensifs, notamment des troubles du comportement en sommeil paradoxal (187).

1.3.2 Facteurs de perturbation du sommeil en réanimation

Depuis cinquante ans que le sommeil en réanimation est exploré, les auteurs ont identifié comme facteurs de risque de privation de sommeil l'environnement (activité, lumière, bruits), l'état clinique du patient (douleur, hypothermie), l'attitude du personnel (stimulations du patient sur tout le cycle circadien), et des facteurs propres au patient (qualité perçue du sommeil avant l'hospitalisation, durée habituelle de sommeil) (188).

L'environnement particulier des soins intensifs expose les patients à de nombreuses nuisances. Les études évoquent les odeurs désagréables. Mais les perturbations sonores (appareils de surveillance, personnel hospitalier, autres patients), responsables de pics sonores supérieurs à 75 dB ou d'ascension brutale de plus de 10 dB, et les activités de soins expliquent 30 % de l'ensemble des micro-éveils et éveils (176). L'exposition continue à la lumière artificielle est responsable de la disparition du cycle nycthéméral de l'alternance jour/nuit et du dérèglement consécutif de l'horloge circadienne interne, mais induit moins de troubles du sommeil que les activités de soins ou le bruit (189).

Les soins perturbent le sommeil des patients du fait des procédures de surveillance clinique, des interventions diagnostiques (examens cliniques, prélèvements de tissus biologiques, imageries), des soins de support (toilette, intubation, sondage urinaire ou gastrique) et de l'interactions avec les appareils de soutien vital (asynchronies patient-ventilateur). Sous ventilation mécanique, un niveau d'aide inspiratoire trop élevé a été associé à une fragmentation excessive du sommeil par la survenue de nombreuses apnées centrales (177). Outre les paramètres de ventilation, le mode ventilatoire a son importance. La quantité de sommeil profond semble être plus importante en ventilation assistée contrôlée, où le travail ventilatoire du patient est assuré par le respirateur grâce au réglage d'un volume courant fixe à une fréquence respiratoire donnée, qu'en ventilation spontanée avec aide où des cycles spontanés avec une aide en pression sont délivrés au patient (190). En revanche, la fragmentation du sommeil semble équivalente dans les deux modes ventilatoires (190, 191).

Les opioïdes, hypnotiques, anticonvulsivants, bêtabloquants, corticoïdes, et psychotropes tels que les benzodiazépines diminuent la quantité de sommeil paradoxal et de sommeil lent profond (178, 179, 192) et leur arrêt brutal participe également à la fragmentation du sommeil (179).
La sévérité de la maladie du patient et ses comorbidités (douleur, fièvre, soif, syndrome d'apnées obstructif du sommeil, bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, insuffisance cardiaque chronique …) augmentent également la fragmentation du sommeil (179). Le sepsis, fréquente cause d'hospitalisation en soins intensifs, est associé à une perte de la sécrétion normale de la mélatonine, hormone du sommeil sécrétée par la glande pinéale selon l'exposition lumineuse et puissant synchroniseur du système circadien du sommeil (179).
Enfin, certains facteurs liés au patient lui-même comme l'âge, l'état psychologique (anxiété, dépression), les antécédents d'insomnie ou de consommation de médicaments hypnotiques, la perte de contrôle/d'autonomie (incapacités dues à la pathologie, contention physique ou pharmacologique) et l'arrêt des activités physiques participent aux troubles du sommeil.

1.3.3 Conséquences générales des troubles du sommeil en réanimation

Les troubles du sommeil en réanimation pourraient être associés à la survenue d'un « délirium » en soins intensifs (également appelé psychose ou confusion de l'USI). C'est l'une des conséquences potentielles les plus étudiées et la plus anciennement reliée aux perturbations du sommeil en réanimation (182, 187, 193). Il s'agit d'un état confusionnel (désorientation, anxiété, hallucinations) qui toucherait entre 12,5 et 38 % des patients. Il est caractérisé par l'apparition aiguë de troubles fluctuants de la conscience, d'un dysfonctionnement cognitif allant d'une agitation à un repli sur soi, apparaissant entre le troisième et le septième jour suivant l'hospitalisation en réanimation et résolutif le plus souvent en quarante-huit heures après la fin de l'hospitalisation. Il est responsable d'une morbimortalité accrue et d'un allongement de la durée d'hospitalisation (192). Le délirium et la dette de sommeil ont d'ailleurs des similitudes cliniques et partagent des mécanismes neurophysiologiques communs (179, 192). Bien que cela reste controversé (32, 194), les troubles du sommeil pourraient précéder le délirium, en raison de son apparition différée après le début de l'admission en unité de soins intensifs.
Il a également été proposé que les perturbations du sommeil au cours de l'hospitalisation en réanimation participent aux dysfonctions cognitives du syndrome post-réanimation, mais sans données permettant de l'affirmer (179).

Ces perturbations de sommeil participent à la dysrégulation neurohormonale des patients, dont l'insulinorésistance, facteur prédictif de mortalité en soins intensifs, mais également thyroïdienne et surrénalienne, probablement par l'altération de la sécrétion pulsatile de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ces perturbations hormonales atténuent la réponse immune, et affectent la résilience face à une pathologie (178, 179, 187, 193, 195, 196), ensemble de conditions qui pourraient avoir un impact négatif sur le patient de réanimation.

Enfin, les perturbations du sommeil en réanimation semblent avoir une influence négative sur des indicateurs plus globaux (179, 182, 195). La perception subjective des patients de leur qualité de vie, durant l'hospitalisation en unité de soins intensifs et durant une période de temps variable après la sortie de réanimation, est moindre chez les patients ayant présenté des troubles du sommeil au cours de leur séjour. Les scores globaux d'évaluation clinique des patients de réanimation avec des troubles du sommeil sont moins bons que ceux des patients ne présentant pas de troubles du sommeil. La mortalité pourrait également être plus grande parmi les patients de réanimation souffrant de troubles du sommeil (182).

1.3.4 Ventilation mécanique en réanimation

1.3.4.1 Présentation

En cas de détresse respiratoire, la mise en place d'une sonde endotrachéale (intubation) permet de connecter le patient à un ventilateur artificiel afin de mettre les muscles respiratoires au repos et d'assurer les échanges gazeux. Les causes de l'incapacité aiguë du système ventilatoire à assurer la fonction d'hématose (insuffisance respiratoire aiguë), nécessitant l'initiation d'une ventilation mécanique, sont multiples : obstruction ou lésion des voies pulmonaires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque, infection pulmonaire, inhalation de corps étranger, noyade, traumatisme…) ou défaut de contraction des muscles respiratoires (paralysie neuromusculaire, altération de la commande centrale par dysfonction encéphalique lésionnelle ou métabolique…). La ventilation mécanique est une des thérapies de support respiratoire les plus fréquentes en unité de soins intensifs. Elle est nécessaire à environ 50 % des patients de ces services (197). L'aide ventilatoire invasive par intubation orotrachéale nécessite la sédation du patient dans un premier temps. Lorsque son état respiratoire s'est amélioré et que l'équipe soignante projette de sevrer le patient de sa ventilation mécanique invasive, la sédation est levée.

Avant toute tentative de retrait de la sonde endotrachéale (extubation), un test de respiration en ventilation spontanée est pratiqué. Le test de respiration spontanée est à ce jour le meilleur test diagnostique pour déterminer si le patient peut être sevré (198). Le patient conserve la sonde endotrachéale mais n'est plus assisté par le ventilateur. 70 % des patients sous ventilation mécanique réussissent leur sevrage ; c'est-à-dire que le test de respiration en ventilation spontanée est un succès, qu'ils sont extubés et ne seront pas réintubés dans les 7 jours suivant l'extubation. Un sevrage est dit « difficile » lorsqu'il nécessite deux ou trois épreuves de respiration en ventilation spontanée ou qu'il se prolonge au-delà de 7 jours. Un sevrage ventilatoire est considéré comme « prolongé » au-delà de trois échecs au test de respiration en ventilation spontanée et/ou s'il dure plus de 7 jours.

1.3.4.2 Problématique du sevrage de la ventilation mécanique

La mortalité des patients pris en charge par ventilation mécanique est de 31 à 49 % (199-201). Le sevrage ventilatoire rassemble l'ensemble des procédés libérant le patient de la ventilation mécanique et du tube endotrachéal (198). Or, la mortalité mais aussi l'inconfort du patient, le risque de complications et les coûts de soins (la ventilation mécanique coûte 2000 dollars soit 1700 euros par jour (202)) augmentent nettement avec la prolongation du sevrage (198, 203). Le sevrage du ventilateur est donc une priorité et la période de ventilation artificielle doit être la plus courte possible afin d'éviter les complications. Actuellement, le temps consacré au sevrage de la ventilation mécanique représente près de la moitié du temps total de ventilation (204). Et le délai mis pour déterminer qu'un patient peut être sevré et débuter un test en respiration spontanée est une cause de retard de sevrage (198). Ainsi, la recherche des critères de sevrage doit être quotidienne chez les patients intubés et conduire, lorsque les conditions sont favorables, à un test de respiration en ventilation spontanée et à l'extubation sans délai en cas de succès (198). Cette stratégie de sevrage précoce n'augmente pas le risque de réintubation (205).

Des critères cliniques ont pu être associés à un échec d'extubation : hypersécrétion bronchique, pression partielle artérielle en dioxyde de carbone supérieure à 45 mmHg, durée de ventilation mécanique supérieure à 72 heures, obstruction des voies aériennes supérieures, échec d'une tentative précédente de sevrage. Cependant, malgré ces critères et la réussite d'une épreuve de respiration en ventilation spontanée, l'échec de l'extubation survient chez 10 à 20 % des patients (206, 207). Les échecs d'extubation concernent même plus de 30 % des patients

comportant des facteurs de haut risque d'échec d'extubation (âge supérieur à 65 ans, maladie cardio-respiratoire chronique, œdème, augmentation du peptide natriurétique type B avant ou pendant l'épreuve de respiration spontanée) (208). 25 à 30 % des patients réunissant les critères de sevrage auront un sevrage difficile. Les sevrages difficiles sont responsables d'une surmortalité de 25 % en réanimation (198). Le jour de l'extubation reste donc un moment particulièrement critique car l'échec de l'extubation, c'est-à-dire la nécessité de réintubation avec reprise de la ventilation artificielle, est associé à une mortalité extrêmement élevée, de l'ordre de 25 à 50 %, en sélectionnant des patients à haut risque (208). L'échec de l'extubation entraine des effets délétères comme les aspirations, les atélectasies, les lésions des voies aériennes, le risque de pneumonie nosocomiale 4,5 fois plus important (201, 209, 210), l'augmentation de durée d'hospitalisation et des besoins de soins en moyens et longs séjours ainsi qu'un coût financier équivalent à 40 % du budget des services de réanimation (211).

La mortalité est ainsi plus élevée chez les patients dont le sevrage s'est prolongé plus de 48 heures (212) voire plus de 7 jours (213) après l'échec de la première tentative de sevrage.

Ainsi, lors du sevrage de la ventilation mécanique en réanimation médicale deux populations se distinguent :

- une première population de patients qui réussissent le sevrage ventilatoire. La commande cérébrale active de façon optimale les muscles respiratoires, et leur endurance musculaire inspiratoire leur permet de respirer sans aide.
- une seconde population de patients qui échouent à l'épreuve de respiration en ventilation spontanée et ne peuvent être extubés, ou qui réussissent l'épreuve de respiration en ventilation spontanée, sont extubés mais nécessitent une réintubation précoce dans les 7 jours après l'extubation, prolongeant l'aide ventilatoire mécanique invasive.

Il reste très difficile pour le clinicien de prévoir l'issue du sevrage. Il est donc fondamental d'identifier les facteurs prédictifs d'échec de sevrage afin de les prévenir et ainsi raccourcir la durée du sevrage.

1.3.4.3 Conséquences des troubles du sommeil sur le sevrage ventilatoire

La physiopathologie de l'échec de sevrage de la ventilation mécanique est souvent multifactorielle, ce qui complique son analyse. La dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation artificielle est définie comme une perte de la capacité du diaphragme à générer une force suffisante à la respiration autonome. Parmi les facteurs de risque d'échec, l'atrophie diaphragmatique, favorisée par l'inactivité diaphragmatique et la ventilation mécanique, est au premier plan (214). Le diaphragme subit aussi des lésions structurelles et un remodelage avec une transformation du type de fibres musculaires dès 6h de ventilation mécanique (215). De nombreuses comorbidités (stress oxydant, troubles métaboliques, sepsis, sédatifs, curares...) participent à l'atteinte musculaire diaphragmatique des patients de réanimation. L'altération de la fonction des muscles respiratoires est impliquée dans l'allongement de la durée de ventilation mécanique et les difficultés de sevrage après une ventilation artificielle prolongée (216, 217).
La commande et la performance des muscles respiratoires sont donc essentielles au sevrage ventilatoire (218). Une endurance inspiratoire correcte est nécessaire pour sevrer les patients de la ventilation mécanique. La réussite du sevrage de la ventilation assistée dépend donc de la capacité des muscles inspiratoires à soutenir la ventilation spontanée sans que cette dernière ne constitue un travail musculaire fatigant. Le sevrage ventilatoire peut ainsi être considéré comme une véritable épreuve d'endurance inspiratoire. Pour la surmonter et prouver son aptitude à respirer sans aide, le patient doit être parfaitement éveillé, recruter correctement ses nerfs phréniques afin d'obtenir une contraction diaphragmatique puissante et durable pour faire face à la contrainte mécanique inspiratoire qui lui est opposée.
En soins intensifs, l'absence de sommeil paradoxal et le sommeil atypique sont indépendamment associés à un retard de sevrage de la ventilation mécanique (32), responsable d'une morbimortalité accrue (208). En réanimation, chez des patients hospitalisés pour insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique, le sommeil atypique, la diminution du sommeil paradoxal et la perte du rythme circadien sont des facteurs indépendants d'échec de la ventilation non invasive, augmentant le risque de son usage prolongé, d'intubation endotrachéale, ou de décès (183). Or Chen et Tang (120) ont montré qu'une privation aiguë de sommeil chez des sujet sains entraînait une perte d'endurance musculaire inspiratoire face à une contrainte. On peut s'inquiéter des conséquences d'une privation de sommeil chez des patients de réanimation dont la charge respiratoire peut être augmentée par une pathologie thoraco-abdominale sévère. En effet, les altérations du sommeil étant fréquentes en réanimation, il est légitime de se demander quel peut être l'impact des altérations de sommeil

en réanimation sur la commande musculaire centrale et sur le sevrage de la ventilation mécanique.

1.3.5 Exploration du sommeil en réanimation

Les premières évaluations du sommeil en réanimation étaient réalisées de façon subjective, par l'observation. Cependant, l'évaluation par le personnel d'un service de réanimation ne semble pas assez précise pour en retirer une information fiable sur l'état de conscience du patient. Il a été constaté que cette évaluation par les infirmières surestimait le temps de sommeil et sous-estimait sa fragmentation (179, 193, 195). L'auto-évaluation de leur sommeil par les patients a montré que 24 à 61 % d'entre eux rapportent un sommeil insuffisant au cours d'un séjour en unité de soins intensifs et de moindre qualité comparé à leur sommeil habituel (difficultés d'endormissement, sommeil plus léger avec des éveils fréquents), sans corrélation avec la durée de séjour en réanimation (179, 186, 187, 219).

La polysomnographie est la méthode de référence pour l'analyse du sommeil. Son interprétation repose sur les critères de l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil (185). Cependant, les effets confondants des médicaments sédatifs, analgésiques et vasopresseurs, des maladies sous-jacentes et des artefacts de mesure dans l'environnement des soins intensifs rendent le scorage du sommeil difficile, n'obéissant plus totalement aux critères standards. Lorsque ces critères sont applicables, ils montrent de fortes variations inter et intra-individuelles de la qualité et de la quantité de sommeil en soins intensifs (180). Et ces critères ne sont pas toujours applicables en soins intensifs. Ainsi, des critères alternatifs, combinant des analyses spectrales et quantitatives visuelles de l'électroencéphalogramme, permettent la quantification du sommeil atypique (184). Mais la polysomnographie est une méthode difficile d'accès, couteuse, demandant un haut niveau de technicité et dont l'interprétation est longue, même pour un médecin expérimenté, et réalisée à posteriori, ne permettant pas d'accéder en temps réel aux stades de veille et de sommeil des patients.

Afin de simplifier l'analyse du sommeil en soins intensifs et d'en faciliter l'accès, d'autres mesures ont été proposées. Le questionnaire de sommeil de Richards-Campbell, incluant cinq domaines du sommeil (profondeur, latence, éveils, pourcentage de temps d'éveil, qualité du sommeil) évalués par les patients de soins intensifs, a une corrélation insuffisante avec la

polysomnographie (220). Sa réalisation est limitée par les incapacités cognitives et physiques des patients en soins intensifs (221). Une perception erronée du sommeil peut s'expliquer par des troubles mnésiques en lien avec la sédation ou les perturbations du sommeil elles-mêmes (221). L'actimétrie et l'évaluation du sommeil par l'équipe paramédicale au lit du malade entrainent une surestimation du temps total du sommeil de 2 à 3 heures et de l'efficacité de sommeil de 30 à 50 % (222). La concordance de l'actimétrie avec la polysomnographie est inférieure à 65 %, en lien avec des mouvements du poignet artéfactés (agitation, contention, hémiplégie…).

Ces vingt dernières années, plusieurs auteurs ont proposé d'automatiser l'analyse du sommeil. L'interprétation ne s'appuie alors plus sur le repérage visuel d'ondes sur l'électroencéphalogramme (complexes K, fuseaux, pointes ondes) mais sur la profondeur du sommeil par l'analyse des bandes de fréquence de l'électroencéphalogramme (223-225). Ces méthodes automatisées ou semi-automatisées ont d'abord été validées chez des sujets sains (226), mais la plupart nécessitent un ensemble complet d'enregistrement (électroencéphalogramme, électro-oculogramme et électromyogramme). Des logiciels de scorage automatique du sommeil basés sur un seul canal d'électroencéphalogramme offrent de bons résultats pour la classification du sommeil de sujets sains en différents stades (225).
Ambrogio et collaborateurs (227) ont montré, chez des patients en soins intensifs, que l'analyse informatique spectrale d'un seul canal d'électroencéphalogramme, par le calcul des proportions relatives des puissances δ, θ, α, et β, est plus reproductible que la méthodologie manuelle de Rechtschaffen et Kales sur laquelle sont basés les critères de l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil (185, 228), exception faite de l'évaluation du sommeil paradoxal. Il s'agissait cependant d'une étude pilote de petite taille (14 patients et 17 témoins) et l'analyse du sommeil était réalisée à posteriori.
L'*Odds-Ratio-Product* est un index continu de la profondeur du sommeil (229), dérivé de la puissance relative des différentes bandes de fréquence des canaux électroencéphalographiques centraux, allant de la pleine vigilance (*Odds-Ratio-Product* = 2,5) au sommeil profond (*Odds-Ratio-Product* = 0). Sa mesure, semi-automatisée et réalisée à posteriori, permettrait la détection précoce d'un état de veille pathologique pour l'identification de patients non éligibles au sevrage ventilatoire (230). Cependant, contrairement à l'étude de Thille et collaborateurs (32), ni les patterns électroencéphalographiques de sommeil atypique et de veille pathologique ni l'architecture du sommeil n'étaient associés à l'issue de l'épreuve de sevrage ventilatoire.

Mais les populations de ces études étaient différentes. L'analyse de l'*Odds-Ratio-Product* n'a été possible que sur trente-et-un patients, soit un échantillon de plus petite taille que celui étudié par Thille et collaborateurs. Enfin, Thille et collaborateurs n'incluaient que des patients ayant déjà échoué une épreuve de sevrage ventilatoire.

La mesure de la profondeur du sommeil en temps réel en soins intensifs par un canal électroencéphalographique unique peut être évaluée par le calcul du ratio puissance Gamma/puissance Delta, de façon semi-automatisée et à posteriori. Celui-ci a une concordance élevée avec le scorage manuel de la polysomnographie mais le choix d'impliquer l'activité électrique de la bande Gamma est controversé, notamment par l'influence plus importante de l'électromyogramme et des artefacts de l'environnement dans cette bande de fréquence (231).

L'index bispectral, réalisé à partir du signal électroencéphalographique frontal capté par 2 électrodes et habituellement utilisé pour surveiller la profondeur d'une anesthésie générale, décrit également un sommeil perturbé en soins intensifs (232). Pourtant corrélé à la profondeur du sommeil, l'index bispectral ne permet pas une étude fiable des stades de sommeil (233).

1.3.6 Tentatives d'amélioration du sommeil en réanimation dans la littérature

Optimiser la qualité du sommeil en soins intensifs pourrait devenir un enjeu majeur pour les réanimateurs si le pronostic des patients s'en trouve amélioré. D'après la théorie de continuité du sommeil de Bonnet (234), 10 minutes de sommeil ininterrompu sont nécessaires pour remplir une fonction de récupération, probablement par l'intermédiaire de sommeil à ondes lentes. Les épisodes de sommeil de 10 à 30 minutes sont les plus réparateurs sur les déficiences de performances induites par la dette de sommeil chez des sujets sains (235). D'ailleurs, plus que l'index de fragmentation du sommeil ou le temps total de sommeil, c'est la continuité du sommeil, mesurée par des épisodes de 10 et 30 minutes de sommeil ininterrompu, qui a été associée au succès de la ventilation non invasive (236).

Cependant, jusqu'à présent, la mise en œuvre de contremesures n'est pas parvenue à améliorer significativement le sommeil des patients de réanimation. La réalisation d'un massage du dos a montré une tendance à l'amélioration de la qualité et de la quantité de sommeil en polysomnographie mais sans significativité des résultats (237). L'utilisation d'un masque pour les yeux et de bouchons d'oreille, parfois source d'inconfort supplémentaire, ne modifie pas la proportion de sommeil lent profond, les scores de qualité de vie et du sommeil, la durée de séjour en soins intensifs ou encore la mortalité (238). La réduction du bruit ambiant permet

seulement une amélioration quantitative du sommeil, sans modification de son architecture ni de l'index d'éveils et de micro-éveils (176). L'administration de mélatonine à des patients hospitalisés en soins intensifs pour détresse respiratoire aiguë a permis une amélioration du sommeil analysé par actimétrie (179, 239). De même, l'aromathérapie en soins intensifs n'a permis qu'une minime amélioration subjective de la qualité du sommeil des patients (240). L'acupuncture a également été proposée en soins intensifs, avec une tendance à l'augmentation de la durée de sommeil, mais ces résultats sont à interpréter avec prudence devant une analyse du sommeil par l'actimétrie et l'équipe paramédicale (241).

1.4 La commande musculaire centrale

1.4.1 Anatomie corticale motrice et prémotrice

Le cortex moteur primaire M_1 est à l'origine des grandes cellules pyramidales de Betz, dont les très longs axones, forment les voies corticospinales pyramidales (**Figure 2**) (242). Les fibres pyramidales s'articulent avec des motoneurones α organisés en faisceaux croisés (75 % des fibres) qui décussent au niveau des pyramides bulbaires et en faisceaux directs qui croisent dans la corne antérieure de la moelle au niveau du métamère où ils pénètrent. Cette voie est dévolue aux tâches motrices volontaires fines et distales. Il existe aussi quelques fibres strictement homolatérales.

Le cortex prémoteur est situé en avant du cortex moteur primaire M_1. Il joue un rôle important dans la planification de l'action, en intégrant les informations sensorielles nécessaires à la réalisation du geste et en contrôlant l'activité des neurones de M_1. Le cortex prémoteur est impliqué dans la coordination des différents muscles pour permettre la réalisation harmonieuse d'un mouvement complexe. Le cortex prémoteur se divise en une région latérale (aire 6 latérale) et une région médiane (aire motrice supplémentaire) aux spécificités fonctionnelles propres. Le cortex prémoteur est connecté au lobe pariétal somesthésique et sensoriel permettant les représentations motrices centrales de l'activité gestuelle. L'activité du cortex prémoteur est modulée par des cortex préfrontaux pour les aspects motivationnels (cortex orbitofrontal et cingulaire) et computationnels (cortex préfrontal dorsolatéral) du comportement. L'aire 6 latérale contrôle l'exécution des mouvements séquentiels et l'aire motrice supplémentaire a un rôle critique dans la planification et l'adaptation des activités motrices à partir d'informations sensorielles.

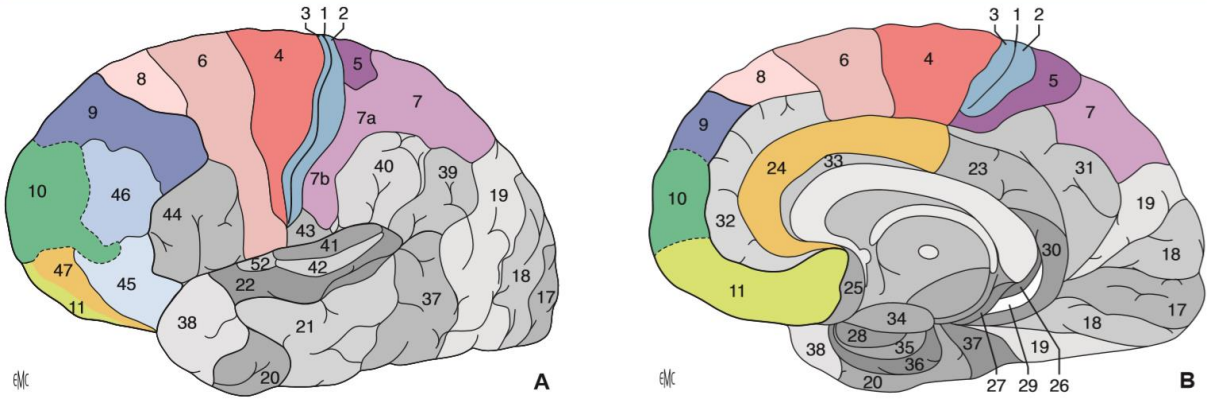


Figure 2 : Aires corticales primaires et associatives impliquées dans la planification de l'action (A, B). La numérotation correspond à la classification de Brodman. Cortex moteur : aire 4 (M_1) ; cortex somesthésique : aires 3, 1, 2 (S_1) ; cortex prémoteur : aire 6 (face latérale), aire motrice supplémentaire : aire 6 (face mésiale). Tiré de (242).

1.4.2 Contrôle cortical d'un muscle strié squelettique

Le contrôle musculaire volontaire provient d'aires multiples incluant le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base avec des signaux provenant largement du cervelet (243-245). Cette commande suit ensuite la voie corticospinale (**Figure 3**).

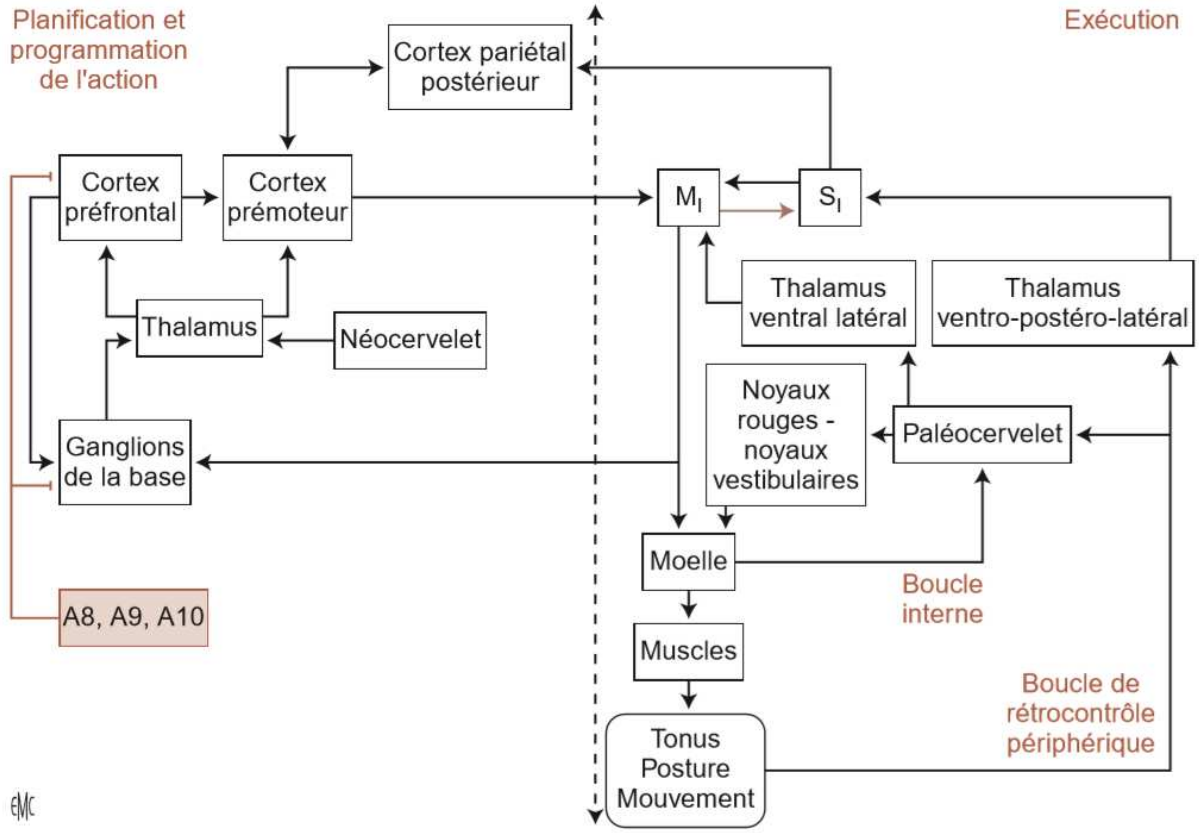


Figure 3 : Organisation centrale du mouvement. Deux ensembles structuraux interconnectés assument la planification et la programmation d'une part, et l'exécution d'autre part. Les structures de planification (commande) et de programmation incluent le cortex préfrontal élargi et le cortex pariétal postérieur (réseau pariétofrontal). Les cortex prémoteurs (aires prémotrice et motrice supplémentaire) jouent un rôle dans la programmation et le transfert des messages vers le cortex moteur (M_1) et le versant exécutoire. Les secteurs préfrontaux et prémoteurs sont régulés, via le thalamus, par le néocervelet et les ganglions de la base. De surcroît, les systèmes dopaminergiques mésencéphaliques (A8, A9, A10) modulent les ganglions de la base et les secteurs du cortex préfrontal (voie orange). M_1 (aire 4 de la figure 2) envoie les messages moteurs vers la moelle (motoneurones) et les muscles. L'exécution de ceux-ci génère « en retour » des informations (boucle de rétrocontrôle périphérique) qui gagnent le paléocervelet et le cortex somesthésique (S_1 : aires 3, 1, 2 de la figure 2). La boucle transcorticale « se ferme » sur M_1. M_1 informe « en anticipation » par des « copies d'efférence » S_1 et les ganglions de la base. Le paléocervelet, informé par une boucle interne de la situation spinale, contribue à la gestion et la correction des programmes en modulant M_1, via le thalamus. Surtout, il agit par le noyau rouge et les noyaux vestibulaires sur l'excitabilité des motoneurones α et γ (régulation centrale du tonus et de la posture). Tiré de (242).

1.4.3 Particularités du contrôle cérébral de la ventilation

Chez l'homme, la ventilation remplit une fonction métabolique (régulation de l'hématose et de l'équilibre acido-basique) et une fonction comportementale (hyperpnée, apnée, phonation…). L'activité rythmique respiratoire est d'abord un mouvement automatique généré par des réseaux neuronaux innés (242). La ventilation pulmonaire est assurée par les contractions phasiques des muscles respiratoires, innervés par les motoneurones phréniques qui relaient l'influx moteur de la commande respiratoire issue des structures du système nerveux central. La commande ventilatoire est assurée par le tronc cérébral mais aussi par le cortex cérébral. Ces deux structures fonctionnent en parallèle, permettant une interaction permanente entre les fonctions métaboliques et comportementales de la ventilation. L'activité respiratoire automatique est produite dans les générateurs du tronc cérébral (246) qui adaptent en permanence la ventilation à la production de dioxyde de carbone par les tissus. La commande ventilatoire volontaire provient de projections cortico-bulbaires issues des représentations corticales motrices des muscles respiratoires (245, 247). Ces projections cortico-bulbaires sont à l'origine des activités motrices respiratoires volontaires (hyperpnée, apnée, toux…) et des activités ventilatoires non respiratoires comme la phonation (247-249). La commande corticale permet que l'homme ne fasse pas d'apnée par inhibition de la commande ventilatoire automatique en situation d'hypocapnie (250). Enfin, des projections issues des aires corticales limbiques sont susceptibles d'influencer le schéma ventilatoire et sous-tendent les modulations émotionnelles involontaires de la respiration (242, 250).

1.4.4 Explorations physiologiques de la commande musculaire squelettique et respiratoire

1.4.4.1 Les potentiels pré-moteurs

La commande ventilatoire centrale globale peut être évaluée indirectement par la quantification de l'électromyogramme des muscles respiratoires, permettant l'étude de leur niveau d'activation (251). Cependant, il s'agit d'une méthode invasive nécessitant la pose soit d'une sonde nasogastrique soit d'une aiguille intramusculaire dont le risque de pneumothorax n'est pas négligeable. La commande ventilatoire provenant du tronc cérébral n'est pas facilement

accessible à la mesure. La commande ventilatoire corticale volontaire produite à partir de l'aire motrice supplémentaire (potentiel prémoteur) et du cortex moteur primaire (potentiel moteur) est accessible par électroencéphalographie. Certes, cette technique n'étudie qu'une partie de la commande ventilatoire mais elle est facilement réalisable et apporte des renseignements précieux et objectifs sur l'état respiratoire des patients (249).

En électroencéphalographie, la présence d'une faible négativité corticale précédant l'inspiration est considérée comme un signe d'activation des aires corticales prémotrices dont l'aire motrice supplémentaire (247, 252-255). Cette pente négative sur l'électroencéphalogramme se nomme dans la littérature potentiel prémoteur, *Bereitschaft potential*, *readiness potential* ou *movement-related cortical potential*. Cette adaptation corticale motrice (*respiratory drive to breathe*) a été mise en évidence par l'électroencéphalographie quantifiée dans des épreuves de charge inspiratoire, sous la forme de déflections négatives pré-inspiratoires de faible amplitude, similaires au potentiel décrit durant la préparation du mouvement volontaire d'un membre (256). Chez les sujets sains et jeunes, il n'y a pas de potentiels corticaux enregistrés en ventilation de repos, celle-ci étant automatiquement commandée par le tronc cérébral (247). Les potentiels prémoteurs sont absents lors d'une polypnée provoquée par un exercice (257) ou par une hypercapnie expérimentale (249). L'application expérimentale d'une charge inspiratoire supplémentaire chez un sujet sain éveillé provoque une augmentation compensatoire du travail respiratoire pour maintenir une ventilation efficace, sans que le sujet ne développe d'hypoventilation (249, 258, 259). Une charge expiratoire (260), des sniffs (247, 249, 261) ou encore la simple évocation mentale d'une tâche comme un mouvement de la main imaginé mais non réalisé (262, 263) entrainent aussi sur l'électroencéphalogramme l'apparition de potentiels prémoteurs. Les potentiels prémoteurs reflètent un mécanisme d'anticipation crucial dans la performance des habiletés motrices (264). La commande inspiratoire prémotrice se maintient au moins pendant une heure d'effort inspiratoire contre charge (265).

Les potentiels prémoteurs inspiratoires ou musculaires squelettiques débutent environ 2 secondes avant le début du mouvement dans l'aire motrice supplémentaire (247, 252-254). Les potentiels prémoteurs pourraient donc être un outil de mesure précis des modifications corticales prémotrices qui ne requiert pas de stimulation externe et qui mesure directement la commande motrice à son origine corticale plutôt qu'à un site périphérique (266). L'amplitude de chaque potentiel prémoteur dépend du nombre de neurones impliqués, du degré de synchronisation et du taux de décharge de ces neurones durant la période du potentiel prémoteur (267). L'amplitude des potentiels prémoteurs augmente avec l'attention, la concentration (268),

la quantité de force volontaire (268, 269), la vitesse d'un mouvement (270), la complexité d'une tâche motrice (271), la prolongation d'un exercice manuel, traduisant l'adaptation de la commande corticale et l'augmentation des ressources corticales allouées à l'exercice (266, 272-274). En revanche, une diminution de l'attention, l'automatisation d'un mouvement répétitif ou encore l'entraînement diminuent l'activation corticale (275-278). L'amplitude des potentiels prémoteurs est aussi sensible aux conditions expérimentales (279).
En pathologie humaine, plusieurs études ont déjà permis d'apprécier l'intérêt de l'exploration des potentiels prémoteurs respiratoires. Une contribution de l'aire motrice supplémentaire à la respiration de repos, à l'éveil, a été mise en évidence dans le syndrome d'apnées obstructif du sommeil, le syndrome d'hypoventilation central congénital (Ondine) et la sclérose latérale amyotrophique, maladies dans lesquelles on trouve respectivement une augmentation de la charge inspiratoire interne, un déficit de la commande respiratoire provenant du tronc cérébral et une faiblesse des muscles respiratoires (280-283). L'amplitude des potentiels prémoteurs est augmentée chez les patients avec un syndrome de fatigue chronique pour les efforts fatigants et non fatigants (284). Concernant la bronchopneumopathie chronique obstructive, Nguyen et collaborateurs (281) ont trouvé une contribution corticale à la respiration calme dans la moitié du groupe de patients (6/14) en comparaison à des sujets sains jeunes qui n'en exprimaient jamais. Cependant, ce résultat n'était pas associé à la maladie respiratoire puisque les auteurs retrouvaient la même incidence des potentiels prémoteurs inspiratoires en respiration de repos (6/16) dans un groupe de sujets sains apparié sur l'âge au groupe bronchopneumopathie chronique. Ces résultats suggéraient que l'âge, plutôt que la bronchopneumopathie chronique, était associé à une contribution corticale à la respiration calme.

La ventilation pulmonaire requiert donc que les muscles inspiratoires soient suffisamment efficaces et stimulés par une activité supra-spinale motrice adaptée pour surmonter la charge inspiratoire qui leur est imposée. Chez le sujet sain au repos, cette charge inspiratoire est très faible mais elle peut augmenter considérablement dans certaines situations pathologiques comme dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, du fait de l'augmentation des résistances des voies aériennes et de la diminution de la compliance thoraco-pulmonaire. Les capacités d'adaptation de la commande ventilatoire supra-spinale en condition de charge inspiratoire et en privation de sommeil sont donc particulièrement importantes, notamment pour les patients intubés et ventilés en réanimation, lorsqu'il est temps de les sevrer de la ventilation mécanique.

1.4.4.2 L'activation volontaire

L'activation volontaire est définie comme l'intensité de la commande volontaire lors d'un effort (93, 285, 286). La contraction volontaire d'un muscle comprend le recrutement de motoneurones, et donc de fibres musculaires, par la commande cérébrale descendante (285). Pour une force de contraction accrue, une activation supplémentaire des neurones survient dans le cortex moteur primaire avec une augmentation de la décharge des neurones corticospinaux. Plus cette volée descendante est importante, plus le nombre de motoneurones recrutés dans la moelle épinière est élevé et plus ils se déclenchent rapidement. Chaque motoneurone innerve un certain nombre de fibres musculaires. Bien qu'il existe de nombreuses influences sur les motoneurones pendant les contractions volontaires, telles que les rétroactions sensorielles excitatrices et inhibitrices, la commande descendante du cortex moteur est le principal déterminant de la force des contractions volontaires.

L'activation volontaire est couramment évaluée à l'aide de la méthode de la secousse musculaire sur-imposée (« *twitch interpolation* » en anglais) (93, 287). Cette technique consiste à mesurer l'amplitude de la réponse musculaire générée par une stimulation sur-imposée lors d'une contraction musculaire maximale volontaire. Elle permet d'évaluer la capacité du sujet à recruter les motoneurones à destination d'un muscle. L'activation volontaire est une mesure validée du pool de motoneurones volontairement activé par le sujet (288-290). Chez l'homme, la secousse musculaire sur-imposée est le seul test, parmi ceux utilisés pour évaluer la fonction des muscles striés et respiratoires, qui permet de discriminer l'origine centrale ou périphérique d'une faiblesse musculaire (91, 288, 291). Le nerf moteur du muscle est stimulé électriquement (ou magnétiquement) lors d'un effort volontaire. Lors d'efforts volontaires maximaux, tout accroissement de force évoqué par un stimulus indique que l'activation volontaire est inférieure à 100 %. Autrement dit, certaines unités motrices ne sont pas recrutées pour produire des contractions fusionnées (292). L'amplitude de la réponse à une stimulation sur-imposée diminue linéairement avec l'augmentation de la force de contraction volontaire (293). La contraction volontaire est considérée maximale lorsqu'une stimulation sur-imposée n'entraine pas de secousse musculaire supplémentaire, c'est-à-dire que l'amplitude de la réponse à cette stimulation n'est pas mesurable (291). La force supplémentaire évoquée par la stimulation lors de la contraction peut être quantifiée par comparaison à la force produite par l'ensemble du muscle. Ainsi, l'activation volontaire représente la proportion de la force musculaire maximale possible qui est produite lors d'une contraction volontaire. La mesure de l'activation volontaire ne quantifie pas la commande descendante atteignant les motoneurones, ni si les taux de

déclenchement des motoneurones sont maximaux, ni ne prend en compte la source de commande vers les motoneurones. Cependant, les mécanismes du cortex, de la moelle épinière et des muscles peuvent tous influencer l'activation volontaire. La stimulation magnétique transcrânienne peut également être utilisée pour estimer l'activation volontaire lors des contractions volontaires maximales. Lorsqu'une augmentation de la force est évoquée, cela indique que la commande sortie du cortex moteur n'était pas suffisante pour permettre aux motoneurones de contracter le muscle au maximum, et qu'une partie de la sortie corticale motrice est restée inexploitée par l'effort volontaire du sujet (294).

1.4.4.3 Les potentiels évoqués moteurs

Il s'agit d'une technique peu invasive qui consiste à stimuler la représentation corticale d'un muscle au niveau du cortex moteur primaire par stimulation magnétique transcranienne pour déclencher une brève contraction musculaire. La réponse musculaire périphérique à cette stimulation corticale ainsi que le temps de conduction motrice sont enregistrés par une électrode de surface collée sur le corps du muscle cible (295).
Les potentiels évoqués moteurs ont des utilisations cliniques variées. Ils peuvent permettre le diagnostic de troubles moteurs centraux et périphériques, l'évaluation de la conduction de la voie pyramidale corticospinale descendante (295), l'évaluation de la connectivité résiduelle après une lésion de la moelle épinière avec une corrélation à la probabilité de récupération neurologique (296, 297). Ils sont utilisés en neurochirurgie pour éviter d'endommager les voies motrices (298, 299) et sont parmi les seuls biomarqueurs précoces prédictifs de l'état postopératoire après intervention sur la moelle épinière (300). Les potentiels évoqués moteurs sont aussi utilisés pour l'étude de l'excitabilité corticale ou de son inhibition (295, 301) ou encore pour la réalisation de cartographies corticales motrices.

1.4.4.4 L'imagerie motrice

L'imagerie motrice est la simulation mentale d'un mouvement, sans la contraction musculaire correspondante (302). L'imagerie motrice active de nombreuses aires corticales préfrontales et pariétales. Comparée à l'exécution du mouvement, l'imagerie motrice active de plus grandes régions corticales, y compris le cortex moteur primaire (303, 304) et les régions prémotrices (pré-aire motrice supplémentaire, aire motrice supplémentaire) (305), le cortex prémoteur dorsal, un grand volume couvrant le cortex pariétal inférieur et supérieur gauche, et les régions sous-corticales (304).
De nombreuses études ont montré que l'imagerie motrice peut être évaluée à l'aide de potentiels évoqués moteurs. L'imagerie motrice est connue pour faciliter les potentiels évoqués moteurs et pour en augmenter l'amplitude (306). Provoquer des potentiels évoqués moteurs corticaux pendant une imagerie motrice permet l'évaluation de l'excitabilité du cortex moteur primaire.

1.4.4.5 La pression inspiratoire d'occlusion P0.1

La pression d'occlusion des voies respiratoires est une mesure non invasive de la commande respiratoire (307). La pression inspiratoire d'occlusion est la pression négative générée dans les voies respiratoires 100 millisecondes après le début d'une inspiration spontanée lors d'une occlusion des voies respiratoires en fin d'expiration (308). Du fait de la brièveté de l'occlusion, elle n'est pas affectée par la réponse du patient à l'occlusion et elle est indépendante de la mécanique ventilatoire (309). De plus, la présence d'une faiblesse des muscles respiratoires, au moins jusqu'à un certain degré, n'influence pas la pression inspiratoire d'occlusion (310). La pression inspiratoire d'occlusion a été corrélée à l'effort inspiratoire (311-313). La pression inspiratoire d'occlusion pourrait prédire la capacité des patients non sédatés, intubés et ventilés artificiellement, à être sevrés lorsqu'elle est inférieure à 4,2 cmH_2O (314).

2 DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE LA THESE

2.1 Présentation de la démarche scientifique

Ce travail de thèse s'inscrit dans un projet de recherche translationnelle dont le point de départ est une question clinique : est-il possible de faciliter le sevrage de la ventilation mécanique des patients hospitalisés en réanimation ?

Le succès du sevrage de la ventilation mécanique nécessite une endurance optimale des muscles respiratoires et a un impact pronostic pour le patient. Or, la qualité du sommeil semble avoir un impact sur le sevrage ventilatoire (32). Chen et Tang (120) ont montré expérimentalement que la privation de sommeil diminuait les capacités d'endurance des muscles inspiratoires mais sans impacter la force musculaire, suggérant une altération de la commande motrice centrale. Cependant, cette étude, unique dans la littérature, nécessitait d'être reproduite. De plus, aucun protocole n'avait évalué prospectivement l'impact de la privation de sommeil sur la commande ventilatoire cérébrale. Et nous ne savons pas à ce jour, quels facteurs, possiblement neurophysiologiques, sont impliqués, modifiés ou précipités au moment de l'arrêt d'une tâche motrice, d'un épuisement (*task failure*). Ensuite, l'épreuve d'effort imposée par Chen et Tang à trente hommes sains était une épreuve incrémentale avec une charge inspiratoire importante (60 % de la pression inspiratoire maximale) responsable d'une courte durée d'épreuve (11,2 +/- 0,8 minutes en condition contrôle et 8,4 +/- 0,8 minutes après privation de sommeil). Ce type d'exercice respiratoire était très différent des efforts du quotidien ou d'une augmentation de charge respiratoire à soutenir plusieurs jours comme par exemple lors d'une crise d'asthme ou d'une épreuve de sevrage ventilatoire en réanimation. Lors d'une épreuve de respiration spontanée à travers une pièce en T en soins intensifs, le patient doit soutenir pendant 1 heure une charge inspiratoire constante imposée par le système thoraco-pulmonaire auquel s'ajoute l'espace mort que représente la sonde d'intubation.

Nous avons donc mis en place l'étude NOSLEEPDIAPH, un protocole de recherche calibré pour que l'endurance inspiratoire des sujets sains soit d'environ 1 heure en condition de sommeil normal. La commande respiratoire étant particulière par le fait qu'elle est double, automatique et volontaire, nous avons mis en œuvre une seconde étude, HANDYSLEEP, pour évaluer la reproductibilité des résultats de l'étude NOSLEEPDIAPH mais sur un muscle strié squelettique « classique » de la main, isolé, afin d'évaluer les possibilités de généralisation de nos résultats à la commande musculaire squelettique globale. Ces études visaient également à identifier les mécanismes par lesquels le manque de sommeil pourrait affecter l'endurance

inspiratoire et musculaire squelettique, notamment au moment de la *task failure*, afin d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques.

Les objectifs de ce travail étaient :
(1) démontrer l'impact négatif d'une privation aiguë de sommeil sur l'endurance inspiratoire et musculaire squelettique ;
(2) déterminer les mécanismes neurophysiologiques impliqués au moment de l'interruption d'une tâche motrice chez un individu privé de sommeil ;
(3) rechercher si ces mécanismes cérébraux étaient impliqués chez des patients de réanimation médicale en échec de sevrage de la ventilation mécanique ;
(4) mettre au point une intervention thérapeutique visant à améliorer le sommeil des patients de réanimation.

Ce travail de thèse a reposé sur cinq études :
Étude 1 (NOSLEEPDIAPH, 2020) – impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire :
Évaluation de la commande corticale musculaire inspiratoire lors d'une épreuve d'endurance inspiratoire chez 20 hommes sains, après une nuit de sommeil normal et après une nuit de privation totale de sommeil.
Hypothèse : une nuit de privation complète de sommeil chez des sujets sains diminue l'endurance inspiratoire lors d'une respiration contre une charge constante modérée et altère la commande cérébrale inspiratoire.

Étude 2 (étude ancillaire de NOSLEEPDIAPH, 2021) – impact de la privation de sommeil sur la perception de la dimension sensorielle de la dyspnée :
Évaluation du questionnaire de Simon et collaborateurs soumis à la fin de l'épreuve d'endurance inspiratoire aux 20 sujets sains de l'étude NOSLEEPDIAPH après sommeil normal et après privation de sommeil.
Hypothèse : une nuit de privation complète de sommeil chez des sujets sains modifie la perception de la dyspnée.

Étude 3 (HANDYSLEEP, 2022) – impact de la privation de sommeil sur l'endurance d'un muscle strié squelettique et la perception de l'effort :

Évaluation de la commande corticale musculaire squelettique du muscle adducteur du pouce lors d'une épreuve d'endurance manuelle chez 20 hommes sains, après une nuit de sommeil normal et après une nuit de privation totale de sommeil.

Hypothèse : une nuit de privation complète de sommeil chez des sujets sains diminue l'endurance d'un muscle strié squelettique lors d'une épreuve d'endurance prolongée contre une charge modérée et constante et augmente la perception de l'effort.

Étude 4 (BRAINWEAN, 2022) – recherche d'une association entre l'amplitude de la commande inspiratoire corticale et l'issue du sevrage ventilatoire de patients intubés et ventilés :

Comparaison de l'amplitude des potentiels prémoteurs inspiratoires sous ventilation mécanique et en respiration spontanée entre 49 patients intubés-ventilés en réanimation médicale ayant réussi leur épreuve de sevrage ventilatoire et 19 patients l'ayant échouée.

Hypothèse : l'amplitude des potentiels prémoteurs inspiratoires est associée à l'issue de l'épreuve sevrage ventilatoire en ventilation spontanée de patients intubés et ventilés artificiellement en réanimation médicale.

Étude 5 (RETROSCAN, 2022) – analyse automatique du sommeil de patients non sédatés hospitalisés en réanimation :

Comparaison de l'analyse du sommeil de 39 polysomnographies enregistrées chez des patients hospitalisés en réanimation médicale, entre un algorithme et une interprétation humaine spécialisée.

Hypothèse : un algorithme est capable de discriminer les états de veille et de sommeil de patients de réanimation médicale.

2.2 Argumentation et déroulement de la démarche scientifique

La privation de sommeil altère l'endurance d'exercices corps entier et l'endurance inspiratoire. Le sommeil des patients en réanimation médicale est très altéré. Ainsi, ce travail a été construit pour répondre point par point aux objectifs fixés :
(1) l'étude NOSLEEPDIAPH recherchait une altération de la commande cérébrale inspiratoire et l'étude HANDYSLEEP évaluait si les résultats obtenus sur les muscles respiratoires étaient généralisables à l'ensemble des muscles squelettiques.
(2) Les études 1 (NOSLEEPDIAPH), 2 (étude ancillaire de NOSLEEPDIAPH) et 3 (HANDYSLEEP) mesuraient les efférences et afférences musculaires afin d'identifier les mécanismes physiologiques défaillant au moment de l'interruption d'une tâche motrice en condition de privation de sommeil.
(3) L'étude BRAINWEAN mesurait la commande corticale prémotrice en situation réelle, chez des patients intubés-ventilés en réanimation médicale, et évaluait la capacité d'un tel outil à prédire l'issue du sevrage ventilatoire.
(4) L'étude RETROSCAN évaluait la capacité d'un algorithme à discriminer le sommeil de la veille chez des patients de réanimation médicale.

2.3 Conduite des études

2.3.1 Choix de la typologie et démarches réglementaires

Les protocoles NOSLEEPDIAPH et HANDYSLEEP étaient des études physiologiques, prospectives, interventionnelles chez le sujet sain. Le protocole BRAINWEAN était une étude physiologique, prospective, comparative, monocentrique. Elle a été classée en étude de soins courants (reclassée depuis 2016 en recherche interventionnelle de catégorie 2, à risques et contraintes minimes) car la mesure des potentiels prémoteurs est réalisée par électroencéphalographie simplifiée (une électrode de mesure, une terre, une référence). Or l'électroencéphalogramme est un examen non invasif très couramment pratiqué en réanimation.

Les démarches réglementaires ont nécessité pour chaque protocole :
- la déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés), dont la mission essentielle est de veiller au respect de la loi « Informatique et libertés » n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, qui protège la vie privée et les libertés individuelles ou publiques dans le cadre du traitement de données à caractère personnel.
- l'avis éthique des Comités de Protection des Personnes Ouest III (NOSLEEPDIAPH), Ile de France IV (HANDYSLEEP), Ouest V (BRAINWEAN) dont les missions comportent la validation des informations données aux sujets participant à la recherche et de la procédure d'obtention du consentement ; l'évaluation de la pertinence de la recherche et des moyens mis en œuvre ; la qualification des investigateurs ; la modalité de recrutement des patients.
- l'information de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). L'ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, et a été mise en place le 1er mai 2012 (à la suite de la publication du décret n°2012-597 du 27 avril 2012). C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Elle est chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. L'ANSM évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. Elle en assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication.
- la déclaration sur le site ClinicalTrial.gov. Il s'agit d'une base de données d'études cliniques, financées par des fonds privés et publics et menées dans le monde entier.

L'étude RETROSCAN était une étude rétrospective sur données anonymisées. Ce statut n'a pas justifié les démarches réglementaires précédemment décrites. Cependant, il s'agit d'une étude ancillaire du protocole WEANSLEEP 1 (32) qui a été déclaré auprès de chacune de ces instances.

2.3.2 Financement des études et du matériel

L'ensemble de ce travail de thèse a été financé par l'obtention :

- d'une année recherche ayant permis la réalisation de mon Master 2 Biologie, Physiologie et Pharmacologie de la Respiration et du Sommeil (année 2015-2016) durant lequel l'étude NOSLEEPDIAPH a été débutée ;
- d'une bourse de la société SOS oxygène de 20 k€ ;
- d'une bourse du Congrès du Sommeil de 5 k€ ;
- d'une bourse de l'association le Nouveau Souffle de 20 k€.

Ces fonds ont permis l'achat du matériel de recherche suivant : MP150 Biopac system, Acknowledge software 5.0, une sonde nasogastrique Gaeltec avec deux capteurs piezo-électriques de pression et trois électrodes d'électromyogramme diaphragmatique, deux ordinateurs portables, un pneumotachographe chauffant Hans Rudolph, le salaire d'une étudiante en Master 2 pendant six mois, le salaire d'un informaticien pendant trois mois, le dédommagement des volontaires pour les études physiologiques ainsi que leurs frais de transport, les salaires des infirmiers intérimaires ayant surveillé les sujets sains en privation de sommeil au Centre d'Investigation Clinique 1402.

3 LES ETUDES PHYSIOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS SAINS

3.1 Populations des études

3.1.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus des hommes adultes jeunes (25 à 45 ans pour l'étude NOSLEEPDIAPH et 30 à 50 ans pour l'étude HANDYSLEEP) et sains.

Le choix de n'inclure que des hommes était motivé par la nécessité d'uniformiser nos échantillons du fait du faible nombre de sujets mais aussi par les différences hommes-femmes concernant la physiologie musculaire et du sommeil. L'étude NOSLEEPDIAPH était une épreuve d'endurance inspiratoire après privation de sommeil. Or le cycle ovarien féminin semble interférer avec la ventilation. L'endurance des muscles inspiratoires varierait au cours du cycle menstruel, meilleure au milieu de la phase lutéale qu'au milieu de la phase folliculaire (315). Bien que nos sujets étaient leurs propres contrôles, reproduire les épreuves d'endurance au bon moment du cycle menstruel aurait compliqué la méthodologie de l'étude. Enfin, le diaphragme féminin semble moins fatigable (316, 317) ce qui aurait pu masquer l'effet de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire dans notre étude prévue pour une durée d'une heure maximum. De la même façon, nous n'avons pris que des hommes dans le protocole HANDYSLEEP. En effet, il semble exister une variabilité de la force musculaire au cours de la journée chez la femme jeune (318). De plus, la réponse face à la privation de sommeil est différente entre les hommes et les femmes. Par exemple, les femmes ont une moindre diminution de la coordination manuelle que les hommes après une privation aiguë de sommeil (109).

Nous avons choisi des sujets jeunes car Nguyen et collaborateurs (281) ont retrouvé des potentiels prémoteurs inspiratoires en respiration de repos chez des sujets âgés sains ce qui aurait pu diminuer l'intensité de la variation d'amplitude entre sommeil normal et privation de sommeil. De plus, avec l'âge, les altérations des zones motrices du cortex sont susceptibles d'entraîner une diminution ou une mauvaise focalisation de la commande descendante (319). La littérature rapporte une diminution de l'activation volontaire est de 1 à 5 % chez les adultes plus âgés par rapport aux adultes jeunes (285).

Enfin, nous avons recruté des sujets sains. En effet, de nombreuses pathologies respiratoires interfèrent fortement avec le fonctionnement thoraco-pulmonaire soit de façon chronique comme dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive soit de façon aiguë comme lors des exacerbations d'asthme. De plus, le but d'explorer des sujets sains était de s'affranchir des nombreux biais que peuvent constituer les polypathologies et les comorbidités que l'on peut retrouver chez les patients de réanimation.

3.1.2 Critères d'exclusion

Après leur inclusion, les sujets des études NOSLEEPDIAPH et HANDYSLEEP devaient remplir l'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI) (320) dans sa version française et avoir un score > 5 pour objectiver une bonne qualité habituelle de sommeil. Le PSQI est le questionnaire le plus répandu en recherche comme en clinique pour l'évaluation de la qualité du sommeil chez l'adulte et la discrimination des bons et mauvais dormeurs (321). De plus, il se remplit par le sujet et s'interprète par l'investigateur en moins de dix minutes ce qui le rend facile d'utilisation (321).
Pour le bon déroulement des études, et afin de respecter l'horaire fixe des épreuves d'endurance inspiratoire ou motrice, mais aussi pour ne pas perturber le cycle de sommeil habituel des participants, nous n'avons inclus que des personnes avec un score de matinalité-vespéralité neutre, c'est-à-dire des personnes qui n'étaient ni trop du matin (couche-tôt/lève-tôt) ni trop du soir (couche-tard/lève-tard) avec un score supérieur à 31 et inférieur à 69 au questionnaire de Horne et Ostberg (322).

3.2 Choix de l'objectif principal et des objectifs secondaires

L'objectif principal des études physiologiques sur sujets sains était de comparer, entre la condition privation de sommeil et la condition sommeil normal, l'endurance musculaire inspiratoire dans l'étude NOSLEEPDIAPH et l'endurance musculaire manuelle dans l'étude HANDYSLEEP. L'endurance était la durée en minutes entre le début de l'épreuve et le moment où le sujet était incapable de poursuivre l'effort ; la durée maximale des épreuves étant fixée à soixante minutes. L'endurance a été choisie comme critère de jugement principal, car il était

indispensable que la privation de sommeil ait un impact négatif sur celle-ci pour en rechercher les causes.

Les objectifs secondaires étaient formulés dans le but d'explorer les effets de la privation de sommeil sur la commande corticale musculaire motrice et prémotrice, le muscle lui-même, mais aussi sur les afférences musculaires vers les zones corticales motrices et prémotrices (**Figure 4**).

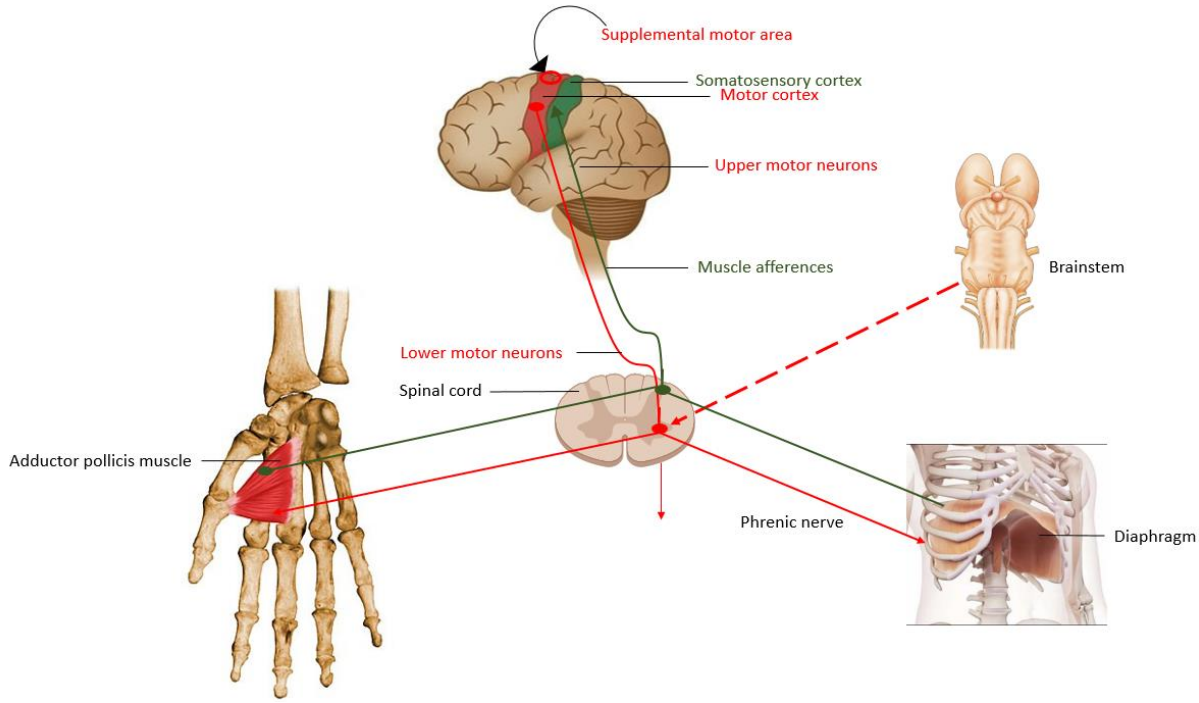


Figure 4 : Représentation des cortex moteur et prémoteur avec leurs projections motrices (en rouge) inspiratoires (étude NOSLEEPDIAPH) et sur l'adducteur du pouce (étude HANDYSLEEP) ainsi que des afférences musculaires (en vert). Dans les études physiologiques constituant ce travail de thèse nous avons étudié les cortex moteur et prémoteur, leurs projections motrices, les muscles, et les afférences musculaires afin de déterminer les parties défaillantes lors de l'interruption précoce d'un exercice après privation aiguë de sommeil.

3.3 Méthodologie des techniques physiologiques d'intérêt mises en place dans les études sur sujets sains

3.3.1 Mesure des potentiels prémoteurs

Le traitement des potentiels prémoteurs à partir des signaux électroencéphalographiques est bien développé dans la littérature (249, 261, 281). Les potentiels prémoteurs inspiratoires ou de l'adducteur du pouce ont été mesurés en Cz (système international 10-20), dérivation la plus sensible à leurs variations (273). Leur analyse était effectuée à distance des enregistrements et en aveugle : l'analyste ne savait pas dans quelle condition avait été réalisée la mesure et ne connaissait pas l'identité du sujet grâce à l'anonymisation des fichiers informatiques.

Le début du mouvement était identifié sur le signal de pression respiratoire (étude NOSLEEPDIAPH) (**Figure 5**) ou le signal de pression manuel (étude HANDYSLEEP). Le signal électroencéphalographique était ensuite découpé en segments, puis chaque segment était examiné visuellement. Les segments d'électroencéphalogramme étaient rejetés en cas d'artéfacts liés aux mouvements corporels ou oculaires trop fréquents masquant les variations de l'électroencéphalogramme (gradient du signal électroencéphalographique supérieur à 5 µV/ms, fluctuation visible de la ligne de base de plus de 20 %).

Comme il s'agit de signaux électriques de très faible amplitude (quelques microvolts), il était nécessaire de répéter les stimulations afin de moyenner les enregistrements, de façon à augmenter le rapport signal/bruit et permettre une description fiable du potentiel prémoteur. Les segments d'électroencéphalogramme non rejetés étaient ensuite moyennés point par point et le début du potentiel prémoteur recherché comme suit, à partir de la méthodologie mise au point par Raux et collaborateurs (249, 261) ou encore Nguyen et collaborateurs (281) :

1. Répondre par Oui/Non : y a-t-il une pente négative (déviation vers le haut sur le signal électroencéphalographique) entre -2000 ms et 0 ms ?

a) la pente peut débuter n'importe où entre -2000 ms et -500 ms ± 100 ms ;

b) la pente peut être interrompue par de courtes régions de plateau ou de pente positive si la pente globale est négative.

2. Si la réponse à la condition 1 est Oui, indiquer l'amplitude du potentiel prémoteur : le potentiel prémoteur débute au point le plus bas du signal moyenné et se termine au début du mouvement (**Figure 5**).

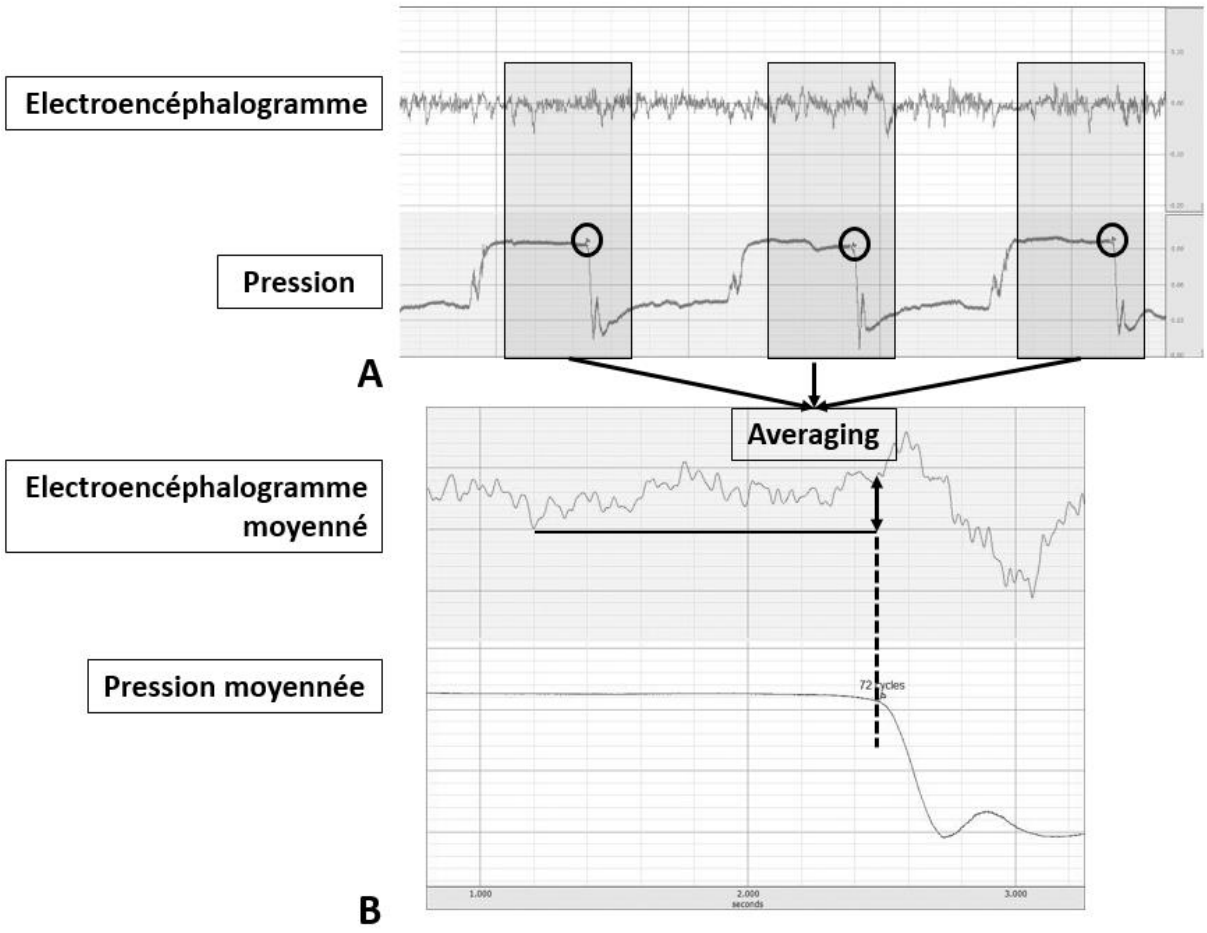


Figure 5 : Méthode de mesure des potentiels prémoteurs inspiratoires : A. Le début de chaque inspiration est repéré sur le signal de pression (cercles). Le signal électroencéphalographique est découpé en segments débutant quelques secondes avant et se terminant quelques secondes après le début de l'inspiration. **B.** Les segments obtenus sont ensuite moyennés point par point par le logiciel AcqKnowledge 5.0. Le début du potentiel prémoteur est le point le plus bas du signal électroencéphalographique moyenné. Le potentiel prémoteur se termine au début de l'inspiration (tirets). Un potentiel prémoteur est considéré comme présent si la pente entre le point le plus bas et le début inspiratoire est négative (vers le haut). La double flèche ↕ représente l'amplitude en µV du potentiel prémoteur.

3.3.2 Mesure de l'activation volontaire

3.3.2.1 Mesure de l'activation volontaire diaphragmatique (étude NOSLEEPDIAPH)

La méthodologie a été calquée sur celle mise au point par Similowski et collaborateurs (291, 323, 324). Cette technique consiste à mesurer l'amplitude d'une secousse musculaire sur-imposée unique sur le signal de pression trans-diaphragmatique mesuré par une sonde nasogastrique portant un capteur de pression (piézoélectrique dans notre cas) au niveau œsophagien et un autre au niveau gastrique. La pression trans-diaphragmatique est ensuite calculée en soustrayant la pression œsophagienne à la pression gastrique. Les sujets réalisaient une inspiration maximale à partir de leur capacité résiduelle fonctionnelle contre une voie respiratoire obstruée. La pression trans-diaphragmatique s'affichait sur un écran, et lorsqu'elle atteignait sa valeur maximale, l'investigateur déclenchait une stimulation phrénique bilatérale par stimulation magnétique cervicale à l'aide d'un Stimulateur Magstim® 200 équipé d'une bobine circulaire de 90 mm de diamètre centrée sur le septième processus épineux cervical. L'intensité de l'impulsion magnétique cervicale était de 100 % à la sortie du stimulateur.

3.3.2.2 Mesure de l'activation volontaire de l'adducteur du pouce (étude HANDYSLEEP)

Nous avons mesuré l'amplitude de pression manuelle d'une secousse musculaire sur-imposée, provoquée par une impulsion magnétique transcrânienne unique appliquée sur l'aire motrice corticale du muscle adducteur du pouce non dominant, lors d'une contraction maximale (166, 288-290). La stimulation corticale controlatérale au pouce en action était délivrée par un stimulateur Magstim® 200 équipé d'une bobine en forme de 8 de 70 mm de diamètre placée en regard du cortex moteur correspondant à la main non dominante. La stimulation était déclenchée manuellement par l'expérimentateur. Les sujets devaient produire une contraction volontaire maximale contre l'haltère le plus lourd qu'ils étaient capables de soulever. Le tracé de pression manuelle s'affichait sur un écran et une seule impulsion magnétique transcrânienne était appliquée par l'investigateur lorsque la force atteignait sa valeur maximale.

3.3.3 Mesure des potentiels évoqués moteurs (étude HANDYSLEEP)

Une stimulation magnétique transcrânienne appliquée en regard du cortex moteur correspondant à la main non dominante était délivrée par un stimulateur Magstim® 200 équipé d'une bobine en forme de 8 de 70 mm de diamètre et déclenchée manuellement par les expérimentateurs. Cette stimulation activait le cortex moteur du muscle adducteur du pouce de la main non dominante et provoquait une brève contraction. La position de la bobine magnétique optimale sur le cuir chevelu était définie comme le site où une stimulation magnétique produisait systématiquement le plus grand potentiel évoqué moteur (325). Pour faciliter le maintien de la position, le sujet portait un bonnet de bain souple sur lequel étaient collées des bandes adhésives. Des bandes adhésives ont également été collées sur la sonde afin de maintenir la position de stimulation optimale.
En pratique, lors de la mesure des potentiels évoqués moteurs de repos, le sujet gardait sa main non dominante en position de repos. Le recueil des potentiels était permis par une électrode collée à la surface du muscle. L'enregistrement des potentiels évoqués moteurs était déclenché automatiquement par l'impulsion magnétique transcrânienne et la durée d'enregistrement était de 1,5 seconde.
Le seuil moteur a été défini comme l'intensité de sortie du stimulateur la plus faible capable d'induire des potentiels évoqués moteurs d'au moins 50 µV d'amplitude crête à crête lors d'au moins trois essais parmi cinq (325). Ensuite, la mesure de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs était réalisée à une intensité de stimulation 1,2 fois celle du seuil moteur. Nous avons ensuite stimulé quatre fois le cortex moteur de l'adducteur du pouce afin d'obtenir des potentiels évoqués moteurs au repos et seul le plus ample était retenu pour analyse (295).

Quatre autres stimulations ont été effectuées au cours de l'imagerie mentale, pendant que le sujet imaginait contracter son pouce mais sans faire de mouvement.

3.4 Étude 1 : protocole NOSLEEPDIAPH : impact de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire

ORIGINAL ARTICLE

Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance

A Physiological Study

Christophe Rault[1,2], Aude Sangaré[3], Véronique Diaz[1,2], Stéphanie Ragot[1,4], Jean-Pierre Frat[1,5], Mathieu Raux[6,7], Thomas Similowski[6,8], René Robert[1,5], Arnaud W. Thille[1,5], and Xavier Drouot[1,2,3,9]

[1]INSERM, CIC 1402, Equipe Alive, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Poitiers, Poitiers, France; [2]Service d'Explorations fonctionnelles, Physiologie respiratoire et de l'exercice, [3]Service de Neurophysiologie Clinique, [4]Centre d'Investigation Clinique, Unité de méthodologie biostatistique, and [5]Réanimation Médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France; [6]Sorbonne Universités, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France; [7]AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, SSIAP, Département d'Anesthésie-Réanimation, Paris, France; [8]AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, SSIAP, Service de Pneumologie, Medecine Intensive et Réanimation, Département R3S, Paris, France; and [9]INSERM U-1084, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory, Neurobiology and Neuroplasticity and Neuro-development Group, Poitiers, France

ORCID IDs: 0000-0003-2868-9279 (T.S.); 0000-0002-3940-4825 (X.D.).

Abstract

Rationale: Sleep deprivation can alter endurance of skeletal muscles, but its impact on respiratory command is unknown.

Objectives: We aimed to assess the effect of sleep deprivation on respiratory motor output and inspiratory endurance.

Methods: Inspiratory endurance was investigated twice in random order, following a normal sleep night and a sleepless night. Healthy participants were asked to breathe as long as possible until task failure against a moderate inspiratory threshold constraint. Transdiaphragmatic pressure and diaphragm electrical activity were measured throughout the trial to assess pressure output of the diaphragm and overall respiratory motor output. Cortical contribution to respiratory motor output was assessed by measurement of preinspiratory motor potential amplitude and by cervical magnetic simulation.

Measurements and Main Results: Twenty healthy male participants were studied. Time to task failure was significantly shorter after sleep deprivation than after normal sleep: (30 min [interquartile range [IQR], 17–41] vs. 60 min [IQR, 45–60], $P = 0.002$). At the beginning of the trial, preinspiratory motor potential amplitude was significantly lower in the sleep-deprivation condition (4.5 μV [IQR, 2.5–6.4] vs. 7.3 μV [IQR, 4.3–10.4], $P = 0.02$) and correlated significantly with the duration of the endurance trial. In the sleep-deprivation condition, preinspiratory motor potential amplitude, electrical activity of the diaphragm, pressure output of the diaphragm, and V_T decreased and the respiratory rate increased significantly from the beginning to the end of the trial. Such decreases did not occur in the normal-sleep condition.

Conclusions: One night of sleep deprivation reduces respiratory motor output by altering its cortical component with subsequent reduction of inspiratory endurance by half. These results suggest that altered sleep triggers severe brain dysfunctions that could precipitate respiratory failure.

Keywords: sleep deprivation; premotor potential; respiratory motor output; inspiratory endurance; healthy subjects

In animals, it has been shown that sleep deprivation alters physical and cognitive functions and can lead to death if persisting over long periods of time (1). In humans, although sleep deprivation can reduce endurance of skeletal muscles in treadmill walking trials at high intensity (2), its influence on respiratory motor output is poorly understood. Chen and Tang (3) reported that in healthy subjects, sleep deprivation could precipitate inspiratory task failure in a high-intensity incremental

(Received in original form April 16, 2019; accepted in final form December 5, 2019)

Author Contributions: V.D., S.R., J.-P.F., M.R., T.S., A.W.T., R.R., and X.D. designed the study. C.R., A.S., V.D., and X.D. acquired the data. C.R., A.S., S.R., A.W.T., and X.D. analyzed the data. C.R., A.W.T., and X.D. wrote the first version. V.D., J.-P.F., M.R., T.S., and R.R. made significant contributions to the article.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Xavier Drouot, M.D., Ph.D., Service de Neurophysiologie Clinique, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86 021 Poitiers, France. E-mail: xavier.drouot@chu-poitiers.fr.

This article has a related editorial.

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at www.atsjournals.org.

Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 8, pp 976–983, Apr 15, 2020
Copyright © 2020 by the American Thoracic Society
Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201904-0819OC on December 6, 2019
Internet address: www.atsjournals.org

At a Glance Commentary

Scientific Knowledge on the Subject: It is known that sleep loss or sleep disruption triggers fatigue. Sleep deprivation alters endurance in cycling or treadmill exercises performed at high intensity. Only one study has suggested that sleep deprivation might cause respiratory task failure during a high-intensity incremental inspiratory loading exercise, an experimental condition rarely experienced by patients in clinical conditions. Impact of 1-night sleep deprivation on moderate-intensity, constant-rate, sustained exercise (more clinically relevant than incremental loading) and the neural pathways involved in respiratory endurance are unknown.

What This Study Adds to the Field: In healthy subjects with normal diaphragm function, 1-night sleep deprivation precipitated task failure and dramatically decreased inspiratory endurance (−50%), independent of subjects' will. This deficit in inspiratory endurance was associated with progressive reduction of cortical contribution to the respiratory motor output, and diaphragm contractile function was not affected. One night of sleep deprivation triggered severe brain dysfunction that altered respiratory command. This endurance deficit should be considered and investigated in patients, especially when they experience rapid increases in inspiratory loads (e.g., during asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations) or during spontaneous breathing trials performed throughout the ventilatory weaning process.

inspiratory loading exercise. They found that task failure occurred earlier in the sleep-deprivation condition. Furthermore, Chen and Tang found that respiratory muscle strength was unaltered, suggesting altered respiratory motor output in sleep deprivation. However, no study to date has investigated the effects of sleep deprivation on respiratory motor output during a sustained moderate and constant inspiratory loading trial. This type of exercise is more clinically relevant than incremental exercise insofar as it more closely resembles what can occur in patients with respiratory failure.

Respiratory motor output is complex and relies on interplay between brainstem automatic control and corticospinal motor output. This respiratory motor output excites phrenic motoneurons, which activate diaphragm and accessory inspiratory muscles. In normal respiratory conditions at rest, brainstem automatic respiratory motor output regularly activates the diaphragm muscle. It has been shown in healthy humans (4, 5) and in patients (6) that increased inspiratory load also activates the premotor cortical regions (4) and that this supplemental cortical motor output increases inspiratory muscle activation (7), amplifies inspiratory muscle contractions (7), and allows maintenance of appropriate ventilation (5). If this inspiratory load is applied for several minutes, respiratory cycles can be performed for a certain time (depending on the load) (8) until task failure, a point at which inspiratory effort fails to overcome the load. Task failure might be caused by insufficient respiratory motor output on phrenic motoneurons (i.e., central fatigue [9]), reduced contractile capacity of inspiratory muscles (i.e., contractile fatigue [8]), or a combination of both (10). Increased inspiratory load occurs in patients with severe acute respiratory failure or during spontaneous breathing trials in intubated patients during the weaning process.

Patients with respiratory failure admitted to the ICU are particularly exposed to altered sleep (11, 12). Although the consequences of the sleep alterations experienced by ICU patients on inspiratory endurance are unknown, two recent articles have reported that in mechanically ventilated patients, poor sleep quality was associated with a prolonged weaning process (13, 14). To better understand the relationship between sleep deprivation and respiratory performance, we investigated the effect of 1-night sleep deprivation on respiratory motor output and inspiratory endurance in healthy subjects. We hypothesized that experimental 1-night sleep deprivation in healthy subjects would simultaneously alter respiratory motor output and reduce time to task failure during a moderate and constant sustained inspiratory loading task.

Some results of this study were reported previously in the form of an abstract at the 2017 meeting of the American Thoracic Society (15).

Methods

Detailed methods are provided in the online supplement.

Design and Setting

We conducted a single-center physiological study at University Hospital of Poitiers (France) between March 2016 and May 2017. Based on previous studies (5, 8), a minimum of 16 subjects were necessary to demonstrate a decrease of 20 minutes (−30%) of time to task failure in the sleep-deprivation condition compared with the normal-sleep condition using a bilateral hypothesis with a 5% α risk and power of 80%. The study was approved by an independent ethics committee and registered at ClinicalTrials.gov (identifier NCT02725190).

Sleep Protocol

To assess endurance, exercise was performed after a night with normal sleep at home and after 1 night of sleep deprivation spent in the clinical investigation center. These 2 nights were randomly allocated and separated by at least 7 days. During sleep deprivation, subjects were forced to stay awake until the end of the experiment.

Endurance Trial

Endurance trials started at 10:00 A.M. in both conditions. Each session started by assessment of maximal inspiratory pressure using a standard procedure (5). After that, subjects were asked to breathe as long as they could (maximum 1 h) through a facial mask connected to an inspiratory threshold valve set to reach 30% of maximal inspiratory pressure.

Assessment of Respiratory Motor Output

Overall respiratory motor output was assessed by continuous recording of diaphragmatic EMG activity using a dedicated Gaeltec probe equipped with three pairs of electrodes. Cortical contribution to the respiratory motor output was assessed by measuring the preinspiratory motor potential amplitude obtained by

continuously recording EEG throughout the trial. Preinspiratory motor potential amplitude was calculated during the first and last 15 minutes of each trial using a previously published method (4) (*see* Figure E1 in the online supplement). We also investigated cortical respiratory motor output by assessing voluntary activation of the diaphragm. This technique consists of measuring the amplitude of a superimposed transdiaphragmatic pressure twitch elicited by bilateral phrenic stimulation (using cervical magnetic stimulation) during a maximal inspiratory maneuver.

Ventilatory Measurements

Ventilatory variables, including ventilatory flow, airway pressure, end-tidal CO_2 pressure, and pulse oximetry, were recorded continuously. Flow was recorded via a pneumotachograph connected to the mask. Esophageal, gastric, and transdiaphragmatic pressures were continuously recorded to assess patient effort and pressure output of the diaphragm. Maximal inspiratory pressure was measured again immediately after the end of the trial. The level of inspiratory effort was quantified by measuring pressure–time index of the diaphragm. Spectral analysis of diaphragmatic EMG was performed to search for contractile fatigue.

Dyspnea was assessed with a 10-cm visual analog scale at baseline (mean of 3 measures performed at 0, 2, and 4 min after trial initiation) and presented to the participants every 10 minutes and at the end of the trial. The course of dyspnea was also assessed.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median (interquartile range [IQR]) and compared using a nonparametric paired test (Wilcoxon signed-rank test). Correlation between continuous variables was assessed with the Spearman correlation test. A P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Twenty healthy male subjects with a median age of 27 years (IQR, 26–28) were included in the study. All subjects completed the protocol without side effects. Before endurance trials, maximal inspiratory pressure did not differ between 1-night sleep-deprivation and normal-sleep conditions (129 cm H_2O [IQR, 120–134] and 130 cm H_2O [IQR, 123–142], respectively; $P = 0.4$), and voluntary activation of the diaphragm was maximal (100%) in both conditions ($P = 0.4$).

Time to task failure was shorter after 1-night sleep deprivation than after normal sleep and reduced by 50% (30 min [IQR, 17–41] and 60 min [IQR, 45–60], respectively; $P = 0.002$) (Figure 1). The reduction of time to task failure was variable among subjects. Although some subjects experienced dramatic shortening of time to task failure (−85%), six subjects had similar performance in the sleep-deprivation condition and the normal-sleep condition.

At the beginning of the trial, electrical activity of the diaphragm and preinspiratory motor potential amplitude was lower in the 1-night sleep-deprivation condition than in the normal-sleep condition (4.5 μV [IQR, 2.5–6.4] and 7.3 μV [4.3–10.4], respectively; $P = 0.02$) (Figure 2 and Table 1). Preinspiratory motor potential amplitude correlated with the duration of the endurance trial ($\rho = 0.66$, $P = 0.003$) (Figure 3) in the sleep-deprivation condition. Other ventilatory parameters, including end-tidal CO_2 pressure values (36.2 mm Hg [IQR, 34.4–39.7] and 37.7 mm Hg [IQR, 30.8–40.7], respectively; $P = 0.88$), were not different in 1-night sleep-deprivation and normal-sleep conditions (Table 1).

During trials performed in the 1-night sleep-deprivation condition, preinspiratory motor potential amplitude (5.4 μV [IQR, 2.3–6.5] and 1.1 μV [IQR, 0–2.9]; $P = 0.02$), electrical activity of the diaphragm, pressure output of diaphragm, and V_T decreased and respiratory rate increased significantly from the beginning to the end of the trial (Table 2 and Figures 4 and5). Such decreases did not occur in the normal-sleep condition.

Spectral analysis of diaphragmatic EMG (high/low frequency ratio) was not different before and after the trial in the sleep-deprivation and normal-sleep conditions.

Although baseline dyspnea was not different after sleep deprivation or normal sleep (5.9 mm [IQR, 4.6–7] and 4.3 mm [IQR, 3.3–6.5], respectively; $P = 0.08$), dyspnea increased significantly from the beginning to the end of the trial in both conditions (Table 2). However, the course of dyspnea was steeper in the sleep-deprivation condition than in the normal-sleep condition, and the maximal score was reached earlier in the sleep-deprivation condition than in the normal-sleep condition (16.8 min [IQR, 10.1–22.8] and 33.5 min [IQR, 23.5–44], respectively; $P = 0.009$) (Figure E2).

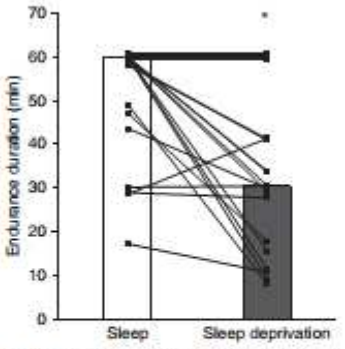


Figure 1. Endurance in normal sleep and sleep-deprivation conditions. Individual data (squares) of endurance (delay to time failure, in minutes) in 19 subjects in the sleep condition (left) and in the 1-night sleep-deprivation condition (right). Median endurance (vertical bars) is significantly shortened in the sleep-deprivation condition compared with the normal sleep condition (*$P = 0.0018$, Wilcoxon signed-rank test). To avoid superposition, the 4 subjects who had an endurance time of 60 minutes (maximal duration) in both conditions are positioned at 59.5, 60, 60.5, and 61 minutes on the graph.

Discussion

Key Findings

In our study, time to task failure during an inspiratory endurance trial performed in healthy subjects was significantly shorter after 1-night sleep deprivation than after normal sleep. Compared with the normal-sleep condition, sleep deprivation caused a significant reduction of preinspiratory motor potential amplitudes, which decreased throughout the trial, and a progressive decrease of diaphragmatic EMG activity. This suggests that the decreased respiratory motor output attested by the reduction in diaphragmatic activity might be caused by the decline of its cortical component. In contrast, preinspiratory

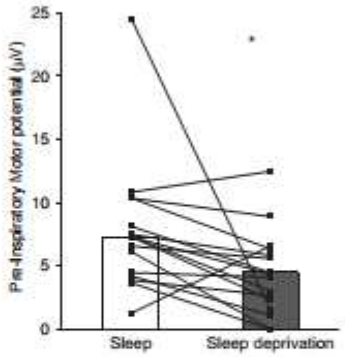


Figure 2. Preinspiratory motor potential amplitude at the beginning of the trial in sleep and sleep-deprivation conditions. Individual data (squares) of preinspiratory motor potential amplitude (in microvolts) in 19 subjects in the sleep condition and in the sleep-deprivation condition. Median amplitude (vertical bars) is significantly lower in the sleep-deprivation condition (gray bar) than in the sleep condition (white bar) (*$P = 0.02$, Wilcoxon signed-rank test).

motor potential amplitudes and diaphragmatic EMG activity were maintained throughout the trial after normal sleep. In the sleep-deprivation condition, cortical respiratory motor output correlated with trial duration. Additional factors such as decreased motivation and increased dyspnea might be involved in endurance reduction associated with sleep deprivation. To our knowledge, this study is the first to show that sleep deprivation can alter respiratory motor output in general and its cortical contribution in particular.

Impact of Sleep Deprivation on Endurance

Our results are in line with those of Chen and Tang (3), who found significantly decreased inspiratory effort tolerance (−25%) in a high-intensity and brief inspiratory exercise study. However, we observed more markedly altered inspiratory endurance (reduced by 50%), suggesting that sleep deprivation might be more deleterious in low- than high-intensity exercise.

Our results indicate a highly variable effect of sleep deprivation between subjects. Large and replicable, trait-like, individual differences in performance vulnerability to acute sleep deprivation have been demonstrated repeatedly. Some individuals are highly vulnerable to neurobehavioral deficits when sleep deprived, whereas others demonstrate remarkable resistance to sleep loss (16, 17). The underlying reasons are unknown, but there are numerous arguments for a genetic contribution (16).

Several mechanisms can lead to reduced inspiratory endurance, for example, contractile fatigue of the diaphragm (18), altered cerebral command (9), or excessive perception of effort (19).

Contractile Fatigue of the Diaphragm

Reduction in contractibility of the diaphragm is a mechanism that might occur during inspiratory endurance trials (8, 20). However, we reason that diaphragm contractile fatigue was not involved in shortened endurance induced by 1-night sleep deprivation. The intensity of inspiratory effort (assessed with pressure–time index of the diaphragm) was below 0.18. Several studies have reported that prolonged inspiratory effort with pressure–time index of the diaphragm below the critical threshold of 0.18 did not elicit contractile fatigue and could be maintained for several hours (8, 20). In addition, maximal inspiratory pressure measured after the end of the trial was not reduced compared with values before the trials. If contractile fatigue had been present, subjects would have been unable to produce maximal inspiratory pressure equivalent to prior trial measures (21). Finally, spectral analysis of diaphragmatic EMG supports the absence of contractile fatigue (18).

Overall Respiratory Motor Output

EMG activity of the diaphragm relates to overall respiratory motor output (22–24). Our results showed that diaphragmatic EMG activity decreased from beginning to

Table 1. Comparison of Variables Measured at the Beginning of the Trial, after a Normal Sleep Night, and after a Night of Sleep Deprivation

	Normal Sleep [*Median (IQR)*] (*n* = 20)	Sleep Deprivation [*Median (IQR)*] (*n* = 20)	*P* Value
Time to time task failure, min	60 (45–60)	30 (17–41)	0.0018
MIP (prior trial), cm H_2O	130 (123–142)	129 (120–134)	0.40
Inspiratory load, cm H_2O	40 (37–41)	39 (36–40)	0.46
PTIdia	0.08 (0.07–0.13)	0.11 (0.09–0.13)	0.3
$\dot{V}_E$, L/min	19.4 (13.3–26.6)	20.9 (16.4–36.1)	0.08
Respiratory rate, *n*/min	10 (6–13)	11 (7–14)	0.46
V_T, L	2.3 (1.7–3.2)	1.8 (1.4–3.7)	0.16
PTPes, cm $H_2O \cdot$ s/cycle	82.6 (59.7–102.8)	68.1 (55.5–111.7)	0.74
PTPdi, cm $H_2O \cdot$ s/cycle	92 (80–119)	88 (65–157)	0.84
EMGdia (%EMGmax)	43 (26–52)	27(18–31)	0.03
$P_{ET}CO_2$, mm Hg*	36.2 (34.4–39.7)	37.7 (30.8–40.7)	0.88
PIP, μV*	7.3 (4.3–10.4)	4.5 (2.5–6.4)	0.02
Dyspnea VAS, mm	4.3 (3.3–6.5)	5.9 (4.6–7)	0.08
Course of dyspnea, min†	33.5 (23.5–44)	16.8 (10.1–22.8)	0.009

Definition of abbreviations: %EMGmax = percentage of the maximal EMG activity; EMGdia = diaphragmatic EMG; IQR = interquartile range; MIP = maximal inspiratory pressure; $P_{ET}CO_2$ = end-tidal CO_2 pressure in the mask; PIP = preinspiratory motor potential; PTIdia = pressure–time index of the diaphragm; PTPdi = transdiaphragmatic pressure–time product; PTPes = esophageal pressure–time product; VAS = visual analog scale.
*Calculated based on the first 15 minutes of the trial.
†Measured through the trial.

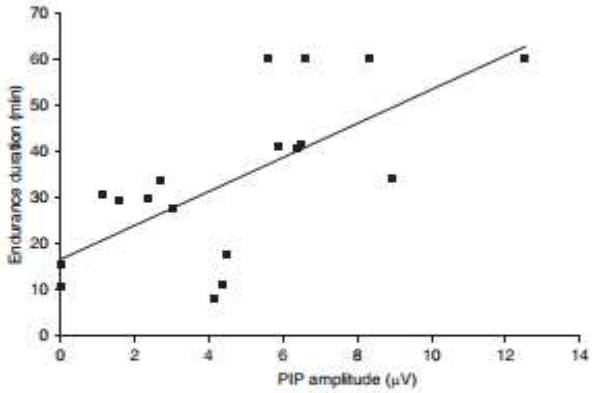


Figure 3. Correlation between preinspiratory motor potential (PIP) amplitudes at the beginning of the trial and endurance duration in the sleep-deprivation condition. Individual data (squares) of endurance time (time to task failure, in minutes) depending on PIP amplitude (in microvolts) measured in the first 15 minutes of the trial in 18 subjects in the sleep-deprivation condition. Endurance time and PIP amplitude are significantly correlated ($\rho = 0.66$, $P = 0.003$, Spearman correlation test), suggesting that the higher the PIP amplitude, the longer the endurance.

end in the sleep-deprivation condition only. Indeed, reduced muscular activation is a hallmark of central motor fatigue in skeletal muscle and in diaphragm (25, 26). Therefore, the significantly reduced EMG activity at the end of the trial in the sleep-deprived condition suggests alteration of the overall respiratory motor output. At the beginning of the trial in the sleep-deprivation condition, overall respiratory output was reduced but greater than the minimal respiratory motor output required to open the threshold valve and overcome the load. As the trial moved forward, the progressive decrease of cortical motor output brought the overall respiratory motor output closer to the minimal inspiratory effort required to open the valve. When overall respiratory motor output was below the minimal inspiratory effort required to overcome the load, the subject stopped the trial. This reduced motor output might be the cause of early task failure in the sleep-deprived condition.

Brainstem Respiratory Motor Output

Locher and colleagues (27) have reported that brainstem motor output was not involved in inspiratory threshold loading. In our study, end-tidal CO_2 pressure remained in a normal range during trials in all but two of our subjects, supporting the hypothesis that brainstem motor output might not have been overactivated. Furthermore, Spengler and Shea (28) showed that 1-night sleep deprivation does not alter brainstem ventilatory control.

Primary Motor Cortex of the Diaphragm

Our results show that during a voluntary maximal inspiratory maneuver, activation of cortical motoneurons was complete in the sleep-deprivation condition because bilateral phrenic stimulation did not elicit any superimposed twitch. These results are in line with the literature showing that a sleep-deprived brain is able to activate all cortical neurons of the primary motor cortex to produce an explosive maximal voluntary contraction (3, 29).

Evidence exists that motor cortex activity can also be modulated by sensory afferents from muscles (10, 25, 30), including noxious afferents (31). These afferents might be involved in some

Table 2. Comparison of Variables at the Beginning versus the End of the Endurance Trial, after a Normal Sleep Night, and after a Night of Sleep Deprivation

	Normal Sleep [*Median (IQR)*]			Sleep Deprivation [*Median (IQR)*]		
	Beginning	End	*P* Value	Beginning	End	*P* Value
MIP, cm H_2O*	137 (126–144)	128 (119–146)	0.07	137 (123–141)	125 (121–139)	0.22
$\dot{V}_E$, L/min	19.4 (13.3–26.6)	15.8 (12.6–24)	0.86	20.9 (16.4–36.1)	16.9 (13.9–31.9)	0.74
Respi rate, *n*/min	10 (6–13)	11 (4–12)	0.52	11 (7–14)	15 (8–17)	0.02
V_T, L	2.3 (1.7–3.2)	2.3 (1.4–3.7)	0.87	1.8 (1.4–3.7)	1.6 (0.9–3.2)	0.03
PTPdi, cm H_2O · s/cycle	92 (80–119)	93 (64–108)	0.09	88 (65–157)	77 (49–108)	0.02
EMGdia (%EMGmax)	43 (26–52)	39 (21–60)	0.8	27 (18–31)	20 (14–29)	0.05
PTPdi/EMGdia	1,506 (883–2,001)	1,011 (782–1,583)	0.69	1,286 (981–1,664)	1,216 (1,028–1,611)	0.93
$P_{ET}{}_{CO_2}$, mm Hg†	38.2 (30.4–40.7)	38 (30.5–39)	0.3	38.0 (33.6–40.8)	39.7 (35.2–41.5)	0.6
PIP, μV† (*n* = 9)	6.6 (3.9–10.4)	5.0 (3.7–8.6)	0.21	5.4 (2.3–6.5)	1.1 (0–2.9)	0.02
Dyspnea VAS, mm	4.3 (3.3–6.5)	9.2 (8.1–9.8)	0.0001	5.9 (4.6–7)	9.5 (9.2–9.7)	0.0002

Definition of abbreviations: %EMGmax = percentage of the maximal EMG activity; EMGdia = diaphragmatic EMG; IQR = interquartile range; MIP = absolute value of maximal inspiratory pressure; $P_{ET}{}_{CO_2}$ = end-tidal CO_2 pressure in the mask; PIP = preinspiratory motor potential; PTPdi = transdiaphragmatic pressure–time product; Respi rate = respiratory rate; VAS = visual analog scale.
*Measured at the mask before and after the trial.
†Calculated based on the first or last 15 minutes of the trial, when possible (see online supplement).

reflex mechanisms that could inhibit respiratory motor output under loaded conditions (10).

Supplementary Motor Cortex of the Diaphragm

To our knowledge, our study is the first to investigate the effect of sleep deprivation on supplementary motor area (SMA) cortical respiratory motor output. Preinspiratory motor potential is thought to reflect the neuronal activity of the SMA required to ignite the primary motor cortex, which will generate muscle contraction (32). High preinspiratory motor potential amplitude is associated with higher generated force (33, 34) and reflects higher neuronal activity (35). The decrease of preinspiratory motor potential amplitude might reflect hypoactivity of the SMA. Direct projections from the SMA on phrenic motoneurons have been demonstrated in humans (36). Furthermore, the SMA exerts a tonic excitatory influence on corticospinal projection to phrenic motoneurons in awake humans (7). Because SMA has been shown to be hypoactive in sleep-deprivation conditions (37), it is likely that sleep deprivation reduces SMA activity and its tonic influence on phrenic motoneurons, thereby reducing cortical respiratory motor output and precipitating task failure. The significant dose–effect relationship between preinspiratory motor potential amplitude and endurance capacities (subjects displaying higher respiratory motor output had longer endurance) further reinforces the hypothesis of a causal relationship between SMA hypoactivity and short endurance.

Sleep-associated Decreased Motivation

A study limitation could be our choice not to encourage volunteers during the inspiratory loading trial. We decided not to do so because such encouragements might have redirected attention on breathing and might have modified preinspiratory motor potential amplitudes (38). A lack of motivation could be implicated in early task failure (39). However, at the 15th minute of the trial, all but four sleep-deprived subjects were still breathing through the mask and had performance similar to the normal-sleep condition. However, a statistically significant reduction of respiratory motor output and a statistically significant decrease of the cortical motor output were observed during the first 15 minutes in the sleep-deprivation condition (Figure 4). If reduced motivation existed at that time in the sleep-deprivation condition, it did not have any significant effect on performance. However, the absence of reduced motivation at Minute 15 does not exclude

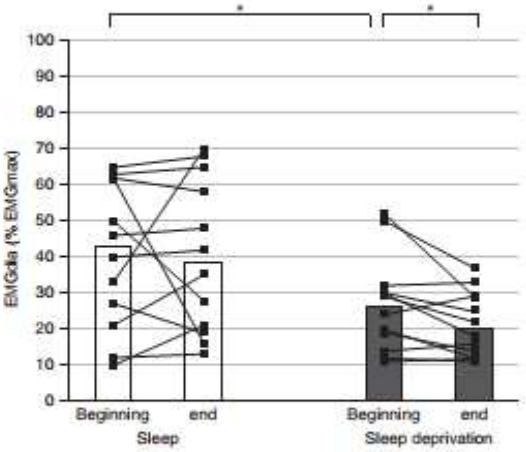


Figure 4. Diaphragmatic EMG at the beginning and end of the trial, in normal sleep and sleep-deprivation conditions. Individual data (squares) of diaphragmatic EMG (in microvolts) in 11 subjects in the sleep condition (left) and in the sleep-deprivation condition (right). Median amplitude (vertical bars) decreases significantly at the end of the trial only in the sleep-deprived condition (right gray bar) ($P = 0.04$, Wilcoxon signed-rank test). % EMGmax = percentage of the maximal EMG activity; EMGdia = diaphragmatic EMG. *$P < 0.05$.

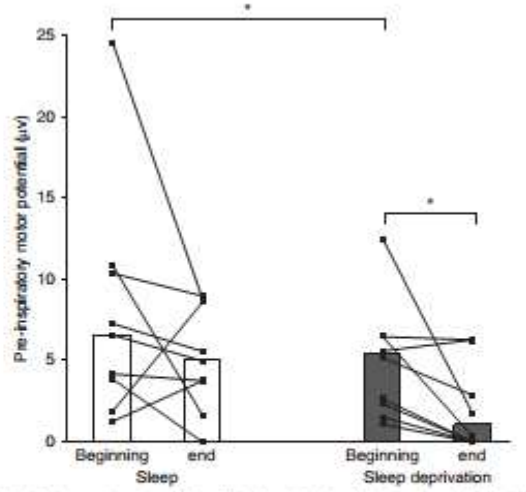


Figure 5. Preinspiratory motor potential amplitudes at the beginning and end of the trial, in normal sleep and in sleep-deprivation conditions. Individual data (squares) of preinspiratory motor amplitude (in microvolts) in nine subjects in the sleep condition (left) and in the sleep-deprivation condition (right). Median amplitude (vertical bars) decreases significantly at the end of the trial only in the sleep-deprived condition (right gray bar) ($P = 0.02$, Wilcoxon signed-rank test). *$P < 0.05$.

reduced motivation later in the trial. A loss of motivation could have contributed to the shortening of trials, likely as an additional factor.

Reduced respiratory motor output and reduced endurance occurred independently of subjects' will.

Repeated Loaded Breaths versus Single Breath

Continuous inspiratory loading (i.e., load applied during several successive breaths) engages motor circuits in a very different way than single-loaded breathing. Whereas single loading activates many brain areas, continuous loading activates fewer phrenic motoneurons and fewer brain areas (40, 41). This might explain why continuous-loading breathing is altered by sleep deprivation and why single breath (i.e., maximal inspiratory pressure and voluntary activation) seems not to be affected by 1-night sleep deprivation. In fact, continuous loading engages the prefrontal cortices (27, 41), which are particularly affected by sleep deprivation (42, 43). Sleep deprivation might explain the reduction of preinspiratory motor potential amplitude, which is generated in the prefrontal cortex (32, 44). Our results suggest that sleep deprivation results in poor adaptation of the cortical area during prolonged inspiratory loading (Figure E3).

Sleep deprivation causes pronounced brain glycogen depletion (−40%) including the motor cortex (45). During an exhausting motor exercise, cortical motoneurons consume the brain lactates provided by astrocyte glycogenolysis (46, 47). In our study, the depletion of brain glycogen induced by sleep deprivation might have prevented astrocytes from supplying energy sufficient to prolong exercise.

Excessive Dyspnea

As an alternative to motor deficit, early exhaustion might be favored by higher sensory perception of dyspnea in the 1-night sleep deprivation condition. Sleep deprivation is known to increase effort perceptions (2, 19) and perception of pain (48). Sleep deprivation also increases brain responses to noxious stimuli (48). The steeper progression of dyspnea in the sleep-deprivation condition suggests that sleep deprivation might have increased the sensation of noxious dyspnea. A higher noxious dyspnea sensation might have led volunteers to end the trial earlier when they were sleep-deprived and might have contributed to shortened endurance.

Clinical Inferences

Our results showed that sleep loss might have deleterious effects on capacity to cope with moderate additional inspiratory load and suggest that insufficient sleep could precipitate respiratory failure in several clinical situations. Many patients with chronic respiratory diseases have supplementary inspiratory loads when experiencing, for instance, chronic obstructive pulmonary disease or asthma exacerbations. The supplementary inspiratory load requires additional inspiratory effort. In addition, many patients in the ICU display serious sleep disruption (12), which might alter inspiratory endurance. In line with our results, two recent studies in mechanically ventilated patients reported that poor sleep quality was associated with a prolonged weaning process (13, 14). The mechanisms involved in inspiratory endurance deficit induced by sleep deprivation need to be further investigated.

Conclusions

Our results showed that 1-night sleep deprivation decreased inspiratory endurance by half during a trial when breathing against a sustained inspiratory load, without affecting strength of respiratory muscles and without muscular fatigue. This deleterious effect may be due to altered cortical contribution to respiratory motor output, as indicated by markedly decreased amplitude of preinspiratory motor potentials on EEG at the beginning of the trial. Increased perception of dyspnea and reduced motivation could also be involved. By extrapolation to patients, these results suggest that sleep deprivation could trigger real brain dysfunction that may have an impact on respiratory capacities in patients with respiratory failure. ■

Author disclosures are available with the text of this article at www.atsjournals.org.

Acknowledgment: The authors deeply thank Elodie Migaud, Michelle Grosdenier, Pierre Jean Saulnier, Mireille Maurel, and all the nurses of the Centre d'Investigation Clinique for their help in this study.

References

1. Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergmann BM, Winter JB. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* 1983;221:182–184.
2. Martin BJ. Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1981;47:345–354.
3. Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:907–909.
4. Raux M, Straus C, Redolfi S, Morelot-Panzini C, Couturier A, Hug F, *et al.* Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J Physiol* 2007;578:569–578.
5. Tremoureux L, Raux M, Jutand L, Similowski T. Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. *J Appl Physiol (1985)* 2010;108:1127–1133.
6. Georges M, Morawiec E, Raux M, Gonzalez-Bermejo J, Pradat PF, Similowski T, *et al.* Cortical drive to breathe in amyotrophic lateral sclerosis: a dyspnoea-worsening defence? *Eur Respir J* 2016;47:1818–1828.
7. Laviolette L, Nierat MC, Hudson AL, Raux M, Allard E, Similowski T. The supplementary motor area exerts a tonic excitatory influence on corticospinal projections to phrenic motoneurons in awake humans. *PLoS One* 2013;8:e62258.
8. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982;53:1190–1195.
9. Ferguson GT. Respiratory failure due to altered central drive during inspiratory loading in rabbits. *Respir Physiol* 1995;99:75–87.
10. Laghi F, Shaikh HS, Morales D, Sinderby C, Jubran A, Tobin MJ. Diaphragmatic neuromechanical coupling and mechanisms of hypercapnia during inspiratory loading. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;198:32–41.
11. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev* 2008;12:391–403.
12. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:731–738.
13. Dres M, Younes M, Rittayamai N, Kendzerska T, Telias I, Grieco DL, *et al.* Sleep and pathological wakefulness at the time of liberation from mechanical ventilation (SLEEWE): a prospective multicenter physiological study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1106–1115.
14. Thille AW, Reynaud F, Marie D, Barrau S, Rousseau L, Rault C, *et al.* Impact of sleep alterations on weaning duration in mechanically ventilated patients: a prospective study. *Eur Respir J* 2018;51: 1702465.

15. Rault C, Diaz V, Frat JP, Meurice JM, Ragot S, Thille AW, *et al*. Sleep deprivation reduces inspiratory endurance by altering central command in healthy subjects [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A1237.
16. Goel N. Neurobehavioral effects and biomarkers of sleep loss in healthy adults. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:89.
17. Van Dongen HP, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* 2004;27:423–433.
18. Bellemare F, Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982;53:1196–1206.
19. Martin BJ, Gaddis GM. Exercise after sleep deprivation. *Med Sci Sports Exerc* 1981;13:220–223.
20. American Thoracic Society/European Respiratory Society.ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.
21. Bellemare F, Bigland-Ritchie B. Central components of diaphragmatic fatigue assessed by phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol (1985)* 1987;62:1307–1316.
22. Jolley C, Luo Y, Steier J, Sylvester K, Man W, Rafferty G, *et al*. Neural respiratory drive and symptoms that limit exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:S51.
23. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Rafferty GF, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 2015;45: 355–364.
24. Luo YM, He BT, Wu YX, Yuan H, Xu J, Moxham J, *et al*. Neural respiratory drive and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:227–229.
25. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001;81:1725–1789.
26. Taylor JL, Todd G, Gandevia SC. Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:400–405.
27. Locher C, Raux M, Fiamma MN, Morélot-Panzini C, Zelter M, Derenne JP, *et al*. Inspiratory resistances facilitate the diaphragm response to transcranial stimulation in humans. *BMC Physiol* 2006;6:7.
28. Spengler CM, Shea SA. Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1124–1128.
29. Temesi J, Amal PJ, Davranche K, Bonnefoy R, Levy P, Verges S, *et al*. Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:2243–2253.
30. Komori T, Watson BV, Brown WF. Influence of peripheral afferents on cortical and spinal motoneuron excitability. *Muscle Nerve* 1992;15:48–51.
31. Morélot-Panzini C, Demoule A, Straus C, Zelter M, Derenne JP, Willer JC, *et al*. Dyspnea as a noxious sensation: inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 2007;97:1396–1404.
32. Colebatch JG. Bereitschaftspotential and movement-related potentials: origin, significance, and application in disorders of human movement. *Mov Disord* 2007;22:601–610.
33. Becker W, Kristeva R. Cerebral potentials prior to various force deployments. *Prog Brain Res* 1980;54:189–194.
34. Kristeva R, Cheyne D, Lang W, Lindinger G, Deecke L. Movement-related potentials accompanying unilateral and bilateral finger movements with different inertial loads. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:410–418.
35. Shibata M, Oda S, Moritani T. The relationships between movement-related cortical potentials and motor unit activity during muscle contraction. *J Electromyogr Kinesiol* 1997;7: 79–85.
36. Sharshar T, Hopkinson NS, Jonville S, Prigent H, Carlier R, Dayer MJ, *et al*. Demonstration of a second rapidly conducting cortico-diaphragmatic pathway in humans. *J Physiol* 2004;560: 897–908.
37. Zhao R, Zhang X, Fei N, Zhu Y, Sun J, Liu P, *et al*. Decreased cortical and subcortical response to inhibition control after sleep deprivation. *Brain Imaging Behav* 2019;13:638–650.
38. Lang W. Surface recording of the Bereitschaftspotential in normals. In: Janhanshahi M, Hallett M, editors. The Bereitschaftspotential: movement-related cortical potentials. New York: Kluwer Academic/Plenum; 2003. pp. 19–34.
39. Engle-Friedman M. The effects of sleep loss on capacity and effort. *Sleep Sci* 2014;7:213–224.
40. Raux M, Demoule A, Redolfi S, Morelot-Panzini C, Similowski T. Reduced phrenic motoneuron recruitment during sustained inspiratory threshold loading compared to single-breath loading: a twitch interpolation study. *Front Physiol* 2016;7:537.
41. Raux M, Tyvaert L, Ferreira M, Kindler F, Bardinet E, Karachi C, *et al*. Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189: 571–580.
42. Verweij IM, Romeijn N, Smit DJ, Piantoni G, Van Someren EJ, van der Werf YD. Sleep deprivation leads to a loss of functional connectivity in frontal brain regions. *BMC Neurosci* 2014;15:88.
43. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Chen P, Keator DB, Khosla Wu N, *et al*. Frontal lobe metabolic decreases with sleep deprivation not totally reversed by recovery sleep. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2783–2792.
44. McKay LC, Evans KC, Frackowiak RS, Corfield DR. Neural correlates of voluntary breathing in humans. *J Appl Physiol (1985)* 2003;95: 1170–1178.
45. Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci* 2002;22: 5581–5587.
46. Matsui T, Soya S, Okamoto M, Ichitani Y, Kawanaka K, Soya H. Brain glycogen decreases during prolonged exercise. *J Physiol* 2011;589: 3383–3393.
47. Matsui T, Omuro H, Liu YF, Soya M, Shima T, McEwen BS, *et al*. Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:6358–6363.
48. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013;14:1539–1552.

Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance: A Physiological Study

Christophe Rault, Aude Sangaré, Véronique Diaz, Stéphanie Ragot, Jean-Pierre Frat, Mathieu Raux, Thomas Similowski, René Robert, Arnaud W. Thille, and Xavier Drouot

ON LINE DATA SUPPLEMENT

METHODS

Healthy volunteers

Twenty healthy males (median body mass index 23kg/m², 22–24 kg/m²) participated in this study. None of them had a history of respiratory disease or sleep disorder, were smokers or took any medication. All of them usually drank less than 3 expressos per day. All of them were good sleepers (Pittsburgh Sleep Quality Index <5), usually sleeping more than 6 hours per day, and had a neutral score on the morningness-eveningness questionnaire of Horne and Ostberg (ie score ≥ 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. Before each session, volunteers committed to keep their usual sleep schedules, to have at least 6 hours of sleep each night, and to refrain from consuming alcohol 48h before the session.

All subjects were informed regarding the sequence of events, but the precise objective of the study was revealed only after the study to preserve the naivety necessary for interpretation of the results.

The study was approved by the independent local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ouest-III, February, 22nd 2016, registration number: 16.01.04) and conducted according to the ethical principles of the Declaration of Helsinki and the current guidelines for good clinical practice. All subjects gave their written informed consent.

Statistical power calculation and minimal number of subjects

Studies are quite consistent and reported shortening of 20 to 30% of time to task failure in sleep deprivation conditions, whatever the exercise (cycling or treadmill) or muscle groups involved (whole body or limb movement effort), without changes in data distribution (1). No study exists with moderate constant and prolonged (>40 min) exercise of the diaphragm. Considering the literature (2), a standard deviation of 20 minutes of time to task failure appeared realistic. Based on a previous study (3), we expected volunteers to be able to breathe around 60 minutes against moderate inspiratory loading (set at 30% of maximal inspiratory loading) in normal sleep condition.

In these conditions, a minimum of 16 subjects was necessary to demonstrate a decrease of 20 min (-30%) of time to task failure in sleep deprivation condition compared to normal sleep condition (40 min vs 60min), in a bilateral hypothesis with a 5% alpha risk and a power of 80%. An independent local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ouest III) authorized investigators to include 20 volunteers.

Sleep protocol

Sleep deprivation session and normal sleep session were randomly allocated at inclusion. Group 1 (n=10) started with the sleep deprivation session and group 2 (n=10) started with the normal sleep session.

Subjects wore a wrist actigraph (Actiwatch° AW7, CamnTech, Cambridge, UK) three days before each session to check that they actually slept more than 6 hours per night.

Sleep deprivation

Volunteers arrived at the Centre d'Investigation Clinique at 1pm. Quiet activities and ambulation were allowed, and conversations and games were organized. Exciting video-games or physical

activities, coffee and food were forbidden. Volunteers were watched over by a nurse throughout the night to check for sleep deprivation.

Calibrated meals (1050[985-1108] calories) were offered at 7pm and at 7am (median [25th-75th]). Subjects filled in a visual analog score of fatigue every 2 hours. A miniEEG (DeltaWave, CamnTech, Cambridge, UK) with 3 EEG leads (F4-A1, C4-A1, 02-A1) and one right EOG lead were placed at 9pm to record possible micro-sleep episodes. Subjects were allowed to take a nap after the trial.

Normal sleep night

Volunteers slept at home for at least 6 hours and had their breakfast at home, without any coffee or tea. Correct sleep time was verified with actimetry.

EEG acquisition

EEG activity was recorded with a cup electrode at Cz (International 10-20 System) after gentle abrasion and cleaning of the scalp to ensure impedance below 5kΩ , with two reference electrodes placed on mastoids and a ground electrode placed at Fz. Electrooculograms (EOG) were recorded using two electrodes placed at the upper right eye canthus and at the lower left eye canthus and referenced to the opposite mastoid.

The electrodes were connected to an EEG preamplifier (EEG100C and EOG100C, Biopac System Inc, Goleta, CA, USA) with 2000- fold gain, a band-pass frequency of 0.05–1000 Hz digitalized at 1000 Hz (MP150, Biopac sytem Inc Goleta, CA, USA) and stored as computer files for offline analysis.

E3

EEG analysis: pre-inspiratory motor potential (PIP)

Pre-inspiratory motor potential was built by averaging EEG epochs starting 2.5-sec before and 1sec after the onset of inspiration. The onset of inspiration was defined by zero crossing of the mask pressure signal. After deleting, EOG artifacts on EEG (using artifact denoising function, Acknowledge software, Biopac System Inc), epochs exhibiting movement artifacts were visually discarded. Depending on the subjects, 5–20% of the recorded breaths were eliminated through this process. PIP amplitude was determined on the average signal as the voltage difference (μV) between nadir and value when mask pressure signal crosses the zero line. Sixty to eighty respiratory cycles are required to obtain a reliable EEG average and reliable measurement of pre-inspiratory motor potential amplitude (3).

Pressures and diaphragmatic recordings

Esophageal (Pes), gastric (Pga) pressures and diaphragm electromyogram (EMGdia) were continuously recorded using a dedicated Gaeltec probe (CTO/7E-2, Gaeltec Devices Ltd, Dunvegan, Scotland, UK) inserted through the nose after topical anesthesia (5% lidocaine). Pressure captors were connected to a Validyne differential pressure transducer (Validyne, Northridge, CA, USA), digitalized (100Hz) and stored using a Biopac system (MP150, Biopac sytem Inc Goleta, CA, USA). Transdiaphragmatic pressure (Pdi) was obtained on-line by subtracting Pes from Pga. EMGdia was recorded through 3 pairs of EMG bipolar electrodes (10mm long, separated by 10mm) mounted on the probe and placed between the esophageal and gastric pressure captors. EMGdia were amplified and digitalized at 1000Hz (MP150 Biopac system and Acknowledge software5.0, Biopac System Inc, Goleta, CA, USA) and stored for off-line analysis.

Pressure analysis

Pes, Pgas and Pdi swings were identified automatically using a threshold recognition algorithm (Dataview® software, J. Heitler, Univ of Saint Andrews, Scotland, UK) and the area and peak of each respiratory cycle were calculated after visual inspection of the tracings to remove artifacted cycles.

We quantified inspiratory effort by calculating pressure time index of the diaphragm (PTIdia), which is the product of two ratios : inspiratory time divided by total cycle time and mean transdiaphragmatic pressure divided by maximal transdiaphragmatic pressure ratio. An inspiratory effort with PTIdia below the critical threshold of 0.18 will not trigger contractile fatigue and can be sustained for several hours(2, 4).

Specific and cautious measures were taken to position the EMG probe (a single specimen) at the same depth in both sessions. First, the probe has marks every ten cm. The last visible mark and the distance between the nostril and this mark was noted. Furthermore, we checked with Pdi twitch at rest that Pdi twitch amplitude was similar to the first session. If not the case, the probe was slightly pushed or pulled.

As results, Pdi twitch amplitudes between first and second sessions were not statistically different ($18cmH_2O$ [14 – 28] vs $19cmH_2O$ [8 – 23], respectively, p=0.12).

Diaphragmatic EMG analysis

Diaphragmatic electromyogram activity (EMGdia) was quantified on the derivation displaying the best EMGdia bursts during inspiratory effort. EMGdia raw signals were processed to extract ECG artifacts using processing adapted from previously published methods (5). Briefly, EMGdia raw signals were root-mean squared and high-pass filtered (50Hz) and then smoothed using a running median window of 0.03s (Acknowledge software5.0, Biopac System Inc, Goleta, CA, USA). Each

EMGdia burst was identified automatically using a threshold recognition algorithm (Dataview® , J. Heitler, Univ of Saint Andrews, Scotland, UK) and the peak of each EMGdia burst was calculated after visual inspection of the tracing to remove artifacted cycles, as previously reported (6).

Work of breathing was assessed by calculating pressure time product on esophageal signal, on a breath-by-breath basis, using a semi-automated algorithm of Dataview®. Diaphragm electrical activity was assessed by EMGdia and diaphragm electro-mechanical coupling by PTPdi/EMGdia ratio (7). Pressure output of the diaphragm was determined by calculating pressure time product on Pdi signal (PTPdi).

Spectral analysis of EMGdia was performed to search for contractile fatigue. EMGdia signals during three maximal inspiratory efforts prior and three after endurance trial were used to calculate high frequency to low frequency ratio. EMGdia signals were band-pass filtered (low frequency: 20 to 50Hz and high frequency: 130 to 250Hz), rectified and integrated (time constant of 100ms) as previously recommended (4).

Voluntary activation of the diaphragm

Bilateral phrenic stimulation was delivered by cervical magnetic stimulation (CMS), using a Magstim 200 stimulator equipped with a 90mm circular coil place over the 7th cervical process and manually triggered by experimenters. CMS pulse (intensity of 100% of stimulator output) was superimposed upon maximal voluntary inspiratory effort. Subjects were asked to produce voluntary inspirations from their functional residual capacity (FRC) against an occluded airway. The Pdi trace was displayed on screen, and cervical magnetic pulse was given by an experimenter when Pdi reached the maximal value (8). The absence of a superimposed Pdi twitch elicited by cervical magnetic pulse revealed that all cortical motor neurons had been recruited by the subject. In contrast, the amplitude of the superimposed Pdi twitch paralleled the additional motor neurons not recruited by voluntary activation but excited by cervical magnetic pulse (8, 9). Voluntary activation was carried out before endurance trial.

Ventilatory signals

Ventilatory flow was recorded through a facial mask by a heated pneumotachograph (3700A series, 0–160 l/min; dead space volume 14mL Hans Rudolf, Kansas City, MO) attached to the main port of the mask , connected to a differential pressure transducer (Pneumotach Amplifier-1 Series 1110, Hans Rudolph, Kansas City, MO, USA). A very low resistance antibacterian filter was placed between mask and pneumotachograph (RT019 ; flow resistance of 1.08 +/- 0,18 cmH2O at 45 L/min; Fisher&Paykel Healthcare Ltd, Maidenhead, Berkshire, UK). Mask pressure was measured by connecting the mask to a pressure transducer (Pneumotach Amplifier-1 Series 1110, Hans Rudolph, Kansas City, MO, USA) with flexible tubing. End-tidal partial CO_2 pressure ($ETCO_2$) was measured by connecting a flexible tube from the mask to a gas analyzer (Life sense LS1-9R, CO_2 pump flow 75 ml/min, Nonin Medical, Inc. MN, USA).

For statistical comparisons, we used ventilatory parameters measured during the 10th and 15th min of the trial. In addition to progressive application of the load by 10% steps, this ensured us that subjects reached a stable breathing state in loaded conditions (10).

Endurance trial

The constant inspiratory load (using a threshold valve, Inspiratory Muscle Trainer, Philips) was chosen based on the literature (3, 4) to replicate the increase of inspiratory load experienced by intubated patients performing spontaneous breathing trials during their weaning procedure (4). Load intensity (30% of MIP) was chosen to allow endurance trial duration of approximately 1 hour in normal conditions (3) . After a 5-minutes period of breathing through mask without any load, a load of 10% of MIP was applied during 5 minutes. Then, an inspiratory load corresponding to 20% of MIP was applied for 5 min. Finally, a 30%MIP load was applied constantly throughout the trial, until task failure. The start of the trial (time 0) was the time at which the 30% MIP inspiratory load was applied.

E7

No instructions regarding the respiratory pattern were given to the volunteers. Subjects wore headphones and no time cues were displayed on the laptop screen. They were informed that the study investigated the effects of dyspnea on attention and that 2 questions regarding the scenario or characters would be asked at the end of the movie. No encouragements were provided but they received one thousand euros if they performed both sessions correctly with satisfactory cooperation and were aware that their recompense could be substantially reduced (150€) if they did not respect instructions. Volunteers were asked to indicate with a simple gesture when they wished to stop. They did not know that maximal duration was set at one hour. To control for attentional effect, subjects watched on a laptop a movie of their choice that they had already watched and opted to watch again (3).

Course of dyspnea

Dyspnea was estimated with a 10 cm-visual analog scale (VAS) on which subjects were asked to quantify it. The scale was anchored by "no respiratory discomfort" on the left (VAS =0) and "intolerable breathing discomfort" on the right (VAS=10). The course of dyspnea was assessed by calculating the delay (in min) between the beginning of trial and time at which subjects reached 80% of their final VAS score (Figure E2 A and B).

All statistical analyses were performed using SAS statistical software (V9.4).

RESULTS

Voluntary activation of the diaphragm:

Bilateral phrenic stimulation using cervical magnetic stimulation was applied when the subject provided maximal voluntary diaphragm contraction and did not elicit any superimposed twitch either in sleep deprivation or in normal sleep condition, in all subjects (twitch amplitude [cm of water]: 0 [0-0] vs 0 [0-0], p=0,44).

Endurance trial

Inspiratory load therefore did not differ between the 2 conditions: 39 cm H_2O [36-40] after one-night sleep deprivation vs. 40 cm H_2O [37-41] after normal sleep (p=0.46).

One subject (#17) was excluded from this analysis because he repeatedly fell asleep and was unable to stay awake 20 min after the onset of the endurance trial performed in sleep deprivation. Attention distraction was effective since all subjects responded correctly to questions on the movie they watched. Digital oxygen saturation and $ETCO_2$ remained in a normal range throughout the trial (above 97% and below 44mmHg respectively) in all subjects but two (in whom $ETCO_2$ reached 45 [subject #10, control condition] and 47mmHg [subject #12, sleep deprivation condition]).

Cortical respiratory motor output assessment: Pre-inspiratory motor potential (PIP)

A median of 83 (59-173) breaths in SD and 124 (92-172) in sleep condition were used to calculate pre-inspiratory motor amplitude (p=0.03, Willcoxon Signed rank test). One subject (#21) was excluded from this analysis because of blinking artifacts, preventing reliable PIP calculation.

Pre-inspiratory motor potential could not be measured at the end of the trial due to shorter duration of trial in 7 subjects (#4, #6, #10, #14, #15, #S19, #S20) and due to EEG artifacts in 3 subjects #9 #18 #22 and due to sleepiness in one subject (#17). This definitively eliminated these subjects from our paired statistical test (Wilcoxon signed rank test).

Diaphragmatic EMG activity during loading trial.

Some subjects had to generate 50% or more of EMGdia% to sustain a 30% inspiratory load. This incongruence might be explained by the tool used to measure diaphragmatic EMGdia%. EMGdia activity was measured as the peak of the EMG burst, on root mean squared EMG signals (6) . Some subjects might have responded to the inspiratory load by having a respiratory cycle with short inspiratory time (= a high and narrow EMGdia burst), while others might have responded by taking prolonged breathes with long inspiratory time (= a smooth and flattened EMGdia burst). Such incongruence has been reported by other teams(11).

We could not evaluate diaphragmatic EMG in the last 6 subjects (#17, #18, #19; #20, #21; #22) included in our protocol because one EMG lead of the probe was damaged and not functioning properly. We were confronted with difficulties in EMG recordings in one session in subject #7 (sleep deprivation session) and #8 (sleep deprivation session). This eliminated these subjects from our paired statistical test (Wilcoxon signed rank test).

Spectral analysis of EMGdia prior and after trials.

H/L ratios were not different prior compared to after trial in sleep deprivation condition (1.02 [0.83–1.2] vs 0.86 [0.49 -1.5] respectively; p=0.88) and in normal sleep condition : 0.81 [0.65-1.35] vs 0.92 [0.67-1.14] respectively, p=0.80).

Respiratory pattern during loading trial.

As stated in the methods section, we did not give any instructions to volunteers regarding the respiratory pattern they should follow. Some subjects adapted their respiratory pattern by dramatically decreasing their respiratory rate (down to 3 per minute) and by markedly increasing their tidal volume (up to 3 liters per minute). Such respiratory patterns, with similar range, have also been reported by previous teams (3, 12).

REFERENCES

1. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Leger D. Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Med Rev* 2015; 20: 59-72.
2. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 53: 1190-1195.
3. Tremoureux L, Raux M, Jutand L, Similowski T. Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. *J Appl Physiol (1985)* 2010; 108: 1127-1133.
4. ATS/ERS ATSaERS. Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 518-624.
5. Delisle S, Terzi N, Ouellet P, Bellemare P, Tetrault JP, Arsenault P. Effect of ventilatory variability on occurrence of central apneas. *Respir Care* 2013; 58: 745-753.
6. Luo YM, He BT, Wu YX, Yuan H, Xu J, Moxham J, Polkey M. Neural respiratory drive and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 227-229.
7. Laghi F, Shaikh HS, Morales D, Sinderby C, Jubran A, Tobin MJ. Diaphragmatic neuromechanical coupling and mechanisms of hypercapnia during inspiratory loading. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 198: 32-41.
8. Raux M, Demoule A, Redolfi S, Morelot-Panzini C, Similowski T. Reduced Phrenic Motoneuron Recruitment during Sustained Inspiratory Threshold Loading Compared to Single-Breath Loading: A Twitch Interpolation Study. *Front Physiol* 2016; 7: 537.
9. Similowski T, Duguet A, Straus C, Attali V, Boisteanu D, Derenne JP. Assessment of the voluntary activation of the diaphragm using cervical and cortical magnetic stimulation. *Eur Respir J* 1996; 9: 1224-1231.
10. Jubran A, Grant BJ, Laghi F, Parthasarathy S, Tobin MJ. Weaning prediction: esophageal pressure monitoring complements readiness testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1252-1259.
11. Lin L, Guan L, Wu W, Chen R. Correlation of surface respiratory electromyography with esophageal diaphragm electromyography. *Respir Physiol Neurobiol* 2019; 259: 45-52.
12. Yanos J, Banner A, Stanko R, Gentry S, Greenawalt K. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading in humans. *J Appl Physiol (1985)* 1990; 68: 2511-2520.

SUPPLEMENTAL FIGURES

Supplemental Figure E1: Illustration of method to calculate pre-inspiratory motor potential (PIP).

EEG segments (2.5 s before and 1s after onset of inspiration) were selected (example in rectangles) and averaged. PIP amplitude (in μV) was calculated from the nadir of the EEG segment to the point at which mask pressure crossed the zero line (double arrow).

Supplemental Figure E2: Illustration of method to quantify the course of dyspnea during endurance trial.

Curves of visual analog score during trial after one-night sleep deprivation (dash-line) and after a normal sleep night (continuous line) in one representative subject (#1). Note the different shapes of the two curves.

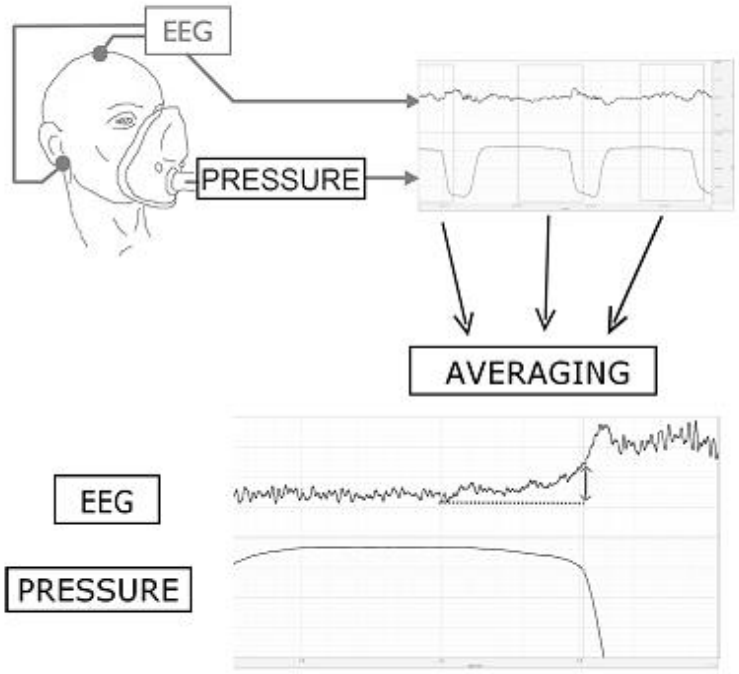
Supplemental Figure E3: Impact of sleep deprivation on different pathways conducting respiratory motor output.

Simplified Illustration of the structures altered by sleep deprivation (in red) and the structures not altered in sleep deprivation (in green).

Decreased EMGdia electrical activity supported the hypothesis that overall respiratory motor output is weaker after one-night sleep deprivation compared to normal sleep.

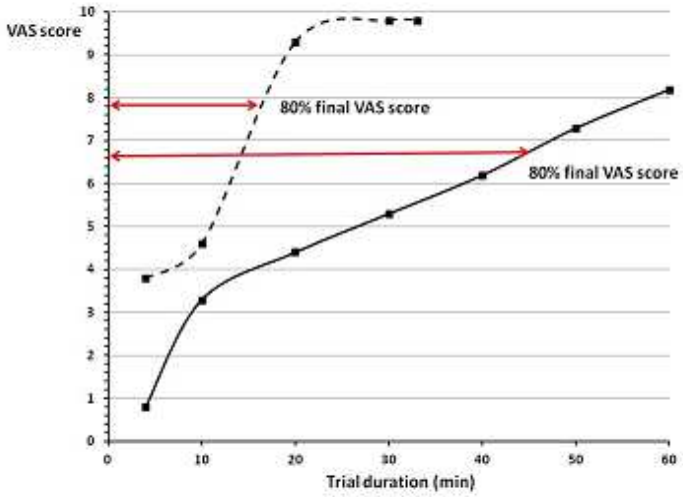
Normal end tidal CO_2 supported the hypothesis that brainstem component of respiratory motor output is not activated under any condition. Normal primary motor cortex excitability assessed by cervical magnetic stimulation supported the hypothesis that this cortical motor area is unaltered by sleep deprivation. Similar Pdi/EMGdia ratios and TTi in sleep deprivation and normal sleep suggested that diaphragm contractility is unaffected in sleep deprivation condition.

In contrast, the premotor cortical component of respiratory motor output decreased after one-night sleep deprivation. A decrease in the tonic excitatory output exerted by premotor cortex might explain the reduced overall output to phrenic motoneurons.



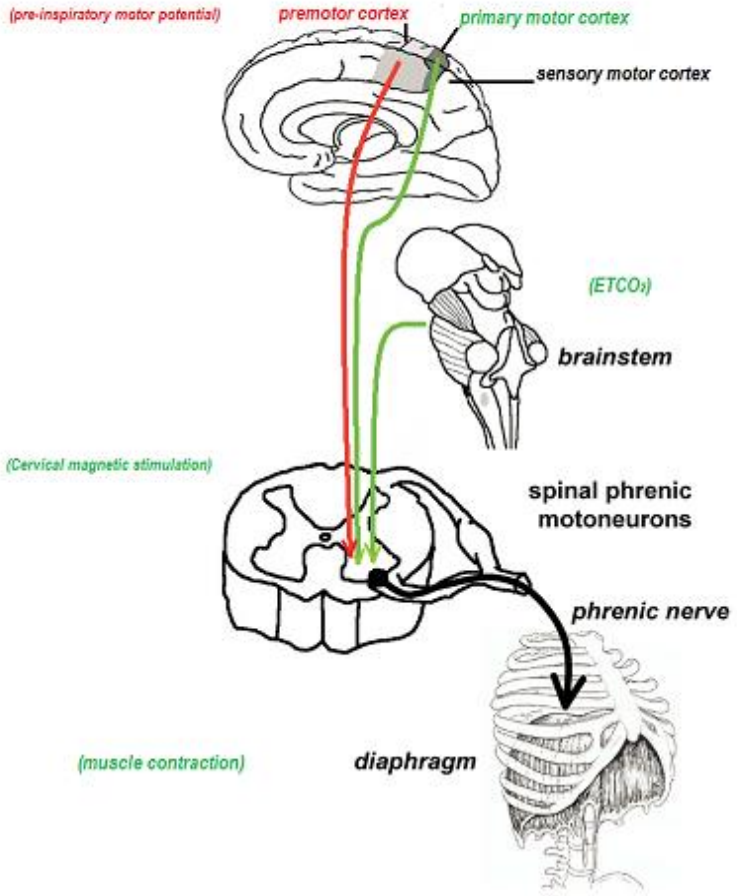
Supplemental Figure E1: Illustration of method to calculate pre-inspiratory motor potential (PIP).

432x393mm (96 x 96 DPI)



Supplemental Figure E2: Illustration of method to quantify the course of dyspnea during endurance trial.

254x190mm (96 x 96 DPI)



Supplemental Figure E3: Impact of sleep deprivation on different pathways conducting respiratory motor output.

3.5 Étude 2 : étude ancillaire de NOSLEEPDIAPH : impact de la privation de sommeil sur la perception de la dimension sensorielle de la dyspnée

Sleep Deprivation Increases Air Hunger rather than Breathing Effort

To the Editor:

In a recent article (1), we investigated time to task failure in 20 healthy male volunteers performing an inspiratory loading trial in the following two conditions: after a normal night of sleep and after a night of total sleep deprivation. We concluded that one night of sleep deprivation decreased cortical respiratory motor output with consequent decrement in inspiratory endurance. We also reported an increase in intensity of dyspnea after sleep deprivation. In their editorial (2), Laghi and Shaikh argued that sleep deprivation could also modify sensory dimensions of dyspnea. To explore this hypothesis, we analyzed questionnaires acquired prospectively from the 20 subjects during the original study that were not analyzed or reported in

Author Contributions: X.D. drew the design. C.R. and X.D. acquired the data. C.R., Q.H., and X.D. analyzed the data. C.R. and X.D. wrote the first version. S.R. and R.R. made significant contributions to the paper.

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.202004-1478LE on November 10, 2020

Table 1. Distribution of the 19 Descriptors and Nine Clusters of Simon and Colleagues' Questionnaire Experienced throughout Threshold Loading under Sleep Deprivation and in Normal Sleep Conditions

Simon and Colleagues' Clusters	Times Cited in Normal Sleep (% of Total)	Times Cited in Sleep Deprivation (% of Total)
Breathing effort		
#1 Rapid	7 (4.2)	4 (2.2)
#2 Exhalation	3 (1.8)	2 (1.1)
#3 Concentration	18 (10.7)	17 (9.1)
#5 Work	39 (23.2)	40 (21.5)
#8 Heavy	14 (8.3)	13 (6.9)
Air hunger		
#4 Shallow	29 (17.3)	33 (17.7)
#6 Suffocating	18 (10.7)	35 (18.8)
#7 Hunger	28 (16.7)	29 (15.6)
#9 Gasping	12 (7.1)	13 (6.9)
Simon and Colleagues' Descriptors	**Times Cited in Normal Sleep (% of Total)**	**Times Cited in Sleep Deprivation (% of Total)**
Breathing effort		
#14 I feel that my breathing is rapid	7 (4.2)	4 (2.2)
#18 My breath does not go out all the way	3 (1.8)	2 (1.1)
#19 My breathing requires more concentration	18 (10.7)	17 (9.1)
#2 My breathing requires effort	19 (11.3)	20 (10.8)
#9 My breathing requires more work	20 (11.9)	20 (10.8)
#5 My breathing is heavy	7 (4.2)	7 (3.8)
#16 I feel that I am breathing more	7 (4.2)	6 (3.2)
Air hunger		
#1 My breath does not go in all the way	10 (5.9)	11 (5.9)
#6 I cannot take a deep breath	11 (6.6)	10 (5.4)
#15 My breathing is shallow	8 (4.8)	12 (6.5)
#3 I feel that I am smothering	3 (1.8)	9 (4.8)
#8 My chest feels tight	5 (2.9)	6 (3.2)
#10 I feel that I am suffocating	3 (1.8)	9 (4.8)
#11 I feel that my breath stops	3 (1.8)	4 (2.2)
#13 My chest is constricted	4 (2.4)	7 (3.8)
#4 I feel a hunger for more air	14 (8.3)	14 (7.5)
#17 I cannot get enough air	14 (8.3)	15 (8.1)
#7 I feel out of breath	7 (4.2)	8 (4.3)
#12 I am gasping for breath	5 (2.9)	5 (2.7)

Distribution of the 19 descriptors and nine clusters of the questionnaire by Simon and colleagues between the two categories of dyspnea (air hunger and breathing effort) and frequency of citations of descriptors and clusters in normal sleep condition and in sleep deprivation condition. Our participants were given the questionnaire 5 minutes after the end of the trial in each sleep condition.

the original article. In each sleep condition, 5 minutes after the end of the trial, our participants were given a questionnaire by Simon and colleagues (Table 1) consisting of a list of 19 qualitative descriptors of breathing discomfort grouped into nine clusters (3, 4). Based on Simon and colleagues' work (3, 4) and on the statement by Parshall and colleagues (5), we grouped the clusters into the following two categories: air hunger (a perception of not getting enough air) and breathing effort (an uncomfortable sense of respiratory "work" and "effort"). Participants were instructed to select all descriptors that applied to the breathing sensations they experienced during the entire inspiratory threshold loading.

Among the 19 descriptors, only descriptor 3 ("I feel that I am smothering") (Table 1) was more cited in sleep deprivation condition compared with the control condition ($P = 0.041$; McNemar's χ^2). Among the nine clusters, only cluster 6 ("suffocating") (Table 1) was more cited in sleep deprivation compared with control condition ($P = 0.023$; McNemar's χ^2). In the sleep deprivation condition, subjects cited more descriptors referring to air hunger than in control condition (5 [4–6.5] vs. 4.5 [2–6]; $P = 0.032$; Wilcoxon paired samples) (Figure 1), whereas there was no difference in the frequency of citation of the descriptors evoking breathing effort (3.5 [3–5] vs. 4 [3–5]; $P = 0.36$; Wilcoxon paired samples).

As a conclusion, our results show that subjects cited significantly more descriptors of breathlessness in relation to air hunger in the sleep deprivation condition compared with the control condition, whereas they cited as many descriptors corresponding to breathing effort in the two sleep conditions. To our knowledge, this is the first study to show that sleep deprivation modifies the sensory perception of dyspnea. Our results bring to mind studies reporting modified painful

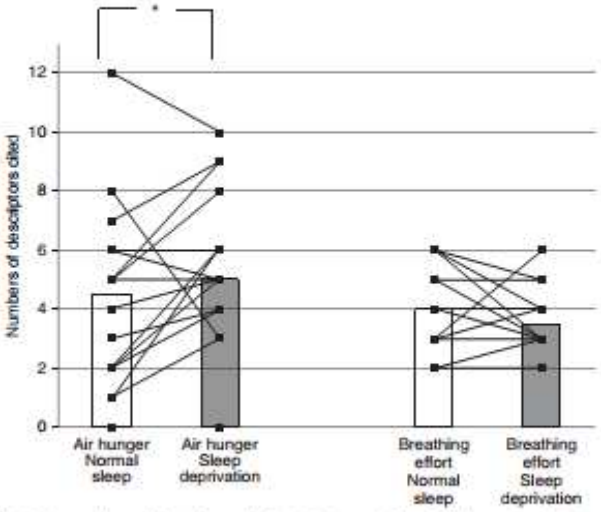


Figure 1. Evolution for each subject in the number of descriptors referring to the sensation of air hunger and to the sensation of breathing effort experienced throughout threshold loading under sleep deprivation and normal sleep conditions. Comparison is shown between the two experimental conditions, with the median value for normal sleep (white bar) and sleep deprivation (gray bar) of the number of citations evoking the sensations of air hunger or breathing effort for each of the 20 subjects. The plots represent the number of citations of each subject in each experimental condition. *In sleep deprivation condition, subjects cited more descriptors referring to air hunger than in control condition ($P = 0.032$; Wilcoxon paired samples).

sensations and increased unpleasant perceptions in sleep deprivation conditions and studies suggesting that dyspnea and pain share similar mechanisms (6). It suggests that sleep quality might have a great influence on dyspnea sensation the day after. It could prove important in numerous conditions (chronic respiratory disease and weaning in the ICU), and improving sleep quality might also have a positive impact on dyspnea sensation. ■

Author disclosures are available with the text of this letter at www.atsjournals.org.

Christophe Rault, M.D.*
Université de Poitiers
Poitiers, France
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
Poitiers, France
and
Centre d'Investigation Clinique 1402
Poitiers, France

Quentin Heraud, B.S.
Stéphanie Ragot, Ph.D.
René Robert, M.D., Ph.D.
Université de Poitiers
Poitiers, France
and
Centre d'Investigation Clinique 1402
Poitiers, France

Xavier Drouot, M.D., Ph.D.
Université de Poitiers
Poitiers, France
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
Poitiers, France
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U-1084
Poitiers, France
and
Centre d'Investigation Clinique 1402
Poitiers, France

ORCID ID: 0000-0002-3940-4825 (X.D.).

*Corresponding author (e-mail: christophe.rault37@hotmail.fr).

References

1. Rault C, Sangaré A, Diaz V, Ragot S, Frat JP, Raux M, *et al.* Impact of sleep deprivation on respiratory motor output and endurance: a physiological study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201: 976–983.
2. Laghi F, Shaikh H. Clarifying the effect of sleep deprivation on the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201: 894–895.
3. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencl V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142: 1009–1014.
4. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Lahive K, Fencl V, Teghtsoonian M, *et al.* Distinguishable sensations of

CORRESPONDENCE

breathlessness induced in normal volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1021–1027.
5. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, *et al.*; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185: 435–452.
6. Morélot-Panzini C, Demoule A, Straus C, Zelter M, Derenne JP, Willer JC, *et al.* Dyspnea as a noxious sensation: inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 2007;97:1396–1404.

Copyright © 2021 by the American Thoracic Society

3.6 Étude 3 : protocole HANDYSLEEP : impact de la privation de sommeil sur l'endurance d'un muscle strié squelettique et la perception de l'effort (soumis à *Brain* le 21/10/2022)

Brain

OXFORD UNIVERSITY PRESS | Brain

Sleep deprivation increases muscle afferents, impairing motor preparation and reducing endurance

Journal:	*Brain*
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Rault, Christophe; University Hospital Centre Poitiers; CIC 1402, ; Université de Poitiers Heraud, Quentin; University Hospital Centre Poitiers; CIC 1402, Ansquer, Solène; University Hospital Centre Poitiers Ragot, Stéphanie; University Hospital Centre Poitiers; Université de Poitiers; CIC 1402, Kostencovska, Angela; University Hospital Centre Poitiers Thille, Arnaud Wilfrid; University Hospital Centre Poitiers; Université de Poitiers Stancu, Alexandra; University Hospital Centre Poitiers Saulnier, Pierre-Jean; University Hospital Centre Poitiers; CIC 1402, ; Université de Poitiers Robert, René; University Hospital Centre Poitiers; Université de Poitiers Drouot, xavier; CHU de Poitiers, Clinical Neurophysiology Department, 8600 Poitiers, France.; Université de Poitiers; CIC 1402,
Methodology:	NEUROPHYSIOLOGY
Subject area:	SLEEP, PAIN

SCHOLARONE™
Manuscripts

ScholarOne, 375 Greenbrier Drive, Charlottesville, VA, 22901 Support (434) 964 4100

Sleep deprivation increases muscle afferents, impairing motor preparation and reducing endurance

Christophe Rault, MD,[1,2,†,‡,ŧ,ŧ] Quentin Heraud, BS,[1,‡] Solène Ansquer, MD,[3,₮] Stéphanie Ragot PhD,[1,₮] Angela Kostencovska, BS,[1,‡] Arnaud Wilfrid Thille, MD, PhD,[1,₮] Alexandra Stancu, MD,[3,†] Pierre-Jean Saulnier MD, PhD,[1,₮] René Robert, MD, PhD[1,₮] and Xavier Drouot, MD, PhD[1,2,3,4,†,‡,ŧ,ŧ]

[†] **These authors drew the design**

[‡] **These authors acquired the data**

[ŧ] **These authors analyzed the data**

[ŧ] **These authors wrote the first version**

[₮] **These authors made significant contributions to the paper**

For Peer Review

Abstract (150 words 873 characters)

Sleep deprivation triggers physical fatigue and reduces time to task failure either because of insufficient brain motor output to muscle or because of excessive perception of effort. We investigated the effect of sleep deprivation on endurance and motor cortex activation in healthy volunteers performing a moderate exercise of the hand. Our results showed that sleep deprivation reduced time to task failure by 11%. Activation of motor cortex by voluntary contraction (assessed using transcranial stimulation) was reduced by sleep loss. In contrast, activation of motor cortex by motor imagery (without any muscle afferent) was not affected by sleep loss. Motor preparation was altered throughout the task and effort perception was increased, suggesting that sleep deprivation reduced time to task failure by increasing the effects of muscle afferents on premotor area. Sleep alterations reported in chronic diseases might reduce patients' capacities to achieve the low intensity motor exercises required in everday life.

Author affiliations :

1 INSERM, CIC 1402, Equipe Is-Alive ; Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 86000 Poitiers, France.

2 CHU de Poitiers, Service d'Explorations Fonctionnelles, Physiologie Respiratoire et de l'Exercice, 86000 Poitiers, France.

3 CHU de Poitiers, Service de Neurophysiologie Clinique, 86000 Poitiers, France.

4 INSERM U-1084, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory, Neurobiology and Neuroplasticity and Neuro-development Group, 86000 Poitiers, France.

Correspondence to: Dr. Christophe Rault MD

CHU de Poitiers, Service d'Explorations fonctionnelles, physiologie respiratoire et de l'exercice, 2 rue de la Milétrie, 86 000 Poitiers, France

Email: Christophe.rault@univ-poitiers.fr

Running title (34 char): Sleep deprivation and muscle endurance

Keywords: sleep deprivation; premotor potential; motor imagery; muscle afferences; endurance.

Abbreviations: MEP = Motor Evoked Potential; NS = Normal Sleep; SD = Sleep Deprivation;

Manuscript word count: 3174

Introduction (512 words):

Physical fatigue is a common symptom that can be an acute response to physical or infectious triggers. Fatigue refers to an overwhelming sense of tiredness and lack of energy.[1] Chronic fatigue (i.e., fatigue present for at least 6 months) is a frequent complaint in chronic diseases and seriously reduces the ability to perform physical efforts in everyday life.[2] In addition to impairing quality of life, chronic fatigue compromises long-term prognosis in haematological[3] and non-haematological cancers[4,5] for instance, and the 6-minute walk test, which is a simple surrogate of everyday life fatigue,[6] is correlated with mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients.[7]

Pathophysiology of physical fatigue is complex and remains largely unknown. Perception of physical fatigue refers to subjective sensations, increasing sense of effort or exhaustion.[8]

Physical fatigue perception is mainly measured using patient self-reporting by means of various subjective scales.[2] Some authors have attempted to bypass individual perception by assessing fatigability, which can be defined as the magnitude or rate of change in a performance criterion during a given time of task.[8] The reasons why one cannot prolong a motor task are largely unknown. A consensus has emerged to identify the central nervous system as a major player in the pathophysiology of fatigue[9] because the brain is involved not only in the generation of voluntary actions, but also in the measurement of perceived efforts. A motor task can be interrupted by deficient cortical motor output.[10] As an alternative, the length of a motor task can be shortened by the perception of a high level of effort.[11]

Fatigue has been described in patients suffering from a range of chronic diseases including cancer,[12] inflammatory conditions,[13] chronic respiratory disease, renal or cardiac insufficiency, depression and neurological disorders.[2] Many if not all of these conditions are associated with sleep alterations. For instance, cancer[14] and chronic inflammatory diseases[15] have been associated with insomnia, cardiac insufficiency has been associated with sleep apnea[16] and renal insufficiency with periodic limb movements during sleep.[17] It is now well-established that sleep disruptions lead to severe neuro-behavioral deficits including fatigability.[18,19] In healthy subjects, sleep deprivation significantly reduces time to task failure during exercise.[20-24]

We here explored neurophysiological mechanisms that could be involved in the early interruption of a motor task when an individual is sleep-deprived. We measured changes induced by sleep deprivation on the two pathways that might be involved in stopping a motor exercise, namely cerebral motor output and muscle afferents to the brain. To explore motor output independently of perception of effort, we investigated primary motor cortex activation during motor imagery, a condition during which no muscle afferents reach the premotor and primary motor areas. A reduced effect of motor imagery on primary motor cortex activation may support a deficit in motor output triggered by sleep loss. On the other hand, no effect of sleep loss on mental imagery activation would suggest normal motor cortex activation and predominant involvement of muscle afferents in shortened time to task failure.

For Peer Review

Materials and methods (765 words)

1. Design and setting

We conducted a single-center physiological study at the University Hospital of Poitiers (France) between March and August 2019. Although there is no equivalent study in the literature, studies of pedaling, walking or running after sleep deprivation found a significant reduction in time to task failure, ranging from 3 to 22%[20,22,23,25-27] and reaching 50% during an inspiratory endurance test.[24] These studies were based on the analysis of data obtained from 8 to 20 subjects. We therefore included twenty healthy 32-years-old males [31-33]. All subjects completed the protocol without side effects. The study was approved by an independent ethics committee and registered at http://www.clinicaltrials.gov (#NCT03404427).

2. Sleep protocol

To assess endurance, trials were performed after one night of normal sleep at home and after one night of sleep deprivation in the Clinical Investigation Center. These two nights were randomly allocated and separated by at least 7 days. During sleep deprivation, subjects were forced to stay awake until the end of the experimentation.

3. Endurance trial

Endurance trials started at 10 A.M. in both conditions. Each session started by assessment of maximal voluntary contraction that is to say the maximum weight the subject could lift by one contraction of adductor pollicis muscle of the non-dominant thumb. Each participant was installed in front of a system of pulleys connected to weight discs. The elbow was resting on the table and flexed at an angle of 90°. Individuals had to keep the entire arm on the table (supplemental Figure E1). The non-dominant thumb was positioned in a ring. The maximal voluntary contraction was obtained by the standard procedure of one-repetition maximum.[28]

In the motor endurance trial, subjects were asked to perform repeated contractions by lifting a weight during 5 seconds followed by 5 seconds of rest. The weight was set at 30% of the maximal voluntary contraction. Subjets had to perform the task as long as they could (maximum one hour). Volunteers were strongly encouraged verbally. The maximal voluntary contraction was measured again immediately after the end of the endurance test.

For Peer Review

4. Assessment of motor output

Continuous recording of adductor pollicis muscle electromyogram activity (EMG) was performed using a dedicated pair of electrodes. Motor output was assessed by calculating EMG/EMGmax ratio (see supplementary data). EMG signal was also used to perform spectral analysis to search for contractile fatigue during the trial.

Cortical motor command was assessed before the endurance trial by:

1) assessing primary motor cortex excitability using cortical motor evoked potentials (MEPs) at rest. This minimally invasive technique employs transcranial magnetic stimulation of the motor cortex to trigger a brief contraction of the adductor pollicis muscle, measurable on EMG. Motor cortex excitability is determined by the lowest transcranial magnetic stimulation intensity that triggers adductor pollicis muscle contraction.

2) assessing primary motor cortex excitability using cortical MEPs during motor imagery. Subjects were instructed to imagine maximal voluntary contraction without thumb movement. We measured the effect of mental motor imagery (i.e. MEP facilitation) by calculating the difference between the greatest MEP amplitude obtained during mental imagery minus the greatest MEP amplitude at rest (ΔMEP).

3) assessing voluntary activation of the adductor pollicis muscle. This technique consists in measuring the amplitude of a superimposed twitch elicited by a transcranial magnetic pulse applied over the adductor pollicis muscle motor area during a maximal contraction. Voluntary activation is a validated measurement of cortical motoneuron pool voluntarily activated by the subject.[29-31] Voluntary activation was once again measured after the end of the trial, immediately following maximal voluntary contraction measurement.

Finally, cortical motor command was assessed by measuring the premotor potential amplitude obtained by continuously recording electroencephalogram throughout the endurance trial. Premotor potential amplitude was calculated during the first 15 and the last 15 minutes of each trial using a previously published method[32] (supplemental Figure E1).

For Peer Review

5. Reported perception of effort

The perception of effort was assessed with a 10 cm-visual analog scale at baseline (mean of 3 measures performed at 0, 2 and 4 min after trial initiation) and presented to the participants every 10 minutes and at the end of the trial. The course of reported perception of effort was assessed by measuring the time lapse between the beginning of the trial and the time at which subjects reached 80% of the maximal value (supplemental Figure E2).

6. Quantification and Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median and [25th-75th] percentiles and comparison between normal sleep condition (NS) and sleep deprivation condition (SD) were performed using non-parametric paired tests (Wilcoxon signed rank test; Mann-Whitney U test).

A P-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

Data availability

Raw data were generated at Centre d'investigation Clinique, INSERM 1402. Derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request.

For Peer Review

Results (460 words)

Median time to task failure was shorter in SD than in NS (60.0 min [45.7-60.0] vs. 60.0 min [60.0-60.0], respectively, p=0.0077 (median [25th – 75th]). This represents a decrement of 11% in SD compared to NS (53.0 min +/- 10.5 vs. 59.7 min +/- 1.5 in SD and NS, respectively, mean +/- standard deviation) (Figure 1). As illustrated in Figure 1, the reduction of time to task failure was highly variable among individuals. While some subjects experienced a dramatic shortening of time to task failure (-50%), eleven had similar performance in SD and NS. When excluding the 11 subjects who reached 60 min in SD, time to task faillure decreased by 25% in SD compared to NS (44.9 min [35.2-52.8] vs. 60.0 min [60.0-60.0], respectively, p = 0.0077) in the nine remaining volunteers.

Before the trial, measurement of maximal voluntary contraction did not differ between SD and NS (5.0 kg [4.9-5.5] vs. 5.0 kg [4.5-5.6], respectively, p = 0.75) (Table 1). At rest, motor evoked potentials did not differ between SD and NS (1121 µV [717-1953] vs. 1161 µV [599-2474], respectively, p=0.82) (Table 1). Voluntary activation was lower in SD than in NS (95% [93-97] vs. 97% [96-98], respectively, p = 0.0094).

Motor imagery increased motor evoked potentials in both conditions. The facilitation (ΔMEP) was greater in SD than in NS (1090µV [434-2284] vs 321µV [43-702], respectively, p = 0.040).

At the beginning of the trial, premotor potential amplitude was reduced by 40% in SD compared to NS (4µV [1.3-5.4] vs. 6.7µV [3.4-9.2], respectively, p=0.0005) (Figure 2). This difference persisted at the end of the trial (3.3 µV [0.7-5.5] vs. 7.4 µV [4.5-9.7], respectively, p=0.0007).

At the beginning of the trial, electrical activity of the adductor pollicis muscle did not differ between SD and NS (Table 1). In SD only, electrical activity of the adductor pollicis muscle decreased between the beginning and the end of the trial (84% [79-95] vs. 70% [60-83], respectively, p=0.028) (Table 2). Spectral analysis of the EMG did not show evidence of muscular fatigue at the beginning or at the end of the task either in SD (p=0.53) or in NS (p=0.58) (Tables 1 and 2).

Reported perception of effort at baseline was greater in SD than in NS (2.8 [1.7-4.2] vs. 0.5 [0.3-1.3], respectively, p=0.0002), and reported perception of effort increased from the

For Peer Review

beginning to the end of the trial in SD (2.8 cm [1.7-4.2] vs. 9.5 cm [8.7-9.7], respectively, p<0.0001) and in NS (0.5 cm [0.3-1.3] vs. 8.6 cm [5.8-9.7], respectively, p=0.0001) (Table 2). However, the course of reported perception of effort was steeper in SD than in NS because 80% of maximal score was reached earlier in SD than in NS (30min [20-40] vs 40min [30-43], respectively, p=0.044) (Table 1 and supplemental Figure E2).

For Peer Review

Discussion (1382 words)

1. Main results

Our results report for the first time that sleep deprivation reduces time to task failure in a hand skeletal muscle exercise performed at low intensity. Primary motor cortex excitability at rest was not different in the two conditions. In contrast, primary cortex excitability during voluntary activation and premotor activity during the task were decreased in SD. In addition, reported perception of effort was intensively increased in SD. When activated by motor imagery (in the absence of muscle afferences), primary motor cortex facilitation was present, suggesting normal activation of primary motor cortex in SD. Finally, our results suggest that the increased muscle afferences to premotor cortical areas provoked by sleep deprivation could play a major role in reduced time to task failure determined by sleep deprivation.

2. Sleep deprivation precipitates time to task failure

To our knowledge, our study shows for the first time that sleep deprivation reduces time to task failure in a low intensity but prolonged skeletal hand muscle task. Our findings are in line with studies investigating other exercises such as full body exercises,[20,22,23,25,26,33] which reported reduced time to task failure in submaximal exercices in sleep-deprived healthy volunteers. The decrement in time to task failure reported here (-11%) is similar to the reductions in time to task failure reported by most of these studies, which ranged from -2% to -21%. Our findings show that sleep deprivation alters moderate exercises.

We found a highly variable effect of sleep deprivation between subjects.[20-24] Indeed, some individuals are highly vulnerable to neurobehavioral deficits when sleep-deprived, whereas others demonstrate remarkable resistance to sleep loss.[34,35] The underlying reasons are unknown but there are numerous arguments for a genetic contribution.[34]

For Peer Review

3. Mechanisms of shorter time to task failure in sleep deprivation condition

3.1. Sleep deprivation didn't provoke muscular fatigue

No evidence of muscular fatigue as assessed using spectral analysis of EMG was present in SD. In line with the literature, these findings suggest that the reduced electromyogram activity could be due to a reduced motor output from central nervous system.[24]

3.2. Sleep deprivation didn't alter primary motor cortex excitability at rest (i.e. in absence of muscle afferents)

When measured before exercise, there was no difference in motor threshold and MEPs amplitude at rest in both conditions. These results are in line with the literature, which reported no impact of sleep loss on motor threshold or MEPs.[23,36-38] This suggests that sleep deprivation has no significant effects on primary cortex output, when no muscle afferents or voluntary input arrive at the primary motor cortex.

3.3. Sleep deprivation increased reported perception of effort

Our results showed increased reported perception of effort in SD. This increase was present since the very beginning of the task. It has been shown that sleep deprivation alters the perception of our own action capabilities even before beginning an exercise.[39] An increase in effort perception has also been reported in other experiments using whole body exercises[20,21,23,40] or single muscle exercice.[24,41] In addition, it is now clearly established that sleep deprivation increases the intensity of perceived pain[42-45] including a lowering of pain thresholds[45,46] and increased brain responses to noxious and unpleasant stimuli.[47]

For Peer Review

3.4. Sleep deprivation impaired premotor cortex activity in presence of muscle afferences: premotor potentials measured during the task

In line with previous studies on premotor potential,[24,48] our results showed that premotor potential recorded during repeated thumb contractions were reduced in SD from the beginning of the trial. Premotor potential are thought to reflect the neuronal activity of the supplementary motor area involved in initiation of movement of the thumb.[32] Our findings suggest a hypoactivity of supplementary motor area in SD. The supplementary motor area receives dense inputs from subcortical[49-52] and somatosensory cortical areas.[53] More especially, supplementary motor area receives numerous indirect inputs from muscular group III-IV fibers, which are known to convey pain perception.[54] These fiber afferences are known to reduce supplementary motor area activity.[55] Consequently, the reduction of premotor potential amplitude during a task in SD might be due to the excessive muscle afferences associated with SD.

3.5. Sleep deprivation impaired primary motor cortex activation in presence of muscle afferences: cortical voluntary activation

Our findings showed that sleep deprivation impaired cortical voluntary activation before the trial. These results are in contrast with other studies reporting no effect of sleep deprivation on voluntary activation.[23,24] Temesi et al. reported that cortical voluntary activation of lower limb muscles was not different in SD compared to NS.[23] These discrepencies might be due to the fact that Temesi et al. assessed voluntary activation of knee extensors, a region with lower muscle afferents to somatosensory cortex compared to hand muscles.[56]

Our results suggest that, even before trial, individuals recruited a lower amount of cortical motoneurons in SD compared to NS. Activation of muscle afferences by group III and IV fibers modifies motor cortex output.[57] The effect is even more pronounced in the case of painfull sensory inputs.[55]

For Peer Review

3.6. Sleep deprivation did not alter primary motor cortex activity in absence of muscle afferences: motor imagery

Motor imagery is the mental simulation of movement, without the corresponding muscle contraction.[58] Many studies have shown that motor imagery can be assessed using MEP. Motor imagery is known to facilitate MEP and to enhance MEP amplitude.[59] Several studies have demonstrated that motor imagery activates numerous prefrontal and parietal cortical areas. Compaired to movement execution, motor imagery activates larger cortical regions including primary motor cortex[60,61] and premotor regions (pre-supplementary motor area, supplementary motor area),[62] dorsal premotor cortex and a large volume spanning the left inferior and superior parietal cortex, and-subcortical regions.[61] Our results showed that MEP facilitation by motor imagery was present in SD, indicating that activation of cortical motor regions by motor imagery was not blunted by sleep deprivation.

Finally, our findings showed that, in the presence of muscle afferences (i.e. when movement is actually performed), supplemental premotor area and primary motor area displayed abnormal activation in SD compared to NS. In contrast, in the absence of sensory inputs (when movement is imagined), primary motor cortex was normally activated by sleep-deprived individuals. Knowing that muscle afferences originating from fatigued muscle and projecting to motor and premotor regions can decrease motor cortical output,[57] this raises the possibility that the increased muscle afferences trigered by sleep deprivation might reduce motor cortical activation during actual movement. This fact that sleep deprivation increases muscle afferences fits the hypothesis of altered sensory-motor integration in the pathophysiology of exhaustion.[11] Our results suggest that the increased muscle afferences in SD might be involved in shorter time to task failure.

3.7. Sleep deprivation didn't not decrease motivation

Sleep deprivation determines numerous behavioral deficits and a lack of motivation to prolong the task could be implicated in early task failure.[63] However, subjects were strongly encouraged by the investigator all along the task. Furthermore, all subjects reached the 15th minute of trial in both conditions and had the same motor performance during these first 15 minutes. During that time, premotor potential amplitude in SD was lower compared to NS, indicating reduced cortical motor output (Figure 2). If reduced motivation existed at that time

in SD, it did not have any significant effect on performance. Thus, the reduction in stamina is unlikely to be secondary to a drop in motivation.

4. Clinical inferences

4.1. Sleep deprivation might negatively alter the ability to perform everyday life exercises

Our findings showed that sleep deprivation decreases time to task failure in a low intensity motor task. These low intensity but prolonged efforts are those of the every-day life. Knowing that most chronic diseases are associated with sleep disruptions,[14-17,64] our results suggest that sleep alterations could negatively impact patients' physical capacities. Sleep alterations should be considered as a factor in all chronic diseases.

4.2. How to reverse these harmful effects of sleep deprivation?

Our results suggest that muscle afferences might play a critical role in brain sensori-motor integration during the performed of low intensity motor exercises. Drugs interfering with sensory inputs, such as antalgic components, might be interesting candidates to attenuate excessive perception of effort.[65,66]

Peer Review

Conclusion (55 words)

Our findings suggest that sleep deprivation reduces time to task failure by increasing muscle afferences to premotor area and consequently altering the functioning of cortical motor area. Consequences of sleep alterations associated with chronic diseases on time to task failure and fatigue should be systematically sought. Further work should investigate the interest of antalgic drugs.

Acknowledgments

The authors deeply thank Elodie Migaud, Michelle Grosdenier, Emilie Rabois and all the team of the Centre d'Investigation Clinique for their help in this study.

Funding / Support

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Competing interests

The authors report no competing interests.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain* online

For Peer Review

References

1. Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. Review. *Current opinion in neurology*. Dec 1996;9(6):456-60. doi:10.1097/00019052-199612000-00011
2. Billones R, Liwang JK, Butler K, Graves L, Saligan LN. Dissecting the fatigue experience: A scoping review of fatigue definitions, dimensions, and measures in non-oncologic medical conditions. Review. *Brain, behavior, & immunity - health*. Aug 2021;15:100266. doi:10.1016/j.bbih.2021.100266
3. Amitai I, Geddes M, Zhu N, et al. Patient-reported fatigue refines prognosis in higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS): a MDS-CAN study. *British journal of haematology*. Jul 2021;194(2):319-324. doi:10.1111/bjh.17537
4. Asher A, Fu JB, Bailey C, Hughes JK. Fatigue among patients with brain tumors. Review. *CNS oncology*. 2016;5(2):91-100. doi:10.2217/cns-2015-0008
5. Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. Comparative Study

Research Support, N.I.H., Extramural

Research Support, Non-U.S. Gov't. *Journal of the National Cancer Institute*. Dec 21 2011;103(24):1851-8. doi:10.1093/jnci/djr485
6. Ericsson A, Bremell T, Mannerkorpi K. Usefulness of multiple dimensions of fatigue in fibromyalgia. *Journal of rehabilitation medicine*. Jul 2013;45(7):685-93. doi:10.2340/16501977-1161
7. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Chest*. Aug 2011;140(2):331-342. doi:10.1378/chest.10-2521
8. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. Research Support, N.I.H., Extramural

Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.

Review. *Neurology*. Jan 22 2013;80(4):409-16. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f07be
9. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. Research Support, Non-U.S. Gov't. *The Journal of physiology*. Jan 15 1996;490 (Pt 2):529-36. doi:10.1113/jphysiol.1996.sp021164
10. Matsui T, Omuro H, Liu YF, et al. Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 13 2017;114(24):6358-6363. doi:10.1073/pnas.1702739114
11. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. Research Support, Non-U.S. Gov't

Review. *Brain : a journal of neurology*. Aug 1 2017;140(8):2240-2245. doi:10.1093/brain/awx153
12. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. Research Support, N.I.H., Extramural

Review. *Nature reviews Clinical oncology*. Oct 2014;11(10):597-609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127
13. Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. Research Support, Non-U.S. Gov't

Review. *Rheumatology (Oxford)*. Nov 1 2019;58(Suppl 5):v29-v34. doi:10.1093/rheumatology/kez346
14. Buttner-Teleaga A, Kim YT, Osel T, Richter K. Sleep Disorders in Cancer-A Systematic Review. Review

Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*. Nov 7 2021;18(21)doi:10.3390/ijerph182111696
15. Coskun Benlidayi I. Sleep impairment: an obstacle to achieve optimal quality of life in rheumatoid arthritis. Review. *Rheumatology international*. Dec 2018;38(12):2183-2192. doi:10.1007/s00296-018-4155-5
16. Lyons OD, Bradley TD. Heart Failure and Sleep Apnea. Research Support, Non-U.S. Gov't

Review. *The Canadian journal of cardiology*. Jul 2015;31(7):898-908. doi:10.1016/j.cjca.2015.04.017
17. De Santo RM, Perna A, Di Iorio BR, Cirillo M. Sleep disorders in kidney disease. Review. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. Mar 2010;62(1):111-28.
18. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Leger D. Sleep and exercise: a reciprocal issue? Research Support, Non-U.S. Gov't

Review. *Sleep medicine reviews*. Apr 2015;20:59-72. doi:10.1016/j.smrv.2014.06.008
19. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. Clinical Trial

Randomized Controlled Trial

Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.

Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Sleep*. Mar 15 2003;26(2):117-26. doi:10.1093/sleep/26.2.117
20. Martin BJ. Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1981;47(4):345-54. doi:10.1007/BF02332962
21. Myles WS. Sleep deprivation, physical fatigue, and the perception of exercise intensity. *Medicine and science in sports and exercise*. Oct 1985;17(5):580-4.
22. Oliver SJ, Costa RJ, Laing SJ, Bilzon JL, Walsh NP. One night of sleep deprivation decreases treadmill endurance performance. Randomized Controlled Trial. *European journal of applied physiology*. Sep 2009;107(2):155-61. doi:10.1007/s00421-009-1103-9
23. Temesi J, Arnal PJ, Davranche K, et al. Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med Sci Sports Exerc*. Dec 2013;45(12):2243-53. doi:10.1249/MSS.0b013e31829ce379
24. Rault C, Sangare A, Diaz V, et al. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 15 2020;201(8):976-983. doi:10.1164/rccm.201904-0819OC
25. Martin BJ, Chen HI. Sleep loss and the sympathoadrenal response to exercise. Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. *Medicine and science in sports and exercise*. 1984;16(1):56-9.
26. Azboy O, Kaygisiz Z. Effects of sleep deprivation on cardiorespiratory functions of the runners and volleyball players during rest and exercise. *Acta physiologica Hungarica*. Mar 2009;96(1):29-36. doi:10.1556/APhysiol.96.2009.1.3
27. Skein M, Duffield R, Edge J, Short MJ, Mundel T. Intermittent-sprint performance and muscle glycogen after 30 h of sleep deprivation. Clinical Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't. *Medicine and science in sports and exercise*. Jul 2011;43(7):1301-11. doi:10.1249/MSS.0b013e31820abc5a
28. Niewiadomski W, Laskowska D, Gąsiorowska A, Cybulski G, Strasz A, Langfort J. Determination and Prediction of One Repetition Maximum (1RM): Safety Considerations. *Journal of Human Kinetics*. 2008;19(1):109-120. doi:10.2478/v10078-008-0008-8
29. McKenzie DK, Bigland-Ritchie B, Gorman RB, Gandevia SC. Central and peripheral fatigue of human diaphragm and limb muscles assessed by twitch interpolation. Research Support, Non-U.S. Gov't

Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *The Journal of physiology*. Aug 1992;454:643-56. doi:10.1113/jphysiol.1992.sp019284
30. Bigland-Ritchie B, Furbush F, Woods JJ. Fatigue of intermittent submaximal voluntary contractions: central and peripheral factors. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Appl Physiol (1985)*. Aug 1986;61(2):421-9. doi:10.1152/jappl.1986.61.2.421
31. Allen GM, Gandevia SC, McKenzie DK. Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. Clinical Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't. *Muscle & nerve*. Jun 1995;18(6):593-600. doi:10.1002/mus.880180605
32. Colebatch JG. Bereitschaftspotential and movement-related potentials: origin, significance, and application in disorders of human movement. Review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. Apr 15 2007;22(5):601-10. doi:10.1002/mds.21323
33. Martin BJ, Gaddis GM. Exercise after sleep deprivation. *Med Sci Sports Exerc*. 1981;13(4):220-3. doi:10.1249/00005768-198104000-00002
34. Goel N. Neurobehavioral Effects and Biomarkers of Sleep Loss in Healthy Adults. Review. *Current neurology and neuroscience reports*. Sep 25 2017;17(11):89. doi:10.1007/s11910-017-0799-x
35. Van Dongen HP, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep*. May 1 2004;27(3):423-33.
36. Manganotti P, Palermo A, Patuzzo S, Zanette G, Fiaschi A. Decrease in motor cortical excitability in human subjects after sleep deprivation. *Neuroscience letters*. May 25 2001;304(3):153-6. doi:10.1016/s0304-3940(01)01783-9
37. Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, Zanette G, Fiaschi A. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Jan 2006;77(1):56-60. doi:10.1136/jnnp.2004.041137
38. Civardi C, Boccagni C, Vicentini R, et al. Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. Validation Study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Dec 2001;71(6):809-12. doi:10.1136/jnnp.71.6.809
39. Daviaux Y, Mignardot JB, Cornu C, Deschamps T. Effects of total sleep deprivation on the perception of action capabilities. Randomized Controlled Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't. *Experimental brain research*. Jul 2014;232(7):2243-53. doi:10.1007/s00221-014-3915-z
40. Plyley MJ, Shephard RJ, Davis GM, Goode RC. Sleep deprivation and cardiorespiratory function. Influence of intermittent submaximal exercise. Research Support, Non-U.S. Gov't. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1987;56(3):338-44. doi:10.1007/BF00690902
41. Rault C, Heraud Q, Ragot S, Robert R, Drouot X. Sleep Deprivation Increases Air Hunger rather than Breathing Effort. Letter

Comment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Mar 1 2021;203(5):642-645. doi:10.1164/rccm.202004-1478LE
42. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pain*. Sep 2013;154(9):1613-1621. doi:10.1016/j.pain.2013.04.046
43. Faraut B, Leger D, Medkour T, et al. Napping reverses increased pain sensitivity due to sleep restriction. Research Support, Non-U.S. Gov't. *PloS one*. 2015;10(2):e0117425. doi:10.1371/journal.pone.0117425

44. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. Research Support, N.I.H., Extramural. *Sleep*. Feb 2006;29(2):145-51. doi:10.1093/sleep/29.2.145
45. Krause AJ, Prather AA, Wager TD, Lindquist MA, Walker MP. The Pain of Sleep Loss: A Brain Characterization in Humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Mar 20 2019;39(12):2291-2300. doi:10.1523/JNEUROSCI.2408-18.2018
46. Schrimpf M, Liegl G, Boeckle M, Leitner A, Geisler P, Pieh C. The effect of sleep deprivation on pain perception in healthy subjects: a meta-analysis. Meta-Analysis. *Sleep medicine*. Nov 2015;16(11):1313-1320. doi:10.1016/j.sleep.2015.07.022
47. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. Dec 2013;14(12):1539-52. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
48. Stojanoski B, Benoit A, Van Den Berg N, et al. Sustained vigilance is negatively affected by mild and acute sleep loss reflected by reduced capacity for decision making, motor preparation, and execution. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Sleep*. Jan 1 2019;42(1)doi:10.1093/sleep/zsy200
49. Cadoret G, Smith AM. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. Comparative Study

Research Support, Non-U.S. Gov't. *Journal of neurophysiology*. Jan 1997;77(1):153-66. doi:10.1152/jn.1997.77.1.153
50. Lim SH, Dinner DS, Pillay PK, et al. Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. Sep 1994;91(3):179-93. doi:10.1016/0013-4694(94)90068-x
51. Mima T, Ikeda A, Yazawa S, et al. Somesthetic function of supplementary motor area during voluntary movements. Clinical Trial

Randomized Controlled Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't. *Neuroreport*. Jun 23 1999;10(9):1859-62. doi:10.1097/00001756-199906230-00011
52. Decety J, Michalska KJ, Akitsuki Y. Who caused the pain? An fMRI investigation of empathy and intentionality in children. Research Support, Non-U.S. Gov't

Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. *Neuropsychologia*. Sep 2008;46(11):2607-14. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.05.026
53. Eric R. Kandel JDK, Sarah H. Mack, Steven A. Siegelbaum. *Principles of neural science*. 6e ed. 2021:1646.
54. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. Review. *International journal of molecular sciences*. Jul 24 2018;19(8)doi:10.3390/ijms19082164
55. Dube JA, Mercier C. Effect of pain and pain expectation on primary motor cortex excitability. Comparative Study

Randomized Controlled Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Nov 2011;122(11):2318-23. doi:10.1016/j.clinph.2011.03.026
56. Corniani G, Saal HP. Tactile innervation densities across the whole body. Research Support, Non-U.S. Gov't

Review. *Journal of neurophysiology*. Oct 1 2020;124(4):1229-1240. doi:10.1152/jn.00313.2020
57. Kotan S, Kojima S, Miyaguchi S, Sugawara K, Onishi H. Depression of corticomotor excitability after muscle fatigue induced by electrical stimulation and voluntary contraction. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:363. doi:10.3389/fnhum.2015.00363

For Peer Review

58. Li CR. Impairment of motor imagery in putamen lesions in humans. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Neuroscience letters*. Jun 16 2000;287(1):13-6. doi:10.1016/s0304-3940(00)01164-2
59. Kasai T, Kawai S, Kawanishi M, Yahagi S. Evidence for facilitation of motor evoked potentials (MEPs) induced by motor imagery. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Brain research*. Jan 2 1997;744(1):147-50. doi:10.1016/s0006-8993(96)01101-8
60. Miller KJ, Schalk G, Fetz EE, den Nijs M, Ojemann JG, Rao RP. Cortical activity during motor execution, motor imagery, and imagery-based online feedback. Research Support, N.I.H., Extramural

Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Mar 2 2010;107(9):4430-5. doi:10.1073/pnas.0913697107
61. Hanakawa T. Organizing motor imageries. Research Support, Non-U.S. Gov't

Review. *Neuroscience research*. Mar 2016;104:56-63. doi:10.1016/j.neures.2015.11.003
62. Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. Research Support, Non-U.S. Gov't

Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Neurology*. Nov 1993;43(11):2311-8. doi:10.1212/wnl.43.11.2311
63. Engle-Friedman M. The effects of sleep loss on capacity and effort. Review. *Sleep Sci*. Dec 2014;7(4):213-24. doi:10.1016/j.slsci.2014.11.001
64. Basnet S, Merikanto I, Lahti T, et al. Associations of common chronic non-communicable diseases and medical conditions with sleep-related problems in a population-based health examination study. *Sleep Sci*. Jul-Sep 2016;9(3):249-254. doi:10.1016/j.slsci.2016.11.003
65. Gross DP, Bhambhani Y, Haykowsky MJ, Rashiq S. Acute opioid administration improves work-related exercise performance in patients with chronic back pain. Randomized Controlled Trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. Sep 2008;9(9):856-62. doi:10.1016/j.jpain.2008.04.006
66. Amann M, Wan HY, Thurston TS, Georgescu VP, Weavil JC. On the Influence of Group III/IV Muscle Afferent Feedback on Endurance Exercise Performance. Review. *Exercise and sport sciences reviews*. Oct 2020;48(4):209-216. doi:10.1249/JES.0000000000000233

For Peer Review

Figure legends

Figure 1: Time to task failure in normal sleep (NS) and sleep deprivation (SD) conditions.

Individual data (squares) of time to task failure (min) in 20 subjects in NS (left) and in SD (right). Median time to task failure is significantly shorter in SD than in NS (p=0.0077). To avoid superposition, the eleven subjects who had an endurance time of 60 min (maximal duration) in both conditions are positioned at 59.8, 59.9, 60.0, 60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.8 min on the graph. Note that the minimal value of the ordinate is 20 minutes.

Figure 2: Premotor potential amplitude at the beginning and at the end of the trial in sleep and sleep deprivation conditions.

Individual data (squares) of premotor potential amplitude (μV) in 18 subjects for the 15 first minutes of trial (left) in NS and SD and in 17 subjects for the 15 last minutes of trial (right). During the first 15 minutes (p=0.0005) and during the last 15 minutes (p=0.0007) of the endurance test, median amplitude (vertical bars) is lower in sleep deprivation condition (right black bar) than in normal sleep condition (left white bar).

For Peer Review

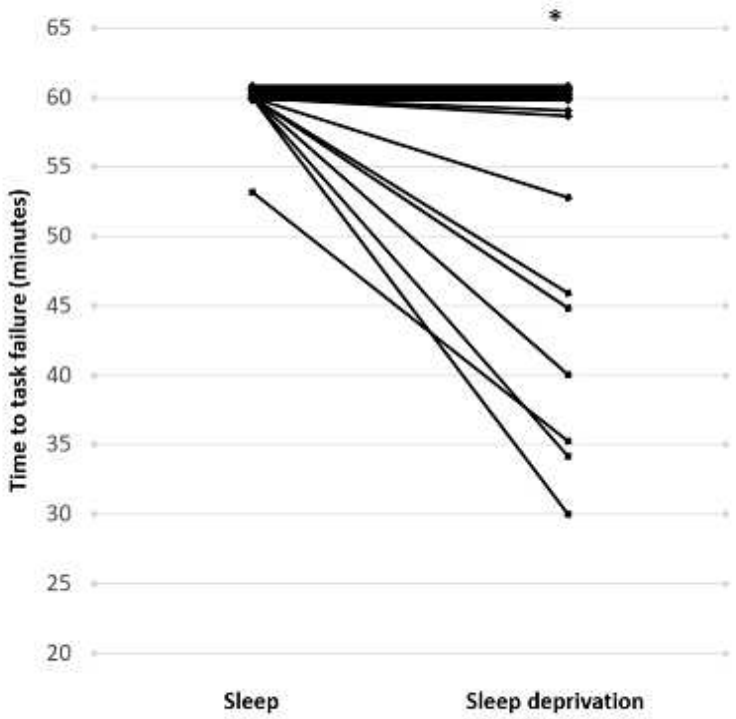


Figure 1: Time to task failure in normal sleep (NS) and sleep deprivation (SD) conditions.
Individual data (squares) of time to task failure (min) in 20 subjects in NS (left) and in SD (right). Median time to task failure is significantly shorter in SD than in NS (p=0.0077). To avoid superposition, the eleven subjects who had an endurance time of 60 min (maximal duration) in both conditions are positioned at 59.8, 59.9, 60.0, 60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.8 min on the graph. Note that the minimal value of the ordinate is 20 minutes.

469x450mm (38 x 38 DPI)

ScholarOne, 375 Greenbrier Drive, Charlottesville, VA, 22901 Support (434) 964 4100

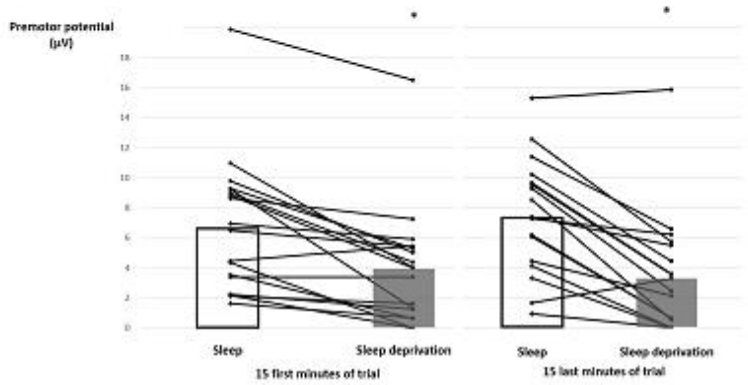


Figure 2: Premotor potential amplitude at the beginning and at the end of the trial in sleep and sleep deprivation conditions.
Individual data (squares) of premotor potential amplitude (µV) in 18 subjects for the 15 first minutes of trial (left) in NS and SD and in 17 subjects for the 15 last minutes of trial (right). During the first 15 minutes ($p=0.0005$) and during the last 15 minutes ($p=0.0007$) of the endurance test, median amplitude (vertical bars) is lower in sleep deprivation condition (right black bar) than in normal sleep condition (left white bar).

878x440mm (38 x 38 DPI)

ScholarOne, 375 Greenbrier Drive, Charlottesville, VA, 22901 Support (434) 964 4100

Table 1 Comparison of variables measured before, at the beginning of the trial or throughout the trial, after normal sleep night and after a night of sleep deprivation.

	Normal sleep (n=20)	Sleep deprivation (n=20)	p value
Time to task failure	**60 [60-60]**	**60 [46-60]**	**0.0077**
Maximal voluntary contraction (kg) (prior trial)	5.0 [4.5-5.6]	5.0 [4.9-5.5]	0.75
Imposed load (kg)	1.5 [1.5-1.6]	1.5 [1.5-1.5]	0.56
Electromyogram (%EMGmax)	80 [61-87]	84 [79-95]	0.057
Premotor potential (µV)[a]	**6.7 [3.4-9.2]**	**4.0 [1.3-5.4]**	**0.0005**
Reported perception of effort (cm)[b]	**0.5 [0.3-1.3]**	**2.8 [1.7-4.2]**	**0.0002**
Course of reported perception of effort (min)[c]	**40 [30-43]**	**30 [20-40]**	**0.044**
Transcranial magnetic stimulation motor threshold (%)	66 [60-72]	71 [60-80]	0.22
Motor evoked potential at rest (µV) (prior trial)	1161 [599-2474]	1121 [717-1953]	0.82
ΔMEP (µV) (prior trial)	**321 [43-702]**	**1090 [434-2284]**	**0.040**
Voluntary activation (%) (prior trial)	**97 [96-98]**	**95 [93-97]**	**0.0094**
HF/LF[d]	1.6 [1.1-2.0]	1.3 [1.1-1.6]	0.71

Values are given in median [25th-75th percentiles].

Abbreviations: EMG = adductor pollicis muscle electromyogram; ΔMEP (µV) = greatest motor evoked potential (MEP) amplitude during mental motor imagery minus greatest MEP amplitude at rest; HF/LF = electromyogram high frequencies split by electromyogram low frequencies.

[a]Calculated on the 15 first minutes of the trial (n=18)

[b]Calculated at baseline (3 first measures) (n=19)

[c]Measured through the trial

[d]Calculated on the 5 first minutes of the trial.

For Peer Review

Table II Comparison of variables at the beginning vs the end of the trial, after a normal sleep night and after a night of sleep deprivation.

	Normal sleep (n=20)		p value	Sleep deprivation (n=20)		p value
	Beginning	End		Beginning	End	
Electromyogram (%EMGmax)	80	64	0.17	**84**	**70**	**0.028**
Reported perception of effort(cm)[a]	**0.5**	**8.6**	**0.0001**	**2.8**	**9.5**	**<0.0001**
Voluntary activation (%)	97	97	0.68	95	96	0.23
HF/LF[b]	1.6	1.3	0.58	1.3	1.5	0.53

Values are given in median [25th-75th percentiles].
Abbreviations: EMG = adductor pollicis muscle electromyogram; HF/LF = electromyogram high frequencies split by electromyogram low frequencies.
[a]Reported perception of effort: at the beginning, calculated from the 3 first measures (n=19)
[b]Calculated on the 5 first (beginning) or 5 last (end) minutes of the trial.

For Peer Review

Supplementary data

Sleep deprivation increases muscle afferents, impairing motor preparation and reducing endurance

Christophe Rault, MD, Quentin Heraud, BS, Solène Ansquer, MD, Stéphanie Ragot, PhD, Angela Kostencovska, BS, Arnaud Wilfrid Thille, MD, PhD, Alexandra Stancu, MD, Pierre-Jean Saulnier, MD, PhD, René Robert, MD, PhD, and Xavier Drouot, MD, PhD.

For Peer Review

Methods (1807 words)

1. Healthy volunteers

Twenty healthy males (age 32 years old [31-33]; body mass index 24 kg/m² [23-25]) participated in this study. None of them had a history of neuromuscular disease or sleep disorder, were smokers or took any medication. All of them usually drank less than 3 expressos per day, were good sleepers (Pittsburgh Sleep Quality Index < 5), usually sleeping more than 6 hours per day, and had a neutral score on the morningness-eveningness questionnaire of Horne and Ostberg (i.e., score ≥ 31 and ≤ 69). None of them were shift-workers or had travelled across more than 4 times zones during the four weeks preceding their participation. Before each session, volunteers committed to keep their usual sleep schedules, to have at least 6 hours of sleep each night, and to refrain from consuming alcohol 48h before the session.

All subjects were informed regarding the sequence of events, but the precise objective of the study was revealed only after the study to preserve the naivety necessary for interpretation of the results.

The study was approved by an independant ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ile de France IV, May, 23rd 2017, registration number: 2016-A01870-51) and conducted according to the ethical principles of the Declaration of Helsinki and the current guidelines for good clinical practice. All subjects gave their written informed consent.

2. Sleep protocol

Sleep deprivation and normal sleep sessions were randomly allocated at inclusion. Group 1 (n=10) started with the sleep deprivation session and group 2 (n=10) started with the normal sleep session.

Subjects wore a wrist actigraph (ActiGraph° wGT3X-BT, ActiGraph, Pensacola, FL, USA) three days before each session to check that they actually slept more than 6 hours per night.

2.1.Sleep deprivation

Volunteers arrived at the Clinical Investigation Center at 1 pm. Quiet activities and ambulation were allowed, and conversations and games were organized. Exciting video-games or physical activities, coffee and food were forbidden. Volunteers were watched over by nurses at all times to ensure sleep deprivation.

Calibrated meals (1050 [985-1108] calories) were offered at 7pm and at 7am. Subjects were allowed to take a nap after the trial.

For Peer Review

2.2.Normal sleep night

Volunteers slept at home for at least 6 hours and had their breakfast at home, without any coffee or tea.

3. Muscular recordings

Adductor pollicis muscle of the non-dominant thumb electromyogram was continuously recorded using electrodes glued to the body of the muscles and amplified and digitalized at 2000 Hz using a dedicated system (MP 150 Biopac system and Acqknowledge software 4.4, Biopac system Inc Goleta, CA, USA) and stored for offline analysis.

3.1.Adductor pollicis muscle electromyogram activity (EMG) analysis

3.1.1. Spectral analysis looking for peripheral muscle fatigue (HF/LF):

The EMG curve was dupplicated. On the first copy a passband frequency of 20-50 Hz was applied to identify low frequencies (LF).[1,2] On the second copy a passband frequency of 130-250 Hz was applied to identify the high frequencies (HF). Each copied curve was then integrated (200 samples) and rectified (Acqknowledge software 4.4, Biopac system Inc, Goleta, CA, USA). Each EMG burst was identified visually. The area under the curve of each EMG burst was calculated by Acqknowledge software 4.4, and the average of the first 25 bursts of the endurance test was then calculated as well as the average of the last 25 bursts in each experimental condition. Finally, the ratio (average 25 first or last HF bursts) / (average 25 first or last LF bursts) was calculated.[1]

For Peer Review

3.1.2. Electrical activity of adductor pollicis muscle (EMG/EMGmax)[1]:

EMG raw signals were root-mean squared (60 samples). A low-pass filter was applied at 50Hz, and the curve was smoothed from the mean to 400 samples (200 ms). The max EMG was obtained by averaging the peaks of the EMG bursts of the contractions performed at maximum load, during maximal voluntary contraction and voluntary activations. EMG during endurance test was obtained by averaging the peaks of EMG bursts of the first 25 contractions or the last 25 contractions of the endurance test. Finally, the EMG/ EMGmax ratio was calculated.

3.2. Motor evoked potentials (MEPs) of the adductor pollicis muscle

Stimulations were delivered by transcranial magnetic stimulation, using a Magstim 200 stimulator equiped with a 70mm diameter 8-shaped coil placed opposite the motor cortex corresponding to the non-dominant hand and manually triggered by the experimenters. These stimulations activated the motor cortex and caused the adductor pollicis muscle to contract briefly. The coil was placed on the surface of the skull opposite the motor representation of the hand (1 to 2 cm in front of C3 or C4). To facilitate maintenance of the position, the subject wore a flexible swimming cap on which adhesive strips were stuck. Adhesive strips were also stuck on the probe so as to maintain the optimal stimulation position.

In practice, the subject kept his non-dominant hand in a resting position. The optimal scalp position for the magnetic coil, defined as the site where moderate suprathreshold stimulation consistently yielded the largest MEP in adductor pollicis muscle, was determined by moving the coil around the vertex in order to find the presumed hand area of the motor cortex contralateral to the recorded adductor pollicis muscle.[3] The recording of evoked potential signals was triggered automatically by the magnetic pulse and the recording time was 1.5 seconds. Then the motor threshold was determined at rest. Motor threshold intensity was defined as the lowest stimulator output intensity capable of inducing MEPs of at least a 50 µV peak-to-peak amplitude in the relaxed adductor pollicis muscle in at least three out of five trials.[3] To measure MEP amplitude, the stimulation intensity used was 1.2 times the motor threshold. We then stimulated the motor cortex of the adductor pollicis muscle four times in

For Peer Review

order to obtain MEPs at rest, which allowed study the amplitude of the peripheral muscular response to a magnetic stimulation.

Four other stimulations were performed during mental motor imagery, while the subject imagined himself contracting his thumb but without making the movement.

Facilitation (ΔMEP) was defined as the difference between the greatest MEP amplitude measured during motor mental imagery minus the greatest MEP amplitude at rest.

These measurements were carried out only before the endurance test.

4. Cortical measurements

4.1. Volontary activation of the adductor pollicis muscle

Controlateral stimulation was delivered by transcranial magnetic stimulation, using a Magstim 200 stimulator equiped with a 70mm diameter 8-shaped coil placed opposite the motor cortex corresponding to the non-dominant hand and manually triggered by the experimenters. A single transcranial magnetic stimulation pulse (intensity of 100% of stimulator output) was superimposed upon maximal voluntary contraction. Subjects were asked to produce maximal voluntary contraction against the maximum weight they were able to lift when determining the one repetition maximum. The resistance trace was displayed on screen, and a single trans-cranial magnetic pulse was given by an experimenter when strength reached the maximal value.[4] EMG responses were recorded from adductor pollicis muscle. The absence of superimposed twitch elicited by transcranial magnetic stimulation revealed that all cortical motor neurons had been recruited by the subject. In contrast, the amplitude of the superimposed resistance twitch paralleled the additional motor neurons not recruited by voluntary activation but excited by transcranial magnetic stimulation.[4]

Voluntary activation was carried out before and after loading trial.

For Peer Review

4.2.Electroencephalogram (EEG) acquisition

EEG activity was recorded with a cup electrode at Cz (International 10-20 system) (supplemental Figure E1) after gentle abrasion and cleaning of the scalp to ensure impedance below 5 kΩ, with two reference electrodes placed on mastoids and a ground electrode placed at Fpz. Electrooculograms were recorded using two electrodes placed at the upper right eye canthus and at the lower left eye canthus and referenced to the opposite mastoid.

The electrodes were connected to an EEG preamplifier (EEG100C and Electrooculogram 100C, Biopac System Inc, Goleta, CA, USA) with 20000-fold gain, a band-pass frequency of 0.1-35 Hz digitalized at 1000 Hz (MP150, Biopac system Inc Goleta, CA, USA) and stored as computer files for offline analysis.

For Peer Review

4.3.EEG analysis: premotor potential (supplemental Figure E1)

Premotor potential was built by averaging EEG epochs starting 2.5 sec before and ending 1 sec after the onset of contraction of the non-dominant thumb. Epochs exhibiting movement artefacts were visually discarded. If the EEG signal was too noisy, preventing its interpretation, a low pass filter at 25 Hz was applied. This concerned 7 subjects (S4, S6, S8, S17, S18, S19, S20). 2 subjects (S10 and S21) during the fist 15 min and 3 subjects (S10, S16 and S21) during the last 15 min were excluded from this analysis because of EEG artefacts preventing reliable premotor potential calculation. On all subjects, a median of 31% [21-39] of the recorded contractions were eliminated through this process. Premotor potential amplitude was determined on the average signal as the voltage difference (μV) between nadir and the start of the contraction visually identified on the pressure signal.

5. Endurance trial

A pulley system allowed a constant load set at 30% of maximal voluntary contraction based on the littérature[1,5] to allow endurance trial duration of approximately 1 hour in normal conditions.[6] The start of the trial (time 0) was the time at which the load was applied. Subjects then had to follow a visual metronome requiring contractions of 5 seconds alternating with 5s

of rest. To control for attentional effect, subjects watched on a laptop a movie of their choice that they had already watched and opted to watch again[3,7] Subjects wore headphones and no time cues were displayed on the laptop screen. They were informed that the study investigated the effects of muscular effort on attention and that 2 questions regarding the scenario or characters would be asked at the end of the movie. Subjects received strong encouragement when it became difficult for them to raise the weights to the wedge and they received seven hundred euros if they performed both sessions correctly with satisfactory cooperation and were aware that their recompense could be substantially reduced (to 150€) if they did not respect instructions. Volunteers were asked to indicate orally when they wished to stop. They did not know that the maximal duration was set at one hour.

6. Course of reported perception of effort

Muscular effort was estimated with a 10 cm-visual analogue scale. The scale was anchored by « no muscular effort » on the left (visual analogue scale = 0) and « unbearable effort » on the right (visual analogue scale = 10). The course of reported perception of effort was assessed, after the end of the trial, by calculating the time lapse (in minutes) between the beginning of the trial and the time at which subjects declared a value greater than 80% of their final visual analogue scale score (supplemental Figure E2).

All statistical analyses were performed using StatView® (V5.0).

For Peer Review

Results (145 words)

1. Cortical motor output assessment: motor imagery

MEPs during motor imagery were greater than those measured at rest in both conditions (SD: 2463µV [1589-3666] vs. 1121µV [718-1953], respectively, p=0.0012; NS: 1680µV [969-2720] vs. 1162µV [599-2473], respectively, p=0.009).

2. Cortical motor output assessment: premotor potential

66 [59-72] contractions in sleep deprivation condition (SD) and 62 [52-71] in normal sleep condition (NS) were used to calculate premotor potential amplitudes during the first 15 min of the loading trial (p= 0.38). 60 [56-64] contractions in SD and 66 [50-73] in NS were used to calculate premotor potential amplitudes during the last 15 min of the loading trial (p= 0.32).

3. Adductor pollicis muscle muscle strength assessment

Maximal voluntary contraction was lower after trial than before in both conditions (SD: 4.5 kg [4.0-5.0] vs. 5 kg [4.9-5.5], respectively, p=0.001; NS: 4.5 kg [4.0-5.0] vs. 5.0 kg [4.5-5.6], respectively, p=0.033).

For Peer Review

References

1. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. Guideline

Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Aug 15 2002;166(4):518-624. doi:10.1164/rccm.166.4.518

2. Gross D, Grassino A, Ross WR, Macklem PT. Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. Jan 1979;46(1):1-7. doi:10.1152/jappl.1979.46.1.1

3. Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, Zanette G, Fiaschi A. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Jan 2006;77(1):56-60. doi:10.1136/jnnp.2004.041137

4. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. Research Support, Non-U.S. Gov't. *The Journal of physiology*. Jan 15 1996;490 (Pt 2):529-36. doi:10.1113/jphysiol.1996.sp021164

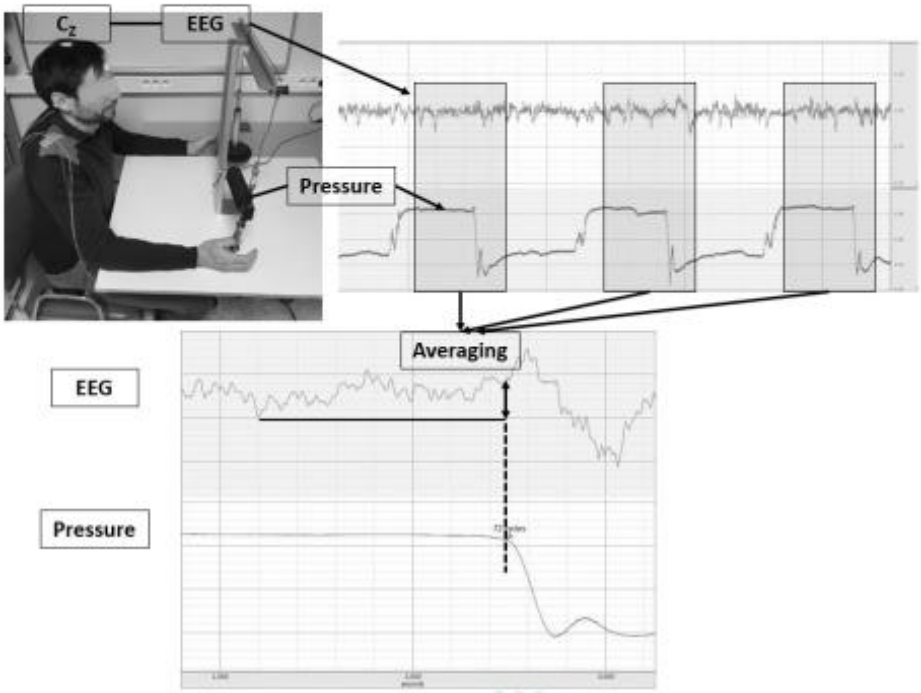
5. Rault C, Sangare A, Diaz V, et al. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Apr 15 2020;201(8):976-983. doi:10.1164/rccm.201904-0819OC

6. Guo F, Wang JY, Sun YJ, Yang AL, Zhang RH. Movement-related cortical potentials during muscle fatigue induced by upper limb submaximal isometric contractions. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Neuroreport*. Oct 1 2014;25(14):1136-43. doi:10.1097/WNR.0000000000000242

7. Tremoureux L, Raux M, Jutand L, Similowski T. Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Appl Physiol (1985)*. May 2010;108(5):1127-33. doi:10.1152/japplphysiol.91449.2008

For Peer Review

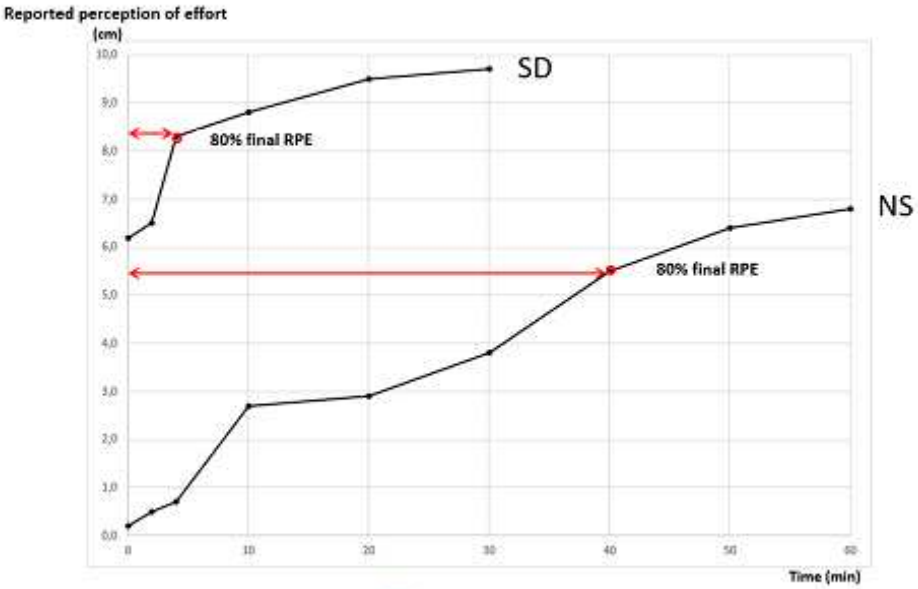
Supplemental figure legends



Supplemental Figure E1: Positioning of healthy subjects during the loading trial and illustration of the method to calculate premotor potential amplitude.

Electroencephalogram (EEG) segments (2.5s before and 1s after onset of contraction of the non dominant thumb) were selected (example in rectangles) and averaged. Premotor potential amplitude (in μV) (visualized on the pressure signal by the double arrow) was calculated from the nadir of the average EEG segment (solid line) to the point on the EEG corresponding to the start of the contraction (dashed line).

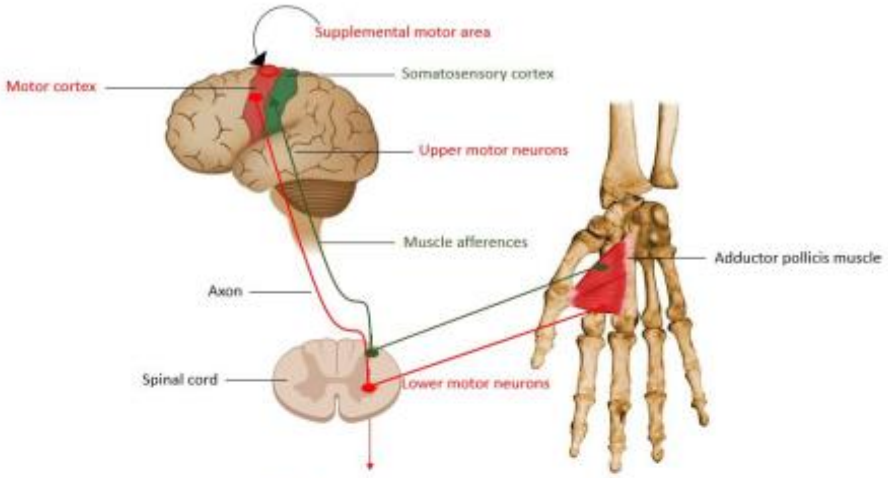
ScholarOne, 375 Greenbrier Drive, Charlottesville, VA, 22901 Support (434) 964 4100



Supplemental Figure E2: Illustration of method to quantify the course of reported perception of effort.

Example of a curve of reported perception of effort during trial in sleep deprivation condition (SD) and in normal sleep condition (NS) in one representative subject (S20). The course of reported perception of effort was steeper in SD than in NS and 80% of the maximal score was reached earlier in SD than in NS (p=0.044).

For Peer Review



Supplemental Figure E3: Impact of sleep deprivation on motor output and muscle afferences.

Simplified illustration of structures altered by sleep deprivation. The decrease in electromyogram electrical activity supported the hypothesis that motor output (in red) is lower after sleep deprivation compared to normal sleep. The measurement of motor output compared between real movement and motor imagery showed that it is the motor afferents (in green), strongly increased in sleep deprivation, which inhibited the premotor cortex.

For Peer Review

3.7 Valorisation des études physiologiques sur sujets sains

L'étude HANDYSLEEP a été soumise au journal *Neuron* (facteur d'impact 17,173 en 2021) en juillet 2022 et rejetée ; puis soumise en septembre 2022 au journal *Progress in Neurobiology* (facteur d'impact 11,685 en 2021) et rejetée ; puis soumise au journal *Brain* (facteur d'impact 15,255 en 2021) le 21 octobre 2022.

Les communications portant sur ces protocoles ont été :

- SFRMS 2016 (congrès national) : poster. Effets de la privation de sommeil sur la commande centrale du diaphragme au cours d'une épreuve d'endurance inspiratoire chez le volontaire sain.
- ATS 2017 (congrès international) : communication orale et poster. *Sleep deprivation reduces inspiratory endurance by altering central command in healthy subjects*.
- SFRMS 2020 (congrès national) : communication orale. Privation de sommeil et endurance respiratoire.
- Ma thèse en 180 secondes, édition 2021 : effets de la privation de sommeil sur la commande musculaire squelettique : étude électrophysiologique chez le volontaire sain et le patient.
- SFRMS 2022 (congrès national) : poster. La privation de sommeil majore la perception d'effort, inhibant la préparation motrice et précipitant l'interruption de tâche.

Les prix obtenus ont été :

- Congrès du Sommeil en 2016 (SFRMS, Strasbourg (67))
- *Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology* au congrès de l'*American Thoracic Society* en 2017 (Washington DC - USA).

3.8 Éléments de discussion méthodologique autour des études physiologiques au-delà des articles

3.8.1 Impact de la privation de sommeil sur l'électroencéphalogramme

Concernant l'amplitude des potentiels prémoteurs, nous avons retrouvé qu'elle était diminuée dès les 15 premières minutes des épreuves d'endurance, tant inspiratoires que manuelles, en condition de privation de sommeil. On peut se demander si ce n'est pas l'ensemble du signal électroencéphalographique cortical qui serait de plus faible amplitude après privation de sommeil et pas spécifiquement une atteinte de la commande motrice. D'anciennes études rapportent d'importantes modifications du signal électroencéphalographique d'éveil, après plus de 50 heures de privation de sommeil, avec une quasi-disparition du rythme alpha remplacé par des ondes lentes, donc plus amples (326, 327). Mais nous n'avons pas retrouvé d'étude portant précisément sur l'analyse des potentiels prémoteurs après privation de sommeil.
Dans l'étude NOSLEEPDIAPH comme dans l'étude HANDYSLEEP, la perte d'endurance en condition de privation de sommeil était associée à une diminution de la commande musculaire à la fois globale et corticale. En effet, la diminution de l'activité électromyographique diaphragmatique tout au long de l'épreuve d'endurance en condition de privation de sommeil reflétait, dans l'étude NOSLEEPDIAPH, une diminution de l'activation musculaire inspiratoire par diminution de la commande cérébrale globale. Au niveau cortical, il semblerait que ce soit la préparation du mouvement au sein de l'aire motrice supplémentaire qui soit réduite devant la diminution significative des potentiels prémoteurs dès les 15 premières minutes d'épreuve en privation de sommeil. Or, en plus d'initier la préparation du mouvement inspiratoire, l'aire motrice supplémentaire projette directement sur les nerfs phréniques (245). Et la relation dose-effet entre l'amplitude des potentiels prémoteurs inspiratoires et l'endurance en condition de privation de sommeil dans l'étude NOSLEEPDIAPH plaidait pour relation causale entre ces deux variables.

3.8.2 Recherche d'une différence de durée de sommeil entre les sujets sensibles et les sujets résistants à la privation de sommeil

Bien que les sujets devaient respecter au moins 6 heures de sommeil chacune des trois nuits précédant leurs épreuves d'endurance musculaire, nous nous sommes assurés qu'il n'y avait pas de différence de durée de sommeil entre les sujets qui semblaient « résistants » à la privation de sommeil et avaient une endurance identique dans les deux conditions expérimentales et ceux qui semblaient « sensibles » avec une chute d'endurance après privation de sommeil (**Table 3**). Cependant, la durée de sommeil habituelle n'est pas le seul facteur associé à la tolérance d'une privation de sommeil. L'effet de la privation de sommeil est connu pour avoir une grande variabilité interindividuelle indépendamment de la durée de sommeil qui précède cette privation (328).

	Sujets « résistants » **médiane** [1er quartile ; 3ème quartile]	**Sujets « sensibles »** **médiane** [1er quartile ; 3ème quartile]	**Valeur de p**
NOSLEEPDIAPH	8,0 heures [7,6 – 8,2]	8,0 heures [7,4 – 9,3]	0,94
HANDYSLEEP	7,4 heures [7,1 – 7,4]	7,8 heures [7,5 – 8,4]	0,11
Compilation des deux protocoles	7,6 heures [7,3 – 8,1]	8,0 [7,5 – 8,4]	0,57

Table 3 : Comparaison des médianes de durées de sommeil les trois nuits précédant la privation de sommeil entre les sujets « résistants » et les sujets « sensibles » à la privation de sommeil.

3.8.3 Recherche de potentiels prémoteurs dans d'autres dérivations que Cz

Bien que la littérature plaide pour une détection essentiellement en C_Z (280) pour les potentiels prémoteurs inspiratoires et que l'anatomie de l'aire motrice supplémentaire soit centrale, la représentation corticale motrice du pouce est plus latérale que celle du diaphragme et la fatigue aurait pu entrainer une modification de la zone cérébrale impliquée dans le mouvement. Ces éléments nous ont poussé à enregistrer d'autres dérivations que C_Z dans l'étude HANDYSLEEP. Nous avons recherché les potentiels prémoteurs en F_Z, C_3 et C_4 (système international 10-20). Les potentiels prémoteurs ont pu être identifiés dans ces dérivations. En C_3 et C_4, ils étaient de même ordre de grandeur qu'en C_z, avec une diminution de leurs amplitudes sur les 15 dernières minutes d'épreuve en condition de privation de sommeil (**Table 4**). Enfin, C_3 et C_4 ne représentent pas le même signal qu'on soit droitier ou gaucher. Nous avons donc ajouté à la **Table 4** une analyse des dérivations C_3 et C_4 en respectant la latéralité du signal enregistré par rapport à la main active ce qui est probablement plus pertinent. Cependant, il est important de noter que la qualité du signal en C_3 et C_4 était insuffisante pour une interprétation fiable, avec moins de sujets interprétables qu'en C_Z, et un recours plus systématique à des filtres passe-bas. Ensuite, ces dérivations semblaient moins sensibles que C_z à la privation de sommeil, ne montrant jamais de résultats significatifs sur les 15 premières minutes d'épreuve. Pour les prochains travaux il serait préférable de ne pas placer d'autres électrodes que C_Z, d'autant que la mise en place est plus difficile et chronophage pour obtenir un signal propre et analysable.

	15 premières minutes			15 dernières minutes		
	Sommeil normal	**Privation de sommeil**	**Valeur de p (Wilcoxon)**	**Sommeil normal**	**Privation de sommeil**	**Valeur de p (Wilcoxon)**
F_Z	7,0 µV [4,9 – 7,7]	5,3 µV [1,5 – 6,9]	0,18	5,8 µV [3,8 – 9,0]	4,0 µV [1,7 – 7,0]	0,056
C_3	5,2 µV [4,5 – 8,0]	1,6 µV [0,4 – 3,5]	0,093	4,7 µV [4,2 – 7,8]	2,4 µV [1,1 – 3,6]	**0,0069***
C_4	5,3 µV [4,4 – 8,6]	4,3 µV [2,4 – 8,7]	0,55	5,5 µV [3,9 – 8,7]	3,9 µV [1,2 – 7,3]	**0,0043***
Controlat.	5,5 µV [3,3 – 8,9]	5,2 µV [2,1 – 9,0]	0,88	5,9 µV [3,6 – 8,8]	4,4 µV [0,9 – 7,4]	**0,0058***
Homolat.	5,3 µV [4,6 – 7,2]	2,6 µV [0,6 – 4,3]	0,051	4,8 µV [4,3 – 7,4]	2,8 µV [1,6 – 3,5]	**0,0044***

Table 4 : Comparaison de l'amplitude des potentiels prémoteurs entre les conditions de sommeil normal et de privation de sommeil durant les 15 premières et les 15 dernières minutes de l'épreuve d'endurance.

Controlat. = controlatéral : mesure réalisée en C_3 ou C_4 de façon controlatérale à la main active
Homolat. = homolatéral : mesure réalisée en C_3 ou C_4 de façon homolatérale à la main active
F_Z : n=12 sur les 15 premières minutes et n= 14 sur les 15 dernières minutes ;
C_3 : n=8 sur les 15 premières minutes et n= 10 sur les 15 dernières minutes ;
C_4 : n= 13 sur les 15 premières minutes et n= 14 sur les 15 dernières minutes ;
Controlatéral n= 12 sur les 15 premières minutes et n= 13 sur les 15 dernières minutes ;
Homolatéral n=9 sur les 15 premières minutes et n= 11 sur les 15 dernières minutes).
* : $p < 0,05$.

3.8.4 Diminution significative de l'activation volontaire non retrouvée habituellement

Il existe peu de littérature sur l'évaluation de l'activation volontaire en condition de privation de sommeil. Temesi et collaborateurs (98) n'avaient pas retrouvé de modification de l'activation volontaire après une privation aiguë de sommeil. Dans notre étude NOSLEEPDIAPH, nous n'avions pas retrouvé non plus d'effet de la privation de sommeil sur l'activation volontaire des muscles inspiratoires. Deux remarques méthodologiques peuvent être avancées pour expliquer cette différence avec les résultats de l'étude HANDYSLEEP.

Premièrement, l'étude de Temesi et collaborateurs comme l'étude NOSLEEPDIAPH s'intéressait à un groupe musculaire (membre inférieur au cours d'un pédalage chez Temesi et muscles inspiratoires dans NOSLEEPDIAPH), ce qui pourrait avoir masqué une éventuelle baisse d'activation volontaire secondaire à la privation de sommeil.

Deuxièmement, dans l'étude HANDYSLEEP, les sujets devaient élever le poids jusqu'à une butée. Or, une fois le poids à la butée, le sujet pouvait fournir un effort minimal suffisant pour maintenir le poids à la butée ou continuer d'appuyer de toutes ses forces même si le poids ne pouvait se déplacer plus. L'activation volontaire aurait été alors différente dans ces deux situations. Et il est possible qu'en condition de privation de sommeil les sujets se contentaient d'un effort minimal suffisant pour amener le poids à la butée ce qui aurait pu entrainer une diminution artificielle de l'activation volontaire.

4 LES ETUDES CLINIQUES CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION

4.1 Étude BRAINWEAN

4.1.1 Population de l'étude

4.1.1.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient des adultes hospitalisés en réanimation médicale, intubés et ventilés depuis au moins 24 heures et non sédatés.
Le délai minimum de 24 heures permettait à la fois d'exclure les patients hospitalisés pour des intoxications aiguës qui récupèrent rapidement après l'élimination des toxiques et qui sont dans la majorité des cas rapidement extubés sans difficulté. C'est aussi une durée suffisante pour voir apparaitre des conséquences de la privation de sommeil en réanimation puisqu'une première journée et une première nuit sont passées.
L'absence de sédation était un prérequis indispensable. En effet, les patients devaient être éligibles à une épreuve de sevrage en ventilation spontanée et nous souhaitions observer les potentiels prémoteurs. Or on ne peut espérer une compensation ventilatoire normales sous sédation (112).
La population incluse était plus âgée que dans les études physiologiques NOSLEEPDIAPH et HANDYSLEEP et comprenait des femmes. Dans BRAINWEAN, les femmes avaient un âge moyen de 61 ans +/- 11. Les variations de comportement face au sommeil ou à sa privation n'étaient donc pas impactées par le cycle menstruel. De plus, la population était plus importante (68 patients) permettant une puissance statistique supérieure dans l'analyse des potentiels prémoteurs. Enfin, avoir un échantillon représentatif facilitait la généralisation de nos résultats à la population des patients de réanimation permettant une applicabilité clinique éventuelle rapide.

4.1.1.2 Critères d'exclusion

Le principal critère d'exclusion secondaire était la qualité insuffisante du signal électroencéphalographique pour son analyse. Notons, que l'enregistrement électroencéphalographique en réanimation médicale était plus difficile que chez les sujets sains. Nous avions 5 % d'électroencéphalogrammes ininterprétables dans l'étude NOSLEEPDIAPH et 10 % dans l'étude HANDYSLEEP contre 13 % dans l'étude BRAINWEAN.

4.1.2 Choix de l'objectif principal et des objectifs secondaires

L'objectif principal était de comparer l'intensité de la commande corticale prémotrice inspiratoire entre les patients ayant réussi et les patients ayant échoué leur sevrage ventilatoire. La physiopathologie de l'échec de sevrage ventilatoire est multifactorielle et son analyse est complexe. Cependant, une endurance inspiratoire suffisante est un prérequis indispensable au sevrage des patients de la ventilation mécanique. La commande et la performance des muscles respiratoires sont donc essentielles au sevrage ventilatoire (218) et l'épreuve de pièce en T en respiration spontanée peut être considérée comme une véritable épreuve d'endurance inspiratoire. Pour la surmonter et prouver son aptitude à respirer sans aide, le patient doit être parfaitement éveillé et activer correctement ses efférences motrices phréniques afin d'obtenir une contraction diaphragmatique puissante et durable pour faire face à la contrainte mécanique inspiratoire. Puisque la privation de sommeil semble impacter négativement la commande corticale musculaire, et que les patients de réanimation ont un sommeil altéré (175-177, 179, 180), il nous semblait important de rechercher une différence au niveau cortical entre les patients qui réussissent et les patients qui échouent l'épreuve de respiration spontanée.
Le principal objectif secondaire était la recherche d'un seuil d'amplitude des potentiels prémoteurs qui soit prédictif de l'issue de l'épreuve de respiration spontanée et utilisable en clinique.

4.1.3 Méthodologie des techniques physiologiques d'intérêt mises en place : mesure de la pression d'occlusion P0.1

L'ensemble des ventilateurs du service de réanimation médicale du centre hospitalier universitaire de Poitiers permettait de réaliser la mesure de la pression d'occlusion. La manœuvre était réalisée chez les patients intubés et ventilés mécaniquement, en ventilation spontanée avec aide inspiratoire. La mesure était faite dans deux conditions de pression positive de fin d'expiration (PEEP) : la PEEP fixée par le réanimateur et une PEEP nulle. Lorsque la mesure était ordonnée au ventilateur, celui-ci provoquait une occlusion des voies aériennes du patient à la fin d'une expiration, puis mesurait la pression dans les voies aériennes 100 ms après le début de l'inspiration spontanée suivante.

4.1.4 Étude 4 : protocole BRAINWEAN : recherche d'une association entre l'amplitude de la commande inspiratoire corticale et l'issue du sevrage ventilatoire de patients intubés et ventilés

Cortical respiratory drive predicts weaning failure

Christophe Rault, MD[1,2], Quentin Héraud, BS[1], Stéphanie Ragot, PhD[1], Jean-Pierre Frat, MD, PhD[1,3], Rémi Coudroy, MD, PhD[1,3], René Robert, MD, PhD[1], Arnaud W Thille, MD, PhD[1,3], and Xavier Drouot, MD, PhD[1,2,4,5].

[1]INSERM, CIC 1402, Equipe Is-Alive; Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Poitiers, France.
[2]CHU de Poitiers, Service d'Explorations Fonctionnelles, Physiologie Respiratoire et de l'Exercice, Poitiers, France.
[3]CHU de Poitiers, Service de Réanimation Médicale, Poitiers, France.
[4]CHU de Poitiers, Service de Neurophysiologie Clinique, Poitiers, France.
[5]INSERM U-1084, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory, Neurobiology and Neuroplasticity and Neuro-development Group, Poitiers, France.

Corresponding author:
Dr. Christophe Rault MD
INSERM, CIC 1402, Equipe Is-Alive; Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Poitiers, France.
CHU de Poitiers, Service d'Explorations fonctionnelles, physiologie respiratoire et de l'exercice,
2 rue de la Milétrie, 86 021 Poitiers, France
Phone : +33 549 444 385
Fax : +33 549 444 071
Email : Christophe.rault@univ-poitiers.fr

Conflict of Interest Disclosures: The authors have no potential conflict of interest to disclose.
Funding / Support: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
Shot running head: (46 char): CORTICAL RESPIRATORY DRIVE PREDICTS WEANING FAILURE
Manuscript word count: 2119

Key words: intensive care unit; mechanical ventilation; weaning failure; premotor cortex; supplementary motor area; inspiratory premotor potential; inspiratory muscle motor output.

Abstract (201 words 1266 characters)

Introduction: In intensive care unit, prediction of spontaneous breathing trial outcome and weaning from assisted ventilation remains difficult. Since the inspiratory cortical command is strongly involved during respiratory efforts, the amplitude of this inspiratory premotor cortical command could be associated with the success or failure of weaning from the ventilator.

Material and methods: In 68 intubated and ventilated patients in intensive care unit, the amplitude of inspiratory premotor potentials was measured by quantified electroencephalography. The evolution (ΔIPP) of this amplitude between breathing under mechanical ventilation and spontaneous breathing through a T-piece was calculated. ΔIPP was compared between patients who failed and those who passed the spontaneous breathing test.

Results: ΔIPP was significantly different between the failure and success groups ($p<0.0001$). ΔIPP increased (i.e. inspiratory premotor potentials amplitude increased in spontaneous breathing compared to mechanical ventilation) in the failure group and decreased in the success group. ΔIPP below the threshold of 0.425 µV was associated with successful T-piece test with a sensitivity of 100% and a specificity of 87%.

Conclusion: Premotor inspiratory potentials amplitude is a reliable reflection of the difficulties experienced by intubated patients when stopping the ventilator and could be useful in clinical practice if the measurement method was simplified.

Introduction (507 words)

Weaning failure is defined as the inability to liberate a patient from the ventilator (1). Therefore, the term 'weaning failure' encompasses the failure of a spontaneous breathing trial or the need to resume mechanical ventilation after extubation within forty-eight hours to seven days (2-4). The majority of patients are safely weaned from the ventilator after a first attempt (5) but despite the presence of all weaning criteria and the successful completion of a spontaneous breathing trial, extubation failure occurs in ten to twenty percent of patients (2, 6). Thereby, weaning failure occurs in a minority of patients but represents an important burden in term of days of mechanical ventilation, intensive care unit lengths of stay and morbi-mortality (5). Prolonged withdrawals (more than 7 days from the first spontaneous breathing trial) represent less than 6% of ventilated patients but mobilize 37% of intensive care unit resources (7). Delayed weaning prolongs patient discomfort, increases the risk of complications and the cost of care (8). Indeed, a patient under mechanical ventilation costs two thousand dollars per day (9). Investigating the causes of weaning failure is therefore crucial because the duration of mechanical ventilation for those who fail the spontaneous breathing trial (5) and the reintubation for those in whom reintubation is needed (10, 11) have both been associated with poor outcomes. Ultimately, identifying the reasons why a patient fails weaning process might help to reduce the duration of mechanical ventilation and hence to improve patient outcomes.

The pathophysiology of ventilatory weaning failure is often multifactorial, which complicates its analysis. Adequate inspiratory endurance is necessary to wean patients from mechanical ventilation. The command and performance of the respiratory muscles are therefore essential to ventilatory weaning (12). Among the risk factors for failure, diaphragmatic atrophy, triggered by diaphragmatic inactivity and mechanical ventilation, is at the forefront (1, 13). Many comorbidities (metabolic disorders, sepsis, sedatives, muscle relaxants) can also cause diaphragmatic muscle damage in intensive care patients. Ventilatory weaning can thus be considered as a real test of inspiratory endurance. To overcome it and prove his ability to breathe without help, the patient must be awaken, must be able to activate correctly phrenic outputs in order to obtain a powerful diaphragmatic contraction to face inspiratory mechanical constraint. Normally, ventilation is coordinated by the brainstem (14). In the event of an increase in inspiratory work, the motor cortical command is also activated (15-17). The supplementary motor area then prepares the inspiratory movements and its activation

results in premotor potentials on the electroencephalogram before each inspiration (18-22).

Thus, during a weaning trial from mechanical ventilation in spontaneous breathing, two populations are distinguished: a first which passes and a second which fails the spontaneous breathing trial.

It remains very difficult for the clinician to predict the outcome of withdrawal. Since inspiratory cortical command is strongly involved during respiratory efforts, it was natural to test if the amplitude of this inspiratory motor cortical command is associated with the success or failure of weaning from the ventilator. If so, it would be an interesting tool in clinical practice.

Methods (537 words)

Design and setting

We conducted, between July 2017 and April 2021, a prospective single-center physiological study in intubated and ventilated patients hospitalised at the medical intensive care unit of the University Hospital of Poitiers (France). The study was approved by the independent ethics committee Ouest V of Rennes (France) and was registered at http://www.clinicaltrials.gov (#NCT03372252).

Patients and/or their next of kin were informed and gave their consent before being included in the study. All patients intubated for at least 24 hours, fulfilling the withdrawal criteria of the service protocol, could be included. Patients with peripheral or central neuromuscular pathology that led to intubation, known psychiatric illnesses, agitation preventing the performance of electroencephalographic measurements or a decision not to reintubate at the time of extubation were not included.

Weaning protocol

All weaning tests consisted in spontaneous breathing trials through a T-piece.

Assessment of respiratory cortical motor command

Cortical motor command was assessed by measuring inspiratory premotor potential amplitude, obtained by continuously recording electroencephalogram throughout the spontaneous breathing trial. Inspiratory premotor potential amplitude was calculated during (a) the 15 minutes of mechanical ventilation preceding the spontaneous breathing trial, (b) during the first 15 minutes of the spontaneous breathing trial, using a previously published method (17, 23) (supplemental Figure E1). The difference (ΔIPP) in inspiratory premotor potential amplitude between spontaneous breathing (first 15 minutes of the weaning trial) and mechanically ventilated breathing (calculated on 15 min) was calculated (Table 2).

The central ventilatory command was also evaluated just before the weaning test, under mechanical ventilation, by measuring the airway occlusion pressure, a tool known to predict successful weaning (24) under positive end expiratory pressure set to 0 and under the patient's positive end expiratory pressure set by the doctor. It is the negative pressure generated in the airways during the first 100 milliseconds of an occluded inspiration. This is a non-aggressive measure during non-forced breathing.

The airway occlusion pressure value reflects patients' muscle activation during spontaneous breathing and is an indicator of patients' ability to be weaned. Some authors have proposed predictive weaning thresholds (25) although a recent meta-analysis does not find a significant predictive value between 2.3 and 5.5 cmH_2O (24). Finally, we calculated rapid shallow breathing index, that is to say the ratio of the respiratory rate to the patient's tidal volume, which has been showed to predict the success of the spontaneous breathing trial. This ratio has been associated with success when lower than 100-105 breaths/min/L with a sensitivity of 0.97 and a specificity of 0.65 (26).

Quantification and Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median and [25th-75th] percentiles.

The two groups (failure and success) were compared, for the quantitative variables, with a student test when variables were normally distributed or a non-parametric Mann Whitney test when variables were not normally distributed and with a chi^2 test for the qualitative variables.

The relationship between the variables extracted from the inspiratory premotor potential and the spontaneous breathing trial was adjusted for the variables that differed between the two groups using logistic regression.

A ROC curve was constructed and a Youden index calculated to find a threshold for ΔIPP variables significantly associated with the spontaneous breathing trial.

A p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results (327 words)

Study population

We included 70 patients, two of whom were secondarily excluded, one for withdrawal of consent, the other for cancellation of the spontaneous breathing trial after obtaining consent. Forty-nine patients passed their spontaneous breathing trial and nineteen failed (Table 1). Success group was younger than failure group (60 years [54-67] vs. 69 years [63-76], respectively, p=0,0035 (median [25th – 75th]) and had a shorter median ventilation time (5 days [3-9] vs. 13 years [7-25], respectively, p=0,0017) (and received a lower cumulative dose of Propofol) (Table 1).

Inspiratory cortical pre-motor command

Under mechanical ventilation, during the 15 minutes preceding the onset of the spontaneous breathing trial, the inspiratory premotor potential amplitude was higher in success group than in failure group (2.0 µV [1.2-2.9] vs. 0.5 µV [0-1.3], respectively, p<0.0001) (Table 2). In contrast, during the first 15 minutes of spontaneous breathing trial, the inspiratory premotor potential amplitude was lower in success group than in failure group (Table 2). In success group, switching from mechanical ventilation to spontaneous breathing (ΔIPP) resulted in a reduction or even disappearance of inspiratory premotor potential, while in failure group switching to spontaneous breathing resulted in a marked increase in the amplitude of inspiratory premotor potential (Figure 1, Table 2).

After adjusting for age, the difference in ΔIPP between the two groups remained significant (logistic regression, p=0.0013). After adjusting for the duration of mechanical ventilation, the difference in ΔIPP between the two groups remained significant (logistic regression, p=0.0018).

Airway occlusion pressure and the ratio of respiratory rate divided by tidal volume were not different between the two groups (Table 1).

Value of the inspiratory premotor potential predictive of the outcome of ventilatory weaning

ΔIPP, the difference between the amplitude of the inspiratory premotor potential in spontaneous breathing and the amplitude of inspiratory premotor potential under mechanical ventilation was predictive of the failure/success outcome (Figure 2). Using the Youden index, the threshold of 0.425 µV gave a sensitivity of 100% and a specificity of 87%.

Discussion (704 words)

Main results

Our results show for the first time that the measurement of inspiratory premotor potential amplitude could be an innovative and non-invasive method to predict spontaneous breathing trial outcome. The evolution of the inspiratory premotor potential amplitude measured under mechanical ventilation and spontaneous breathing was associated with the outcome of ventilatory weaning with a sensitivity of 100% and a specificity of 87%.

Association between inspiratory premotor potential amplitude and spontaneous breathing trial outcome

Premotor potentials are a tool for precise measurement of premotor cortical modifications, and directly measure cortical motor command (27). To our knowledge, this is the first study associating the amplitude of inspiratory premotor potentials with the outcome of the spontaneous breathing trial. Although we have identified a ΔIPP threshold associated with the outcome of weaning, this methodology still requires the performance of a spontaneous breathing trial lasting about fifteen minutes, which represents a stress for patients. However, the amplitude of inspiratory premotor potentials measured under mechanical ventilation could also be associated with the outcome of spontaneous breathing trial (Tables 2 and E1). Results gave hope for a predictive test but has to be confirmed with a dedicated prospective study. Such trial will allow to determine a threshold of inspiratory premotor potential amplitude under mechanical ventilation assessing the "weanability" of a patient mechanically ventilated.

Pathophysiology

Our results may be surprising given the existence of greater inspiratory premotor potentials under mechanical ventilation in the success group. That could suggest activation of cortical inspiratory premotor drive (23). Inspiratory premotor potentials have been associated with inspiratory loading (17), weakness of the respiratory muscles (28) or respiratory discomfort and asynchronies during mechanical ventilation (29). Greater breathing variability during spontaneous breathing trial has been associated with successful weaning from ventilation (30). Inspiratory premotor potentials could reflect the cortical participation in this breathing variability in the patients of the ventilatory success group. An ancillary study will be dedicated to the

analysis of respiratory variability, measured under mechanical ventilation and during the spontaneous breathing trial. Respiratory variability will then be compared between our two groups of patients. In contrast, in patient of the failure group, the increase in inspiratory premotor potential amplitude when the ventilator stopped could suggest an activation of motor cortical inspiratory drive. Our hypothesis is that this cortical drive comes in rescue to an insufficient brainstem motor drive, incapable to fight the load of spontaneous breathing.

Potential impact of sleep deprivation in the intensive care unit on ventilatory weaning

Our team recently showed that the amplitude of inspiratory premotor potentials was sensitive to acute sleep deprivation with a fifty percent decrease in twenty healthy men after a sleepless night (23). Sleep in the intensive care unit is very altered to the point of becoming non-restorative (31-41). In intensive care, atypical sleep and the absence of paradoxical sleep are independently associated with a delay in weaning from mechanical ventilation (40), responsible for increased morbidity and mortality (6). During the spontaneous breathing test, although our patients in the failure group saw their inspiratory premotor potentials increase in amplitude, it should be noted that this amplitude remained low (Table 2). In the literature, the amplitude of healthy subjects'inspiratory premotor potentials exposed to forced breathing oscillates between 3.7 and 7.3 µV (17, 23, 29, 42). We suggest that poor sleep in intensive care could contribute to weaning failures by modifying the cortical drive to breathe.

Clinical inferences

In the intensive care unit, the measurement of inspiratory premotor potential amplitude could be useful for the adjustment of artificial ventilator by making it possible to detect asynchronies (29). Our results suggest extending the usefulness of inspiratory premotor potentials for assessing the possibility of weaning an intubated patient. Indeed, although in the literature the rapid shallow breathing index (which predicts spontaneous breathing trial success if < 100-105 respi/min/L with a sensitivity at 0.97 and specificity at 0.65 (26)) or the airway occlusion pressure (43) show good results, the recommended test remains the spontaneous breathing trial. However, this test represents a stress for patients who fail with a risk of acute hypercapnic respiratory distress, acute pulmonary oedema, fatigue and anxiety. However, clinical use of

inspiratory premotor potentials is currently limited by the methodology carried out a posteriori and which is still time-consuming manually.

Conclusion (44 words)

The simple and non-invasive analysis of the cortical inspiratory command makes it possible to effectively predict the possibilities of weaning of patients intubated in intensive care units. However, the technique remains too cumbersome for clinical use and still requires fifteen minutes of spontaneous breathing.

Figures

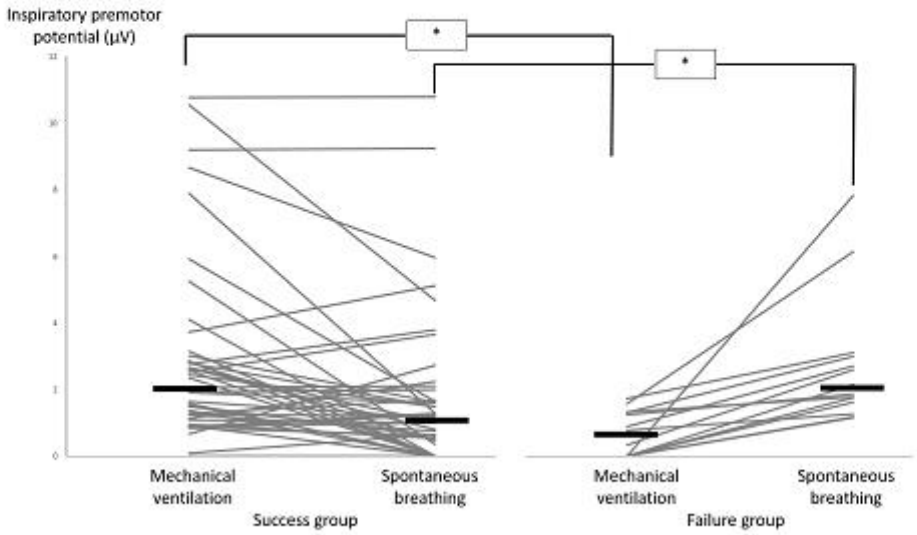


Figure 1: Evolution of the amplitude of the inspiratory premotor potentials in each group between breathing under mechanical ventilation and spontaneous breathing trial through a T-piece. Each line represents a patient. The thick black lines represent the medians. In success group (n=45), switching from mechanical ventilation to spontaneous breathing resulted in a reduction of inspiratory premotor potential, while in failure group (n=14) switching to spontaneous breathing resulted in a marked increase in the amplitude of inspiratory premotor potential. * represents a significant difference with a p value < 0.05.

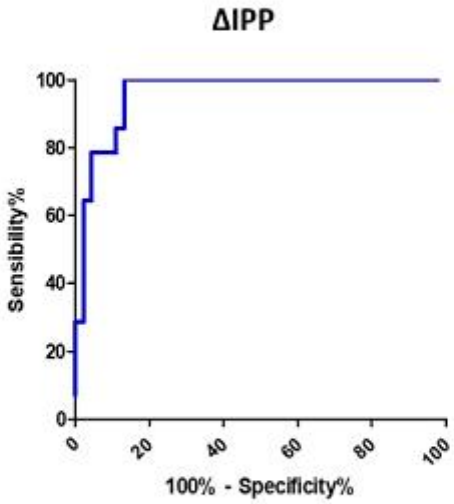


Figure 2: ROC curve for determining an inspiratory premotor potential amplitude threshold predicting the outcome of spontaneous breathing trial.
ΔIPP (difference between the amplitude of the inspiratory premotor potential in spontaneous breathing and the inspiratory premotor potential under mechanical ventilation in µV) was predictive of the failure/success outcome. The threshold of 0.425 µV gave a sensitivity of 100%, a specificity of 87%, an area under the curve 0.96 (95% confidence interval 0.91-1.00), p value < 0.0001.

Tables

Table 1: Comparison of demographic, clinical and therapeutic variables between the two groups.

	Success group n=49	Failure group n=19	p value
Demographic data			
Male (%)	26 (53)	14 (74)	0.12
Age (years)	60 [54-67]	69 [63-76]	**0.0035***
BMI (kg/m²)	30 [26-34]	30 [27-34]	0.34
Obese (BMI > 30 kg/m²) (%)	24 (49)	9 (47)	0.91
Clinical data			
Duration of mechanical ventilation before the weaning trial (days)	5 [3-9]	13 [7-25]	**0.0017***
Duration of the weaning trial (minutes)	60 [60-60]	25 [9-53]	**< 0.0001***
Respiratory rate under mechanical ventilation (cycles/minute)	24 [20-29]	23 [20-27]	0.72
Respiratory rate at the beginning of weaning trial (cycles/minute)	23 [20-29]	25 [23-29]	0.35
Respiratory rate at 15 minutes of the weaning trial (cycles/minute)	24 [19-30]	30 [26-35]	**0.021***
Respiratory rate at the end of the weaning trial (cycles/minute)	22 [18-26]	28 [20-34]	**0.034***
Respiratory rate/ tidal volume (cycles/minute/liter)	48 [38-66]	48[40-62]	0.94
Heart frequency under mechanical ventilation (beats/minute)	97 [85-104]	100 [87-110]	0.20
Heart frequency at the beginning of weaning trial (beats/minute)	96 [88-103]	99 [87-112]	0.15
Heart frequency at the end of the weaning trial (beats/minute)	95 [83-106]	103 [80-122]	0.30
Airway occlusion pressure under patient PEEP (cmH2O)	2.8 [1.5-4.4]	2.3 [1.7-5.1]	0.81
Airway occlusion pressure under nil PEEP (cmH2O)	3.0 [1.5-5.5]	3.4 [1.5-5.1]	0.92
pH (before trial)	7.46 [7.42-7.49]	7.45 [7.42-7.47]	0.31
$PaCO_2$ (mmHg)	39 [35-43]	39 [36-46]	0.36
PaO_2 (mmHg)	91 [79-106]	89 [79-95]	0.15
Lactates (mmol/L)	1.4 [1.0-1.7]	1.2 [0.9-1.4]	0.12
Fraction inspired in oxygen (%)	30 [30-40]	40 [30-40]	**0.020***
Pressure support level (cmH_20)	8 [4-8]	8 [4-14]	0.35
PEEP (cmH2O)	6 [5-8]	8 [6-8]	0.09
Oxygen therapy at the beginning of weaning trial (liters/minute)	3 [3-5]	6 [4-6]	**0.006***
Oxygen therapy at the end of the weaning trial (liters/minute)	3 [3-5]	6 [5-6]	**0.001***
SpO_2 under mechanical ventilation (%)	97 [96-98]	96 [94-99]	0.24
SpO_2 at the beginning of the weaning trial (%)	97 [96-98]	95 [94-98]	0.091
SpO_2 at the end of the weaning trial (%)	96 [94-98]	88 [86-93]	**< 0.0001***
Treatments			
Cumulative dose of Midazolam (mg)	236 [9-706]	670 [263-921]	0.11
Cumulative dose of curare (without the induction dose) (mg)	0 [0-1560]	675 [75-1828]	0.10
Cumulative dose of Propofol (DIPRIVAN) (mg)	195 [0-4469]	3595 [870-19979]	**0.012***
Cumulative dose of Sufentanil (µg)	284 [80-875]	515 [295-935]	0.21
Number of days without sedation before the weaning trial (days)	2 [1-3]	3 [1-7]	0.067

BMI = body mass index; PEEP = positive end expiratory pressure; PaO_2 = partial pressure of arterial blood oxygen; $PaCO_2$ = partial pressure of arterial blood carbon dioxide; SpO_2 = pulsed oxygen saturation.

Missing or not applicable data: heart frequency under mechanical ventilation and at the end of weaning trial for 1 patient (P17); airway occlusion pressure under nil PEEP for 3 patients (P01, P02, P28); pH, PaO2, PaCO2 for 3 patients (P27, P38, P65); lactates for 11 patients (P03, P13, P17, P22, P24, P26, P27, P28, P38, P50, P65);

pressure support level for 3 patients (P23, P27, P28); SpO_2 under mechanical ventilation for 1 patient (P17); cumulative dose of Midazolam for 5 patients (P13, P17, P22, P26, P27); cumulative dose of curare for 5 patients (P13, P17, P22, P26, P27); cumulative dose of Propofol for 5 patients (P13, P17, P22, P26, P27); cumulative dose of Sufetanyl for 5 patients (P13, P17, P22, P26, P27); number of days without sedation before the weaning trial for 5 patients (P13, P17, P22, P26, P27).

*p<0.05.

Table 2: Comparison of inspiratory premotor potential amplitude (measured over 15 minutes) between the two groups.

Inspiratory premotor potential amplitude (µV)	Success group	Failure group	p value (Mann-Whitney U test)
During 15 minutes of mechanical ventilation	2.01 [1.24-2.86]	0.48 [0-1.32]	**< 0.0001***
During the first 15 minutes of spontaneous brinthing trial	1.16 [0.47-1.99]	2.05 [1.66-2.94]	**0.0051***
ΔIPP	-0.49 [-1.82-0.05]	1.69 [1.19-2.12]	**< 0.0001***

ΔIPP= inspiratory premotor potential amplitude during weaning trial - inspiratory premotor potential amplitude under mechanical ventilation.

Missing data for technical reasons: under mechanical ventilation for 7 patients (P18, P41, P48, P54, P57, P60, P66); during the first 15 minutes of weaning trial for 6 patients (P18, P28, P48, P49, P57, P66); ΔIPP for 9 patients (P18, P28, P41, P48, P49, P54, P57, P60, P66).

*p<0.05.

References

1. Dres M, Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. Crit Care. 2018;22(1):73.
2. Thille AW, Cortes-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. Curr Opin Crit Care. 2013;19(1):57-64.
3. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. N Engl J Med. 1995;332(6):345-50.
4. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(6):1855-62.
5. Beduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(6):772-83.
6. Thille AW, Richard JC, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(12):1294-302.
7. Wagner DP. Economics of prolonged mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis. 1989;140(2 Pt 2):S14-8.
8. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007;29(5):1033-56.
9. Cooper LM, Linde-Zwirble WT. Medicare intensive care unit use: analysis of incidence, cost, and payment. Crit Care Med. 2004;32(11):2247-53.
10. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. Chest. 1997;112(1):186-92.
11. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. Crit Care Med. 2011;39(12):2612-8.
12. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrative review: ventilator-induced respiratory muscle weakness. Ann Intern Med. 2010;153(4):240-5.
13. Haitsma JJ. Diaphragmatic dysfunction in mechanical ventilation. Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24(2):214-8.
14. Feldman JL, Del Negro CA, Gray PA. Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far. Annual review of physiology. 2013;75:423-52.
15. Axen K, Haas SS, Haas F, Gaudino D, Haas A. Ventilatory adjustments during sustained mechanical loading in conscious humans. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology. 1983;55(4):1211-8.
16. Yanos J, Banner A, Stanko R, Gentry S, Greenawalt K. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading in humans. J Appl Physiol (1985). 1990;68(6):2511-20.
17. Raux M, Straus C, Redolfi S, Morelot-Panzini C, Couturier A, Hug F, et al. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. J Physiol. 2007;578(Pt 2):569-78.
18. Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? Clin Neurophysiol. 2006;117(11):2341-56.
19. Hinterberger T, Veit R, Strehl U, Trevorrow T, Erb M, Kotchoubey B, et al. Brain areas activated in fMRI during self-regulation of slow cortical potentials (SCPs). Exp Brain Res. 2003;152(1):113-22.
20. Macefield G, Gandevia SC. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. J Physiol. 1991;439:545-58.
21. Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. Physiol Rev. 1990;70(1):1-41.

22. Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. Neuroimage. 1999;10(6):682-94.
23. Rault C, Sangare A, Diaz V, Ragot S, Frat JP, Raux M, et al. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(8):976-83.
24. Sato R, Hasegawa D, Hamahata NT, Narala S, Nishida K, Takahashi K, et al. The predictive value of airway occlusion pressure at 100 msec (P0.1) on successful weaning from mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2021;63:124-32.
25. Herrera M, Blasco J, Venegas J, Barba R, Doblas A, Marquez E. Mouth occlusion pressure (P0.1) in acute respiratory failure. Intensive Care Med. 1985;11(3):134-9.
26. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. N Engl J Med. 1991;324(21):1445-50.
27. Schillings ML, Kalkman JS, van der Werf SP, Bleijenberg G, van Engelen BG, Zwarts MJ. Central adaptations during repetitive contractions assessed by the readiness potential. Eur J Appl Physiol. 2006;97(5):521-6.
28. Georges M, Morawiec E, Raux M, Gonzalez-Bermejo J, Pradat PF, Similowski T, et al. Cortical drive to breathe in amyotrophic lateral sclerosis: a dyspnoea-worsening defence? Eur Respir J. 2016;47(6):1818-28.
29. Raux M, Ray P, Prella M, Duguet A, Demoule A, Similowski T. Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation. Anesthesiology. 2007;107(5):746-55.
30. van den Bosch OFC, Alvarez-Jimenez R, de Grooth HJ, Girbes ARJ, Loer SA. Breathing variability-implications for anaesthesiology and intensive care. Crit Care. 2021;25(1):280.
31. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. Chest. 2000;117(3):809-18.
32. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(5):708-15.
33. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(11):1423-9.
34. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(7):731-8.
35. Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the critically ill patient. Sleep. 2006;29(5):707-16.
36. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):451-7.
37. Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6474):1029-32.
38. Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, Galia F, Cabello B, d'Ortho MP, et al. Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med. 2010;38(2):477-85.
39. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, Cabello B, Galia F, Margarit L, et al. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. Sleep Med. 2012;13(1):7-14.
40. Thille AW, Reynaud F, Marie D, Barrau S, Rousseau L, Rault C, et al. Impact of sleep alterations on weaning duration in mechanically ventilated patients: a prospective study. Eur Respir J. 2018;51(4).
41. Thille AW, Barrau S, Beuvon C, Marie D, Reynaud F, Bardin J, et al. Role of sleep on respiratory failure after extubation in the ICU. Ann Intensive Care. 2021;11(1):71.

42. Tremoureux L, Raux M, Jutand L, Similowski T. Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. J Appl Physiol (1985). 2010;108(5):1127-33.
43. Telias I, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Piquilloud L, Chen L, Ferguson ND, et al. Airway Occlusion Pressure As an Estimate of Respiratory Drive and Inspiratory Effort during Assisted Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):1086-98.

Supplementary data (online supplement)

Cortical respiratory drive predicts weaning failure

Christophe Rault, MD, Quentin Héraud, BS, Stéphanie Ragot, PhD, Jean-Pierre Frat, MD, PhD, Rémi Coudroy, MD, PhD, René Robert, MD, PhD1, Arnaud W Thille, MD, PhD, and Xavier Drouot, MD, PhD.

Methods

Design and setting

The number of patients was calculated using the POWER procedure under SAS (version 9.4).

The expected failure rate during a spontaneously ventilated breathing test was 20%; the distribution between the groups to be compared (fail/success) was therefore 1:5. In a study conducted by our team (1), in healthy subjects, the average amplitude of the inspiratory premotor potentials was 7.2µV in control condition and 4.3µV in sleep deprivation condition. The inter-group variability of the amplitude of the premotor potentials evaluated by the standard deviation was 3.1 µV. Taking into account the 1:5 distribution, to highlight a difference of 3 µV in the inspiratory premotor potentials amplitude between patients in success group and patients in failure group, by setting a type 1 risk of 5% and a power of 80%, it was necessary to include a total of 63 patients, i.e. 50 patients in success group and 13 patients in failure group. To take into account the usual percentage of 10% of unusable records, we planned to include 70 patients; i.e. 56 patients in success group and 14 patients in failure group.

Weaning protocol

Based on the international conference on weaning (2), an institutional protocol developed by a medical and paramedical working group, has been implemented in the medical intensive care unit of the Poitiers University Hospital since the end of 2014. According to this protocol, the weaning trial must be performed as soon as the patient meets all of the following "weanability" criteria:

- awake patient responding to simple orders, in the absence of continuous sedation;
- with stable hemodynamic without vasopressors;

- with adequate oxygenation: respiratory rate ≤ 35/min and pulsed oxygen saturation ≥ 92% with fraction inspired in oxygen ≤ 40% and positive end expiratory pressure ≤ 8 cmH2O.

The test is performed during a spontaneous breathing trial using a T-piece placed at the end of the intubation tube. The duration of the test is one hour.

The trial is considered a failure if the patient shows one of the following signs during the test:

- polypnea > 35/min,
- desaturation with a pulsed oxygen saturation < 90% despite the increase in oxygen flow up to 6 L/min,
- heart rate > 140/min,
- systolic blood pressure < 90 mmHg or > 180 mmHg,
- appearance of clinical signs of respiratory distress (drawing, involvement of accessory respiratory muscles),
- sweating, restlessness or mottling.

In the absence of these signs during the hour of spontaneous breathing under T-piece, the trial is successful and the patient is extubated.

Electroencephalogram (EEG) acquisition

EEG activity was recorded with a cup electrode at Cz (International 10-20 system) (supplementary Figure E1) after gentle abrasion and cleaning of the scalp to ensure impedance below 5 kΩ, with a reference electrode placed on the right or left mastoid depending on patient position and ease of access and a ground electrode placed at Fpz. Electrooculograms (EOG) were recorded using two electrodes placed at the upper right eye canthus and at the lower left eye canthus and referenced to the mastoid.

The electrodes were connected to an EEG preamplifier (EEG100C and EOG 100C, Biopac System Inc, Goleta, CA, USA) with 20000-fold gain, a band-pass frequency of 0.5-35 Hz digitalized at 1000 Hz (MP160, Biopac system Inc Goleta, CA, USA) and stored as computer files for offline analysis.

EEG analysis: inspiratory premotor potential (supplementary Figure E1)

Inspiratory premotor potential was built by averaging EEG epochs starting 2.5 seconds before and ending 1 second after the onset of inspiration. The onset of inspiration under mechanical ventilation was defined as the point of positive inflection of the pressure signal corresponding to the start of air insufflation by the ventilator. The start of inspiration in breathing in spontaneous breathing was defined by the zero crossing of the intubation probe pressure signal. Epochs exhibiting movements artifacts were visually discarded. If the EEG signal was too noisy preventing its interpretation, a low pass filter at 25 Hz was applied. This concerned 5 patients (P15, P17, P19, P20, P21). Some patients were occasionally excluded from certain analyzes because of EEG artefacts preventing reliable inspiratory premotor potential calculation. This concerned 7 patients under mechanical ventilation (P18, P41, P48, P54, P57, P60, P66); 6 patients during the first 15 minutes of weaning trial (P18, P28, P48, P49, P57, P66); 9 patients for ΔIPP calculation (P18, P28, P41, P48, P49, P54, P57, P60, P66). Inspiratory premotor potential amplitude was determined on the average signal as the voltage difference (μV) between nadir and value when pressure signal crossed the zero line.

Clinical data

The measurement of respiratory rate at 15 minutes of the weaning trial (cycles/minute) was performed at 15 minutes for success group but for failure group the measurement was only performed at 15 minutes if the patient had held out long enough. Otherwise, the respiratory rate used was that at the end of his test.

Quantification and Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using StatView® (V5.0).

Results

We performed inspiratory premotor potential measurements over 5 minutes under mechanical ventilation and during the beginning of the weaning trial (Supplementary Table E1).

We did not find a correlation between airway occlusion pressure and ΔIPP (evolution of inspiratory premotor potential amplitude between breathing under mechanical ventilation and during spontaneous breathing trial) whether positive end expiratory pressure was set by the resuscitator or set to 0 for all patients (Supplementary Figure E2).

Supplementary figures

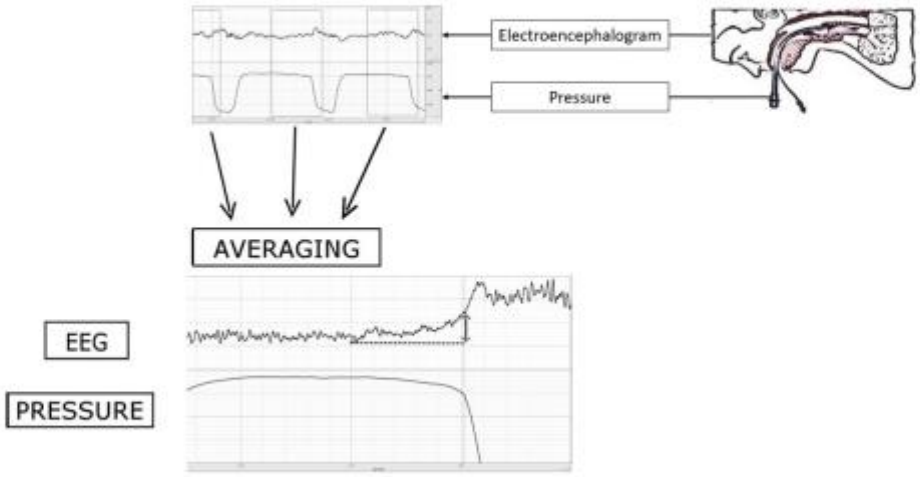


Figure E1: Illustration of method to calculate inspiratory premotor potential amplitude (taken from (1, 3)). Electroencephalogram (EEG) segments (2.5 seconds before and 1 second after onset of inspiration) were selected (example in rectangles) and averaged. Inspiratory premotor potential amplitude (in μV) was calculated from the nadir of the electroencephalogram segment to the point at which probe pressure crossed the zero line (double arrow).

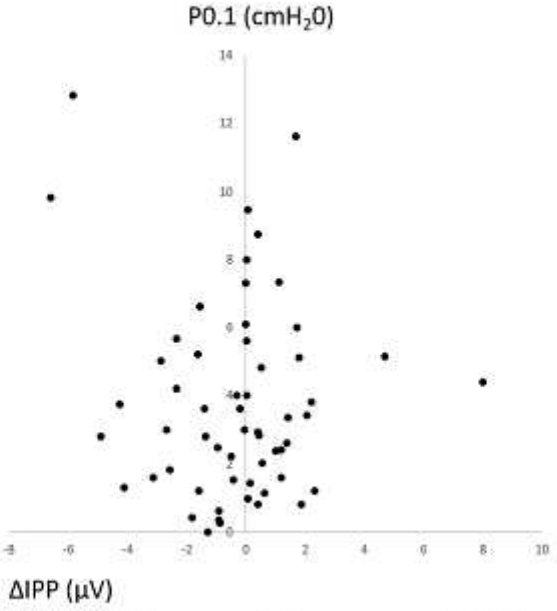


Figure E2: Airway occlusion pressure (P0.1) as a function of ΔIPP. Each dot represents a patient. P0.1 as a function of ΔIPP for the positive end expiratory pressure set to 0 for all patients. There was no correlation between P0.1 and ΔIPP.
ΔIPP = difference in inspiratory premotor potential amplitude between spontaneous breathing and ventilated breathing (μV).

Supplementary tables

Table E1: Comparison of inspiratory premotor potential amplitude (measured over 5 minutes) between the two groups.

Inspiratory premotor potential amplitude (µV)	Success group	Failure group	p value (Mann-Whitney U test)
During 5 minutes of mechanical ventilation	2.53 [1.87-4.10]	0.99 [0.22-1.54]	**< 0.0001***
During the first 5 minutes of weaning trial	1.75 [0.97-3.32]	2.63 [1.67-4.18]	0.12
ΔIPP	-0.61 [-1.96-0.18]	1.46 [0.65-3.87]	**< 0.0001***

ΔIPP= inspiratory premotor potential amplitude during weaning trial - inspiratory premotor potential amplitude under mechanical ventilation

Missing data for technical reasons: under mechanical ventilation for 7 patients (P18, P41, P48, P54, P57, P60, P66); during the first 5 minutes of weaning trial for 6 patients (P18, P28, P48, P49, P57, P66); ΔIPP for 9 patients (P18, P28, P41, P48, P49, P54, P57, P60, P66).

*p<0.05

References

1. Rault C, Sangare A, Diaz V, Ragot S, Frat JP, Raux M, et al. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(8):976-83.
2. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007;29(5):1033-56.
3. Tremoureux L, Raux M, Jutand L, Similowski T. Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. J Appl Physiol (1985). 2010;108(5):1127-33.

4.2 Étude RETROSCAN

4.2.1 Population de l'étude

4.2.1.1 Critères d'inclusion

Il s'agissait des patients inclus dans une précédente étude menée au sein de notre équipe (32) dont nous avons récupéré et anonymisé les enregistrements polysomnographiques ainsi que leurs interprétations. Les patients inclus étaient des adultes hospitalisés en réanimation médicale, intubés et ventilés depuis au moins 24 heures, non sédatés, et difficiles à sevrer de la ventilation mécanique (au moins un échec au test de respiration spontanée).
Le plus important pour l'interprétation des polysomnographies était l'arrêt complet de la sédation. En effet, les sédatifs auraient risqué de perturber le sommeil des patients (178, 179).

4.2.1.2 Critères d'exclusion

Parmi les 45 enregistrements polysomnographiques recueillis, 9 enregistrements ont été exclus car le signal était de qualité insuffisante pour l'analyse de l'algorithme.

4.2.2 Choix de l'objectif principal et des objectifs secondaires

L'objectif principal était de comparer le temps total de sommeil obtenu par la lecture humaine et par l'analyse de l'algorithme. En effet, l'algorithme a été conçu pour ne donner que deux états de conscience : la veille et le sommeil. Le but ultime de cet algorithme est la protection du sommeil des patients de réanimation. Il était donc de première importance de valider l'algorithme en s'assurant qu'il n'y ait pas de différence majeure entre l'information délivrée en temps réel par l'algorithme à l'équipe soignante et ce que constaterait l'équipe soignante en regardant le patient.
Les objectifs secondaires étaient :

- déterminer la sensibilité et la spécificité de l'algorithme, sachant que pour protéger au maximum le sommeil, il nous a paru plus important, à la conception de l'algorithme, de favoriser une bonne sensibilité, en courant le risque que l'algorithme annonce parfois

du sommeil alors que le patient est éveillé, plutôt qu'une forte spécificité qui ferait courir le risque de déranger un patient endormi.

- Comparer, entre l'analyse automatique de l'algorithme et l'analyse humaine, le temps passé dans des épisodes de sommeil de plus de dix minutes. En effet, ces épisodes sont les plus importants en clinique car les plus réparateurs. Mais leur identification par un algorithme peut être rendue difficile à cause de la forte fragmentation du sommeil en réanimation et de l'existence de stades de conscience intermédiaires comme la veille pathologique ou le sommeil atypique.

4.2.3 Étude 5 : protocole RETROSCAN : analyse automatique du sommeil de patients non sédatés hospitalisés en réanimation

Neurophysiologie Clinique

A REAL TIME AUTOMATED SLEEP SCORING ALGORITHM TO DETECT REFRESHING SLEEP IN CONSCIOUS VENTILATED CRITICALLY ILL PATIENTS

UN ALGORITHME DE SCORAGE AUTOMATIQUE DU SOMMEIL EN TEMPS REEL POUR DETECTER LE SOMMEIL RESTAURATEUR DES PATIENTS DE REANIMATION CONSCIENTS ET INTUBES

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Intensive care unit; sleep alterations; automated scoring; EEG; sleep staging
Corresponding Author:	Xavier Drouot, MD, PhD Université de Poitiers UFR Médecine et Pharmacie Poitiers, FRANCE
First Author:	Christophe Rault
Order of Authors:	Christophe Rault
	Quentin Heraud
	Stéphanie Ragot
	Jean-Pierre Frat
	Arnaud W Thille
	Xavier Drouot, MD, PhD
Abstract:	Abstract (247) Objectives Due to the noisy environment, a vast amount of patients admitted to intensive care units (ICUs) suffer from sleep severe disruptions. These sleep alterations have been associated with a prolonged need for assisted ventilation or death. Sleep scoring in the critically ill is very challenging and requires sleep experts, limiting such studies to a few experienced teams. In this context, an automated scoring system would be of interest for researchers. In addition, a real-time scoring could be used by nurses to protect patients' sleep. We devised a sleep scoring algorithm working in real time and compared this automated scoring against visual scoring. Methods We analyzed retrospectively 45 polysomnographies previously recorded in non-sedated and conscious ICU patients during their weaning phase. For each patient, one EEG channel was processed, providing automated sleep scoring. We compared total sleep time obtained with visual scoring and by automated scoring. The proportion of sleep episodes correctly identified was calculated. Results Automated total sleep time and visual sleep time were correlated; the automatic system overestimated total sleep time. The median [25 th –75 th] percentage of sleep episodes lasting more than 10 minutes detected by algorithm was 100% [73.2 – 100.0]. Median sensitivity was 97.9% [92.5 – 99.9]. Conclusion An automated sleep scoring system can identify nearly all long sleep episodes. Since these episodes are restorative, this real-time automated system opens the way for EEG guided - sleep protection strategies. Nurses could cluster their non-urgent care procedures, and reduce ambient noise to minimize patients' sleep disruptions.
Suggested Reviewers:	Marie-Pia d'ortho, MD PhD Head of Department, Hospital Bichat - Claude-Bernard marie-pia.dortho@aphp.fr Expert in field of sleep
	Christelle Monacca, MD, PhD

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Manuscript File

Click here to view linked References

A REAL-TIME AUTOMATED SLEEP SCORING ALGORITHM TO DETECT REFRESHING SLEEP IN CONSCIOUS VENTILATED CRITICALLY ILL PATIENTS

Christophe Rault[a,b], Quentin Heraud[a], Stéphanie Ragot[c], Jean-Pierre Frat[a,d], Arnaud W Thille[a,d], and Xavier Drouot[a,b,e,f]

[a] INSERM, CIC 1402, Equipe IS-Alive; Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Poitiers, France.

[b] CHU de Poitiers, Service d'Explorations Fonctionnelles, Physiologie Respiratoire et de l'Exercice, Poitiers, France.

[c] INSERM, CIC 1402, Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Poitiers, France.

[d] CHU de Poitiers, Service de Médecine intensive et réanimation, Poitiers, France.

[e] CHU de Poitiers, Service de Neurophysiologie Clinique, Poitiers, France.

[f] INSERM U-1084, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory, Neurobiology and Neuroplasticity and Neuro-development Group, Poitiers, France.

Corresponding author:

Pr Xavier Drouot

Tel : 33 (0)5 49 45 44 34 65

Email : Xavier.drouot@chu-poitiers.fr

CHU de Poitiers, Service de Neurophysiologie Clinique, Poitiers, France, 2 rue de la Milétrie, 86 021 Poitiers, France

Abstract (247)

Objectives

Due to the noisy environment, a vast amount of patients admitted to intensive care units (ICUs) suffer from sleep severe disruptions. These sleep alterations have been associated with a prolonged need for assisted ventilation or death. Sleep scoring in the critically ill is very challenging and requires sleep experts, limiting such studies to a few experienced teams. In this context, an automated scoring system would be of interest for researchers. In addition, a real-time scoring could be used by nurses to protect patients' sleep. We devised a sleep scoring algorithm working in real time and compared this automated scoring against visual scoring.

Methods

We analyzed retrospectively 45 polysomnographies previously recorded in non-sedated and conscious ICU patients during their weaning phase. For each patient, one EEG channel was processed, providing automated sleep scoring. We compared total sleep time obtained with visual scoring and by automated scoring. The proportion of sleep episodes correctly identified was calculated.

Results

Automated total sleep time and visual sleep time were correlated; the automatic system overestimated total sleep time. The median [25th–75th] percentage of sleep episodes lasting more than 10 minutes detected by algorithm was 100% [73.2 – 100.0]. Median sensitivity was 97.9% [92.5 – 99.9].

Conclusion

An automated sleep scoring system can identify nearly all long sleep episodes. Since these episodes are restorative, this real-time automated system opens the way for EEG guided - sleep protection strategies. Nurses could cluster their non-urgent care procedures, and reduce ambient noise to minimize patients' sleep disruptions.

Keywords (5-10)
Intensive care unit ; sleep alterations ; automated scoring ; EEG; sleep staging

Introduction (493)

Sleep is a major function for human beings and the consequences of sleep loss are now well-established, including fatigue, sleepiness, cognitive deficit [4] and loss of respiratory endurance [15]. In intensive care units, a majority of patients experience severe sleep disruptions [7] due to continuous care, noisy environment and high light levels [10]. These sleep alterations include reduced total sleep time and major sleep fragmentation [7, 14] and have serious consequences. Several studies have reported an association between sleep alterations and negative outcome in patients with acute respiratory failure [18]. More recently, Thille and collaborators and Dres and collaborators reported that patients with severe sleep disruptions had longer weaning duration phases [6, 22]. Some authors have also suggested that sleep disruptions could lead to delirium [25] and higher mortality [3, 13, 19]. Sleep studies are consequently required to quantify sleep, to detect patients at risk of sleep alterations and, finally, to devise strategies to prevent sleep alterations and improve sleep quality in ICUs.

Sleep studies in critically ill patients are particularly challenging because they require sleep technicians to stick EEG captors and because polysomnographs are cumbersome and expensive [12]. A high proportion of recordings are highly artifacted that cannot be scored [23]. In addition, due to abnormal sleep EEG patterns, standard American Association of Sleep Medecine (AASM) rules for sleep scoring are unreliable in these ICU patients. Atypical sleep can be seen in 30 to 90% of critically ill patients [5]. Alternative rules proposed by Drouot [8] or Watson [24] have presented interest but require specific knowledge and are time-consuming. Furthermore, these alternative rules rely on a visual scoring, and their repeatability has not been tested. Moreover, and in spite of existing recommendations, many recent articles have not applied these specific rules [5]. In this context, automated sleep analysis and sleep quantification could be of pronounced interest.

Sleep continuity refers to sleep time spent in long sleep episode and is a validated parameter to quantify sleep quality in ICUs. Sleep continuity has been shown to be as sensitive as visual scoring [9]. Drouot and collaborators have demonstrated that sleep continuity was associated with a good

outcome in patients with acute respiratory failure [9].

Sleep continuity is a pertinent parameter to quantify sleep quality in ICUs because it is thought to capture the restorative portion of sleep [9] during which neurobiological processes occur and ensure normal brain functioning. In this context, sleep continuity should be promoted to fight sleep alterations and the deleterious consequences of sleep disruption. With this in mind, using our previous experience [2] and the numerous PSGs we have recorded over recent years, we have devised an original and simple algorithm that could detect sleep and wake by analyzing one EEG channel in real time.

We tested the scoring performances of this automatic scoring algorithm and the ability to detect sleep episodes longer than 10 minutes. This article reports on a new analysis of a previously published cohort [22].

Methods (587)

Design and setting

This single-center study was a prospective study conducted between December 2014 and June 2017 at the medical ICU of the University Hospital of Poitiers (Poitiers, France). The study was approved by the independent ethics committee of Poitiers and registered at ClinicalTrials.gov (identifier NCT02920281). Patients and/or their next of kin were informed and gave their consent before being included in the study. All included patients were intubated for at least 24 h and difficult to wean, i.e. those who experienced at least one spontaneous breathing trial (SBT) failure. Patients with continuous sedation or neuroleptic medication and those with central nervous system disorders were not included.

Sleep recording

Sleep was recorded by complete polysomnography (PSG) from the afternoon following SBT failure until the next morning. PSG consisted of six EEG channels [16], one chin electromyograms (EMGs) and two electro-oculograms. Sleep recordings were manually scored by a neurologist (XD) using the

standard 2007 criteria of the American Academy of Sleep Medicine [20] and alternative rules for atypical sleep [9].

Algorithm function

Using spectral analysis and a set of more than 100 PSGs acquired in the ICU, we identified a pattern that could differentiate wake and sleep. The precise description of the algorithm is beyond the scope of this paper. We devised this algorithm in order to run online with a very short time lapse (2 to 4 minutes). The idea was to record and detect sleep "on the fly" to indicate to nurses if the patient was asleep, and, if so, to delay non-urgent care. In this aim, the development of the algorithm strongly favors sensitivity instead of specificity to prevent and minimize false negatives, a situation where the algorithm indicates "awake" even though the patient is asleep. The inverse error (false positive, algorithm indicating "asleep" even though the patient is "awake") appears to be less deleterious for patients' sleep.

Algorithm validation

Algorithm scoring was generated by processing raw EEG progressively to imitate an online acquisition of the EEG signal.

To validate the hypnogram obtained with algorithm analysis, we compared total sleep time (TTS) generated by visual scoring and by algorithm scoring with Spearman correlation. We also built a Bland and Altman graph to illustrate the variability of TTS measured by the algorithm.

We chose to not calculate standard Cohen's Kappa coefficient usually employed to compare different scorings. The reasons are multiple. First, standard calculation of Kappa coefficient includes epoch to epoch comparison, which is not relevant for critically ill patients. In fact, these patients have a considerable amount of very short sleep episodes, many of them lasting less than 1 or 2 min [9]. These episodes are most likely non-restorative [9], and missing these ultrashort sleep episodes is not of major importance. In contrast, episodes lasting more than 10 min are most likely restorative [9] and need to be acutely detected. Second, the algorithm has been devised to reliably detect sleep

episodes lasting more than 10 min, instead of detecting ultra-short sleep episodes of 10 min or less. Finally, we calculated the median percentage of sleep episodes lasting more than 10 minutes and correctly detected by the algorithm among all patients. A sleep episode was considered detected if the algorithm correctly identified the onset of the sleep episode (tolerance of +/- 1.5 min) and the end of the episode (tolerance of +/- 1.5 min). We also calculated the median percentage of sleep epochs included in sleep episodes that were identified correctly.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median (interquartile range (IQR)). Correlations between continuous variables were tested using the Spearman correlation test ($p<0.05$ for significance).

Results (213)

Forty-five patients were retained in the analysis. The main reason for intubation was acute respiratory failure in 37 patients (82%), shock in five (11%), cardiac arrest in two (4%) and surgery in one (2%). All patients were extubated, but three were re-intubated and three died without re-intubation.

Nine PSGs could not be processed by algorithm because EEG signals were highly artifacted. Thirty-six PSGs were then processed. Fourteen patients (39%) displayed atypical sleep on visual scoring [21].

Algorithm validation

Total sleep time assessed by algorithm was significantly and strongly correlated with TTS measured by visual analysis (Rho = 0.48, p=0.005; figure 1).

Bland and Altman plot is displayed in Figure 2 and show that while distribution of TTS measure assessed by the 2 methods is quite scattered, it is stable across mean values. In fact, the algorithm consistently overestimated TTS. Total sleep time was multiplied by 1.84 (1.2 – 2.52) compared to visual scoring (median [25th–75th]).

Median [25th – 75th] sensitivity was 97.9% [92.5 – 99.9] and median specificity was 49.7% [26.1 – 73.5].

The median percentage of sleep episodes lasting more than 10 minutes detected by algorithm was 100% [73 – 100] (Figure 3). The median percentage of sleep epochs belonging to sleep episodes lasting more than 10 minutes detected by algorithm was 98.9% [95.3 – 100].

Discussion (495)

Our results show that an algorithm can reliably detect sleep episodes lasting more than 10 minutes in a non-selected cohort of non-sedated and conscious ICU patients. Sleep episodes lasting more than 10 min are known to be the most restorative. To our knowledge, this is the first automatic analysis able to detect sleep episodes in real time, indicating to nurses the sleep/wake status of the patient. The strength of this algorithm is to be efficient in all conscious patients, should they have atypical sleep or not. These findings may pave the way for EEG-guided sleep protection strategies in the critically ill.

Our results are in line with several studies reporting that sleep can be assessed in critically ill patients. Reinke and collaborators reported that a simple spectral analysis on a single EEG channel could detect sleep in five critically ill patients [17], although their algorithm functioned offline and only once the entire EEG signal had been recorded (i.e. in the next morning). Dres and collaborators reported that odd ratio product (ORP) calculated on PSG recorded in ICU patients could quantify sleep duration and sleep depth [6]. Again, these calculations were based on the analysis of the entire night, and were performed in the morning of the following day.

Our study has several limits. First, while the algorithm displays high sensitivity, it also presents perfectible specificity, meaning that sleep is significantly overestimated. Knowing that the proportion of sleep episodes detected by algorithm was lower than the percentage of sleep epochs, we deduced

that the algorithm failed to identify the beginning and the end of numerous sleep episodes. The algorithm likely failed to detect several wake periods between sleep episodes, leading to an overestimation of sleep. This could be seen as a weakness of the algorithm. However, the mean overestimation of the algorithm compared to visual scoring was 1.84, which is not a major overestimation, considering the difficulty of scoring highly fragmented sleep and atypical sleep, the latter being a sleep pattern very different from standard sleep EEG features. In addition, we designed this algorithm to work instantaneously to apply sleep protection strategies: the algorithm was deliberately devised to favor sensitivity instead of specificity. Moderate specificity appears as a minor weakness: the major aim was to have an algorithm detecting all sleep periods, without missing any sleep episodes.

Clinical pertinence:

Numerous works have demonstrated that recording sleep in ICU is challenging [12, 23]. In addition, a nurse's observations cannot reliably determine sleep episodes [1]. In this context, the algorithm is an innovative tool to indicate to nurses when patients are asleep or awake. This information might be of considerable importance for sleep protection bundles. Indeed, sleep improvement protocols reducing light and sound levels and using clustering cares, eye mask and ear plugs and smooth music have reduced anxiety levels but failed to improve sleep [11, 26]. One explanation could be that sleep protection strategies were applied without knowing whether patients were asleep and awake, leading to weak sleep protection.

Conclusion

This innovative real-time sleep scoring algorithm could be a very useful tool to help implement sleep bundles and to improve sleep alterations in ICU.

Acknowledgments

We wish to thank the nurses of the *medicine intensive et reanimation* unit, Maud de la Belleissue from Somnoengineering company for kindly providing the complete compiled algorithm.

Conflict of interests

CR, QH, SR AWT, JPF have no competing interests regarding this work. XD has a patent application and has stock ownership in Somnoengineering Company, which devised the algorithm.

References

1. Beecroft J M, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, and Hanly P J, Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. Intensive Care Med, 2008; 34: 2076-83.
2. Berthomier C, Drouot X, Herman-Stoica M, Berthomier P, Prado J, Bokar-Thire D, et al., Automatic analysis of single-channel sleep EEG: validation in healthy individuals. Sleep, 2007; 30: 1587-95.
3. Boyko Y, Toft P, Ording H, Lauridsen J T, Nikolic M, and Jennum P, Atypical sleep in critically ill patients on mechanical ventilation is associated with increased mortality. Sleep Breath, 2019; 23: 379-388.
4. Chennaoui M, Arnal P J, Sauvet F, and Leger D, Sleep and exercise: a reciprocal issue? Sleep Med Rev, 2015; 20: 59-72.
5. Devlin J W, Skrobik Y, Gelinas C, Needham D M, Slooter A J C, Pandharipande P P, et al., Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med, 2018; 46: e825-e873.
6. Dres M, Younes M, Rittayamai N, Kendzerska T, Telias I, Grieco D L, et al., Sleep and Pathological Wakefulness at the Time of Liberation from Mechanical Ventilation (SLEEWE). A Prospective Multicenter Physiological Study. Am J Respir Crit Care Med, 2019; 199: 1106-1115.
7. Drouot X, Cabello B, d'Ortho M P, and Brochard L, Sleep in the intensive care unit. Sleep Med Rev, 2008; 12: 391-403.
8. Drouot X, Roche-Campo F, Thille A W, Cabello B, Galia F, Margarit L, et al., A new classification for sleep analysis in critically ill patients. Sleep Med, 2012; 13: 7-14.
9. Drouot X, Bridoux A, Thille A W, Roche-Campo F, Cordoba-Izquierdo A, Katsahian S, et al., Sleep continuity: a new metric to quantify disrupted hypnograms in non-sedated intensive care unit patients. Crit Care, 2014; 18: 628.
10. Honarmand K, Rafay H, Le J, Mohan S, Rochwerg B, Devlin J W, et al., A Systematic Review of Risk Factors for Sleep Disruption in Critically Ill Adults. Crit Care Med, 2020; 48: 1066-1074.
11. Kamdar B B, King L M, Collop N A, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld K J, et al., The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. Crit Care Med, 2013; 41: 800-9.
12. Knauert M P, Yaggi H K, Redeker N S, Murphy T E, Araujo K L, and Pisani M A, Feasibility study of unattended polysomnography in medical intensive care unit patients. Heart Lung, 2014; 43: 445-52.
13. Knauert M P, Gilmore E J, Murphy T E, Yaggi H K, Van Ness P H, Han L, et al., Association between death and loss of stage N2 sleep features among critically ill patients with delirium. J Crit Care, 2018; 48: 124-129.
14. Pisani M A, Friese R S, Gehlbach B K, Schwab R J, Weinhouse G L, and Jones S F, Sleep in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med, 2015; 191: 731-8.
15. Rault C, Sangare A, Diaz V, Ragot S, Frat J P, Raux M, et al., Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. Am J Respir Crit Care Med, 2020; 201: 976-983.
16. Rechtschaffen A and Kales A, *A manual for Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.*, 1968, Public Health Service, US Government Printing Office: Washington, DC. p. 1-12.
17. Reinke L, van der Hoeven J H, van Putten M J, Dieperink W, and Tulleken J E, Intensive care unit depth of sleep: proof of concept of a simple electroencephalography index in the non-sedated. Crit Care, 2014; 18: R66.
18. Roche Campo F, Drouot X, Thille A W, Galia F, Cabello B, d'Ortho M P, et al., Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute

hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med, 2010; 38: 477-85.
19. Sandsmark D K, Kumar M A, Woodward C S, Schmitt S E, Park S, and Lim M M, Sleep Features on Continuous Electroencephalography Predict Rehabilitation Outcomes After Severe Traumatic Brain Injury. J Head Trauma Rehabil, 2016; 31: 101-7.
20. Silber M H, Ancoli-Israel S, Bonnet M H, Chokroverty S, Grigg-Damberger M M, Hirshkowitz M, et al., The visual scoring of sleep in adults. J Clin Sleep Med, 2007; 3: 121-31.
21. Thille A W, Coudroy R, Reynaud F, Marie D, Barrau S, Rousseau L, et al., Impact of sleep alterations on weaning duration of mechanically ventilated patients: how much is bad? Eur Respir J, 2018; 52.
22. Thille A W, Reynaud F, Marie D, Barrau S, Rousseau L, Rault C, et al., Impact of sleep alterations on weaning duration in mechanically ventilated patients: a prospective study. Eur Respir J, 2018; 51.
23. Thille A W, Barrau S, Beuvon C, Marie D, Reynaud F, Bardin J, et al., Role of sleep on respiratory failure after extubation in the ICU. Ann Intensive Care, 2021; 11: 71.
24. Watson P L, Pandharipande P, Gehlbach B K, Thompson J L, Shintani A K, Dittus B S, et al., Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. Crit Care Med, 2013; 41: 1958-67.
25. Weinhouse G L, Schwab R J, Watson P L, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P, et al., Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. Crit Care, 2009; 13: 234.
26. Weinhouse G L, When perception may not meet reality: sleep and delirium in the ICU. Crit Care Med, 2015; 43: 248-9.

Figure legends

Figure 1: correlation between total sleep time (TTS) assessed by algorithm and by visual scoring

Each dot is a patient. Note that algorithm (y axis) overestimates TTS in most patients compared to visual scoring (x axis)

Figure 2 : Bland and Altman plot of total sleep time assessed by algorithm and by visual scoring

Cloud point of the difference between total sleep time (TTS) calculated by algorithm minus TTS calculated by visual scoring function of the mean of the pairs. Note that the difference between both scorings is stable across ranges of the mean.

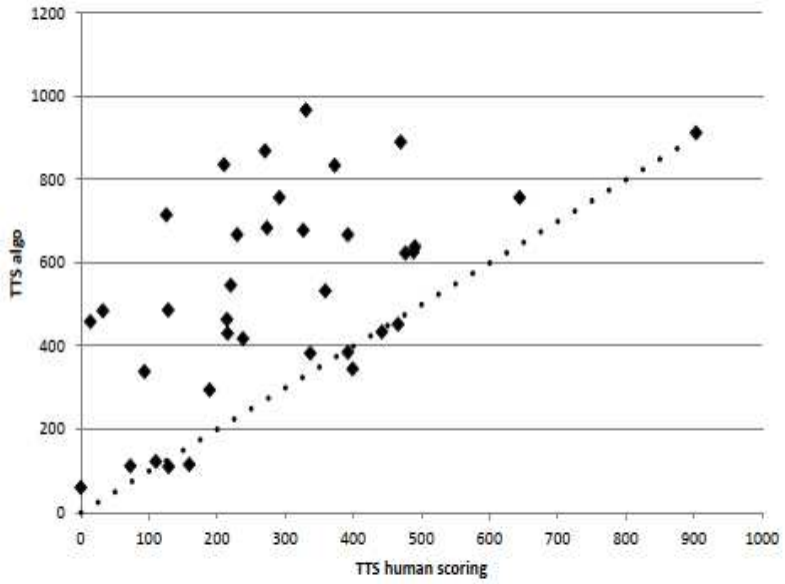
Figure 3 : Distribution of the percentage of sleep episodes (>10min) correctly detected by algorithm.

Each dot is a patient. For clarity, dots equal to 100 have been spread in several lines above 100. The black bar indicates the 25th percentile.

Figure

Click here to access/download;Figure;Rault_figure 1.pdf

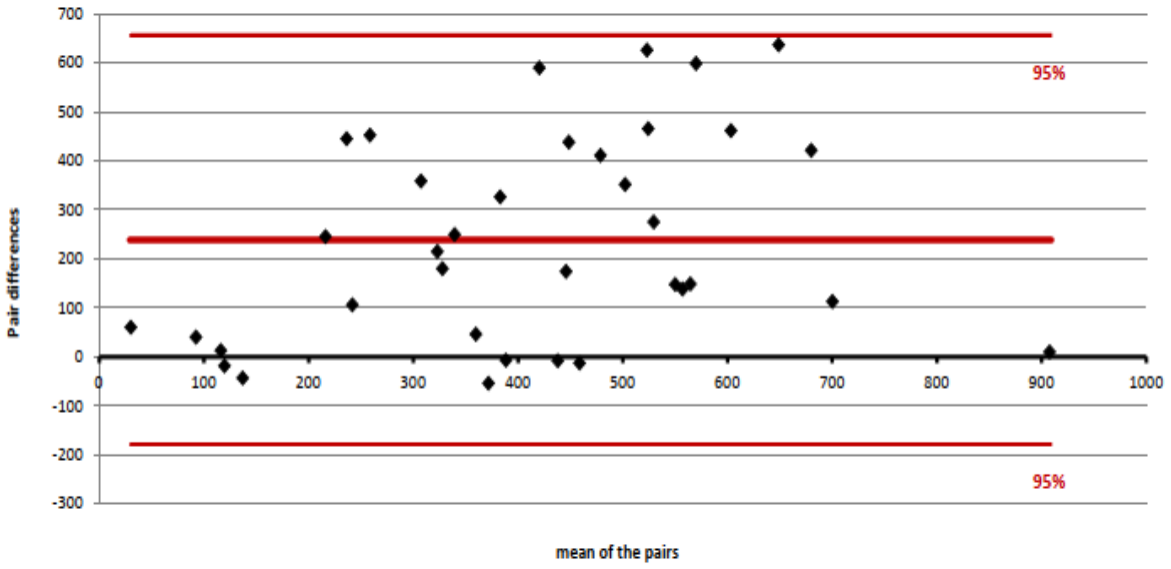
Figure 1



Figure

Click here to access/download;Figure;Rault_figure2.pdf

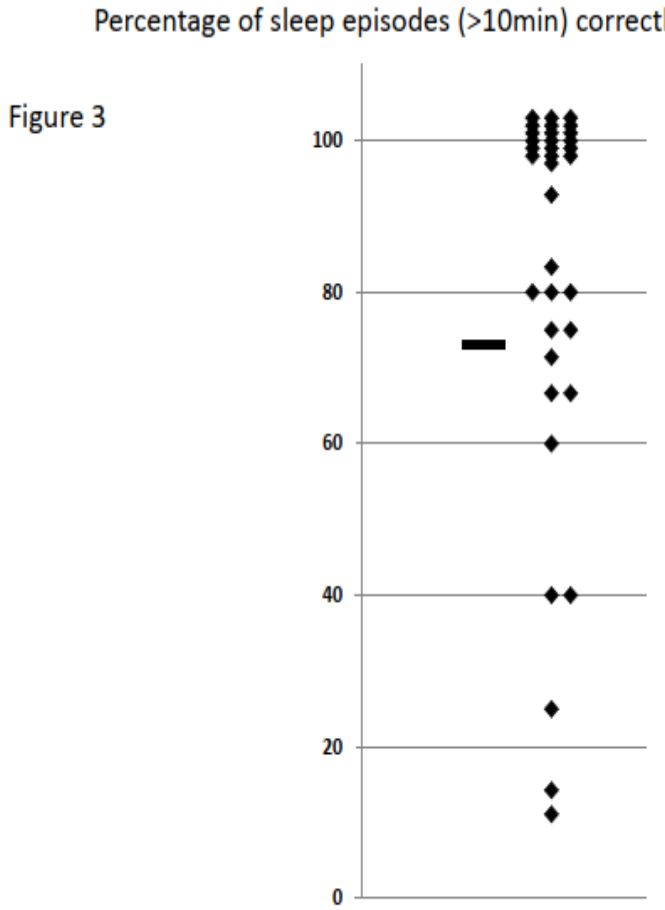
Figure 2



Figure

Click here to access/download;Figure;Rault_figure3.pdf

Figure 3



4.3 Valorisation des études cliniques en réanimation médicale

L'étude BRAINWEAN sera soumise prochainement à publication auprès du journal *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (facteur d'impact 30,528).

Les résultats de l'étude RETROSCAN seront présentés en communication orale en novembre 2022 au congrès de la SFRMS. L'algorithme de détection automatique du sommeil présenté dans l'étude RETROSCAN a fait l'objet d'un brevet (*A sleep analyser and associated systems and methods* EP21305058.6) et une start-up, Somno Engeneering (Pr X. Drouot, Mme M. Delabelleissue), a été créée en 2021 pour son exploitation.

5 DISCUSSION GENERALE

5.1 Rappel des principaux résultats

Ce travail de thèse est constitué de deux études physiologiques (protocoles NOSLEEPDIAPH et HANDYSLEEP) ayant montré que la privation d'une nuit de sommeil chez des hommes sains entraine à la fois une chute d'endurance d'un muscle strié squelettique et un accroissement majeur de la sensation d'effort musculaire. Cette chute d'endurance ne provenait pas d'une altération du fonctionnement du muscle en action mais d'une diminution de la commande cérébrale musculaire et plus particulièrement d'une inhibition de l'aire motrice supplémentaire dévolue à la préparation du mouvement. La commande cérébrale était cependant préservée lors d'un mouvement imaginé, en l'absence des afférences musculaires. La perte d'endurance proviendrait ainsi d'une inhibition du cortex prémoteur par les afférences musculaires majorées en condition de privation de sommeil.

La deuxième partie de ce travail de thèse a porté sur des patients hospitalisés en réanimation médicale. L'étude BRAINWEAN a montré que la mesure des potentiels prémoteurs inspiratoires est une méthode non invasive et efficace pour la prédiction précoce de l'issue du test en respiration spontanée lors du sevrage ventilatoire de patients intubés et ventilés artificiellement. Une augmentation de l'amplitude des potentiels prémoteurs inspiratoires supérieure à 0.425 µV prédisait un échec à l'épreuve de respiration spontanée avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 87 %. L'étude RETROSCAN a montré qu'il est possible, pour un algorithme, de détecter les épisodes de sommeil réparateurs (≥ 10 minutes) de patients non sédatés intubés-ventilés en réanimation avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 50 %. De plus, la performance de l'algorithme ne dérivait pas avec la durée d'enregistrement.

5.2 Eléments physiologiques nouveaux et perspectives

5.2.1 L'endurance musculaire striée squelettique diminuerait après une privation aiguë de sommeil

La littérature était jusque-là assez pauvre concernant l'endurance musculaire inspiratoire en condition de privation de sommeil. Comme nous l'avons vu, seuls Chen et Tang (120) avaient montré une perte d'endurance musculaire inspiratoire après privation complète d'une nuit de sommeil. Cependant, il s'agissait d'une épreuve incrémentale avec des durées d'endurance très courtes. Ce protocole, bien que visionnaire, était assez éloigné de situations cliniques réelles, notamment du cas des patients intubés en réanimation et exposés à une épreuve de sevrage en respiration spontanée. L'étude NOSLEEPDIAPH est le premier protocole depuis 1989 à confirmer la perte d'endurance inspiratoire après privation aiguë de sommeil mais dans une épreuve d'endurance inspiratoire prolongée (1 heure en condition de sommeil normal), d'intensité modérée et non responsable d'une fatigue musculaire périphérique. Le protocole HANDYSLEEP a permis de reproduire ces résultats en isolant un muscle strié squelettique plus « classique », c'est-à-dire avec une commande cérébrale unique. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude évaluant l'endurance d'un muscle strié squelettique isolé, non respiratoire, après une nuit de privation complète de sommeil. Ce résultat est d'importance car il permet de généraliser l'effet de la privation de sommeil à l'ensemble de la commande des muscles striés non cardiaques et pas seulement à celle du diaphragme.

Cependant, la privation totale de sommeil est une situation extrême peu fréquente en clinique, la durée de sommeil par 24 heures pouvant être normale en réanimation médicale par exemple (175, 179). Afin d'apporter plus de pertinence clinique à nos résultats, il convient désormais d'étudier l'effet d'une privation de sommeil plus subtile, par privation partielle de sommeil. Cette privation partielle de sommeil pourrait se faire soit par privation sélective du sommeil lent profond ou paradoxal, soit en fragmentant le sommeil aussi souvent qu'en réanimation (175-177), pour empêcher les sujets d'avoir des épisodes de sommeil réparateurs de plus de 10 minutes (234, 235). Deux pistes sont à l'étude au sein du centre d'investigation clinique 1402 du centre hospitalier universitaire de Poitiers :

1) la fragmentation du sommeil par l'hypoxie. En effet, le centre d'investigation clinique 1402 dispose d'une chambre d'hypoxie et les patients de réanimation médicale ne sont pas seulement exposés au mauvais sommeil du fait de l'environnement mais aussi, pour certains, à

une insuffisance respiratoire aiguë responsable d'une hypoxémie. Or l'hypoxémie diminue le sommeil à ondes lentes, augmente le sommeil léger et le nombre d'éveils par nuit (329).

2) la fragmentation du sommeil par activations autonomiques. Il s'agirait de reproduire lors du sommeil de sujets sains, l'environnement sonore et lumineux d'une chambre de réanimation médicale.

5.2.2 La perte d'endurance musculaire après privation aiguë de sommeil pourrait avoir une origine centrale prédominante

Chen et Tang (120) avaient discuté la possibilité d'une origine centrale à la perte d'endurance musculaire squelettique en condition de privation aiguë de sommeil. Nous avons pu confirmer cette hypothèse et évoquer sa causalité : dans l'étude NOSLEEPDIAPH, la diminution d'amplitude de la commande corticale prémotrice inspiratoire était proportionnelle à l'endurance inspiratoire en condition de privation de sommeil. Une telle association n'a pas été réalisable dans l'étude HANDYSLEEP en raison de la trop grande proportion de sujets (55 %) atteignant la durée maximale de l'épreuve (1 heure) en condition de privation de sommeil.
Dans ces études physiologiques, nous avons tenu à isoler au maximum les muscles étudiés. Les résultats obtenus dans le protocole HANDYSLEEP sont basés sur un seul muscle de la main. Cependant, un muscle ne fonctionne pas isolément et est soutenu par des muscles agonistes lors d'un exercice fatigant. La privation de sommeil, par son impact sur le cortex prémoteur, pourrait entrainer un défaut de recrutement des muscles agonistes, grevant ainsi l'endurance musculaire. Dans le protocole HANDYSLEEP, nous avons mesuré les électromyogrammes du muscle fléchisseur radial du carpe, du muscle long fléchisseur du pouce et du biceps brachial tout au long de l'épreuve d'endurance. L'analyse de ces données fera l'objet d'une étude ancillaire.
Nos explorations électroencéphalographiques incriminent l'aire motrice supplémentaire comme origine centrale du défaut d'adaptation à l'exercice en condition de privation de sommeil. Mais nous manquons encore d'une cible thérapeutique pour contrecarrer ces effets. Le lactate parait être une piste intéressante car c'est un substrat énergétique majeur des neurones et son métabolisme et/ou son transfert des astrocytes aux neurones semblent défaillants en condition de privation de sommeil (161). En association avec les professeurs Luc Pellerin et Rémy Guillevin du centre hospitalier universitaire de Poitiers, nous allons comparer, en imagerie par résonnance magnétique, la quantité de lactate cortical de 12 sujets sains lors d'une

épreuve d'endurance inspiratoire contre charge, réalisée après une nuit de sommeil normal et après une nuit de privation de sommeil.

5.2.3 Les afférences motrices seraient majorées par la privation de sommeil et inhiberaient le cortex prémoteur

Il a été montré à quel point les afférences musculaires sont importantes, notamment pour l'endurance des muscles inspiratoires (317). Un travail musculaire diaphragmatique fatigant serait associé à un métaboréflexe médié par le système nerveux autonome sympathique (317). Les nerfs des groupes III et IV des afférences phréniques seraient alors stimulés, augmentant l'activité des nerfs sympathiques musculaires, la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne et la résistance vasculaire des membres. Cela entrainerait une redistribution du sang artériel de la musculature périphérique vers les muscles respiratoires (330-332).
Or, les afférences sensitives douloureuses inhiberaient le cortex moteur et un bloc des afférences musculaires réduirait la fatigue centrale (333, 334). La dyspnée est une sensation très proche de la douleur (335). De plus, nous avons montré, grâce à l'imagerie motrice dans l'étude HANDYSLEEP, qu'en l'absence de mouvement réel et donc en l'absence de retour sensitif, la voie motrice serait préservée. Il semble donc que l'augmentation des afférences motrices après privation de sommeil soit à l'origine de l'inhibition de la commande corticale prémotrice entrainant la perte d'endurance musculaire.
Cependant, dans l'étude NOSLEEPDIAPH comme dans l'étude HANDYSLEEP, nos mesures d'afférences motrices étaient subjectives et indirectes, basées sur le rapport des sujets. Afin d'établir plus solidement la participation des afférences motrices à la réduction de l'endurance musculaire inspiratoire après privation de sommeil, nous pourrions comparer, après sommeil normal et après privation de sommeil, les potentiels évoqués respiratoires de sujets sains en réponse à une occlusion des voies aériennes à l'inspiration (336, 337). Bien qu'un effort de respiration contre charge provoquant une dysfonction diaphragmatique n'entraîne pas de modification des potentiels évoqués respiratoires (338), la combinaison des stress que sont la charge inspiratoire et la privation de sommeil pourrait avoir un effet significatif.

5.2.4 La privation de sommeil serait associée à une perturbation de l'activité parasympathique

L'activité parasympathique est impliquée dans les capacités d'endurance physique (339, 340). Nous avons évalué si le tonus parasympathique pouvait être altéré par la privation de sommeil. L'activité autonome cardiaque a été évaluée par la variabilité de la fréquence cardiaque. Les données obtenues dans une étude ancillaire du protocole NOSLEEPDIAPH (341), et présentées dans la thèse de science du docteur WP Westphal en 2020 (342), vont dans le sens d'un déficit d'adaptation du système parasympathique face à l'effort inspiratoire après privation aiguë de sommeil, ce qui en fait un possible mécanisme de diminution de l'endurance inspiratoire dans cette condition. Ces résultats sont à reproduire à plus grande échelle et à confirmer dans des situations de privation partielle de sommeil.

5.2.5 La mesure des potentiels prémoteurs pourrait être un outil d'intérêt en pratique clinique

L'étude de la commande centrale respiratoire est un élément d'intérêt en réanimation. D'ailleurs, la pression inspiratoire d'occlusion serait diminuée chez les patients avec un sommeil atypique par rapport à ceux ayant un sommeil normal (181). Cependant, dans l'étude BRAINWEAN, la pression inspiratoire d'occlusion et le rapport de la fréquence respiratoire divisée par le volume courant n'étaient pas associés à l'issue du test en respiration spontanée. Cottereau et al. (343) ne sont pas parvenus non plus à associer l'issue du sevrage ventilatoire à la force de contraction manuelle, la pression inspiratoire maximale ou le débit expiratoire lors d'un effort de toux. Des travaux prometteurs sont en cours sur l'évaluation échographique des capacités de sevrage d'un patient par mesure automatisée de l'excursion diaphragmatique (344) mais la technique n'est pas toujours réalisable notamment sur l'hémidiaphragme gauche et il manque encore des valeurs de référence en réanimation (345).

Nous avons montré que l'évolution de l'amplitude des potentiels prémoteurs inspiratoires entre la respiration sous ventilation mécanique et la respiration spontanée à l'arrêt du ventilateur était associée à l'issue du test en respiration spontanée avec la possibilité de déterminer une valeur seuil. Pour assoir l'intérêt de cette méthode nous prévoyons de :

1) réaliser une étude prospective avec analyse objective du sommeil par polysomnographie et mesure des potentiels prémoteurs inspiratoires pour déterminer si l'amplitude des potentiels prémoteurs inspiratoires est corrélée à la qualité objective du sommeil en réanimation.

2) construire une étude prospective portant sur les potentiels prémoteurs inspiratoires enregistrés uniquement pendant 15 minutes de respiration sous ventilation mécanique. S'ils sont associés à l'issue de l'épreuve de sevrage en respiration spontanée, cela permettrait de s'affranchir complètement des 15 premières minutes du test en respiration spontanée.
3) comparer la mesure de potentiels prémoteurs obtenus par contraction de la main à la façon du protocole HANDYSLEEP chez des patients en réanimation médicale éligibles à un test de respiration spontanée. En effet, si ces potentiels prémoteurs manuels étaient associés à l'issue du sevrage il s'agirait là d'une méthode plus simple à réaliser et extrêmement rapide car il suffirait de quelques dizaines de contractions manuelles pour se faire rapidement une idée de la capacité du patient à être sevré.

5.2.6 Le sommeil en réanimation médicale pourrait être interprétable par un algorithme

La dégradation des performances cognitives suite à une privation aiguë de sommeil récupère rapidement, après 8-9 heures de sommeil. Cela reste vrai après deux nuits de privation de sommeil pour la somnolence subjective mais les performances objectives ne sont pas normalisées par cinq nuits de sommeil. La récupération des fonctions cognitives est plus lente après une privation chronique de sommeil qu'après une privation aiguë (143). Il est donc majeur de préserver au maximum le sommeil des patients de réanimation et ce dès la première nuit d'hospitalisation, car les conséquences du mauvais sommeil risquent de se faire sentir bien après la guérison du patient et pourraient entraver son sevrage ventilatoire alors même que le patient a guéri de la pathologie ayant justifié son intubation.
De plus, nous avons vu que la distribution du sommeil en réanimation devient polyphasique. Il pourrait être important de préserver les siestes en journée pouvant représenter 50 % de la durée de sommeil des patients de réanimation. En effet, les siestes sont une contremesure efficace pour prévenir le déclin des performances dans des conditions d'augmentation de la pression de sommeil et de diminution de la vigilance (143).
Jusque-là les tentatives de préservation du sommeil en réanimation n'ont pas permis d'amélioration significative de la qualité du sommeil en polysomnographie, de la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation ou de la survie (237, 238, 240). L'une des raisons avancées à cette inefficacité des méthodes protectrices du sommeil est leur application sur des heures de sommeil habituelles et non pas lors des réelles périodes de sommeil des patients, le sommeil en soins intensifs étant extrêmement difficile à déterminer par la simple observation

du patient. Il paraît donc important de pouvoir accéder au sommeil réel des patients par une analyse fiable et instantanée afin de le protéger quand il survient.

Notre algorithme d'analyse automatique du sommeil ne discrimine que deux états de conscience : veille et sommeil. Nous pensons qu'il n'est pas nécessaire, dans un premier temps au moins, d'identifier précisément l'ensemble des stades de sommeil que sont les 3 stades de sommeil lent et le sommeil paradoxal. En effet, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal sont souvent restreints à l'extrême voire absents en réanimation (25, 178-181). Ensuite, environ un tiers des patients ont un sommeil atypique qui ne permet pas une telle classification du sommeil (32, 181, 183, 184). Nous avons concentré nos efforts sur un autre élément majeur : le fractionnement du sommeil de ces patients. En effet, la continuité du sommeil, c'est-à-dire la quantité de sommeil ininterrompu passé dans des épisodes de plus de 10 minutes, semble être l'élément le plus réparateur (235) et est associée au succès de la ventilation non invasive (236).

Notre objectif est désormais d'utiliser cet algorithme dans une étude prospective en réanimation médicale pour une protection « somno-guidée » du sommeil des patients. L'information sur l'état de conscience du patient sera affichée à l'entrée de la chambre, à la vue de l'équipe soignante, sous la forme d'un signal lumineux : vert le patient est éveillé, rouge le patient dort et les soins non urgents doivent être reportés pour ne pas interrompre le sommeil du patient et en favoriser la continuité. L'objectif sera double :

1) rechercher une amélioration objective de la qualité du sommeil par polysomnographie. Les stades de sommeil lent profond ou paradoxal, qui sont les plus récupérateurs, pourraient augmenter en proportion si le sommeil est plus continu.

2) Evaluer l'effet éventuel sur la durée du sevrage ventilatoire et la survie.

En, plus de ne pas déranger le patient pendant son sommeil, des contremesures pourront être appliquées. Elles pourront être de nature :

- médicamenteuse éveillante comme la caféine qui diminue l'inertie du sommeil après une sieste (143), améliore la vigilance et la vivacité d'esprit pendant des périodes de privation de sommeil ainsi que la dextérité manuelle et la coordination oculaire (74).
- médicamenteuse sédatives comme le Gamma-OH®, connu pour améliorer le sommeil, notamment dans la narcolepsie, ou la Dexmedetomidine (346, 347). Une étude prospective de l'efficacité du Gamma-OH® sur la qualité du sommeil et la durée du

sevrage de la ventilation mécanique est en cours dans le service de réanimation médicale du centre hospitalier universitaire de Poitiers (protocole GOSLEEP).

- non médicamenteuse comme le masque oculaire, les bouchons d'oreille, la musicothérapie qui peut diminuer l'anxiété (étude REA-RELAX en cours en réanimation cardio-thoracique du centre hospitalier universitaire de Poitiers), les massages ou l'acupuncture.

6 CONCLUSION

Si les conséquences cognitives de la privation de sommeil sont bien connues, ce travail de thèse a permis de développer un champ peu exploré jusque-là dans la littérature, celui des conséquences de la privation aiguë de sommeil sur l'endurance musculaire striée non cardiaque et plus particulièrement celle des muscles inspiratoires. La pluridisciplinarité de l'équipe IS-ALIVE a rendu possible une recherche transversale. Chez le sujet sain, nous avons identifié la fatigue corticale comme un élément central de la perte d'endurance musculaire après privation de sommeil ainsi qu'un certain nombre de mécanismes explicatifs. Chez le patient de réanimation médicale nous avons évalué la pertinence de ces mécanismes et leur potentiel usage clinique. Ces travaux préliminaires seront prochainement complétés par les résultats obtenus à partir du modèle de privation de sommeil du rat, développé au sein l'Unité Médicale de Recherche INSERM 1084 par le Dr Willy-Paul Westphal (342) sous la direction des professeurs Xavier Drouot et Pierre-Olivier Fernagut. Cela devrait permettre une analyse plus fine des zones corticales déficientes et de l'implication du métabolisme énergétique cérébral. Cependant, si la méthodologie utilisée dans ce travail a permis de mettre en évidence des éléments associés à la privation de sommeil, seule une étude interventionnelle contre placebo permettra de mettre en évidence des liens de causalité et d'en évaluer la pertinence et l'impact cliniques. C'est pour cela que nous mesurerons bientôt l'impact de la protection « somno-guidée » du sommeil des patients hospitalisés en réanimation médicale sur le sevrage de la ventilation mécanique.

7 REFERENCES

1. Chaput JP, Gray CE, Poitras VJ, Carson V, Gruber R, Olds T, et al. Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in school-aged children and youth. Appl Physiol Nutr Metab. 2016;41(6 Suppl 3):S266-82.
2. Luyster FS, Strollo PJ, Jr., Zee PC, Walsh JK, Boards of Directors of the American Academy of Sleep M, the Sleep Research S. Sleep: a health imperative. Sleep. 2012;35(6):727-34.
3. Bird SP. Sleep, recovery and athletic performance: a brief review and recommendations. Strength and Conditioning Journal. 2013;35(5):43-7.
4. Consensus Conference P, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. J Clin Sleep Med. 2015;11(8):931-52.
5. Consensus Conference P, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. J Clin Sleep Med. 2015;11(6):591-2.
6. Park DA. The fire within the eye: a historical essay on the nature and meaning of light.1997. 377 p.
7. Miyazaki S, Liu CY, Hayashi Y. Sleep in vertebrate and invertebrate animals, and insights into the function and evolution of sleep. Neurosci Res. 2017;118:3-12.
8. Anafi RC, Kayser MS, Raizen DM. Exploring phylogeny to find the function of sleep. Nat Rev Neurosci. 2019;20(2):109-16.
9. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. Sleep Med Clin. 2017;12(1):1-22.
10. Troynikov O, Watson CG, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review. J Therm Biol. 2018;78:192-203.
11. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, DeLeire T, Lauderdale DS. Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. Sleep. 2010;33(1):37-45.
12. Bin YS, Marshall NS, Glozier N. Secular trends in adult sleep duration: a systematic review. Sleep Med Rev. 2012;16(3):223-30.
13. Basner M, Spaeth AM, Dinges DF. Sociodemographic characteristics and waking activities and their role in the timing and duration of sleep. Sleep. 2014;37(12):1889-906.
14. Grandner MA, Chakravorty S, Perlis ML, Oliver L, Gurubhagavatula I. Habitual sleep duration associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. Sleep Med. 2014;15(1):42-50.
15. Krueger PM, Friedman EM. Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study. Am J Epidemiol. 2009;169(9):1052-63.
16. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults--United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(6):137-41.
17. Jean-Louis G, Williams NJ, Sarpong D, Pandey A, Youngstedt S, Zizi F, et al. Associations between inadequate sleep and obesity in the US adult population: analysis of the national health interview survey (1977-2009). BMC Public Health. 2014;14:290.
18. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. Sleep. 1993;16(3):258-62.
19. Gulia KK, Kumar VM. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. Psychogeriatrics. 2018;18(3):155-65.
20. Garbarino S, Lanteri P, Sannita WG, Bragazzi NL, Scoditti E. Circadian Rhythms, Sleep, Immunity, and Fragility in the Elderly: The Model of the Susceptibility to Infections. Front Neurol. 2020;11:558417.

21. Zomers ML, Hulsegge G, van Oostrom SH, Proper KI, Verschuren WMM, Picavet HSJ. Characterizing Adult Sleep Behavior Over 20 Years-The Population-Based Doetinchem Cohort Study. Sleep. 2017;40(7).
22. Graham SM, Martindale RJJ, McKinley M, Connaboy C, Andronikos G, Susmarski A. The examination of mental toughness, sleep, mood and injury rates in an Arctic ultra-marathon. Eur J Sport Sci. 2021;21(1):100-6.
23. Weeks SR, McAuliffe CL, Durussel D, Pasquina PF. Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: the military example. PM R. 2010;2(5):438-41.
24. Pulak LM, Jensen L. Sleep in the Intensive Care Unit: A Review. J Intensive Care Med. 2016;31(1):14-23.
25. Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6474):1029-32.
26. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep--a population-based study in adults. Sleep. 2001;24(4):392-400.
27. (CDC) CfDCaP. Short sleep duration among workers--United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(16):281-5.
28. Grandner MA, Patel NP, Gehrman PR, Xie D, Sha D, Weaver T, et al. Who gets the best sleep? Ethnic and socioeconomic factors related to sleep complaints. Sleep Med. 2010;11(5):470-8.
29. Grandner MA, Martin JL, Patel NP, Jackson NJ, Gehrman PR, Pien G, et al. Age and sleep disturbances among American men and women: data from the U.S. Behavioral Risk Factor Surveillance System. Sleep. 2012;35(3):395-406.
30. Grandner MA, Jackson NJ, Izci-Balserak B, Gallagher RA, Murray-Bachmann R, Williams NJ, et al. Social and Behavioral Determinants of Perceived Insufficient Sleep. Front Neurol. 2015;6:112.
31. Grandner MA, Petrov ME, Rattanaumpawan P, Jackson N, Platt A, Patel NP. Sleep symptoms, race/ethnicity, and socioeconomic position. J Clin Sleep Med. 2013;9(9):897-905; A-D.
32. Thille AW, Reynaud F, Marie D, Barrau S, Rousseau L, Rault C, et al. Impact of sleep alterations on weaning duration in mechanically ventilated patients: a prospective study. Eur Respir J. 2018;51(4).
33. Czeisler CA. Impact of sleepiness and sleep deficiency on public health--utility of biomarkers. J Clin Sleep Med. 2011;7(5 Suppl):S6-8.
34. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? Epidemiology. 2008;19(6):838-45.
35. Silva GE, Goodwin JL, Sherrill DL, Arnold JL, Bootzin RR, Smith T, et al. Relationship between reported and measured sleep times: the sleep heart health study (SHHS). J Clin Sleep Med. 2007;3(6):622-30.
36. Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. Commun Biol. 2021;4(1):1304.
37. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.
38. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. Healthcare (Basel). 2018;7(1).
39. Kochanek KD, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2019. NCHS Data Brief. 2020(395):1-8.
40. Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. Nat Sci Sleep. 2013;5:93-107.
41. Frey DJ, Fleshner M, Wright KP, Jr. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. Brain Behav Immun. 2007;21(8):1050-7.
42. von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. PLoS One. 2012;7(1):e30972.
43. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. Br J Cancer. 2008;99(9):1502-5.

44. Ahmadian N, Hejazi S, Mahmoudi J, Talebi M. Tau Pathology of Alzheimer Disease: Possible Role of Sleep Deprivation. Basic Clin Neurosci. 2018;9(5):307-16.
45. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. Sleep. 2015;38(6):843-4.
46. Consensus Conference P, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. Sleep. 2015;38(8):1161-83.
47. Elfering A, Kottwitz MU, Tamcan O, Muller U, Mannion AF. Impaired sleep predicts onset of low back pain and burnout symptoms: evidence from a three-wave study. Psychol Health Med. 2018;23(10):1196-210.
48. Chen X, Gelaye B, Williams MA. Sleep characteristics and health-related quality of life among a national sample of American young adults: assessment of possible health disparities. Qual Life Res. 2014;23(2):613-25.
49. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. JAMA. 2008;300(24):2859-66.
50. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2015;38(3):529-37.
51. Vishnu A, Shankar A, Kalidindi S. Examination of the Association between Insufficient Sleep and Cardiovascular Disease and Diabetes by Race/Ethnicity. Int J Endocrinol. 2011;2011:789358.
52. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. Hypertens Res. 2013;36(11):985-95.
53. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. Sleep. 2009;32(4):491-7.
54. Liu Y, Tanaka H, Fukuoka Heart Study G. Overtime work, insufficient sleep, and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Japanese men. Occup Environ Med. 2002;59(7):447-51.
55. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. Cell. 2012;148(6):1160-71.
56. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. Am J Clin Nutr. 2009;90(6):1476-82.
57. Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. Sleep. 2010;33(2):161-7.
58. Chaput JP, Bouchard C, Tremblay A. Change in sleep duration and visceral fat accumulation over 6 years in adults. Obesity (Silver Spring). 2014;22(5):E9-12.
59. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. Sleep. 2008;31(4):517-23.
60. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. Obesity (Silver Spring). 2011;19(7):1374-81.
61. Shechter A, Grandner MA, St-Onge MP. The Role of Sleep in the Control of Food Intake. Am J Lifestyle Med. 2014;8(6):371-4.
62. Grandner MA, Schopfer EA, Sands-Lincoln M, Jackson N, Malhotra A. Relationship between sleep duration and body mass index depends on age. Obesity (Silver Spring). 2015;23(12):2491-8.
63. Maric A, Montvai E, Werth E, Storz M, Leemann J, Weissengruber S, et al. Insufficient sleep: Enhanced risk-seeking relates to low local sleep intensity. Ann Neurol. 2017;82(3):409-18.
64. Kleitman N. Sleep and wakefulness. Rev. and enlarget ed. ed: The University of Chicago Press; 1963.
65. Oginska H, Pokorski J. Fatigue and mood correlates of sleep length in three age-social groups: School children, students, and employees. Chronobiol Int. 2006;23(6):1317-28.

66. Lee YJ, Cho SJ, Cho IH, Kim SJ. Insufficient sleep and suicidality in adolescents. Sleep. 2012;35(4):455-60.
67. Kribbs NBaD, D. Vigilance Decrement and Sleepiness. Sleep Onset: Normal and Abnormal Processes. In: Harsh JaO, R., Eds.,, editor. Sleep Onset Mechanisms: American Psychological Association, Washington DC,; 1995. p. 113-25.
68. Harrison Y, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. J Exp Psychol Appl. 2000;6(3):236-49.
69. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Semin Neurol. 2009;29(4):320-39.
70. Lim J, Dinges DF. Sleep deprivation and vigilant attention. Ann N Y Acad Sci. 2008;1129:305-22.
71. JILLIAN DORRIAN NLR, AND DAVID F. DINGES. Psychomotor vigilance performance : a neurocognitive assay sensitive to sleep loss. In: New York NMDI, editor. Sleep deprivation: Clinical Issues, Pharmacology and Sleep Loss Effects 2005. p. 39-70.
72. Balkin TJ, Bliese PD, Belenky G, Sing H, Thorne DR, Thomas M, et al. Comparative utility of instruments for monitoring sleepiness-related performance decrements in the operational environment. J Sleep Res. 2004;13(3):219-27.
73. Dinges. DF, Powell. JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers. 1985;17:652-5.
74. Killgore WDS, Kamimori GH. Multiple caffeine doses maintain vigilance, attention, complex motor sequence expression, and manual dexterity during 77 hours of total sleep deprivation. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2020;9:100051.
75. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. Nature. 1997;388(6639):235.
76. In: Ulmer C, Miller Wolman D, Johns MME, editors. Resident Duty Hours: Enhancing Sleep, Supervision, and Safety. Washington (DC)2009.
77. Dinges DF. An overview of sleepiness and accidents. J Sleep Res. 1995;4(S2):4-14.
78. Maia Q, Grandner MA, Findley J, Gurubhagavatula I. Short and long sleep duration and risk of drowsy driving and the role of subjective sleep insufficiency. Accid Anal Prev. 2013;59:618-22.
79. Chiu HY, Tsai PS. The impact of various work schedules on sleep complaints and minor accidents during work or leisure time: evidence from a national survey. J Occup Environ Med. 2013;55(3):325-30.
80. Lilley R, Day L, Koehncke N, Dosman J, Hagel L, William P, et al. The relationship between fatigue-related factors and work-related injuries in the Saskatchewan Farm Injury Cohort Study. Am J Ind Med. 2012;55(4):367-75.
81. Kucharczyk ER, Morgan K, Hall AP. The occupational impact of sleep quality and insomnia symptoms. Sleep Med Rev. 2012;16(6):547-59.
82. Wang RRKJ-S. Crashes and fatalities related to driver drowsiness/fatigue. In: Washington DNHTSA, editor. 1994.
83. Mollicone DJ, Van Dongen HP, Rogers NL, Banks S, Dinges DF. Time of day effects on neurobehavioral performance during chronic sleep restriction. Aviat Space Environ Med. 2010;81(8):735-44.
84. Cohen DA, Wang W, Wyatt JK, Kronauer RE, Dijk DJ, Czeisler CA, et al. Uncovering residual effects of chronic sleep loss on human performance. Sci Transl Med. 2010;2(14):14ra3.
85. McHill AW, Hull JT, Wang W, Czeisler CA, Klerman EB. Chronic sleep curtailment, even without extended (>16-h) wakefulness, degrades human vigilance performance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(23):6070-5.
86. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. Sleep. 2003;26(2):117-26.

87. Waller G, Dolby M, Steele J, Fisher JP. A low caffeine dose improves maximal strength, but not relative muscular endurance in either heavier-or lighter-loads, or perceptions of effort or discomfort at task failure in females. PeerJ. 2020;8:e9144.
88. Bigland-Ritchie B, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. Muscle Nerve. 1984;7(9):691-9.
89. Wilder RP, Greene JA, Winters KL, Long WB, 3rd, Gubler K, Edlich RF. Physical fitness assessment: an update. J Long Term Eff Med Implants. 2006;16(2):193-204.
90. NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. Am Rev Respir Dis. 1990;142(2):474-80.
91. Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RH. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. Clin Sci Mol Med. 1978;54(6):609-14.
92. Paris HL, Sinai EC, Shei RJ, Keller AM, Mickleborough TD. The influence of carbohydrate ingestion on peripheral and central fatigue during exercise in hypoxia: A narrative review. Eur J Sport Sci. 2021;21(10):1423-35.
93. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. Physiol Rev. 2001;81(4):1725-89.
94. Martin BJ. Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1981;47(4):345-54.
95. Martin BJ, Chen HI. Sleep loss and the sympathoadrenal response to exercise. Med Sci Sports Exerc. 1984;16(1):56-9.
96. Myles WS. Sleep deprivation, physical fatigue, and the perception of exercise intensity. Med Sci Sports Exerc. 1985;17(5):580-4.
97. Oliver SJ, Costa RJ, Laing SJ, Bilzon JL, Walsh NP. One night of sleep deprivation decreases treadmill endurance performance. Eur J Appl Physiol. 2009;107(2):155-61.
98. Temesi J, Arnal PJ, Davranche K, Bonnefoy R, Levy P, Verges S, et al. Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? Med Sci Sports Exerc. 2013;45(12):2243-53.
99. Chen HI. Effects of 30-h sleep loss on cardiorespiratory functions at rest and in exercise. Med Sci Sports Exerc. 1991;23(2):193-8.
100. Fullagar HH, Skorski S, Duffield R, Hammes D, Coutts AJ, Meyer T. Sleep and athletic performance: the effects of sleep loss on exercise performance, and physiological and cognitive responses to exercise. Sports Med. 2015;45(2):161-86.
101. 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.
102. Skein M, Duffield R, Edge J, Short MJ, Mundel T. Intermittent-sprint performance and muscle glycogen after 30 h of sleep deprivation. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(7):1301-11.
103. Bond V, Balkissoon B, Franks BD, Brwnlow R, Caprarola M, Bartley D, et al. Effects of sleep deprivation on performance during submaximal and maximal exercise. J Sports Med Phys Fitness. 1986;26(2):169-74.
104. Holland GJ. Effects of limited sleep deprivation on performance of selected motor tasks. Res Q. 1968;39(2):285-94.
105. Plyley MJ, Shephard RJ, Davis GM, Goode RC. Sleep deprivation and cardiorespiratory function. Influence of intermittent submaximal exercise. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1987;56(3):338-44.
106. Martin BJ, Gaddis GM. Exercise after sleep deprivation. Med Sci Sports Exerc. 1981;13(4):220-3.
107. Symons JD, Bell DG, Pope J, VanHelder T, Myles WS. Electro-mechanical response times and muscle strength after sleep deprivation. Can J Sport Sci. 1988;13(4):225-30.
108. Symons JD, VanHelder T, Myles WS. Physical performance and physiological responses following 60 hours of sleep deprivation. Med Sci Sports Exerc. 1988;20(4):374-80.
109. Ayalon RD, Friedman F, Jr. The effect of sleep deprivation on fine motor coordination in obstetrics and gynecology residents. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(5):576 e1-5.

110. Santiago TV, Sinha AK, Edelman NH. Respiratory load compensation during sleep. Am Rev Respir Dis 1981;123:382-87
111. Santiago TV, Sinha AK, Edelman NH. Respiratory flow-resistive load compensation during sleep. Am Rev Respir Dis. 1981;123(4 Pt 1):382-7.
112. Read DJ, Freedman S, Kafer ER. Pressures developed by loaded inspiratory muscles in conscious and anesthetized man. J Appl Physiol. 1974;37(2):207-18.
113. Henke KG, Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA. Load compensation and respiratory muscle function during sleep. J Appl Physiol (1985). 1992;72(4):1221-34.
114. Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA, Begle RL. Effect of mechanical loading on expiratory and inspiratory muscle activity during NREM sleep. J Appl Physiol (1985). 1990;68(3):1195-202.
115. Wiegand L, Zwillich CW, White DP. Sleep and the ventilatory response to resistive loading in normal men. J Appl Physiol (1985). 1988;64(3):1186-95.
116. Wilson PA, Skatrud JB, Dempsey JA. Effects of slow wave sleep on ventilatory compensation to inspiratory elastic loading. Respir Physiol. 1984;55(1):103-20.
117. Iber C, Berssenbrugge A, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilatory adaptations to resistive loading during wakefulness and non-REM sleep. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1982;52(3):607-14.
118. Morrell MJ, Browne HA, Adams L. The respiratory response to inspiratory resistive loading during rapid eye movement sleep in humans. J Physiol. 2000;526 Pt 1:195-202.
119. Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH. Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO2 but not load compensation. Chest. 1983;84(6):695-8.
120. Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. Am Rev Respir Dis. 1989;140(4):907-9.
121. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(3 Pt 1):1038-46.
122. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. Am Rev Respir Dis. 1983;128(6):984-6.
123. Leiter JC, Knuth SL, Bartlett D, Jr. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. Am Rev Respir Dis. 1985;132(6):1242-5.
124. Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1982;53(4):855-8.
125. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1987;91(1):29-32.
126. Bowes G, Woolf GM, Sullivan CE, Phillipson EA. Effect of sleep fragmentation on ventilatory and arousal responses of sleeping dogs to respiratory stimuli. Am Rev Respir Dis. 1980;122(6):899-908.
127. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, Caspani O, Magerl W, Kennedy JD, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. Pain. 2013;154(9):1613-21.
128. Faraut B, Leger D, Medkour T, Dubois A, Bayon V, Chennaoui M, et al. Napping reverses increased pain sensitivity due to sleep restriction. PloS one. 2015;10(2):e0117425.
129. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. Sleep. 2006;29(2):145-51.
130. Krause AJ, Prather AA, Wager TD, Lindquist MA, Walker MP. The Pain of Sleep Loss: A Brain Characterization in Humans. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2019;39(12):2291-300.
131. Schrimpf M, Liegl G, Boeckle M, Leitner A, Geisler P, Pieh C. The effect of sleep deprivation on pain perception in healthy subjects: a meta-analysis. Sleep medicine. 2015;16(11):1313-20.
132. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. J Pain. 2013;14(12):1539-52.
133. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. J Sleep Res. 2009;18(2):148-58.

134. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Sleep. 2010;33(5):585-92.
135. Magee CA, Holliday EG, Attia J, Kritharides L, Banks E. Investigation of the relationship between sleep duration, all-cause mortality, and preexisting disease. Sleep Med. 2013;14(7):591-6.
136. Borbely AA, Achermann P, Trachsel L, Tobler I. Sleep initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanisms. J Biol Rhythms. 1989;4(2):149-60.
137. Grant DA, Honn KA, Layton ME, Riedy SM, Van Dongen HPA. 3-minute smartphone-based and tablet-based psychomotor vigilance tests for the assessment of reduced alertness due to sleep deprivation. Behav Res Methods. 2017;49(3):1020-9.
138. Satterfield BC, Wisor JP, Schmidt MA, Van Dongen HPA. Time-on-Task Effect During Sleep Deprivation in Healthy Young Adults Is Modulated by Dopamine Transporter Genotype. Sleep. 2017;40(12).
139. Maire M, Reichert CF, Gabel V, Viola AU, Krebs J, Strobel W, et al. Time-on-task decrement in vigilance is modulated by inter-individual vulnerability to homeostatic sleep pressure manipulation. Front Behav Neurosci. 2014;8:59.
140. Stutts JC, Wilkins JW, Scott Osberg J, Vaughn BV. Driver risk factors for sleep-related crashes. Accid Anal Prev. 2003;35(3):321-31.
141. Thiffault P, Bergeron J. Monotony of road environment and driver fatigue: a simulator study. Accid Anal Prev. 2003;35(3):381-91.
142. Gaine ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep Deprivation and the Epigenome. Front Neural Circuits. 2018;12:14.
143. Goel N. Neurobehavioral Effects and Biomarkers of Sleep Loss in Healthy Adults. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(11):89.
144. Dawson MJ, Gadian DG, Wilkie DR. Muscular fatigue investigated by phosphorus nuclear magnetic resonance. Nature. 1978;274(5674):861-6.
145. Hermansen L, Osnes JB. Blood and muscle pH after maximal exercise in man. J Appl Physiol. 1972;32(3):304-8.
146. Metzger JM, Fitts RH. Role of intracellular pH in muscle fatigue. J Appl Physiol (1985). 1987;62(4):1392-7.
147. Sahlin K, Harris RC, Nylind B, Hultman E. Lactate content and pH in muscle obtained after dynamic exercise. Pflugers Arch. 1976;367(2):143-9.
148. Sawka MN, Gonzalez RR, Pandolf KB. Effects of sleep deprivation on thermoregulation during exercise. Am J Physiol. 1984;246(1 Pt 2):R72-7.
149. Fiorica V, Higgins EA, Iampietro PF, Lategola MT, Davis AW. Physiological responses of men during sleep deprivation. J Appl Physiol. 1968;24(2):167-76.
150. Belanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. Cell Metab. 2011;14(6):724-38.
151. Matsui T, Omuro H, Liu YF, Soya M, Shima T, McEwen BS, et al. Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(24):6358-63.
152. Matsui T, Soya S, Okamoto M, Ichitani Y, Kawanaka K, Soya H. Brain glycogen decreases during prolonged exercise. J Physiol. 2011;589(Pt 13):3383-93.
153. Takimoto M, Hamada T. Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins. J Appl Physiol (1985). 2014;116(9):1238-50.
154. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. Prog Neurobiol. 1995;45(4):347-60.
155. Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. J Neurosci. 2002;22(13):5581-7.

156. Zimmerman JE, Mackiewicz M, Galante RJ, Zhang L, Cater J, Zoh C, et al. Glycogen in the brain of Drosophila melanogaster: diurnal rhythm and the effect of rest deprivation. J Neurochem. 2004;88(1):32-40.
157. Gip P, Hagiwara G, Ruby NF, Heller HC. Sleep deprivation decreases glycogen in the cerebellum but not in the cortex of young rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002;283(1):R54-9.
158. Franken P, Gip P, Hagiwara G, Ruby NF, Heller HC. Changes in brain glycogen after sleep deprivation vary with genotype. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003;285(2):R413-9.
159. Franken P, Gip P, Hagiwara G, Ruby NF, Heller HC. Glycogen content in the cerebral cortex increases with sleep loss in C57BL/6J mice. Neurosci Lett. 2006;402(1-2):176-9.
160. Petit JM, Tobler I, Allaman I, Borbely AA, Magistretti PJ. Sleep deprivation modulates brain mRNAs encoding genes of glycogen metabolism. Eur J Neurosci. 2002;16(6):1163-7.
161. Urrila AS, Hakkarainen A, Heikkinen S, Vuori K, Stenberg D, Hakkinen AM, et al. Stimulus-induced brain lactate: effects of aging and prolonged wakefulness. J Sleep Res. 2004;13(2):111-9.
162. Nybo L, Secher NH. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. Prog Neurobiol. 2004;72(4):223-61.
163. Li J, Sinoway LI. ATP stimulates chemically sensitive and sensitizes mechanically sensitive afferents. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;283(6):H2636-43.
164. Sinoway LI, Hill JM, Pickar JG, Kaufman MP. Effects of contraction and lactic acid on the discharge of group III muscle afferents in cats. J Neurophysiol. 1993;69(4):1053-9.
165. Hilty L, Jancke L, Luechinger R, Boutellier U, Lutz K. Limitation of physical performance in a muscle fatiguing handgrip exercise is mediated by thalamo-insular activity. Hum Brain Mapp. 2011;32(12):2151-60.
166. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. J Physiol. 1996;490 (Pt 2):529-36.
167. Taylor JL, Butler JE, Allen GM, Gandevia SC. Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. J Physiol. 1996;490 (Pt 2):519-28.
168. Stern WC, Miller FP, Cox RH, Maickel RP. Brain norepinephrine and serotonin levels following REM sleep deprivation in the rat. Psychopharmacologia. 1971;22(1):50-5.
169. Santiago TV, Pugliese AC, Edelman NH. Control of breathing during methadone addiction. Am J Med. 1977;62(3):347-54.
170. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. N Engl J Med. 1975;292(21):1103-6.
171. Ghosh PK, Hrdina PD, Ling GM. Effects of REMS deprivation on striatal dopamine and acetylcholine in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1976;4(4):401-5.
172. Tufik S, Lindsey CJ, Carlini EA. Does REM sleep deprivation induce a supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat brain? Pharmacology. 1978;16(2):98-105.
173. Nishino T, Lahiri S. Effects of dopamine on chemoreflexes in breathing. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1981;50(4):892-7.
174. Lal S, Thavundayil J, Nair NP, Etienne P, Rastogi R, Schwartz G, et al. Effect of sleep deprivation on dopamine receptor function in normal subjects. J Neural Transm. 1981;50(1):39-45.
175. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. Chest. 2000;117(3):809-18.
176. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(5):708-15.
177. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(11):1423-9.
178. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(7):731-8.
179. Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the critically ill patient. Sleep. 2006;29(5):707-16.

180. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):451-7.
181. Thille AW, Barrau S, Beuvon C, Marie D, Reynaud F, Bardin J, et al. Role of sleep on respiratory failure after extubation in the ICU. Ann Intensive Care. 2021;11(1):71.
182. Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. Intensive Care Med. 2004;30(2):197-206.
183. Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, Galia F, Cabello B, d'Ortho MP, et al. Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med. 2010;38(2):477-85.
184. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, Cabello B, Galia F, Margarit L, et al. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. Sleep Med. 2012;13(1):7-14.
185. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2012;8(5):597-619.
186. Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ. Sleep disruption in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care. 2001;7(1):21-7.
187. Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ. Sleep in the intensive care unit. Chest. 1995;107(6):1713-20.
188. Dlin BM, Rosen H, Dickstein K, Lyons JW, Fischer HK. The problems of sleep and rest in the intensive care unit. Psychosomatics. 1971;12(3):155-63.
189. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(4 Pt 1):1155-62.
190. Toublanc B, Rose D, Glerant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, et al. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. Intensive Care Med. 2007;33(7):1148-54.
191. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. Crit Care Med. 2008;36(6):1749-55.
192. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P, et al. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. Crit Care. 2009;13(6):234.
193. Schwab RJ. Disturbances of sleep in the intensive care unit. Crit Care Clin. 1994;10(4):681-94.
194. Thille AW, Reynaud F, Marie D, Barrau S, Rousseau L, Rault C, et al. Are Sleep Alterations the Cause of ICU Delirium? Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):692-3.
195. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. Sleep Med Rev. 2008;12(5):391-403.
196. Salas RE, Gamaldo CE. Adverse effects of sleep deprivation in the ICU. Crit Care Clin. 2008;24(3):461-76, v-vi.
197. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(4):874-80.
198. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007;29(5):1033-56.
199. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA. 2002;287(3):345-55.
200. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(2):170-7.

201. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. Crit Care Med. 2011;39(12):2612-8.
202. Cooper LM, Linde-Zwirble WT. Medicare intensive care unit use: analysis of incidence, cost, and payment. Crit Care Med. 2004;32(11):2247-53.
203. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguia C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(4):430-7.
204. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;177(2):170-7.
205. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. The New England journal of medicine. 1996;335(25):1864-9.
206. Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. Current opinion in critical care. 2013;19(1):57-64.
207. Thille AW, Richard J-CM, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(12):1294-302.
208. Thille AW, Richard JC, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(12):1294-302.
209. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;152(1):137-41.
210. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. Chest. 1997;112(1):186-92.
211. Wagner DP. Economics of prolonged mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis. 1989;140(2 Pt 2):S14-8.
212. Bickenbach J, Fries M, Rex S, Stitz C, Heussen N, Rossaint R, et al. Outcome and mortality risk factors in long-term treated ICU patients: a retrospective analysis. Minerva Anestesiol. 2011;77(4):427-38.
213. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguia C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(4):430-7.
214. Haitsma JJ. Diaphragmatic dysfunction in mechanical ventilation. Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24(2):214-8.
215. Zergeroglu MA, McKenzie MJ, Shanely RA, Van Gammeren D, DeRuisseau KC, Powers SK. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. J Appl Physiol (1985). 2003;95(3):1116-24.
216. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(2):120-7.
217. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. Intensive Care Med. 2017;43(10):1441-52.
218. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrative review: ventilator-induced respiratory muscle weakness. Ann Intern Med. 2010;153(4):240-5.
219. Elliott R, McKinley S, Cistulli P. The quality and duration of sleep in the intensive care setting: an integrative review. Int J Nurs Stud. 2011;48(3):384-400.
220. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. J Nurs Meas. 2000;8(2):131-44.
221. Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. Crit Care. 2007;11(4):226.

222. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, Hanly PJ. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. Intensive Care Med. 2008;34(11):2076-83.
223. Benoit O, Bouard G, Payan C, Borderies P, Prado J. Effect of a single dose (10 mg) of zolpidem on visual and spectral analysis of sleep in young poor sleepers. Psychopharmacology (Berl). 1994;116(3):297-303.
224. Benoit O, Daurat A, Prado J. Slow (0.7-2 Hz) and fast (2-4 Hz) delta components are differently correlated to theta, alpha and beta frequency bands during NREM sleep. Clin Neurophysiol. 2000;111(12):2103-6.
225. Berthomier C, Drouot X, Herman-Stoica M, Berthomier P, Prado J, Bokar-Thire D, et al. Automatic analysis of single-channel sleep EEG: validation in healthy individuals. Sleep. 2007;30(11):1587-95.
226. Schaltenbrand N, Lengelle R, Toussaint M, Luthringer R, Carelli G, Jacqmin A, et al. Sleep stage scoring using the neural network model: comparison between visual and automatic analysis in normal subjects and patients. Sleep. 1996;19(1):26-35.
227. Ambrogio C, Koebnick J, Quan SF, Ranieri M, Parthasarathy S. Assessment of sleep in ventilator-supported critically III patients. Sleep. 2008;31(11):1559-68.
228. Kales A, Rechtschaffen A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects: NIH publication; 1968. 58 p.
229. Younes M, Ostrowski M, Soiferman M, Younes H, Younes M, Raneri J, et al. Odds ratio product of sleep EEG as a continuous measure of sleep state. Sleep. 2015;38(4):641-54.
230. Dres M, Younes M, Rittayamai N, Kendzerska T, Telias I, Grieco DL, et al. Sleep and Pathological Wakefulness at the Time of Liberation from Mechanical Ventilation (SLEEWE). A Prospective Multicenter Physiological Study. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(9):1106-15.
231. Reinke L, van der Hoeven JH, van Putten MJ, Dieperink W, Tulleken JE. Intensive care unit depth of sleep: proof of concept of a simple electroencephalography index in the non-sedated. Crit Care. 2014;18(2):R66.
232. Nicholson T, Patel J, Sleigh JW. Sleep patterns in intensive care unit patients: a study using the bispectral index. Crit Care Resusc. 2001;3(2):86-91.
233. Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? Anesth Analg. 1999;88(3):659-61.
234. Bonnet MH. Performance and sleepiness as a function of frequency and placement of sleep disruption. Psychophysiology. 1986;23(3):263-71.
235. Brooks A, Lack L. A brief afternoon nap following nocturnal sleep restriction: which nap duration is most recuperative? Sleep. 2006;29(6):831-40.
236. Drouot X, Bridoux A, Thille AW, Roche-Campo F, Cordoba-Izquierdo A, Katsahian S, et al. Sleep continuity: a new metric to quantify disrupted hypnograms in non-sedated intensive care unit patients. Crit Care. 2014;18(6):628.
237. Richards KC. Effect of a back massage and relaxation intervention on sleep in critically ill patients. Am J Crit Care. 1998;7(4):288-99.
238. Demoule A, Carreira S, Lavault S, Pallanca O, Morawiec E, Mayaux J, et al. Impact of earplugs and eye mask on sleep in critically ill patients: a prospective randomized study. Crit Care. 2017;21(1):284.
239. Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, et al. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. Chronobiol Int. 2000;17(1):71-6.
240. Cho EH, Lee MY, Hur MH. The Effects of Aromatherapy on Intensive Care Unit Patients' Stress and Sleep Quality: A Nonrandomised Controlled Trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2017;2017:2856592.
241. Chen JH, Chao YH, Lu SF, Shiung TF, Chao YF. The effectiveness of valerian acupressure on the sleep of ICU patients: a randomized clinical trial. Int J Nurs Stud. 2012;49(8):913-20.

242. Bioulac B, Burbaud P, Cazalets J-R, Gross C, Michelet T. Fonctions motrices. In: SAS EM, editor. EMC Neurologie2013.
243. Aleksandrova NP, Breslav IS. [Human respiratory muscles: three levels of control]. Fiziologiia cheloveka. 2009;35(2):103-11.
244. Isaev G, Murphy K, Guz A, Adams L. Areas of the brain concerned with ventilatory load compensation in awake man. The Journal of physiology. 2002;539(Pt 3):935-45.
245. Sharshar T, Hopkinson NS, Jonville S, Prigent H, Carlier R, Dayer MJ, et al. Demonstration of a second rapidly conducting cortico-diaphragmatic pathway in humans. J Physiol. 2004;560(Pt 3):897-908.
246. Feldman JL, Del Negro CA, Gray PA. Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far. Annual review of physiology. 2013;75:423-52.
247. Macefield G, Gandevia SC. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. J Physiol. 1991;439:545-58.
248. Gandevia SC, Rothwell JC. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. The Journal of physiology. 1987;384:109-18.
249. Raux M, Straus C, Redolfi S, Morelot-Panzini C, Couturier A, Hug F, et al. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. J Physiol. 2007;578(Pt 2):569-78.
250. Shea SA. Behavioural and arousal-related influences on breathing in humans. Exp Physiol. 1996;81(1):1-26.
251. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. Eur Respir J. 2009;33(2):289-97.
252. Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? Clin Neurophysiol. 2006;117(11):2341-56.
253. Hinterberger T, Veit R, Strehl U, Trevorrow T, Erb M, Kotchoubey B, et al. Brain areas activated in fMRI during self-regulation of slow cortical potentials (SCPs). Exp Brain Res. 2003;152(1):113-22.
254. Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. Physiol Rev. 1990;70(1):1-41.
255. Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. Neuroimage. 1999;10(6):682-94.
256. Guo F, Wang JY, Sun YJ, Yang AL, Zhang RH. Movement-related cortical potentials during muscle fatigue induced by upper limb submaximal isometric contractions. Neuroreport. 2014;25(14):1136-43.
257. Jutand L, Tremoureux L, Pichon A, Delpech N, Denjean A, Raux M, et al. Ventilatory response to exercise does not evidence electroencephalographical respiratory-related activation of the cortical premotor circuitry in healthy humans. Acta Physiol (Oxf). 2012;205(3):356-62.
258. Axen K, Haas SS, Haas F, Gaudino D, Haas A. Ventilatory adjustments during sustained mechanical loading in conscious humans. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology. 1983;55(4):1211-8.
259. Yanos J, Banner A, Stanko R, Gentry S, Greenawalt K. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading in humans. J Appl Physiol (1985). 1990;68(6):2511-20.
260. Morawiec E, Raux M, Kindler F, Laviolette L, Similowski T. Expiratory load compensation is associated with electroencephalographic premotor potentials in humans. J Appl Physiol (1985). 2015;118(8):1023-30.
261. Raux M, Tremoureux L, Couturier A, Hug F, Similowski T. Simplified recording technique for the identification of inspiratory premotor potentials in humans. Respir Physiol Neurobiol. 2010;171(1):67-70.
262. do Nascimento OF, Nielsen KD, Voigt M. Movement-related parameters modulate cortical activity during imaginary isometric plantar-flexions. Exp Brain Res. 2006;171(1):78-90.

263. Jankelowitz SK, Colebatch JG. Movement-related potentials associated with self-paced, cued and imagined arm movements. Exp Brain Res. 2002;147(1):98-107.
264. Flanagan JR, Wing AM. The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. J Neurosci. 1997;17(4):1519-28.
265. Tremoureux L, Raux M, Jutand L, Similowski T. Sustained preinspiratory cortical potentials during prolonged inspiratory threshold loading in humans. J Appl Physiol (1985). 2010;108(5):1127-33.
266. Schillings ML, Kalkman JS, van der Werf SP, Bleijenberg G, van Engelen BG, Zwarts MJ. Central adaptations during repetitive contractions assessed by the readiness potential. Eur J Appl Physiol. 2006;97(5):521-6.
267. Shibata M, Oda S, Moritani T. The relationships between movement-related cortical potentials and motor unit activity during muscle contraction. J Electromyogr Kinesiol. 1997;7(2):79-85.
268. Freude G, Ullsperger P. Changes in Bereitschaftspotential during fatiguing and non-fatiguing hand movements. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1987;56(1):105-8.
269. Becker W, Kristeva R. Cerebral potentials prior to various force deployments. Prog Brain Res. 1980;54:189-94.
270. Siemionow V, Yue GH, Ranganathan VK, Liu JZ, Sahgal V. Relationship between motor activity-related cortical potential and voluntary muscle activation. Exp Brain Res. 2000;133(3):303-11.
271. Dirnberger G, Reumann M, Endl W, Lindinger G, Lang W, Rothwell JC. Dissociation of motor preparation from memory and attentional processes using movement-related cortical potentials. Exp Brain Res. 2000;135(2):231-40.
272. Lattari E, Arias-Carrion O, Monteiro-Junior RS, Mello Portugal EM, Paes F, Menendez-Gonzalez M, et al. Implications of movement-related cortical potential for understanding neural adaptations in muscle strength tasks. International archives of medicine. 2014;7(1):9.
273. de Morree HM, Klein C, Marcora SM. Perception of effort reflects central motor command during movement execution. Psychophysiology. 2012;49(9):1242-53.
274. Johnston J, Rearick M, Slobounov S. Movement-related cortical potentials associated with progressive muscle fatigue in a grasping task. Clin Neurophysiol. 2001;112(1):68-77.
275. Kristeva R, Cheyne D, Lang W, Lindinger G, Deecke L. Movement-related potentials accompanying unilateral and bilateral finger movements with different inertial loads. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1990;75(5):410-8.
276. Wu T, Chan P, Hallett M. Modifications of the interactions in the motor networks when a movement becomes automatic. J Physiol. 2008;586(17):4295-304.
277. Wu T, Kansaku K, Hallett M. How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. J Neurophysiol. 2004;91(4):1690-8.
278. Falvo MJ, Sirevaag EJ, Rohrbaugh JW, Earhart GM. Resistance training induces supraspinal adaptations: evidence from movement-related cortical potentials. Eur J Appl Physiol. 2010;109(5):923-33.
279. Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. Brain. 1995;118 (Pt 4):913-33.
280. Tremoureux L, Raux M, Hudson AL, Ranohavimparany A, Straus C, Similowski T. Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake? PloS one. 2014;9(1):e84534.
281. Nguyen DAT, Boswell-Ruys CL, McBain RA, Eckert DJ, Gandevia SC, Butler JE, et al. Inspiratory pre-motor potentials during quiet breathing in ageing and chronic obstructive pulmonary disease. J Physiol. 2018;596(24):6173-89.
282. Launois C, Attali V, Georges M, Raux M, Morawiec E, Rivals I, et al. Cortical Drive to Breathe during Wakefulness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Sleep. 2015;38(11):1743-9.

283. Georges M, Morawiec E, Raux M, Gonzalez-Bermejo J, Pradat PF, Similowski T, et al. Cortical drive to breathe in amyotrophic lateral sclerosis: a dyspnoea-worsening defence? Eur Respir J. 2016;47(6):1818-28.
284. Siemionow V, Fang Y, Calabrese L, Sahgal V, Yue GH. Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome. Clin Neurophysiol. 2004;115(10):2372-81.
285. Clark BC, Taylor JL. Age-related changes in motor cortical properties and voluntary activation of skeletal muscle. Curr Aging Sci. 2011;4(3):192-9.
286. Taylor JL. Point: the interpolated twitch does/does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. J Appl Physiol (1985). 2009;107(1):354-5.
287. Behm D, Power K, Drinkwater E. Comparison of interpolation and central activation ratios as measures of muscle inactivation. Muscle Nerve. 2001;24(7):925-34.
288. McKenzie DK, Bigland-Ritchie B, Gorman RB, Gandevia SC. Central and peripheral fatigue of human diaphragm and limb muscles assessed by twitch interpolation. J Physiol. 1992;454:643-56.
289. Bigland-Ritchie B, Furbush F, Woods JJ. Fatigue of intermittent submaximal voluntary contractions: central and peripheral factors. J Appl Physiol (1985). 1986;61(2):421-9.
290. Allen GM, Gandevia SC, McKenzie DK. Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. Muscle & nerve. 1995;18(6):593-600.
291. Similowski T, Duguet A, Straus C, Attali V, Boisteanu D, Derenne JP. Assessment of the voluntary activation of the diaphragm using cervical and cortical magnetic stimulation. Eur Respir J. 1996;9(6):1224-31.
292. Merton PA. Voluntary strength and fatigue. J Physiol. 1954;123(3):553-64.
293. Spiesshoefer J, Henke C, Herkenrath S, Randerath W, Brix T, Young P, et al. Assessment of Central Drive to the Diaphragm by Twitch Interpolation: Normal Values, Theoretical Considerations, and Future Directions. Respiration. 2019;98(4):283-93.
294. Todd G, Taylor JL, Gandevia SC. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. J Physiol. 2003;551(Pt 2):661-71.
295. Lefaucheur J. Transcranial magnetic stimulation. In: Chauvel KHLaP, editor. Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects. Handbook of Clinical Neurology. 160: Elsevier B.V.; 2019. p. 559-80.
296. Curt A, Ellaway PH. Clinical neurophysiology in the prognosis and monitoring of traumatic spinal cord injury. Handb Clin Neurol. 2012;109:63-75.
297. Li C, Houlden DA, Rowed DW. Somatosensory evoked potentials and neurological grades as predictors of outcome in acute spinal cord injury. J Neurosurg. 1990;72(4):600-9.
298. Deletis V, Sala F. Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: a review focus on the corticospinal tracts. Clin Neurophysiol. 2008;119(2):248-64.
299. John ER, Chabot RJ, Prichep LS, Ransohoff J, Epstein F, Berenstein A. Real-time intraoperative monitoring during neurosurgical and neuroradiological procedures. J Clin Neurophysiol. 1989;6(2):125-58.
300. Holdefer RN, MacDonald DB, Skinner SA. Somatosensory and motor evoked potentials as biomarkers for post-operative neurological status. Clin Neurophysiol. 2015;126(5):857-65.
301. McCambridge AB, Stinear JW, Byblow WD. Are ipsilateral motor evoked potentials subject to intracortical inhibition? J Neurophysiol. 2016;115(3):1735-9.
302. Li CR. Impairment of motor imagery in putamen lesions in humans. Neuroscience letters. 2000;287(1):13-6.
303. Miller KJ, Schalk G, Fetz EE, den Nijs M, Ojemann JG, Rao RP. Cortical activity during motor execution, motor imagery, and imagery-based online feedback. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(9):4430-5.
304. Hanakawa T. Organizing motor imageries. Neuroscience research. 2016;104:56-63.
305. Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. Neurology. 1993;43(11):2311-8.

306. Kasai T, Kawai S, Kawanishi M, Yahagi S. Evidence for facilitation of motor evoked potentials (MEPs) induced by motor imagery. Brain research. 1997;744(1):147-50.
307. Telias I, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Piquilloud L, Chen L, Ferguson ND, et al. Airway Occlusion Pressure As an Estimate of Respiratory Drive and Inspiratory Effort during Assisted Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):1086-98.
308. Telias I, Damiani F, Brochard L. The airway occlusion pressure (P0.1) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. Intensive Care Med. 2018;44(9):1532-5.
309. Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. Respir Physiol. 1975;23(2):181-99.
310. Holle RH, Schoene RB, Pavlin EJ. Effect of respiratory muscle weakness on P0.1 induced by partial curarization. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1984;57(4):1150-7.
311. Berger KI, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Mechanism of relief of tachypnea during pressure support ventilation. Chest. 1996;109(5):1320-7.
312. Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, Bak E, Subirana M, Lemaire F, et al. Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. Anesthesiology. 2000;93(1):81-90.
313. Alberti A, Gallo F, Fongaro A, Valenti S, Rossi A. P0.1 is a useful parameter in setting the level of pressure support ventilation. Intensive Care Med. 1995;21(7):547-53.
314. Herrera M, Blasco J, Venegas J, Barba R, Doblas A, Marquez E. Mouth occlusion pressure (P0.1) in acute respiratory failure. Intensive Care Med. 1985;11(3):134-9.
315. Chen HI, Tang YR. Effects of the menstrual cycle on respiratory muscle function. Am Rev Respir Dis. 1989;140(5):1359-62.
316. Guenette JA, Romer LM, Querido JS, Chua R, Eves ND, Road JD, et al. Sex differences in exercise-induced diaphragmatic fatigue in endurance-trained athletes. J Appl Physiol (1985). 2010;109(1):35-46.
317. Geary CM, Welch JF, McDonald MR, Peters CM, Leahy MG, Reinhard PA, et al. Diaphragm fatigue and inspiratory muscle metaboreflex in men and women matched for absolute diaphragmatic work during pressure-threshold loading. J Physiol. 2019;597(18):4797-808.
318. Bambaeichi E, Reilly T, Cable NT, Giacomoni M. Influence of time of day and partial sleep loss on muscle strength in eumenorrheic females. Ergonomics. 2005;48(11-14):1499-511.
319. Eisen A, Entezari-Taher M, Stewart H. Cortical projections to spinal motoneurons: changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 1996;46(5):1396-404.
320. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28(2):193-213.
321. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016;25:52-73.
322. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol. 1976;4(2):97-110.
323. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. J Appl Physiol (1985). 1989;67(4):1311-8.
324. Raux M, Demoule A, Redolfi S, Morelot-Panzini C, Similowski T. Reduced Phrenic Motoneuron Recruitment during Sustained Inspiratory Threshold Loading Compared to Single-Breath Loading: A Twitch Interpolation Study. Front Physiol. 2016;7:537.
325. Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, Zanette G, Fiaschi A. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(1):56-60.

326. Armington JC, Mitnick LL. Electroencephalogram and sleep deprivation. J Appl Physiol. 1959;14(2):247-50.
327. Johnson LC, Slye ES, Dement W. Electroencephalographic and autonomic activity during and after prolonged sleep deprivation. Psychosom Med. 1965;27(5):415-23.
328. Van Dongen HP, 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):423-33.
329. Rojc B, Morrison SA, Eiken O, Mekjavic IB, Dolenc-Groselj L. The separate and combined effects of hypoxia and sustained recumbency/inactivity on sleep architecture. Eur J Appl Physiol. 2014;114(9):1973-81.
330. Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, Morgan BJ. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. Respir Physiol Neurobiol. 2002;130(1):3-20.
331. Sheel AW, Boushel R, Dempsey JA. Competition for blood flow distribution between respiratory and locomotor muscles: implications for muscle fatigue. J Appl Physiol (1985). 2018;125(3):820-31.
332. Dominelli PB, Archiza B, Ramsook AH, Mitchell RA, Peters CM, Molgat-Seon Y, et al. Effects of respiratory muscle work on respiratory and locomotor blood flow during exercise. Exp Physiol. 2017;102(11):1535-47.
333. Gross DP, Bhambhani Y, Haykowsky MJ, Rashiq S. Acute opioid administration improves work-related exercise performance in patients with chronic back pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2008;9(9):856-62.
334. Amann M, Wan HY, Thurston TS, Georgescu VP, Weavil JC. On the Influence of Group III/IV Muscle Afferent Feedback on Endurance Exercise Performance. Exercise and sport sciences reviews. 2020;48(4):209-16.
335. Morelot-Panzini C, Demoule A, Straus C, Zelter M, Derenne JP, Willer JC, et al. Dyspnea as a noxious sensation: inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans. J Neurophysiol. 2007;97(2):1396-404.
336. von Leupoldt A, Keil A, Chan PY, Bradley MM, Lang PJ, Davenport PW. Cortical sources of the respiratory-related evoked potential. Respir Physiol Neurobiol. 2010;170(2):198-201.
337. Davenport PW, Friedman WA, Thompson FJ, Franzen O. Respiratory-related cortical potentials evoked by inspiratory occlusion in humans. J Appl Physiol (1985). 1986;60(6):1843-8.
338. Bezzi M, Donzel-Raynaud C, Straus C, Tantucci C, Zelter M, Derenne JP, et al. Unaltered respiratory-related evoked potentials after acute diaphragm dysfunction in humans. Eur Respir J. 2003;22(4):625-30.
339. Machhada A, Trapp S, Marina N, Stephens RCM, Whittle J, Lythgoe MF, et al. Vagal determinants of exercise capacity. Nat Commun. 2017;8:15097.
340. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. Sports Med. 2003;33(1):33-46.
341. Westphal WP, Rault C, Robert R, Ragot S, Neau JP, Fernagut PO, et al. Sleep deprivation reduces vagal tone during an inspiratory endurance task in humans. Sleep. 2021;44(10).
342. Westphal WP. Influence de la privation de sommeil sur l'endurance inspiratoire [Neurosciences]: Poitiers; 2020.
343. Cottereau G, Messika J, Megarbane B, Guerin L, da Silva D, Bornstain C, et al. Handgrip strength to predict extubation outcome: a prospective multicenter trial. Ann Intensive Care. 2021;11(1):144.
344. Demoule A, Virolle S, Mercat A, Bergum D, Bureau C, Mortaza S. Prediction of successful weaning from mechanical ventilation by continuous ultrasound monitoring of diaphragm excursion. In: Congress EI, editor. ERS International Congress: European Respiratory Journal; 2021.
345. Doorduin J, van Hees HW, van der Hoeven JG, Heunks LM. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(1):20-7.

346. Wu XH, Cui F, Zhang C, Meng ZT, Wang DX, Ma J, et al. Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2016;125(5):979-91.
347. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. Anesthesiology. 2014;121(4):801-7.