



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Contrôle de la ventilation : physiologie et exploration en réanimation

Control of breathing: Physiology and functional testing in intensive care

M. Raux^{a,b,c,*}, M.N. Fiamma^{b,c}, T. Similowski^{b,c}, C. Straus^{b,c,d}

^a Département d'anesthésie réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 47–83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^b UPRES EA 2397, UFR Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 91, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

^c Laboratoire de physiopathologie respiratoire, service de pneumologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 47–83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^d Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 47–83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Disponible sur Internet le 29 Septembre 2007

MOTS CLÉS

Contrôle de la ventilation ;
Ventilation mécanique ;
Réanimation ;
Centre respiratoire ;
Muscle respiratoire ;
Stimulation magnétique transcrânienne ;
Électromyographie

Résumé La commande respiratoire prend sa source dans les réseaux neuronaux du tronc cérébral. Cette commande est transmise à des neurones respiratoires chargés de sa distribution aux différents groupes musculaires impliqués dans la ventilation : les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures puis les muscles respiratoires du tronc dont la contraction assure la mobilisation de l'air dans les poumons. En tout temps, le générateur central de la commande est renseigné sur l'état du système respiratoire et la résultante de la contraction musculaire en recevant des afférences provenant de mécano- et de chémorécepteurs. De nombreuses situations pathologiques rencontrées en réanimation peuvent modifier directement ou indirectement cette commande et donc la ventilation qui en résulte. De même, des traitements fréquemment mis en œuvre en réanimation (telle la ventilation mécanique) ont aussi une influence sur cette commande. Dans certains cas de trouble ventilatoire mal compris ou en situation de sevrage difficile de la ventilation mécanique, l'exploration du contrôle de la ventilation peut aider le diagnostic et l'adaptation des thérapeutiques. Cette exploration se fonde sur des techniques combinant le recueil de grandeurs ventilatoires en ventilation spontanée et en réponse à des stimulations.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. Laboratoire de stimulation magnétique transcrânienne, centre hospitalier de santé McGill, hôpital Royal Victoria R4.75, 687, avenue des Pins-ouest, Montréal QC, H3W 1R4, Canada.

Adresse e-mail : mathieu.raux@psl.aphp.fr (M. Raux).

KEYWORDS

Control of respiration;
Mechanical ventilation;
Intensive care;
Respiratory center;
Respiratory muscles;
Transcranial magnetic stimulation;
Electromyography

Summary The respiratory command emerges from neuronal networks located in the brainstem. It is then dispatched toward the respiratory muscles. The dilators of the upper airway contract first and the inspiratory muscles of the chest, including the diaphragm, some milliseconds later. Afferent inputs arising from chemo- and mechanoreceptors, related to the physical status of the respiratory system and to the activation of the respiratory muscles, modulate permanently the respiratory command to adapt ventilation to the needs of the body. Many diseases that lead patients to the ICU can modify, directly or indirectly, the respiratory command. Many treatments used in ICU can also alter this command. For example, mechanical ventilation decreases it. Should an inexplicable respiratory trouble or a difficult weaning occur, the control of breathing may be explored. This may help the diagnosis and the treatment. The exploration relies on assessments of spontaneous ventilation and on its response to stimulations.
© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Chez l'homme, comme chez les autres mammifères, les échanges gazeux indispensables à la vie sont assurés par la convection de l'air à travers les voies aériennes, jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Cela requiert une mobilisation des volumes gazeux, dépendant de pressions motrices produites par les muscles respiratoires. L'activité de ces muscles doit donc être maintenue tout au long de l'existence, y compris pendant le sommeil, comme c'est le cas pour le cœur. À la différence de ce dernier, la commande des muscles respiratoires (appelée aussi commande ventilatoire) leur est extrinsèque, trouvant sa source dans le système nerveux central, avec une commande automatique au niveau du tronc cérébral, assurant rythmogénèse et régulation, soumise à des influences suprapontiques d'ordre émotionnel, comportemental ou volontaire (Fig. 1).

Cette revue se limite à la physiologie de la commande centrale et à sa transmission aux motoneurons des muscles respiratoires. À dessein, nous distinguerons deux types de muscles respiratoires : les muscles « dilatateurs » des voies aériennes supérieures (*alae nasi*, génioglosse...), dont la contraction augmente le calibre des voies aériennes et diminue les résistances à l'écoulement de l'air ; et les muscles « pompes » (diaphragme, intercostaux, scalènes, sternocléidomastoïdiens, abdominaux) assurant la mobilisation des gaz dans les poumons. Grâce à une activation à l'inspiration précédant celle des muscles pompes (exceptés les abdominaux uniquement actifs lors des expirations forcées), les muscles dilatateurs préviennent le collapsus des voies aériennes supérieures liée à la pression négative générée par le diaphragme et les autres muscles participant à la fonction de « pompe » inspiratoire. Quelle qu'en soit l'origine, la commande destinée aux muscles pompes est transmise par des motoneurons spinaux, sur lesquels se projettent des faisceaux bulbospinaux (commande automatique) et corticospinaux (commande volontaire et/ou comportementale). Ainsi, les motoneurons dédiés à l'innervation motrice diaphragmatique forment, avec les fibres afférentes provenant du diaphragme, les nerfs phréniques. Ils émergent de la partie antérieure de la corne ventrale de la moelle cervicale au niveau des racines C3 à C5. Les muscles intercostaux et abdominaux sont innervés par des motoneurons situés dans la corne ventrale de la moelle thoracique et lombaire. La commande ventilatoire destinée aux muscles dilatateurs des

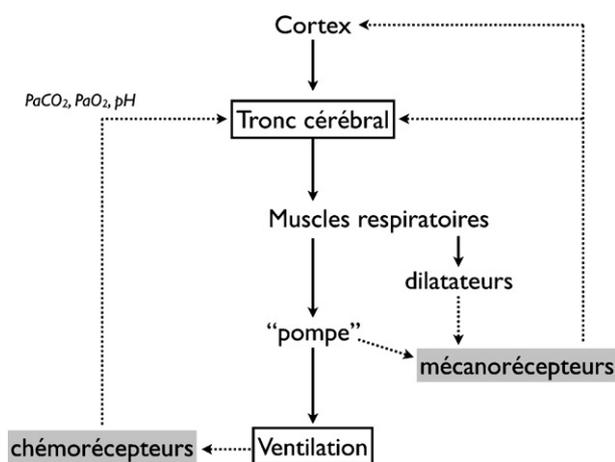


Figure 1 La commande ventilatoire naît dans le tronc cérébral. Elle est transmise aux muscles respiratoires (dilatateurs des voies aériennes puis muscles pompes) dont la contraction produit la ventilation (grandeur réglée). En tout temps, le générateur situé dans le tronc cérébral reçoit des afférences provenant des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs, lui permettant d'adapter la ventilation au niveau de PaCO_2 (grandeur réglante) et au niveau de PaO_2 .

voies aériennes supérieures est véhiculée par les nerfs trijumeaux (V), faciaux (VII) et grands hypoglosses (XII). Leurs motoneurons se trouvent dans leurs noyaux respectifs, au niveau du tronc cérébral.

Source de la commande ventilatoire**La commande automatique**

La commande ventilatoire automatique prend sa source au sein d'un réseau de neurones situés à la partie latérale, rostrale et ventrale du bulbe rachidien. Au sein de ce réseau, deux groupes de neurones se dépolarisent automatiquement (d'où le nom de groupes de neurones *pacemakers*) jouent un rôle particulièrement important pour la production primaire du rythme ventilatoire : le complexe préBötzinger (préBötC) [1] et le groupe respiratoire parafacial (GRpF) (voir Fig. 1 de [2]). Les données actuelles suggèrent que le préBötC gou-

verne l'inspiration. Sa destruction bilatérale entraîne, dans un modèle murin, une ventilation ataxique puis un arrêt ventilatoire [3]. Il semble donc particulièrement important au maintien de la commande automatique. Le rythme produit par le préBötC pourrait provenir non de cellules aux propriétés *pacemaker*, mais de groupes de neurones en interaction excitatrice réciproque [4]. Le GRpF décharge en alternance et de manière couplée avec le préBötC. Des données récentes suggèrent qu'il gouverne l'expiration. Il existe un débat quant à la prépondérance de l'un des deux groupes sur l'autre [5]. Pour plus de détails, le lecteur est invité à consulter la revue de Feldman et Del Negro [6].

Le rythme inspiratoire ainsi produit est transmis à un réseau de neurones dont la fonction est d'assurer l'organisation temporelle et spatiale de la commande ventilatoire. Ce réseau neuronal est constitué de différentes familles de neurones appelés « neurones respiratoires », différenciés selon leur activité au cours des trois phases du cycle respiratoire (expiration, inspiration et phase post-expiratoire), et situés dans le tronc cérébral à proximité des générateurs du rythme respiratoire. Ces neurones respiratoires sont en interaction excitatrice ou inhibitrice les uns avec les autres par l'intermédiaire de récepteurs au glutamate (NMDA et non-NMDA), au GABA ou à la glycine. Pour plus de détail, le lecteur est invité à consulter la revue publiée par Haji et al. [7].

Cette commande automatique reçoit de multiples afférences, dans le but d'adapter la ventilation aux changements de métabolisme au cours de la fièvre, de l'exercice, ou en situation pathologique (hypoxie, hypercapnie, acidose...). De nombreux neurotransmetteurs et neuromédiateurs contribuent à la modulation de la commande ventilatoire : acétylcholine, catécholamines, sérotonine, substance P, TRH, somatostatine, cholecystokinine et peptides opioïdes [7].

Les afférences

Afférences métaboliques

Les afférences métaboliques sont sensibles à différents stimulus, dont le plus puissant est le CO_2 . La PaCO_2 est ainsi qualifiée de grandeur « réglante » du système, puisque le fonctionnement de ce dernier dépend de sa valeur. Les afférences métaboliques proviennent majoritairement de chémorécepteurs centraux et, dans une moindre mesure, périphériques. Dans le tronc cérébral, elles naissent au niveau des dendrites des neurones respiratoires qui s'étendent jusqu'à la face ventrale du bulbe rachidien. Ils sont sensibles aux variations de pH et de PCO_2 du liquide céphalorachidien. D'autres neurones respiratoires situés dans le locus coeruleus possèdent le même type de propriétés. Le raphé bulbaire, le noyau rétrotrapézoïdal et le noyau fastigial du cervelet se comportent aussi comme des structures sensibles CO_2 , sans que les cellules impliquées y aient été clairement identifiées (voir Fig. 1 de [8]). Une partie des neurones de la portion caudale de l'hypothalamus contribuent à amplifier la réponse à l'hypoxie, projetant leur information afférente sur le générateur bulbaire du rythme respiratoire via la substance grise périaqueducule.

Les afférences métaboliques périphériques proviennent de chémorécepteurs enchâssés dans les parois artérielles, au niveau des bifurcations carotidiennes et de la crosse de l'aorte. Les chémorécepteurs carotidiens sont sensibles à l'hypoxémie. Dans une moindre mesure, ils assurent la sensibilité aux variations de capnie, principalement l'hypercapnie. Cette double sensibilité est synergique. L'hypoxémie augmente l'activité de ces chémorécepteurs pour un niveau donné de capnie. À l'inverse, l'hypocapnie doit être profonde pour inhiber l'activité des chémorécepteurs [9]. Leur information est véhiculée par le nerf glossopharyngien. Les chémorécepteurs aortiques sont sensibles à la diminution du transport d'oxygène au cours des épisodes d'anémie, y compris en normoxie. Les informations correspondantes sont véhiculées par le nerf vague.

Afférences mécaniques

Les mécanorécepteurs sont localisés dans le parenchyme pulmonaire, dans les bronches, dans les muscles respiratoires et, dans une moindre mesure, dans le système locomoteur.

Au niveau des grosses bronches, à proximité des fibres musculaires lisses, les tensorécepteurs à adaptation lente renseignent la commande centrale automatique sur le volume pulmonaire, par l'intermédiaire du nerf vague. Leur recrutement augmente avec le volume pulmonaire et ils contribuent à inhiber l'activité inspiratoire et à faciliter la transition inspiration/expiration. Ils font ainsi partie des structures impliquées dans le réflexe de *Hering Breuer*, caractérisé par la survenue d'une apnée en expiration, en réponse à la distension du poumon. À l'inverse, l'activité des tensorécepteurs à adaptation rapide (de même topographie que les précédents) diminue avec la distension pulmonaire. Ces derniers inhibent l'expiration. Plus proches de la lumière bronchique se trouvent les récepteurs aux irritants. Ils sont activés par différents stimulus agressifs, dont les agents irritants. Ils participent aux mécanismes de défense du poumon, en provoquant toux et bronchoconstriction ainsi qu'une respiration rapide et superficielle, interprétée comme limitant la pénétration plus en distalité de l'agent vulnérant. Les récepteurs J, situés au niveau de l'interstitium, répondent à l'augmentation de volume de ce dernier (œdème pulmonaire cardiogénique par exemple). Ils correspondent à la forme juxta alvéolaire des terminaisons libres des fibres C, retrouvées par ailleurs dans les bronches et les alvéoles. Les informations collectées par ces terminaisons libres ainsi que par les récepteurs irritants sont véhiculées par des fibres C amyéliniques au sein du nerf vague.

Les afférences destinées au système central proviennent aussi des mécanorécepteurs contenus dans les muscles respiratoires, renseignant indirectement sur la géométrie de la paroi thoracique. Les muscles intercostaux sont riches en organes tendineux de Golgi et en fuseaux neuromusculaires, dont l'activité augmente en réponse à leur étirement. À l'inverse, le diaphragme est pauvre en fuseaux neuromusculaires. Il contient essentiellement des organes tendineux de Golgi. Ces afférences mécaniques sont véhiculées par le nerf phrénique.

Enfin, certaines afférences mécaniques provenant du système locomoteur pourraient jouer un rôle dans l'adaptation de la ventilation à l'exercice [10].

Contrôle suprapontique

Chez les mammifères et en particulier chez l'homme, la ventilation peut être modulée par les émotions (rires, pleurs), ou par la volonté d'accomplir une action, que celle-ci soit respiratoire (apnée volontaire, manœuvres respiratoires volontaires) ou non (parole, chant). Cette modulation fait intervenir des voies différentes de celles du contrôle automatique.

Modulation émotionnelle

L'incapacité d'un patient atteint de *locked-in syndrome* à moduler volontairement sa ventilation, alors que l'automatisme et la réactivité de cette respiration tant au CO₂ qu'aux émotions étaient préservées [11] suggèrent que la commande automatique de la ventilation reçoit des afférences en provenance de structures limbiques, et que les voies de conduction de ces informations sont indépendantes des voies impliquées dans le contrôle volontaire de la ventilation [12].

Modulation volontaire et comportementale

La commande ventilatoire volontaire et comportementale trouve sa source dans le cortex moteur primaire, le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire [13]. Le cortex moteur primaire projette des fibres corticospinales sur les motoneurons des muscles pompes, et des faisceaux corticobulbaires sur les motoneurons de la majorité des muscles dilatateurs. Chaque groupe musculaire respiratoire possède une représentation somatotopique sur le cortex moteur primaire. Le couplage entre muscles dilatateurs et muscles pompes persiste au cours des inspirations volontaires [14], sans pour autant que les structures impliquées dans ce couplage soient identifiées. L'aire motrice supplémentaire, siège de la programmation des mouvements volontaires, projette des fibres corticospinales sur les motoneurons phréniques [15]. Toutes ces structures corticales sont par ailleurs activées au cours de la réponse ventilatoire à une contrainte mécanique de type résistance à l'écoulement de l'air, sans pour autant que la commande puisse être nécessairement qualifiée de volontaire, mais plutôt de comportementale [16,17].

Intégration de la commande automatique et du contrôle d'origine suprapontique

La ventilation résulte donc de l'intégration d'au moins deux types de commande. L'une, automatique, provient de réseaux de neurones bulbaires et pontiques. L'autre, émotionnelle, comportementale et volontaire, prend sa source dans des structures suprapontiques. Quelques arguments suggèrent que la commande d'origine bulbopontique puisse être influencée par les structures sous-jacentes. Quoiqu'il en soit cependant, ce sont les motoneurons des muscles respiratoires en général et du diaphragme en particulier, qui apparaissent comme le principal site d'intégration des deux types de commande. Ils en constituent en effet la voie finale commune et possèdent des propriétés adéquates [18,19].

Modifications du contrôle de la ventilation en réanimation

De nombreux patients hospitalisés en réanimation présentent une détresse respiratoire comme en atteste le recours à la ventilation mécanique pour 55% d'entre eux [20]. Ces détresses mettent en jeu la commande ventilatoire, que ce soit, le plus souvent, pour s'adapter à des contraintes ventilatoires pathologiques (pneumopathies, œdèmes pulmonaires, etc.) ou dans le cadre de pathologies de la transmission de la commande (maladies neuromusculaires, par exemple), voire d'altération de la commande elle-même (comas toxiques, par exemple). À ces modifications physiopathologiques, viennent s'ajouter des modulations iatrogènes, puisqu'une grande partie des thérapeutiques administrées en réanimation, à commencer par la ventilation mécanique, ont une influence sur le contrôle ventilatoire.

Commande ventilatoire augmentée

Le tableau clinique d'une augmentation de la commande ventilatoire est assez familier aux praticiens de médecine d'urgence et de réanimation. Ses principaux signes (non nécessairement associés) sont l'augmentation de la fréquence respiratoire, celle du volume courant et un recrutement de muscles respiratoires extradiaphragmatiques (muscles du cou à l'inspiration, muscles abdominaux à l'expiration) dont l'activité de repos n'est habituellement pas cliniquement détectable. La contraction de ces muscles répond à un double objectif : assurer la ventilation de concert avec le diaphragme, pour faire face à la charge mécanique liée à la pathologie (muscles intercostaux) [21], et maintenir la perméabilité des voies aériennes face à une augmentation du débit ventilatoire (*alae nasi*, muscles dilatateurs pharyngés) [22]. L'augmentation du volume courant ou de la fréquence peuvent disparaître lorsque survient un épuisement musculaire, signant alors la gravité de la situation.

Augmentation liée à un processus pathologique

Les pathologies respiratoires retentissent sur la commande ventilatoire par le biais de leurs conséquences sur la mécanique ventilatoire, et/ou sur les échanges gazeux. Quels qu'en soient les mécanismes sous-jacents, elles provoquent une augmentation de la commande destinée aux muscles respiratoires.

Un grand nombre de pathologies pulmonaires, en particulier à leur phase aiguë, se caractérisent sur le plan mécanique par une augmentation de la charge imposée au système respiratoire. La nature de cette charge dépend de la pathologie concernée : charge résistive (asthme, par exemple), élastique (œdème pulmonaire, par exemple) ou à seuil (pression positive expiratoire intrinsèque de l'emphysème, par exemple).

Les adaptations ventilatoires permettant de surmonter des charges mécaniques externes résistives ou « à seuil » s'accompagnent d'une activation d'aires corticales motrices et prémotrices [17]. La signification sur le plan de la com-

mande ventilatoire de l'activation de ces zones n'est pas connue. Les données provenant d'études du système moteur couplées aux résultats de Locher et al. [16] suggèrent que ces structures corticales pourraient faciliter la réponse des motoneurons phréniques à la commande automatique bulbo-spinale. Ce faisant, ces structures corticales pourraient contribuer à amplifier la commande destinée aux muscles respiratoires et donc à vaincre la charge imposée au système, sans pour autant que l'activité du générateur automatique ne soit augmentée. L'abolition des facultés de compensation de ces charges chez l'homme, induite par l'anesthésie et le sommeil est un argument suggérant fortement le rôle de ces structures corticales au sein des mécanismes de compensation de charge. Il est donc aisé de comprendre que le sommeil puisse être à la fois altéré et dangereux chez les patients présentant une pathologie obstructive sévère.

Les pathologies responsables d'une altération des rapports ventilation-perfusion peuvent entraîner une augmentation de la commande ventilatoire par stimulation des chémorécepteurs. Enfin, les pathologies entraînant directement (par augmentation du métabolisme-fièvre, sepsis) ou indirectement (modification de l'équilibre acidobasique-acidose métabolique) une modification de la grandeur réglante (CO₂) entraînent une augmentation de la commande ventilatoire dans le but de restaurer l'homéostasie de la PaCO₂. En activant les chémorécepteurs situés dans la crosse de l'aorte, l'anémie constitue un stimulant de la commande automatique. Enfin, la douleur et l'angoisse, fréquemment rencontrées en réanimation, contribuent à stimuler la ventilation.

Augmentation iatrogène

Il est possible d'observer des signes cliniques témoignant d'une augmentation de la commande ventilatoire chez les patients placés sous assistance ventilatoire, lorsque le niveau de support respiratoire est insuffisant. Dans ce cas, l'augmentation de la commande a pour objectif d'accroître la ventilation afin d'apaiser la sensation de dyspnée et de corriger les troubles de l'hématose qui résultent de cette insuffisance de support. L'augmentation dépend probablement à la fois d'une modulation comportementale suprapontique et d'une stimulation des chémorécepteurs.

L'administration d'acétazolamide peut être une cause iatrogène d'augmentation de la commande ventilatoire, par le biais de l'acidose métabolique qu'elle induit [23] et par stimulation des chémorécepteurs centraux du bulbe. L'almitrine augmente elle aussi la commande ventilatoire, en stimulant les chémorécepteurs périphériques, mimant une hypoxie à leur niveau [7].

Commande diminuée

La commande ventilatoire peut à l'inverse être diminuée, témoignant de l'existence d'un processus pathologique neurologique central, ou encore d'un défaut de transmission de l'influx nerveux aux groupes musculaires respiratoires. Le tableau clinique comprend alors une diminution de la fréquence ventilatoire et/ou du volume courant, des ronflements témoignant d'une absence d'activité des muscles dilatateurs des voies aériennes.

Dysfonctionnement du générateur de la commande

Dysfonctionnement lié à un processus pathologique. Tout processus pathologique intracérébral touchant une des structures générant la commande ventilatoire est susceptible d'altérer le rythme respiratoire, le plus souvent dans le sens d'une inhibition. Ainsi, une lésion des noyaux gris centraux [24] peut provoquer une apraxie ventilatoire, caractérisée par une difficulté à initier un effort ventilatoire volontaire, sans pour autant que la ventilation automatique ne soit perturbée. Une lésion suprabulbaire des fibres pyramidales corticophréniques entraîne une paralysie phrénique controlatérale lors des inspirations volontaires [25], mais pas lors de la ventilation automatique puisque dans ce cas la commande provient de structures situées en aval de la lésion. Bien évidemment, une lésion spinale située entre le tronc cérébral et les motoneurons phréniques au niveau de la quatrième vertèbre cervicale est susceptible de conduire à une paralysie diaphragmatique par interruption de la commande ventilatoire, sans pour autant que le générateur de cette dernière ne soit altéré.

Au-delà d'une simple altération des fibres pyramidales, une lésion du tronc cérébral peut modifier le fonctionnement de la commande automatique de la ventilation. Les conséquences d'une telle lésion sur le rythme ventilatoire dépendent du niveau de celle-ci et sont d'autant

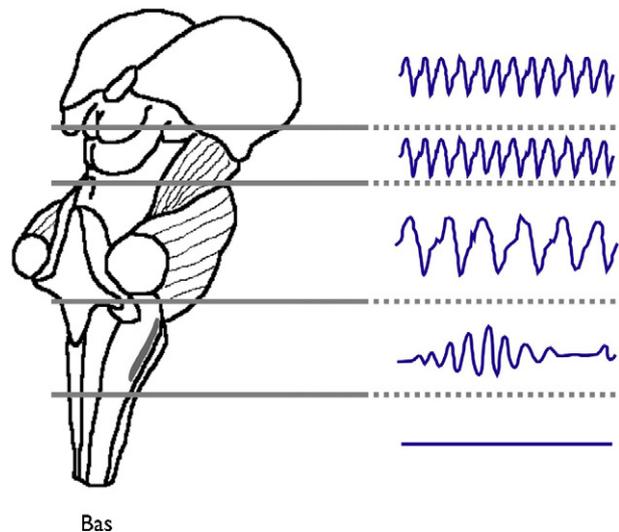


Figure 2 Influence du niveau de lésions du tronc cérébral sur le rythme respiratoire. Le schéma de gauche représente une vue postérolatérale droite du tronc cérébral humain et la topographie des centres respiratoires situés dans la portion rostroventrolatérale du bulbe (zone grisée). Les traits horizontaux identifient les niveaux où une lésion du tronc cérébral est susceptible de modifier le rythme respiratoire. Ce dernier est représenté sous la forme d'une courbe de débit ventilatoire sur la partie droite du schéma. Une lésion au dessus du pont ne modifie pas le rythme ventilatoire. Une lésion siégeant dans le tiers supérieur du pont entraîne une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant. Une lésion de la partie basse du pont conduit à une respiration épisodique. Enfin, une lésion siégeant en aval des centres respiratoires conduira inévitablement à une apnée.

Tableau 1 Effets ventilatoires des substances psychotropes, d'après [2].

Carbamates	Diminution de la réponse ventilatoire au CO ₂ et à l'hypoxie
Barbituriques	Diminution de la réponse ventilatoire au CO ₂ et à l'hypoxie
Opioides	Diminution du volume courant aux faibles doses, couplée à une réduction de la fréquence respiratoire pour des doses plus élevées ^a Diminution dose dépendante de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et au CO ₂ Dépression des muscles dilateurs pharyngés Rigidité thoracique
Benzodiazépines	Épisodes d'hypopnée et d'apnée obstructives par inhibition de l'activité tonique et phasique des muscles dilateurs des voies aériennes supérieures, dès les faibles doses ^b Réduction de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie
Éthanol	Apnées obstructives au-delà de 3,5 g l ⁻¹ , par inhibition de l'activité musculaire des dilateurs des voies aériennes Diminution de la fréquence ventilatoire par prolongation de la phase expiratoire

Ces effets sont amplifiés au cours du sommeil chez les patients porteurs d'un syndrome d'apnée du sommeil. Ainsi une faible dose de benzodiazépines provoque plus d'événements respiratoires chez les patients souffrant de ce syndrome que chez les patients qui en sont indemnes [41].

^a Cette réduction pourrait être en rapport avec une activation des récepteurs mu₂ portés par les neurones du préBötC.

^b Ces effets sont en rapport avec une activation de récepteurs GABA_A.

plus importantes qu'elle est caudale (Fig. 2). Ainsi, une lésion située dans la partie haute du pont ne modifie que peu le rythme respiratoire. Une lésion pontique à la jonction tiers supérieur–tiers moyen, isolant les noyaux de Kölliker-Fuse et parabrachial des réseaux neuronaux bulbaires entraîne une augmentation du volume courant et une diminution de la fréquence respiratoire. Si la lésion se situe dans la partie basse du pont, elle entraîne une respiration dite « épisodique ». Évidemment, si la lésion siège au sein du bulbe rachidien et particulièrement dans sa partie rostroventrale qui contient le préBötC et le GRpF, alors elle perturbera sévèrement le rythme respiratoire éventuellement au point de conduire à des apnées.

Le fonctionnement de la commande ventilatoire automatique peut aussi être perturbé au cours des épisodes d'hypertension intracrânienne. Ces derniers entraînent une hypoperfusion cérébrale diffuse, conduisant à la mort cellulaire. Cette hypoperfusion peut être aggravée par les phénomènes d'engagement transoccipital liés à l'hypertension intracrânienne, entraînant des lésions du tronc cérébral par mécanisme compressif (lésions directes) et/ou ischémique (lésions secondaires). C'est ainsi que s'éteint la commande automatique lors du passage en état de mort encéphalique.

Le fonctionnement de la commande ventilatoire est souvent perturbé au cours des épisodes d'intoxication médicamenteuse par des substances psychotropes [2]. Ces produits conduisent à une inhibition de l'activité ventilatoire (Tableau 1).

L'évolution naturelle de certaines pathologies neurologiques (atrophie multisystémique, en particulier) pourrait être marquée par une dégénérescence des réseaux de neurones bulbaires commandant la ventilation et donc par une abolition progressive de la commande automatique. Cette dégénérescence pourrait alors être une cause de décès [6].

Dysfonctionnement iatrogène

La principale thérapeutique utilisée en réanimation responsable d'une inhibition de la commande ventilatoire est la ventilation mécanique. Cette inhibition de mécanisme neurologique concerne à la fois la commande automatique [26] et le faisceau corticospinal du diaphragme [27]. Ainsi, tout excès de support ventilatoire est théoriquement susceptible de dégrader la fonction ventilatoire, en diminuant sa commande [28]. Ce faisant, un support ventilatoire excessif contribuera aussi à la survenue d'asynchronies de déclenchement, principales asynchronies observées en réanimation [29]. À cette inhibition neurologique peut venir s'ajouter une inhibition de mécanisme humoral, en rapport avec l'hypocapnie et l'alcalose, en cas de ventilation excessive.

Pendant le sommeil, la commande ventilatoire est diminuée, qui plus est sous ventilation mécanique [30]. Or, pour de multiples raisons, le sommeil des patients est altéré en réanimation. De fait, les fluctuations de l'état de veille peuvent conduire à de véritables asynchronies entre le patient et son respirateur, à la fois causes et conséquences de l'altération de la qualité du sommeil chez ces patients.

Les thérapeutiques sédatives contribuent pour une grande partie à la dépression de la commande ventilatoire, selon les mécanismes rapportés précédemment. L'administration continue de benzodiazépines, en particulier de midazolam, s'accompagne d'un phénomène de tachyphylaxie, expliquant la reprise d'un rythme ventilatoire en dépit de fortes posologies, au-delà d'une certaine durée d'administration [7]. Les anesthésiques généraux modifient le rythme et la distribution de la commande ventilatoire. Quoique responsables d'une inhibition globale de la commande transmise aux muscles respiratoires, leurs effets varient selon le type de produit administré [7]. Par ailleurs, en réduisant l'activité corticale [31], les produits anesthésiques inhibent les connexions entre les structures

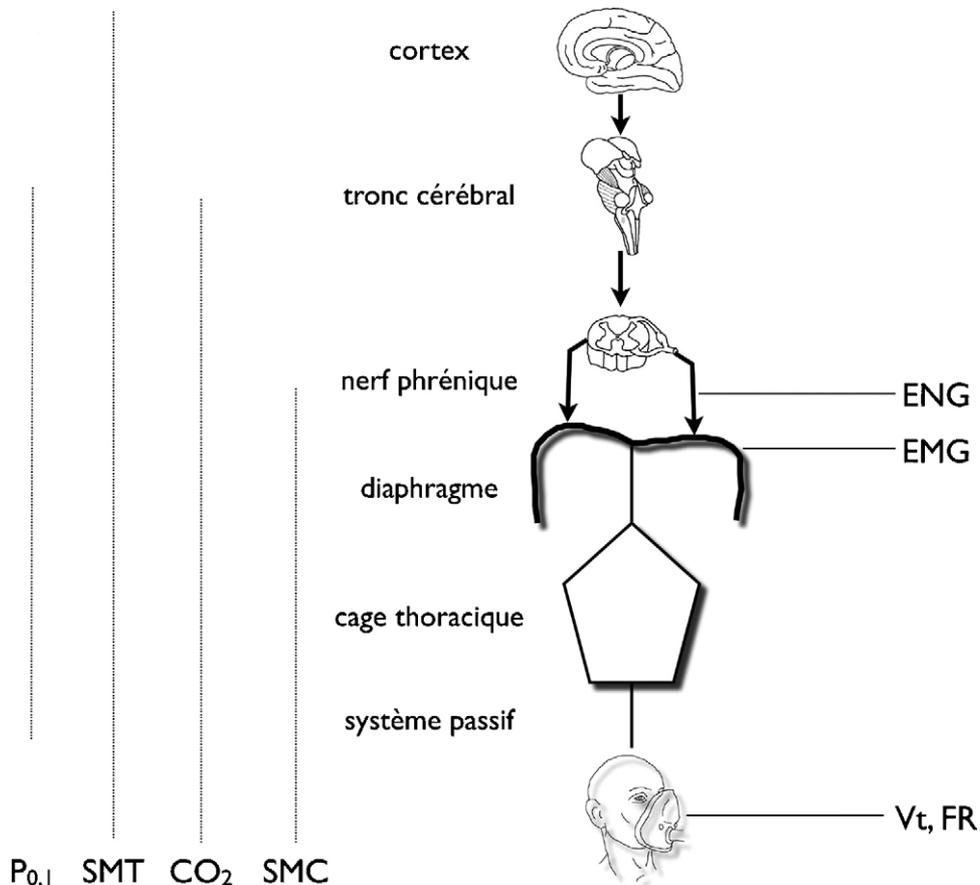


Figure 3 Éléments de la chaîne de commande ventilatoire. Le diaphragme reçoit grâce aux nerfs phréniques la commande provenant du tronc et/ou du cortex cérébral. En se contractant, il provoque une dépression dans la cage thoracique à l'origine de l'entrée des gaz. Les techniques d'explorations simples (mesures) sont représentées sur la partie droite de la figure : électroneurogramme (ENG), électromyogramme (EMG), composantes du spiromètre (fréquence respiratoire FR et volume courant V_T). La partie gauche de la figure représente les structures évaluées par les techniques mentionnées (voir le texte pour les détails) : pression d'occlusion ($P_{0,1}$), stimulation magnétique transcrânienne (SMT), stimulation hypercapnique (CO_2) et stimulation magnétique cervicale (SMC). L'intégrité des chaînons conduisant à la grandeur mesurée doit être vérifiée pour pouvoir interpréter le résultat en terme de fonction de la commande ventilatoire.

impliquées dans la compensation de charges respiratoires, reproduisant l'inhibition corticale observée au cours du sommeil [32]. C'est probablement en partie par ce mécanisme que disparaissent, après administration d'un anesthésique, les signes de lutte contre un respirateur aux réglages inadaptés.

Altération de la transmission de la commande

Altération pathologique. Les pathologies de la corne antérieure de la moelle (sclérose latérale amyotrophique, traumatisme spinal responsable de tétraplégie haute) peuvent interrompre la distribution de la commande ventilatoire destinée au diaphragme et conduire à une apnée si la lésion est bilatérale. Certaines neuropathies bilatérales des nerfs phréniques telles les lésions de démyélinisation du syndrome de Guillain-Barré, peuvent interrompre la transmission de la commande et conduire à une ventilation insuffisante, justifiant le recours à la ventilation mécanique dans cette pathologie. Les pathologies de la plaque motrice, tel le botulisme, la myasthénie ou le syndrome de Lambert-Eaton, peuvent, dans leur forme grave, conduire à une

insuffisance respiratoire par défaut de transmission de la commande aux muscles respiratoires, requérant elles aussi la ventilation mécanique.

Altération iatrogène. Les curares bloquent la transmission de la commande ventilatoire aux muscles respiratoires, par l'antagonisme compétitif qu'ils exercent sur les récepteurs à l'acétylcholine. Leurs effets ventilatoires ne sont donc pas surprenants. Compte tenu de la demi-vie contextuelle longue de certains d'entre eux, en particulier en cas d'insuffisance rénale (pancuronium, vécuronium), leurs effets peuvent persister bien au-delà de l'arrêt de leur administration. Il est ainsi indispensable de tester le niveau de curarisation du patient avant d'envisager la reprise d'une ventilation spontanée.

La pose et l'utilisation de cathéters veineux centraux en région céphalique (cathéters jugulaires) ou sous-clavière peuvent entraîner d'authentiques dysfonctions phréniques, responsables de paralysie diaphragmatique homolatérale, soit par lésion traumatique, soit par compression par un hématome, ou encore par extravasation de produit neurotoxique [33].

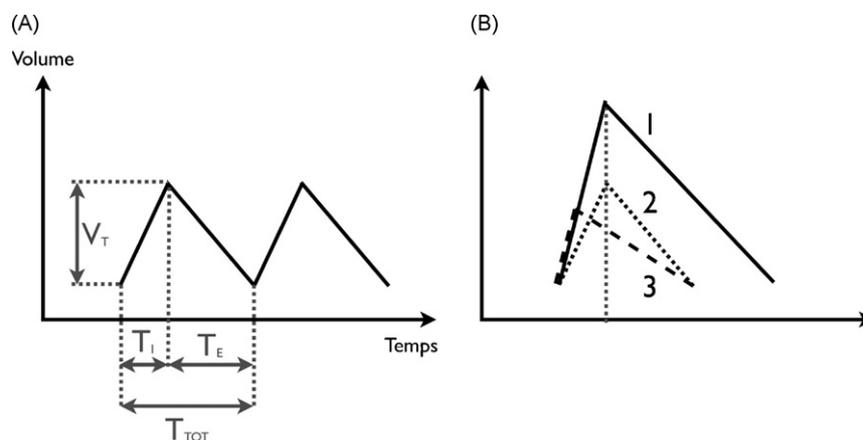


Figure 4 (A) Représentation schématique d'un spirogramme. La période (T_{TOT}) se décompose en temps inspiratoire (T_I) et temps expiratoire (T_E). Le rapport entre le volume courant (V_T) et la durée de l'inspiration (V_T/T_I) définit le débit et quantifie l'intensité de la commande ventilatoire. (B) Exemples de spirogrammes en situation pathologiques : 1 : normal ; 2 : diminution centrale de la commande ventilatoire ; 3 : insuffisance respiratoire obstructive.

Exploration du contrôle de la ventilation en réanimation

L'exploration de la commande ventilatoire doit commencer par l'examen clinique du patient à la recherche des signes susmentionnés. S'agissant d'étudier la commande transmise aux muscles respiratoires (Fig. 3), l'idéal serait d'enregistrer l'activité des nerfs innervant ces derniers. Cette méthode est inutilisable en pratique chez l'homme. Il faut donc recourir à d'autres techniques. Leur choix et leur mise en œuvre dépendent du type de pathologie et de l'évolution du patient, ainsi que des thérapeutiques qui en découleront éventuellement.

Recueil

Spirogramme

Les limites méthodologiques du recueil de signaux neurophysiologiques ont conduit à aborder l'étude de la commande ventilatoire sous l'angle de sa grandeur finale : la ventilation. Cette dernière peut facilement être caractérisée par le volume courant (V_T), la fréquence (F), la durée de l'inspiration (T_I), la durée de l'expiration (T_E) et la période du cycle ($T_{TOT} = 1/F$). La représentation graphique de ces éléments porte le nom de spirogramme (Fig. 4). Le rapport V_T/T_I , définissant la pente de l'activité inspiratoire ou débit moyen, évalue la transformation mécanique de la commande et quantifie l'intensité de la commande ventilatoire. Le rapport T_I/T_{TOT} quantifie le rapport de la durée de l'inspiration à celle du cycle total et permet d'évaluer la transition inspiration/expiration, composante active de la commande. La validité du spirogramme comme outil d'étude de la commande repose sur l'intégrité de l'ensemble du système respiratoire (Fig. 3). Son usage trouve donc ses limites au cours des situations pathologiques fréquemment rencontrées en réanimation.

Pression d'occlusion ($P_{0,1}$)

Les limites méthodologiques du spirogramme ont conduit à développer une technique d'évaluation de la commande

ventilatoire simple et non invasive, indépendante du débit, donc non affectée par une augmentation de résistance, situation physiopathologique fréquemment rencontrée chez les patients porteurs de maladies bronchiques obstructives.

La $P_{0,1}$ mesure la pression négative produite 100 ms après le début de l'inspiration, par la contraction des muscles inspiratoires contre des voies aériennes occluses. L'occlusion de la voie inspiratoire survient à l'insu du sujet pendant l'expiration précédente, au moyen d'une valve séparant la voie inspiratoire de la voie expiratoire. Un sujet éveillé ne pouvant détecter une occlusion de la voie inspiratoire qu'au-delà de 200 ms après le début de l'inspiration, la pression mesurée à 100 ms reflète la commande « inconsciente », c'est-à-dire automatique, indépendante d'influences supra pontiques. Sa valeur moyenne, quoique variable, est de $0,93 \pm 0,48$ cmH₂O.

Cette technique sous-estime l'intensité de la commande lorsque la fonction musculaire est altérée (maladies neuromusculaires). Les modifications de longueur musculaire au repos (expiration active réduisant la CRF ou à l'inverse distension thoracique) sont de nature à altérer la fiabilité de la relation entre la $P_{0,1}$ et l'intensité de la commande ventilatoire. Dans le cas de la distension thoracique caractéristique des patients BPCO, la $P_{0,1}$ mesurée à l'ouverture des voies aériennes sous-estime la pression pleurale, en raison du décalage de phase entre cette pression et la pression pleurale.

Électromyogramme (EMG) des muscles respiratoires

Le signal EMG des muscles respiratoires peut fournir des indications sur la commande ventilatoire. Après intégration, il reflète en effet la tension développée par les muscles et constitue donc un index fiable de l'amplitude de la commande motrice qu'ils reçoivent, donc de la commande ventilatoire. Malheureusement, il n'est pas possible d'enregistrer l'activité de tous les groupes musculaires participant à la ventilation. L'EMG ne permet donc pas une évaluation globale de la commande ventilatoire. Le recueil simultané de l'EMG de quelques groupes musculaires pertinents (dilatateurs des voies aériennes, muscles du cou,

muscles intercostaux et diaphragme, par exemple) permet cependant d'apprécier globalement l'organisation spatio-temporelle de cette commande. Toutefois, le recueil du signal EMG n'est pas reproductible chez un même patient, sauf à laisser les électrodes en place. En effet, l'interface patient/électrode et le positionnement de ces dernières par rapport au groupe musculaire enregistré sont des déterminants majeurs du signal. La quantification de ce dernier n'est donc pas facilement standardisable. De récentes techniques de traitement du signal et de quantification de l'activité des muscles respiratoires mises au point chez des volontaires sains pourraient peut-être permettre de surmonter certaines de ces insuffisances en réanimation [34].

Stimulations

Stimulation hypercapnique

L'étude de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie en réanimation ne se pratique pas comme lors des explorations fonctionnelles respiratoires. Le patient est déconnecté de son ventilateur et reçoit un faible débit d'oxygène dans la sonde d'intubation. L'absence de reprise ventilatoire signifie, entre autres, une diminution de la réponse au CO_2 .

Autres méthodes en cours d'évaluation

Différentes méthodes actuellement en cours d'évaluation semblent permettre une évaluation plus fine du contrôle de la respiration.

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) permet de stimuler de manière indolore et non invasive les aires corticales motrices contrôlant le diaphragme. Cette stimulation permet d'évaluer l'intégrité des voies de conduction corticophréniques. La stimulation des nerfs phréniques au cou (stimulation magnétique cervicale, SMC) permet de tester électivement leur intégrité en cas de découverte d'une anomalie de la conduction corticophrénique à la SMT. La particularité de la réponse à la SMT est qu'elle peut être facilitée, c'est-à-dire amplifiée, par une augmentation de la commande ventilatoire. Ainsi l'amplification est corrélée à la variation de $P_{0,1}$ [19]. Comme la SMT permet d'explorer les voies de conduction corticophrénique, elle semble constituer un bon outil d'évaluation du pronostic de dépendance ventilatoire à un an des paralysies respiratoires centrales induites, par exemple, par un traumatisme médullaire [35].

L'imagerie cérébrale fonctionnelle constitue un outil d'évaluation des structures supra pontiques impliquées dans la commande ventilatoire. Son usage est pour l'instant restreint à la recherche chez des volontaires sains [36]. Sa pertinence clinique reste à démontrer chez les patients de réanimation.

L'inadaptation à la ventilation mécanique non invasive s'accompagne de l'apparition sur l'électroencéphalogramme d'un potentiel précédant l'inspiration appelé « potentiel pré moteur » [37]. Ce dernier témoigne d'une activation des cortex pré moteur et moteur liée à la ventilation. Il pourrait donc avoir un intérêt pour évaluer l'adéquation entre les réglages de la ventilation artificielle et les besoins du patient.

L'analyse linéaire de la variabilité de la ventilation au cours du sevrage semble constituer un élément pronostique sur le déroulement de ce dernier. Ainsi, la baisse de la

variabilité de la ventilation pourrait être un marqueur pronostique d'échec du sevrage [38,39].

Quand faut-il évaluer le contrôle de la ventilation ?

Face à une défaillance respiratoire, cause ou conséquence d'une altération de la commande ventilatoire, l'urgence n'est pas à l'évaluation fine de cette dernière, mais à l'instauration d'un support respiratoire prenant le relais du système respiratoire déficient, pour assurer l'hématose. L'évaluation du contrôle de la ventilation ne se conçoit qu'en l'absence d'interférence, c'est-à-dire après correction du processus pathologique ayant conduit le patient en réanimation. Cette période coïncide le plus souvent avec le sevrage de la ventilation mécanique. Le bon sens et l'expérience clinique montrent qu'il n'est pas nécessaire de pratiquer cette évaluation pour la conduite de ce sevrage en pratique quotidienne. Elle doit être réservée aux situations de sevrage ventilatoire difficile. Les index précédemment décrits doivent être mesurés pendant l'épreuve de ventilation spontanée et non avant celle-ci. Les modifications précoces de la commande sont prédictives de l'échec de l'épreuve de ventilation spontanée. Après extubation, l'augmentation de la commande ventilatoire authentifiée par une élévation de la $P_{0,1}$ est un facteur de risque de détresse ventilatoire [40].

Conclusion

La complexité des structures générant la commande ventilatoire garantit la robustesse de cette dernière et autorise une parfaite adaptation aux situations physiologiques et pathologiques que peut rencontrer un individu au cours de sa vie. Les modifications de cette commande peuvent être la cause ou la conséquence d'une défaillance ventilatoire. Elle est donc fréquemment altérée en réanimation, ce d'autant que de nombreux facteurs iatrogènes contribuent à sa modulation. Son évaluation fait appel à différentes techniques, dont certaines constituent de véritables outils pronostiques. Cette évaluation ne se conçoit qu'une fois le processus pathologique ayant conduit le patient en réanimation sous contrôle, et doit être réservée aux situations d'échec de sevrage ventilatoire.

Remerciements

Mathieu Raux est le bénéficiaire d'une bourse d'étude de la Société française d'anesthésie réanimation.

Marie-Noëlle Fiamma est la bénéficiaire d'une bourse de recherche du Comité d'assistance respiratoire à domicile d'Île-de-France (CARDIF).

Références

- [1] Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991;254:726–9.
- [2] Mégarbane B, Deye N, Baud F. [Contribution of experimental data to respiratory depression induced by psychotropic drugs]. *Réanimation* 2004;13:334–42.

- [3] Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nature Neurosci* 2001;4:927–30.
- [4] Johnson SM. Glutamatergic synaptic inputs and ICAN: the basis for an emergent property underlying respiratory rhythm generation? *J Physiol* 2007;582:5–6.
- [5] Feldman JL, Janczewski WA. Point:Counterpoint: the parafacial respiratory group (pFRG)/pre-Botzinger complex (preBotC) is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. Counterpoint: the preBotC is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. *J Appl Physiol* 2006;100:2096–7.
- [6] Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:232–42.
- [7] Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Therap* 2000;86:277–304.
- [8] Nattie E. Multiple sites for central chemoreception: their roles in response sensitivity and in sleep and wakefulness. *Resp Physiol* 2000;122:223–35.
- [9] Similowski T, Straus C, Duguet A, Arnulf I, Derenne J-P. Contrôle de la respiration. In: Aubier M, et al., editors. *Traité de Pneumologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1996. p. 99–110.
- [10] Shea SA, Andres LP, Shannon DC, Banzett RB. Ventilatory responses to exercise in humans lacking ventilatory chemosensitivity. *J Physiol* 1993;468:623–40.
- [11] Munschauer FE, Mador MJ, Ahuja A, Jacobs L. Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration. *Arch Neurol* 1991;48:1190–2.
- [12] Plum F. Breathing is controlled independently by voluntary, emotional, and metabolically related pathways. *Arch Neurol* 1992;49:441.
- [13] Ramsay SC, Adams L, Murphy K, Corfield DR, Grootoink S, Bailey DL, et al. Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *J Physiol* 1993;461:85–101.
- [14] Wang W, Similowski T, Series F. Interaction between genioglossus and diaphragm responses to transcranial magnetic stimulation in awake humans. *Exp Physiol* 2007;92:739–47.
- [15] 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.
- [16] Locher C, Raux M, Fiamma M-N, Morelot-Panzini C, Zelter M, Derenne J-P, et al. Inspiratory resistances facilitate the diaphragm response to transcranial stimulation in humans. *BMC Physiology* 2006;6:7.
- [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;578:569–78.
- [18] Mehiri S, Straus C, Arnulf I, Attali V, Zelter M, Derenne J-P, et al. Responses of the diaphragm to transcranial magnetic stimulation during wake and sleep in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;154:406–18.
- [19] Straus C, Locher C, Zelter M, Derenne J-P, Similowski T. Facilitation of the diaphragm response to transcranial magnetic stimulation by increases in human respiratory drive. *J Appl Physiol* 2004;97:902–12.
- [20] Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2006;32:1747–55.
- [21] Yan S, Kayser B. Differential inspiratory muscle pressure contributions to breathing during dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:497–503.
- [22] van Lunteren E, Stroh K. Striated muscles of the upper airway. In: Mathew OP, Sant'Ambrogio G, editors. *Respiratory function of the upper airway*. New York: Marcel Dekker; 1988. p. 87–124.
- [23] Heller I, Halevy J, Cohen S, Theodor E. Significant metabolic acidosis induced by acetazolamide. Not a rare complication. *Arch Intern Med* 1985;145:1815–7.
- [24] Haouzi P, Chenuel B, Barroche G. Interactions between volitional and automatic breathing during respiratory apraxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;152:169–75.
- [25] Similowski T, Catala M, Rancurel G, Derenne J-P. Impairment of central motor conduction to the diaphragm in stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:436–41.
- [26] Lofaso F, Isabey D, Lorino H, Harf A, Scheid P. Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans. *Respir Physiol* 1992;89:75–88.
- [27] Sharshar T, Ross ET, Hopkinson NS, Porcher R, Nickol AH, Jonville S, et al. Depression of diaphragm motor cortex excitability during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2004;97:3–10.
- [28] Fernandez R, Mendez M, Younes M. Effect of ventilator flow rate on respiratory timing in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:710–9.
- [29] Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1515–22.
- [30] Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004;30:197–206.
- [31] Sekimoto K, Nishikawa K, Ishizeki J, Kubo K, Saito S, Goto F. The effects of volatile anesthetics on intraoperative monitoring of myogenic motor-evoked potentials to transcranial electrical stimulation and on partial neuromuscular blockade during propofol/fentanyl/nitrous oxide anesthesia in humans. *J Neurosurg Anesth* 2006;18:106–11.
- [32] Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005;309:2228–32.
- [33] Reeves Jr JE, Anderson WF. Permanent paralysis of the right phrenic nerve. *Ann Intern Med* 2002;137:551–2.
- [34] Hug F, Raux M, Prella M, Morelot-Panzini C, Straus C, Similowski T. Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;150:75–81.
- [35] Duguet A, Demoule A, Gonzalez J, Remy-Neris O, Derenne J-P, Similowski T. Predicting the recovery of ventilatory activity in central respiratory paralysis. *Neurology* 2006;67:288–92.
- [36] McKay LC, Evans KC, Frackowiak RS, Corfield DR. Neural correlates of voluntary breathing in humans. *J Appl Physiol* 2003;95:1170–8.
- [37] 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, accepted for publication.
- [38] Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2006;34:2076–83.
- [39] Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Straus C, Fiamma M-N, Similowski T. La variabilité du comportement ventilatoire: perspectives pour le malade de réanimation. *Réanimation* 2006;15:7–13.
- [40] Hilbert G, Gruson D, Portel L, Vargas F, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud J-P. Airway occlusion pressure at 0.1 s ($P_{0.1}$) after extubation: an early indicator of postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 1998;24:1277–82.
- [41] Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR. Comparison of upper airway collapse during general anaesthesia and sleep. *Lancet* 2002;359:1207–9.