



HAL
open science

Évaluation de nouvelles méthodes peu invasives d'exploration des voies aériennes supérieures de l'enfant

Nicolas Leboulanger

► **To cite this version:**

Nicolas Leboulanger. Évaluation de nouvelles méthodes peu invasives d'exploration des voies aériennes supérieures de l'enfant. Pneumologie et système respiratoire. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : 2012PA066100 . tel-00832999

HAL Id: tel-00832999

<https://theses.hal.science/tel-00832999>

Submitted on 11 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse de Doctorat

Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris VI

École Doctorale 394 : Physiologie et Physiopathologie

**EVALUATION DE NOUVELLES METHODES PEU INVASIVES D'EXPLORATION
DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES DE L'ENFANT**

Nicolas LEBOULANGER

Né le 10 décembre 1976 à L'Isle Adam (Val d'Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 2012

Direction : Pr. Brigitte FAUROUX

Codirection : M. Bruno LOUIS

Rapporteurs : Pr. Stefan MATECKI
Pr. Richard NICOLLAS

Examineurs : Pr. Vincent COULOIGNER
Pr. Noël GARABEDIAN



Thèse de Doctorat

Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris VI

École Doctorale 394 : Physiologie et Physiopathologie

**EVALUATION DE NOUVELLES METHODES PEU INVASIVES D'EXPLORATION
DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES DE L'ENFANT**

Nicolas LEBOULANGER

Né le 10 décembre 1976 à L'Isle Adam (Val d'Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 2012

Direction : Pr. Brigitte FAUROUX

Codirection : M. Bruno LOUIS

Rapporteurs : Pr. Stefan MATECKI
Pr. Richard NICOLLAS

Examineurs : Pr. Vincent COULOIGNER
Pr. Noël GARABEDIAN

Remerciements

Je remercie très sincèrement le Professeur Brigitte FAUROUX, qui a accepté de diriger ce travail et dont l'énergie et la grande rigueur sont un exemple stimulant.

J'adresse également tous mes remerciements à Bruno LOUIS pour son soutien technique permanent et indispensable, sa disponibilité et sa gentillesse.

Je remercie vivement les autres membres du jury :

Le Professeur Stefan MATECKI et le Professeur Richard NICOLLAS, qui ont également accepté d'être rapporteurs et qui trouveront ici l'expression de toute ma gratitude

Le Professeur Vincent COULOIGNER, qui m'a fait l'amitié d'accepter de juger ce travail

Le Professeur Eréa Noël GARABEDIAN, dont j'ai l'honneur d'être l'élève et qui m'a accordé une confiance dont j'espère toujours me montrer digne.

Un grand merci à Daniel ISABEY, qui m'a si aimablement accueilli au sein de son unité à l'IMRB, ainsi qu'à l'équipe du laboratoire de pneumologie de l'hôpital Armand Trousseau, et notamment à Adriana RAMIREZ.

Merci aux équipes d'ORL, de pneumologie, de chirurgie maxillo-faciale, d'anesthésie-réanimation, d'orthopédie et de neuropédiatrie de l'hôpital Armand-Trousseau avec qui j'ai le plaisir de travailler depuis de nombreuses années.

J'adresse une pensée particulière aux patients, à leurs parents, leurs proches et leurs familles, qui ont aimablement accepté que soient effectuées les mesures, manipulations et expérimentations nécessaires à mes travaux.

Merci enfin à ma famille et mes amis pour leur soutien inconditionnel depuis le début de mon périple hospitalo-universitaire.

À mon épouse Wendy et mon fils Matthieu.

Affiliations

Pr. Brigitte FAUROUX

Unité INSERM UMR S-938

« Pathologies respiratoires au cours de la croissance »

Service de pneumologie

Hôpital Armand-Trousseau

26 avenue du Dr Arnold-Netter

75012 PARIS

M. Bruno LOUIS

INSERM, Unité U955 – équipe 13 et CNRS, ERL 7240

« Biomécanique cellulaire et respiratoire »

Institut Mondor de Recherche Biomédicale

Groupe Hospitalier Universitaire Albert Chenevier - Henri Mondor

51 av du Maréchal de Lattre de Tassigny

94010 CRETEIL

Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	6
1. INTRODUCTION GENERALE.....	7
1.1. Le carrefour laryngé.....	7
1.2. Problématique.....	12
1.3. Méthodes actuelles d'exploration.....	13
1.3.1. Méthodes non invasives directes.....	13
1.3.1.1. Radiographie standard.....	13
1.3.1.2. Scanner et Imagerie par Résonnance Magnétique.....	13
1.3.1.3. Echographie.....	17
1.3.2. Méthodes non invasives indirectes.....	17
1.3.2.1. Epreuves fonctionnelles respiratoires.....	18
1.3.2.2. Enregistrements du sommeil.....	20
1.3.3. Méthode invasive directe : l'endoscopie des voies aériennes.....	22
1.4. Nouvelles méthodes d'exploration.....	26
1.4.1. La méthode acoustique.....	26
1.4.2. Les oscillations forcées.....	31
1.4.3. Produit pression–temps diaphragmatique par manométrie œsophagienne.....	32
1.4.4. Autres techniques.....	37
2. DONNEES ET RESULTATS.....	40
2.1. Travaux publiés.....	40
2.1.1. Faisabilité de la méthode de réflexion acoustique chez l'enfant.....	40
2.1.2. Méthode de réflexion acoustique et mucoviscidose.....	53
2.1.3. Méthode de réflexion acoustique et mucopolysaccharidose.....	60
2.1.4. Travail respiratoire et séquence de Robin.....	69
2.2. Travaux en cours.....	79
2.2.1. MAVAS : méthode de réflexion acoustique, travail respiratoire, et pathologies obstructives.....	79
2.2.2. Méthode de réflexion acoustique, travail respiratoire, et scoliose thoracique.....	79
2.2.3. Simulations numériques.....	81
3. DISCUSSION GENERALE.....	86
4. CONCLUSION.....	89
5. BIBLIOGRAPHIE.....	90
6. ANNEXES.....	97

Résumé

La prise en charge des pathologies obstructives des voies aériennes supérieures (VAS) de l'enfant est actuellement basée sur l'évaluation de l'obstruction lors d'une endoscopie sous anesthésie générale. Cet examen a une morbidité non négligeable et les contraintes pesant sur un enfant atteint d'une pathologie obstructive des VAS sont lourdes. La difficulté de quantifier de manière simple et précise l'obstruction des VAS et son retentissement justifie l'évaluation de nouvelles techniques.

L'objectif de ce travail a été d'étudier des méthodes d'explorations, non ou peu invasives, de ces pathologies obstructives : la méthode de réflexion acoustique (MRA) et la mesure du travail respiratoire. La MRA est basée sur l'analyse de la réflexion d'une onde sonore dans les VAS. Le travail respiratoire est la mesure de l'effort fourni par les muscles respiratoires au cours de la respiration.

Nous avons démontré que la MRA était applicable chez l'enfant de plus de 2 ans, dans des conditions techniques standardisées. Des mesures sur des enfants atteints de mucoviscidose et de mucopolysaccharidose ont permis d'étudier les résistances des VAS et leur évolution au cours de la maladie. Chez l'enfant plus jeune, quand la MRA est impossible, nous avons mis en évidence chez des nourrissons atteints d'une séquence de Robin et présentant un travail respiratoire très augmenté qu'une ventilation non invasive était capable de diminuer l'effort fourni et d'améliorer l'évolution clinique

Les méthodes d'explorations peu ou non invasives des VAS de l'enfant sont prometteuses car simples, sans danger, et potentiellement complémentaires d'autres examens plus invasifs. Leur réalisation en routine est envisageable dans de nombreux cas de figure.

Mots clefs : voies aériennes supérieures ; enfant ; obstruction ; exploration non-invasive ; méthode de réflexion acoustique ; travail respiratoire

Evaluation of new minimally invasive methods of exploration of pediatric upper airways

Abstract

The management of obstructive diseases of the pediatric upper airway (UA) is currently based on the evaluation of the obstruction during an endoscopy with general anesthesia. This procedure has a significant morbidity. The difficulty of quantifying UA obstruction and its impact with simple and accurate tools emphasizes the importance of evaluating new techniques.

The objective of this work was to study new methods of exploration, minimally or non-invasive, of these obstructive diseases: the acoustic reflection method (ARM) and measurement of work of breathing. The ARM is based on the analysis of the reflection of a pressure wave in the UA. The work of breathing studies the load imposed on the respiratory muscles during breathing.

We demonstrated that the MRA was applicable in children over 2 years, with a standardized technique. Measurements on children with cystic fibrosis and mucopolysaccharidosis were conducted, to assess the UA resistance and its evolution during the course of the disease. In younger children, when the ARM is possible, we demonstrated in infants with a Robin sequence having an increase in the work of breathing that noninvasive ventilation was able to reduce the load imposed on respiratory muscles and to improve the clinical course.

Non- or minimally invasive techniques exploring the UA in children are promising because simple, safe, and potentially complementary to other more invasive tests. Their achievement is routinely possible in many cases.

Keywords: upper airways; child; obstruction; noninvasive exploration; acoustic reflection method; work of breathing

1. INTRODUCTION GENERALE

1.1. Le carrefour laryngé

Le carrefour pharyngo-laryngo-trachéal réalise un équilibre subtil entre trois éléments : la respiration, pour laquelle une filière d'un diamètre suffisant doit être maintenue ; la déglutition, pendant laquelle les voies aériennes supérieures (VAS) doivent se fermer lors du passage du bol alimentaire et de la salive ; et la phonation, émission des fréquences fondamentales de la voix lors de la vibration des cordes vocales.

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux extensible latéralement et en avant, s'étendant de la base du crâne à la 6^{ième} vertèbre cervicale en moyenne, et ayant la forme d'une demi-gouttière. Le pharynx contient lui-même le larynx, dont la forme est grossièrement celle d'un cylindre.

Le larynx est un organe complexe, conduit cartilagineux et musculaire à l'innervation riche. Ce sont notamment les structures du larynx (épiglotte, bande ventriculaires et cordes vocales) qui assurent l'étanchéité des VAS lors de la déglutition.

La trachée est un conduit cartilagineux et membraneux, flexible et extensible, dont la muqueuse participe à l'humidification et au réchauffement de l'air inspiré. Ainsi, pharynx, larynx et trachée assurent les échanges des flux aériens avec le thorax (Figure 1).

Les pathologies obstructives des VAS de l'enfant sont très fréquentes. L'étiologie principale est l'hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne, dont le diagnostic et le traitement sont simples dans l'immense majorité des cas.

Il existe cependant un grand nombre de pathologies plus complexes dont la prise en charge est difficile, à la fois sur le plan diagnostique mais également thérapeutique. Les modalités de surveillance et le suivi ne sont pas toujours bien codifiés. Chez le nouveau-né, par exemple, on rencontre préférentiellement des pathologies malformatives comme les sténoses et les malacités congénitales du larynx et de la trachée, les diastèmes laryngés, les lymphangiomes kystiques, et des pathologies rentrant dans le cadre de maladies générales ou génétiques comme les associations de Robin (association à des degrés variables d'une fente palato-vélaire, d'une glossoptose, et d'une rétrognathie), le syndrome de Goldenhar, le syndrome de Prader-Willi, les maladies de surcharge, l'achondroplasie... Chez l'enfant plus âgé, on observe essentiellement des obstructions laryngées et trachéales acquises, post-traumatiques ou tumorales (lymphangiome kystique, papillomatose laryngée...) ¹.

Les VAS du petit enfant, et en particulier la région sous-glottique (sous le niveau des cordes vocales), présentent proportionnellement un diamètre plus réduit par rapport à celles de l'adulte. Ceci est principalement dû à l'étroitesse du cartilage cricoïde (Figure 2). Chez

l'enfant comme chez l'adulte, cette région sous-glottique est physiologiquement la zone la plus étroite des VAS.

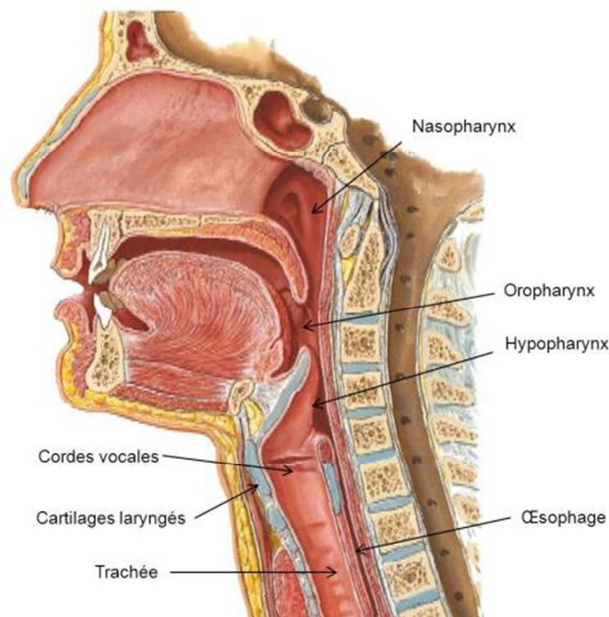


Figure 1 : Face, pharynx, larynx, et cou en coupe sagittale (illustration d'après F. Netter ²)

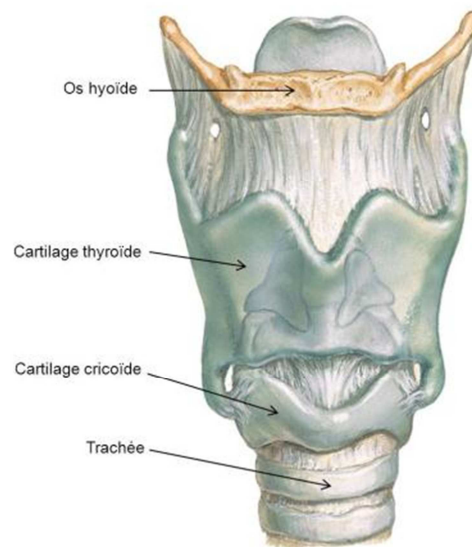


Figure 2 : Squelette laryngé vu de face (illustration d'après F. Netter ²)

De plus, le chorion de la sous-muqueuse de l'ensemble du larynx est très riche en glandes à mucus : tout phénomène inflammatoire dans cette région entraîne donc un rétrécissement important de la filière.

La géométrie du pharyngo-larynx et de la trachée, complexe et éloignée de celle des conduits inertes, ne permet pas de déterminer une loi générale simple permettant de décrire

la relation entre le débit et le gradient de pression aux bornes des VAS. Néanmoins, la mécanique des fluides issue des études d'écoulements inertes et des mesures expérimentales de la relation pression/débit dans les voies aériennes supérieures, telles celles de Jaeger et Matthis³, fait apparaître un certain nombre de règles.

À très bas débit, le régime d'écoulement est laminaire. Cela correspond schématiquement à un écoulement dont les lignes de courant ainsi que les couches de fluides sont parallèles aux parois et ne se mélangent pas entre elles. Dans ce cas, la perte de charge, c'est à dire la variation de pression entre les deux extrémités du conduit étudié, est proportionnelle au débit et au diamètre à la puissance -4. C'est un écoulement de Poiseuille dans un tube droit.

Lorsque l'on augmente le débit, le régime reste laminaire mais la relation pression/débit n'est plus linéaire et la variation de pression devient proportionnelle à une puissance supérieure à 1 du débit. Cette non-linéarité est due non seulement à l'apparition de pertes de charge singulières (dus à des variations de section brutales entraînant des zones de recirculation) qui ne sont plus négligeables par rapport aux pertes de charge régulières, mais aussi à des pertes de charges régulières qui ne sont pas forcément linéaires. Un bon exemple d'écoulement laminaire dans un tube courbe avec une relation pression/débit non-linéaire a été utilisé pour étudier des sondes d'intubation trachéale pédiatriques⁴. Plus récemment, une modélisation du larynx de nouveau-né dans des conditions d'écoulement comparable a été rapportée, associée à une comparaison avec des modèles anatomiques⁵.

Enfin, lorsque l'on augmente encore le débit, le régime devient turbulent. L'échafaudage en parallèle des couches de fluide disparaît et laisse place à un brassage extrêmement complexe de ces dernières. La perte de charge tend alors à devenir proportionnelle au carré du débit quand ce dernier augmente. La loi de Blasius, initialement utilisée pour les écoulements turbulents rugueux et à ceux des sondes d'intubation pour adultes⁶, est un exemple typique de ce régime d'écoulement. La perte de charge est alors proportionnelle au débit à la puissance 1,75 et à l'inverse du diamètre à la puissance 4,75.

Une réduction minimale du calibre des voies aériennes s'accompagnera donc d'une chute importante du débit d'air. De plus, la réduction de l'aire de la tranche de section de la voie aérienne est responsable d'un effet Venturi (Figure 3) qui est susceptible d'accroître la résistance du conduit si celui-ci n'est pas rigide. En effet, dans un fluide réel incompressible, la conservation du débit volumique et l'équation généralisée de Bernoulli nous permettent de trouver une relation entre les pressions statiques qui s'exercent sur la paroi du tube en 2 sections distinctes.

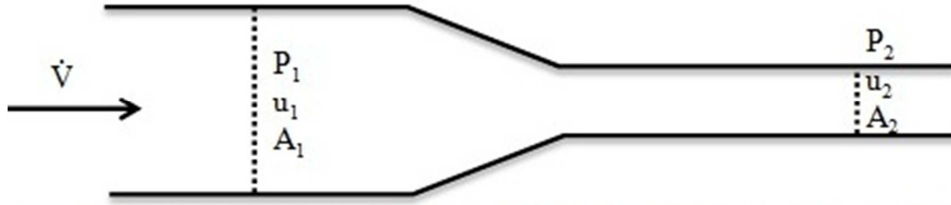


Figure 3 : Effet Venturi : diminution de pression au sein d'un conduit liée à la diminution de calibre et à l'accélération des flux. P, u, A : pression et vitesse du fluide dans un conduit de section d'aire A

$$(P_1 - P_2) + \rho g(z_1 - z_2) = \Delta P_v - \frac{1}{2}\rho(\alpha_1 \bar{u}_1^2 - \alpha_2 \bar{u}_2^2)$$

ρ : masse volumique du fluide ; g : accélération de la gravité ; z_i : altitude de la section i ; \bar{u}_i : vitesse moyenne du fluide dans la section $i = \dot{V}/A_i$; $(P_1 - P_2)$: $\Delta P_{\text{statique}}$; $\rho g(z_1 - z_2)$: $\Delta P_{\text{hydrostatique}}$; ΔP_v : pertes visqueuses ; $-\frac{1}{2}\rho(\alpha_1 \bar{u}_1^2 - \alpha_2 \bar{u}_2^2)$: perte d'énergie cinétique ; α_i : coefficient d'énergie cinétique

Dans le cas d'un gaz ayant une masse volumique faible, comme l'air, et lorsque les variations d'altitude sont peu importantes, il est possible de négliger la variation de pression hydrostatique. De plus, si on suppose que le profil des vitesses dans chaque section est plat, la pression P_2 peut s'écrire :

$$P_2 = P_1 - \Delta P_v - \frac{1}{2}\rho(\bar{u}_2^2 - \bar{u}_1^2) = P_1 - \Delta P_v - \frac{1}{2}\rho\dot{V}^2 \left(\frac{1}{A_2^2} - \frac{1}{A_1^2} \right)$$

Plus simplement, on peut résumer que la pression de sortie, P_2 , est égale à la pression d'entrée P_1 moins la pression liée aux pertes de charge visqueuses (pertes toujours irrécupérables) et la variation d'énergie cinétique entre ces deux sections (qui elle peut être récupérée). On aura négligé l'intervention de la gravité (pression hydrostatique) et le fait que l'écoulement n'est pas homogène dans le conduit (profil des vitesses).

Ainsi, si la section 2 est plus petite que la section 1, la variation d'énergie cinétique se traduit par une dépression supplémentaire qui tend à rapprocher encore plus les parois de la section 2. La diminution de calibre de la voie aérienne crée une dépression qui peut « aspirer » la membraneuse trachéale postérieure, flaccide, vers l'avant, ce qui diminue d'autant le calibre du conduit (Figure 4). En plus de la diminution de calibre qui augmente l'effort à fournir pour maintenir une ventilation satisfaisante, la structure même de l'arbre trachéo-bronchique expose ainsi au risque de dyskinésie trachéale associée au niveau de la sténose. Certains enfants ont ainsi un véritable collapsus trachéal inspiratoire par dyskinésie trachéale postérieure. Ce phénomène peut également être présent sans sténose antérieure, et participe notablement à la physiopathologie de la laryngomalacie (collapsus laryngé inspiratoire). Ces collapsus inspiratoires peuvent être à l'origine de malaises parfois sévères et sont physiologiquement plus importants chez le nourrisson. En effet, la rigidité et le calibre

du larynx et de la trachée augmentent naturellement avec l'âge. Laryngomalacie et trachéomalacie sont donc plus fréquentes et plus sévères chez le petit enfant.

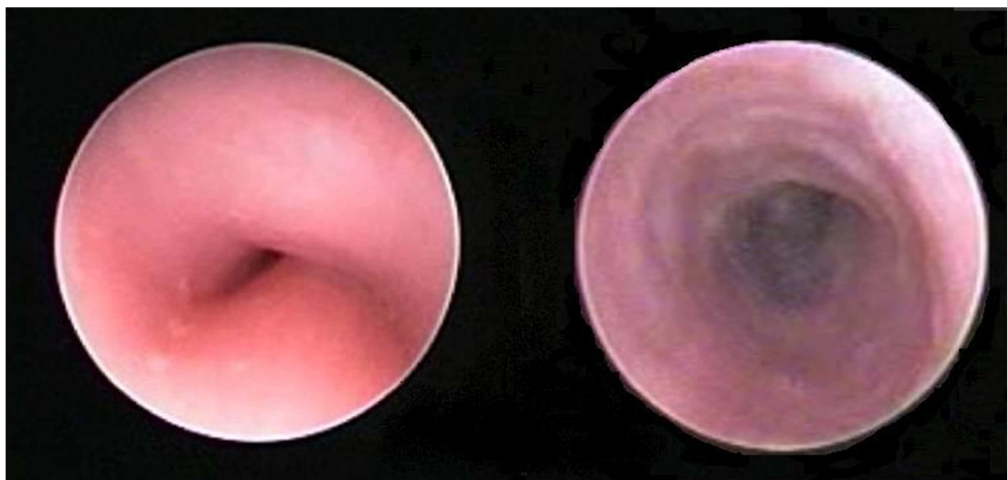


Figure 4 : Vue endoscopique de trachées. À gauche, trachée malacique avec collapsus antéro-postérieur presque complet; à droite, trachée normale

La réduction de calibre des VAS est responsable d'une augmentation du travail respiratoire (cf. infra) nécessaire pour maintenir une ventilation alvéolaire satisfaisante, et dont l'importance est corrélée à la sévérité de l'obstruction. En effet, des valeurs de travail respiratoire 7 à 8 fois supérieures à la normale ont été mesurées chez des nourrissons âgés de moins de 18 mois ayant une obstruction sévère des VAS liée à une laryngo- ou trachéomalacie, une sténose trachéale, un lymphangiome kystique ou une association de Pierre Robin ⁷. Du fait des modifications physiologiques observées pendant le sommeil (diminution du tonus des muscles des VAS et des muscles intercostaux, altération de la mécanique respiratoire, et diminution de l'activité inspiratoire), les conséquences respiratoires d'une obstruction des VAS sont majorées pendant le sommeil. Ainsi, des apnées et hypopnées obstructives se traduisant par des périodes d'hypoxie et d'hypercapnie associées à une fragmentation du sommeil avec des réveils et des micro-réveils ont été observées chez des enfants présentant une obstruction sévère des VAS ^{8,9}. L'augmentation des besoins métaboliques et les difficultés respiratoires diurnes peuvent être responsables de difficultés alimentaires et d'un retard nutritionnel ^{7,10}.

En fonction de la nature de l'obstacle, l'évolutivité et ses caractéristiques physiques peuvent être très variables : complètement ou partiellement obstructif, fixe, mobile, localisé, étagé, étendu, fibreux, inflammatoire, circonférentiel, uni- ou bilatéral. Au cours de l'évolution de la maladie et en fonction de la prise en charge, ces caractéristiques peuvent évoluer. Les modalités thérapeutiques varient en fonction de ces informations, et il est indispensable pour le clinicien d'en disposer de la manière la plus précise possible.

1.2. Problématique

La prise en charge des pathologies obstructives des VAS est basée sur l'évaluation du degré d'obstruction lors d'un examen endoscopique sous anesthésie générale. Lorsque l'obstruction est importante, c'est à dire lorsqu'elle retentit de manière significative sur l'état respiratoire et/ou nutritionnel de l'enfant, une prise en charge s'impose, souvent chirurgicale. En fonction des pathologies, on pourra proposer un geste par voie endoscopique ou à ciel ouvert.

Parfois, le traitement chirurgical est impossible ou insuffisant pour élargir la filière aérienne. Avant de proposer en dernier recours une trachéotomie, on peut essayer une ventilation non invasive (VNI). La VNI consiste à délivrer une pression positive continue dans les VAS par l'intermédiaire d'une interface non invasive, sous la forme d'un masque nasal ou facial, posé sur le visage de l'enfant et maintenu par un harnais adapté ^{7,11,12}.

Enfin, quand cette VNI reste insuffisante pour améliorer la tolérance de l'obstruction, une trachéotomie est alors nécessaire. Chez l'enfant, la présence d'une trachéotomie est associée à une morbidité notable et une mortalité non nulle ¹³⁻¹⁵.

Dans tous les cas, des réévaluations régulières des VAS seront nécessaires. Dans l'état actuel, l'endoscopie complète sous anesthésie générale reste l'examen de référence. Cependant, comme il a déjà été précisé plus haut, elle a une morbidité et un coût non négligeables. Les contraintes pesant sur un enfant porteur d'une pathologie obstructive des VAS peuvent être très lourdes et les soins s'étaler sur plusieurs années voire à vie. La répétition des examens radiologiques comme le scanner (dont les doses cumulées d'irradiation céphalique peuvent être source de complications tardives) et surtout des endoscopies (nécessitant jusqu'à plusieurs dizaines d'anesthésies générales pour certaines pathologies) est source de stress, de fatigue, de douleur, et présente un risque non nul. La réduction de la consommation de soins, tout en conservant un niveau de prise en charge optimal, doit être une priorité chez l'enfant. Enfin, le développement de moyens d'exploration complémentaires doit également s'inscrire dans une politique de réduction des coûts de santé. Il est donc essentiel de favoriser des explorations non invasives qui peuvent être réalisées en ambulatoire.

Il est difficile de quantifier de manière précise, à l'aide d'examens simples et non- ou peu invasifs, le degré d'obstruction des VAS chez l'enfant, d'où l'importance d'évaluer de nouvelles techniques. L'objectif de ce travail a été d'étudier de nouvelles méthodes d'explorations, non ou peu invasives, des pathologies obstructives des VAS de l'enfant. Ces méthodes visent à compléter les techniques actuelles, voire à les remplacer dans certains cas.

Les techniques étudiées sont : la méthode de réflexion acoustique (MRA) et la mesure du travail respiratoire.

1.3. Méthodes actuelles d'exploration

L'exploration des VAS chez l'enfant a deux principaux objectifs : la caractérisation de l'obstruction (siège, degré, composantes...) et l'évaluation de son retentissement sur la respiration. Ainsi, les différentes méthodes d'exploration sont souvent complémentaires. Elles peuvent se décliner en méthodes directes ou indirectes ; invasives ou non/peu invasives.

1.3.1. Méthodes non invasives directes

Ce sont les explorations radiologiques.

1.3.1.1. Radiographie standard

La radiographie standard « plan » peut parfois permettre de mettre en évidence un rétrécissement localisé des VAS mais reste très imprécise. Elle est par ailleurs irradiante, la dose reçue étant de l'ordre de 0,1 à 0,2 mSv pour un cliché thoracique classique. Pour mémoire, la radioactivité naturelle moyenne reçue en France par an et par individu était estimée en 2006 à environ 3 mSv par an (très variable en fonction des régions) ¹⁶. En cas de risque professionnel, le code du travail français prévoit des mesures spécifiques de protection et de traçabilité de la dose reçue (formations spécifiques, port d'un dosimètre..) dès que l'exposition artificielle peut dépasser 1 mSv par an. Enfin, en 2006, une étude américaine estimait que la radioactivité artificielle moyenne reçue annuellement par les patients, dans le cadre d'activités de soins, était également de 3 mSv (8 fois plus qu'en 1982) ¹⁷.

1.3.1.2. Scanner et IRM

Le scanner a une bien meilleure résolution (de l'ordre de 0,4 mm en axial pour les scanner hélicoïdaux multi-barrettes actuels) mais qui reste à la limite de la précision nécessaire à l'étude des VAS de l'enfant. De plus, il ne donne que des renseignements morphologiques (Figure 5). Un scanner thoracique classique délivre une irradiation de 1 à 6 mSv. Les techniques de reconstruction tridimensionnelles dites « endoscopies virtuelles »

demandent une forte puissance de calcul mais surtout ne sont pas encore pour l'instant d'un grand intérêt clinique (Figure 6).

L'imagerie par résonance magnétique, ou IRM, n'est pas irradiante. Sa résolution sur les tissus mous est un peu supérieure à celle du scanner (jusqu'à 0,2 mm), et avec de meilleurs contrastes. Son intérêt dans les VAS de l'enfant n'a pour l'instant pas été spécifiquement étudié, bien que des travaux préliminaires aient été réalisés ¹⁸. Son principal désavantage, outre celui de ne donner comme le scanner que des renseignements morphologiques, est d'être de réalisation difficile (temps d'acquisition relativement long – plusieurs minutes-, bruits, passage potentiellement anxiogène dans le tunnel de la machine, usage fréquent d'une prémédication, et éventuelles contre-indications liées à l'utilisation d'un champ magnétique intense : de 1 à 3 teslas pour les examens de routine et jusqu'à 7 teslas pour les appareils les plus récents), ce qui en limite l'utilisation chez l'enfant (Figure 7).

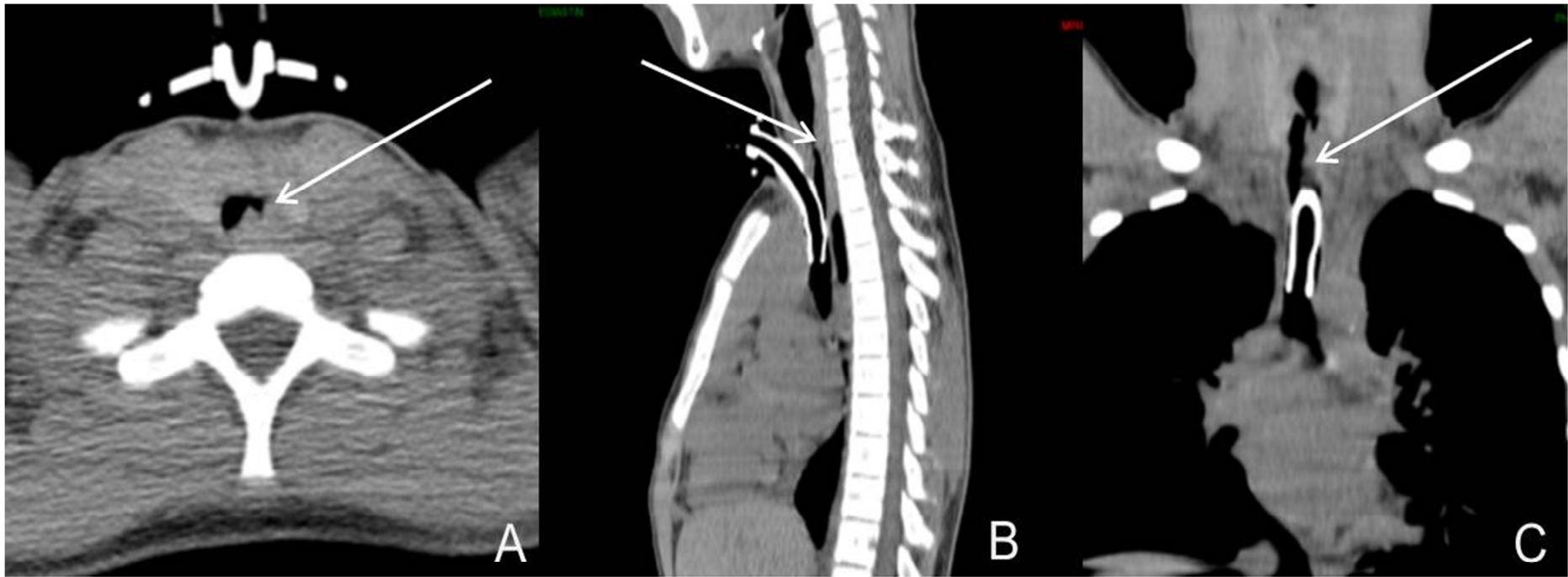


Figure 5 : Scanner cervical en coupe axiale (A), sagittale (B), et frontale (C), en fenêtre parenchymateuse sans injection de produit de contraste ; Sténose trachéale (flèches blanches), en chicane, étendue sur environ 2,5 cm de hauteur ; À noter la présence d'une canule de trachéotomie métallique

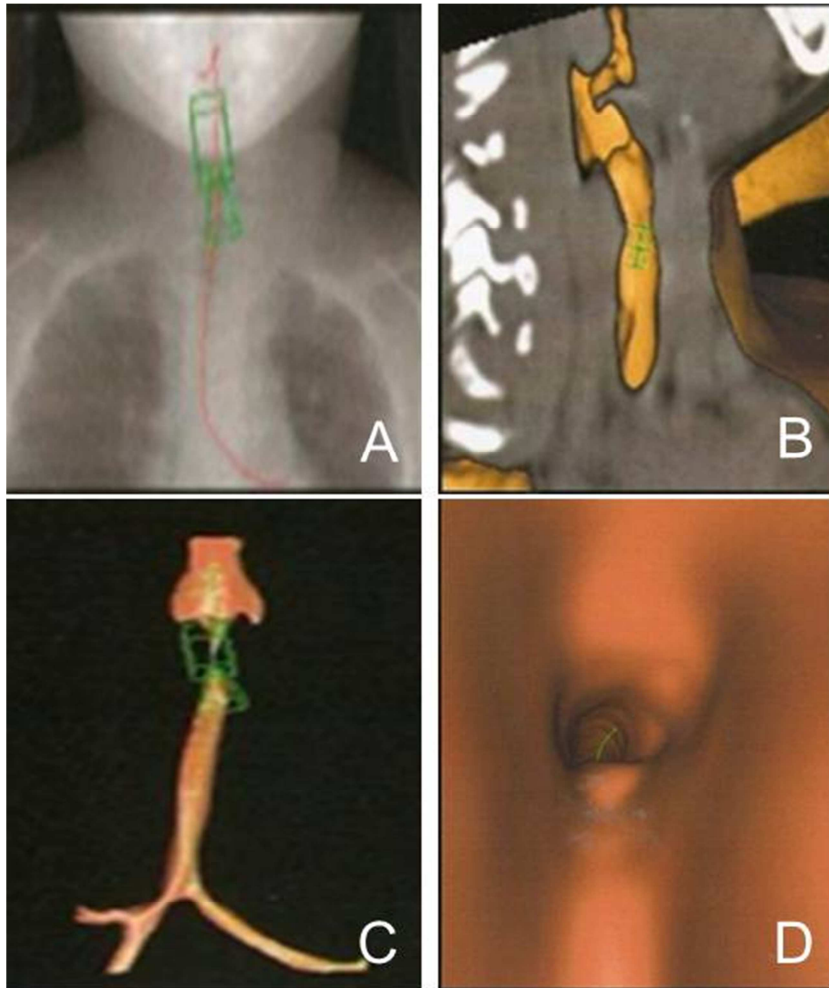


Figure 6 : Endoscopie virtuelle par reconstruction scannographique. Nourrisson de 9 mois, très grand prématuré, présentant une pharyngomalacie symptomatique mais sans atteinte laryngée ou trachéale. A : centrage des zones d'intérêt sur la vue d'exploration (scout) ; B : définition des volumes d'intérêt sur les volumes reconstruits ; C : isolation des volumes reconstruits ; D : endoscopie virtuelle (vue endotrachéale)

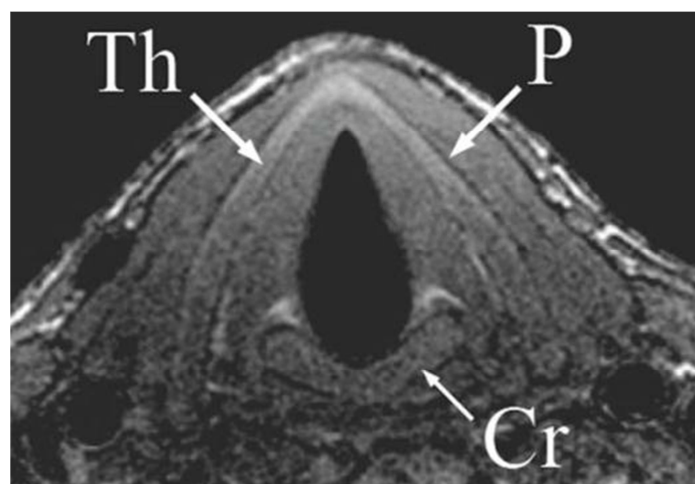


Figure 7 : IRM d'un larynx normal, adulte, en haute résolution en coupe axiale et séquence T1 ; Th : cartilage thyroïde ; Cr : cartilage cricoïde ; P : périchondre (d'après Barral ¹⁹)

1.3.1.3. Échographie

Le larynx et la partie haute de la trachée sont accessibles à l'échographie, par voie transcutanée, mais la résolution des images reste insuffisante pour une évaluation à l'échelle de la muqueuse (Figure 8). Les parties profondes (trachée thoracique notamment) sont inaccessibles. En revanche, la vascularisation des lésions peut être évaluée par effet Doppler. L'intérêt de cette technique réside aussi dans l'étude de la mobilité des cordes vocales, plus précise chez le grand nourrisson ^{20,21}. Cet examen est parfaitement non-invasif, indolore et répétable, mais nécessite un radiologue spécifiquement entraîné et les images obtenues sont en général non exploitables directement par le clinicien. Chez l'enfant plus grand, quand la contention n'est pas possible, sa réalisation nécessite un minimum de coopération de la part de l'enfant et peut être difficile en cas d'opposition.

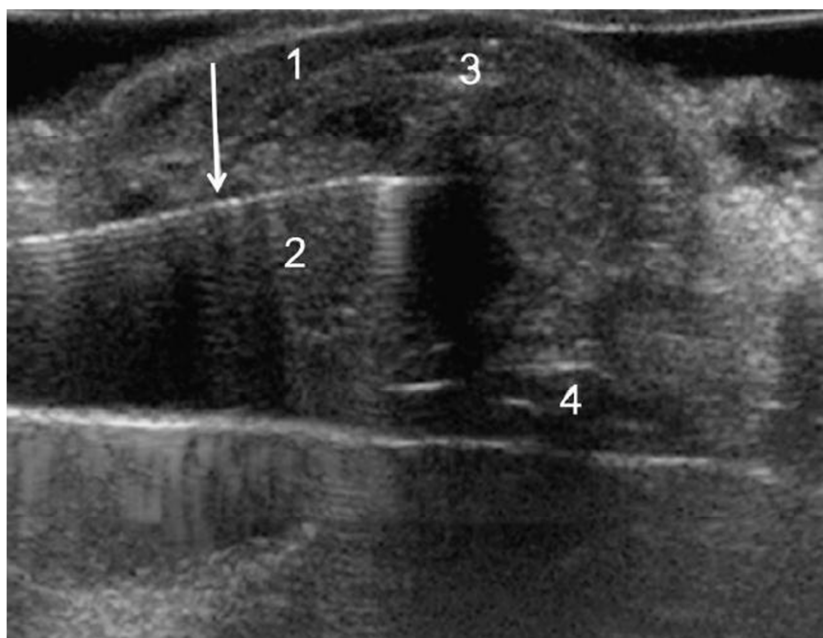


Figure 8 : Échographie laryngée, coupe axiale ; 1 : cartilage thyroïde ; 2 : corde vocale droite repérée par une aiguille (flèche blanche) ; 3 : commissure antérieure ; 4 : aryténoïde droite (d'après Wang ²¹)

1.3.2. Méthodes non invasives indirectes

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), les enregistrements du sommeil, et l'étude des échanges gazeux à l'éveil et pendant le sommeil apportent de nombreuses informations sur la tolérance respiratoire et le retentissement fonctionnel et gazométrique de l'obstruction, mais ne permettent pas (ou très peu) de localiser et de caractériser l'obstacle.

1.3.2.1. EFR

Elles associent une spirométrie et une analyse des gaz du sang. Elles permettent de déterminer les volumes (volume courant, volume résiduel...) et donc les capacités pulmonaires (vitale, résiduelle fonctionnelle, totale, et inspiratoire), et les débits dans les voies aériennes. Les gaz du sang donnent le taux d'oxygène et de gaz carbonique et ne sont altérés que dans les obstructions très importantes des VAS. La mesure du volume résiduel nécessite l'utilisation d'une dilution à l'hélium ou d'une pléthysmographie. Les EFR elles ne sont réalisables qu'à partir de l'âge de 4 à 6 ans.

Les courbes débit/volume, établies lors des EFR, permettent d'identifier un trouble ventilatoire obstructif, restrictif, ou mixte (Figure 9a). Elles ne donnent en revanche aucune indication anatomique précise mais la morphologie de la courbe peut permettre de situer, en cas de trachéomalacie par exemple, la zone pathologique. En cas de localisation intrathoracique de la trachéomalacie, lors de l'expiration, l'augmentation de la pression autour des bronches de gros diamètre et du segment intrathoracique de la trachée induit une diminution de calibre de ces dernières, se traduisant par un aspect aplati de la courbe expiratoire (diminution des débits, capacité vitale fonctionnelle conservée) (Figure 9b, flèche verte). À l'inverse, en cas de trachéomalacie du segment cervical, de laryngomalacie, ou de dyskinésie laryngée, c'est le segment inspiratoire qui est aplati, traduisant une obstruction inspiratoire (Figure 9c, flèche rouge). Enfin, en cas de pathologie obstructive proximale fixée (sténose laryngée par exemple), on pourra obtenir un aspect anormal à la fois à l'inspiration et à l'expiration, avec des volumes toujours conservés (Figure 9d, flèches rouge et verte).

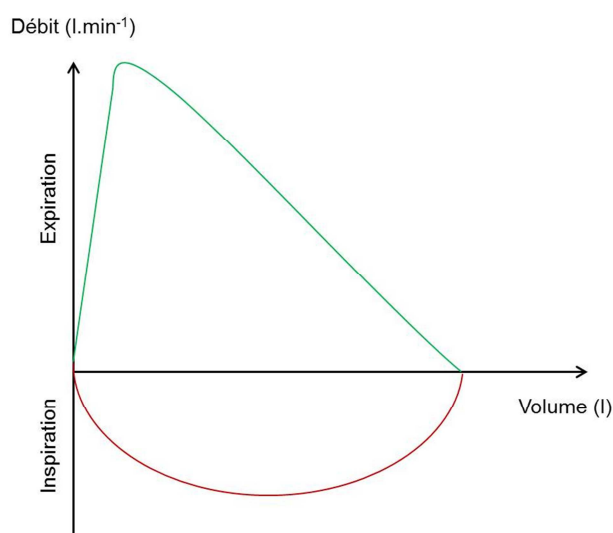


Figure 9a : Courbe débit-volume normale

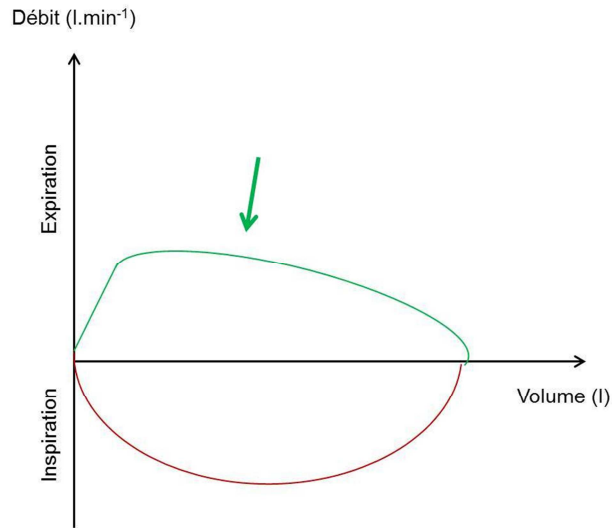


Figure 9b : Courbe débit-volume : trachéomalacie intrathoracique

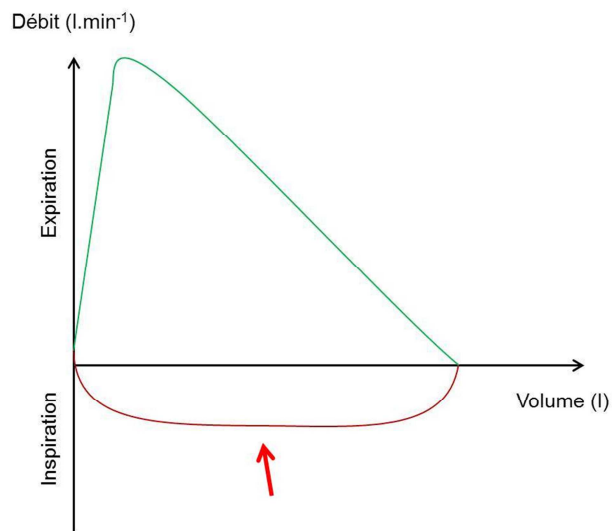


Figure 9c : Courbe débit-volume : trachéomalacie extrathoracique

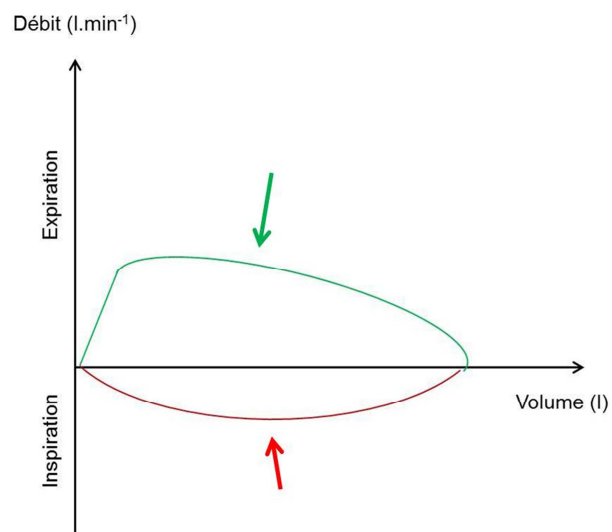


Figure 9d : Courbe débit-volume : sténose trachéale ou laryngée

1.3.2.2. Enregistrements du sommeil

Les enregistrements du sommeil (polygraphie, polysomnographie) permettent de surveiller et d'enregistrer plusieurs paramètres physiologiques lors du sommeil : fréquences cardiaque et respiratoire, oxymétrie de pouls (SaO₂), bruits respiratoires, débits aériens, mouvements respiratoires et du corps, et éventuellement activité électroencéphalographique (Figure 10).

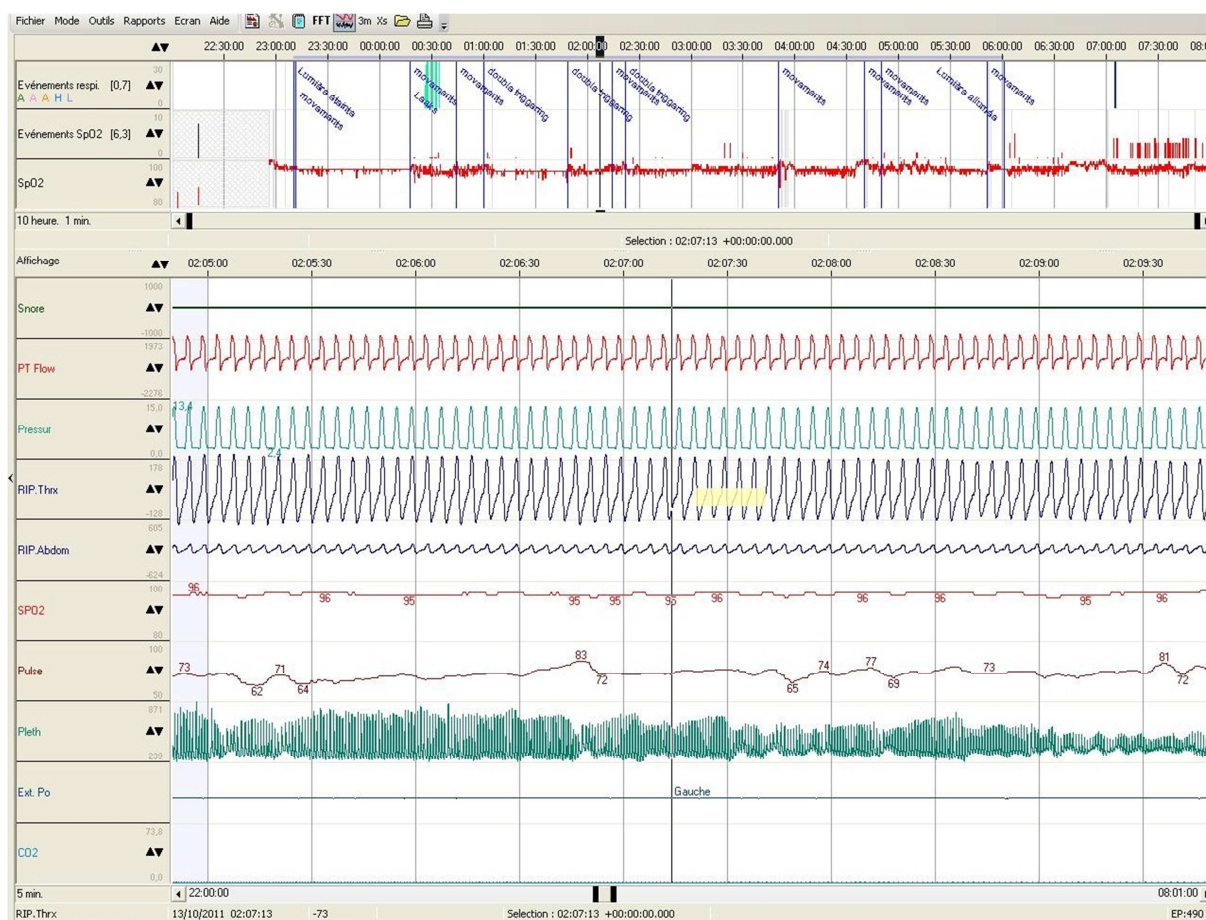


Figure 10 : Enregistrement polygraphique normal. Snore : ronflement (enregistrement acoustique) ; PT Flow : débit nasal aérien ; Pressure : pression au capteur (nasal) ; RIP Thrx et RIP Abdom : mouvements thoraciques et abdominaux ; SpO₂ : saturation en oxygène ; Pulse : fréquence cardiaque ; Pleth : onde de pouls

Ces enregistrements permettent de quantifier le retentissement pendant le sommeil d'un trouble obstructif et d'en chiffrer la sévérité, éventuellement avant et après traitement. Cependant, leur réalisation est longue (une nuit par définition), l'analyse des résultats peut parfois être sujette à controverse, et les possibilités d'accéder à l'examen sont variables selon les centres. En outre, ils ne donnent pas non plus de renseignements morphologiques.

Le monitoring de l'onde de pouls est un complément intéressant car facile d'utilisation même chez l'enfant. L'onde de pouls est la déformation de la paroi artérielle secondaire à l'ébranlement sanguin dans l'aorte ascendante lors du choc d'éjection ventriculaire systolique. Elle peut être mesurée en routine par photoplethysmographie, étude de l'absorption relative de lumière rouge et infrarouge à travers les tissus. Il a été montré que l'amplitude de l'onde de pouls diminuait lors de micro-éveils, confirmés par électroencéphalographie, suite à l'activation du système nerveux sympathique qui entraîne une vasoconstriction. En cas de pathologie obstructive au sommeil, des périodes de micro-éveils associés ou non à des désaturations de sévérité variable peuvent être ainsi identifiées lors de l'analyse des paramètres enregistrés lors du sommeil (Figures 11 et 12)²².

En pratique, il s'agit d'un oxymètre ambulateur enregistrant, via un seul capteur, la SaO₂, la fréquence cardiaque, et l'amplitude de l'onde de pouls (Bluenight® Oximeter, Sleepinnov™, Grenoble, France).



Figure 11 : Enregistreur Bluenight® (photographie Sleepinnov™)

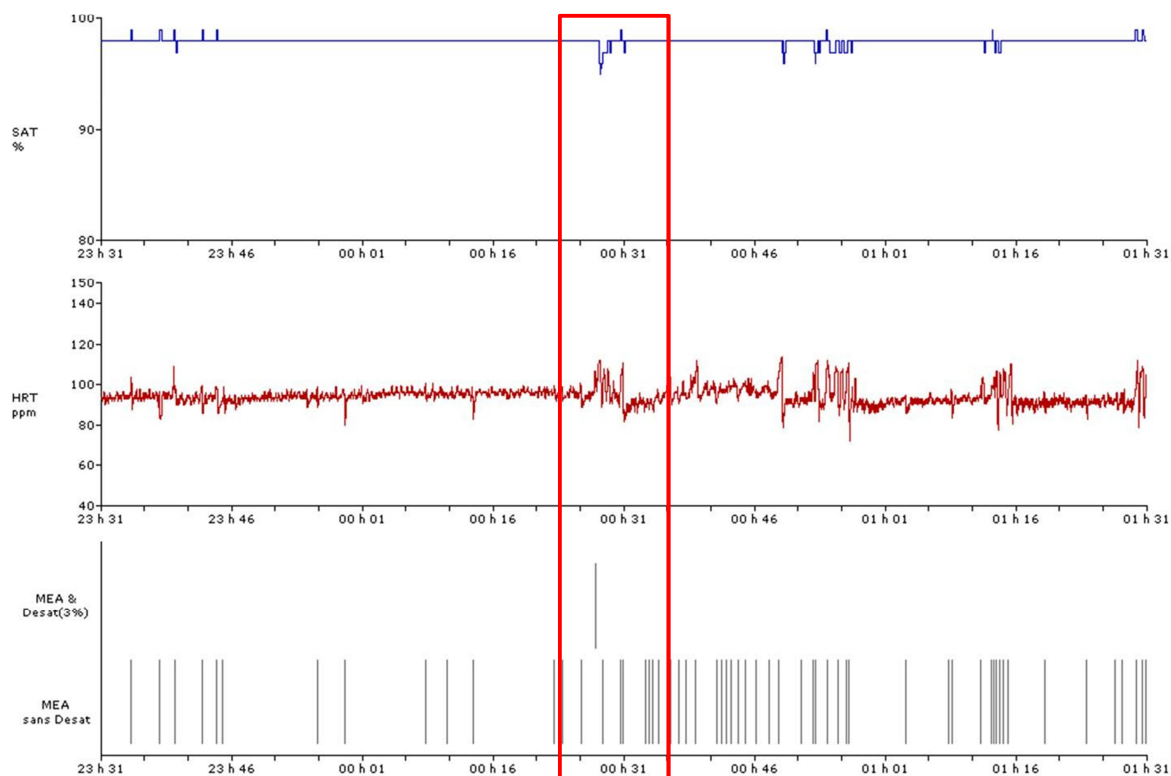


Figure 12 : Enregistrement par BlueNight®. SAT : saturation en O₂ (%); HRT : rythme cardiaque ; MEA : micro-éveil autonome (avec et sans désaturation). Cadre rouge : épisode de désaturation et tachycardie associés à une série de micro-éveils

Récemment, le monitoring des mouvements de la mandibule pendant le sommeil a été introduit dans les enregistrements polygraphiques (Jawact®, Nomics™, Angleur, Belgique). Ces mouvements mandibulaires seraient corrélés à l'effort respiratoire. Cependant, ils ne sont pas pratiqués en routine et leur place et intérêt restent encore à préciser chez l'enfant ²³.

1.3.3. Méthode invasive directe : l'endoscopie

Devant une pathologie obstructive des VAS de l'enfant, l'examen endoscopique complet au bloc opératoire est l'examen de référence. Il peut être réalisé en hôpital de jour ou en hospitalisation traditionnelle en fonction du degré de sévérité de la pathologie, des antécédents et de l'état clinique de l'enfant, et du mode de fonctionnement des services.

L'endoscopie présente classiquement deux parties : une première réalisée avec un fibroscope souple, sous anesthésie locale éventuellement potentialisée par une inhalation de protoxyde d'azote (N₂O), et une deuxième – l'endoscopie proprement dite – à l'aide d'un endoscope rigide, sous anesthésie générale en ventilation spontanée.

La fibroscopie sous anesthésie locale permet d'explorer les cavités nasales, le cavum, d'évaluer la morphologie et la tonicité des différents étages du pharynx, et d'étudier la

dynamique laryngée et les mouvements des cordes vocales. Cette première étape est surtout un examen dynamique qui ne peut explorer correctement que les zones situées au-dessus du plan des cordes vocales.

L'usage d'un endoscope rigide (Figure 13) sous anesthésie générale permet de réaliser un bilan morphologique extrêmement précis des voies aériennes de la bouche aux premières subdivisions bronchiques, associé à la réalisation de mesures (distance depuis les arcades dentaires) et de photographies (à des fins d'enseignement, de comparaison, et de discussion collégiale) (Figures 14 et 15). Les obstructions laryngées et trachéales sont souvent classées selon les grades de Cotton-Myer (Tableau 1) ²⁴.

<i>Grade</i>	<i>% de sténose</i>
I	≤ 50%
II	51-70%
III	71-99%
IV	100%

Tableau 1 : Grades de Cotton-Myer ²⁴

Un geste thérapeutique peut également être réalisé lors d'une endoscopie : de la « simple » section des replis ary-épiglottiques destinée à traiter une laryngomalacie congénitale à la très technique fermeture d'un diastème laryngé par voie endoscopique ^{25,26}.



Figure 13 : A gauche, broncho-fibroscope souple Karl Storz™ Ø 3,7 mm, L=54 cm ; A droite, endoscope rigide Karl Storz™ Hopkins II@ 0°, Ø 4 mm, L=30 cm



Figure 14 : Larynx, vue endoscopique (optique rigide 4 mm) ; kyste sous-cordal gauche responsable d'une obstruction d'environ 60% de la lumière sous-glottique

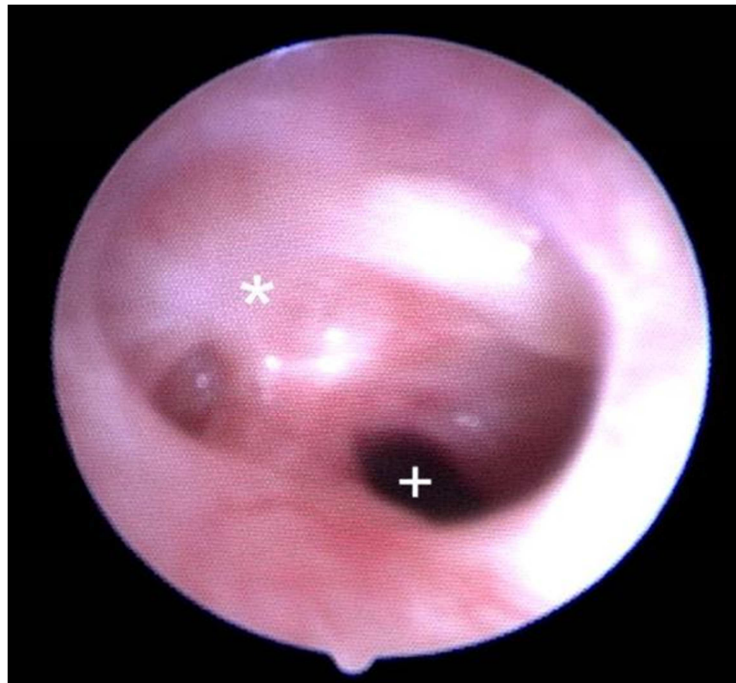


Figure 15 : Trachée, vue endoscopique (optique rigide 4 mm) ; patient du scanner de la figure 5 ; sténose trachéale fibreuse en chicane (*) responsable d'une obstruction d'environ 90% de la lumière trachéale (+)

L'examen endoscopique donne des informations morphologiques et dynamiques très précises. En revanche, il ne permet pas une quantification précise de l'obstruction. La détermination précise du degré d'obstruction est parfois difficile en raison de la déformation

et de l'agrandissement de l'image induite par l'usage d'optiques^{27,28}. L'analyse informatique des images visant à calculer précisément les surfaces visualisées a été étudiée, mais semble difficile en pratique courante, compte-tenu du temps de traitement et de calcul nécessaire²⁹⁻³¹.

La réalisation d'un bilan endoscopique complet nécessite une hospitalisation (avec les contraintes qu'elle entraîne) et une anesthésie générale avec ses risques intrinsèques, surtout chez des enfants à l'état de santé parfois fragile. L'anesthésie elle-même induit une hypotonie qui peut modifier la dynamique des VAS et les mesures réalisées lors de l'examen.

Enfin, les coûts de santé des endoscopies répétées sont considérables. Le tarif 2011 pratiqué par l'AP-HP pour l'assurance maladie est de 2660 € par jour, forfait journalier inclus, en sachant que chaque endoscopie nécessite une à trois journées d'hospitalisation. Une faible diminution du nombre d'endoscopies, si elle était possible sans altérer la qualité de la prise en charge thérapeutique, permettrait de réaliser des économies notables.

1.4. Nouvelles méthodes d'exploration

1.4.1. La méthode de réflexion acoustique

La méthode de réflexion acoustique (MRA) est un moyen de mesure directe non-invasive de l'évolution longitudinale de l'aire des sections droites d'un conduit. Elle est basée sur l'analyse de la propagation d'une onde sonore, sans perte, dans un tube et permet une visualisation dynamique du calibre du conduit considéré (ici, les VAS) sous forme de l'évolution longitudinale de l'aire des sections droites, appelée $A(x)$ (Figure 16).



Figure 16 : La méthode de réflexion acoustique donne l'évolution de l'aire des sections droites ($A(x)$) des voies aériennes tout au long de ces dernières (abscisse)

Son principe repose sur la réflexion d'une onde plane de pression (dont le front de progression est plan) lorsque celle-ci rencontre un élargissement ou un rétrécissement du conduit.

Supposons deux tubes rigides de sections A_0 et A_1 distinctes, connectés en $x=x_0$ (Figure 17). Dans le premier tube une onde incidente $p_i(t,x)$ se propage vers la droite. Cette onde, lorsqu'elle arrive à la jonction entre les deux tubes, donne naissance à une onde réfléchie $p_r(t,x)$ se propageant vers la gauche dans le premier tube et à une onde transmise $p_t(t,x)$ se propageant vers la droite dans le deuxième tube. Ces 3 ondes se propagent à la même vitesse et chaque onde de pression est associée à une onde de débit.

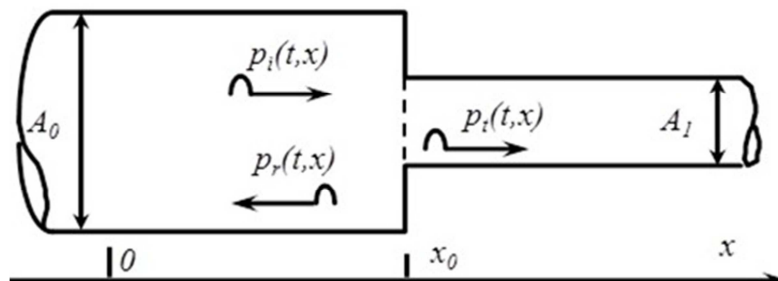


Figure 17 : modèle de MRA

En décrivant la continuité des pressions et des débits à la jonction des deux tubes on obtient :

$$p_i(t, x_0) + p_r(t, x_0) = p_t(t, x_0) \quad \text{et} \quad \dot{V}_i(t, x_0) - \dot{V}_r(t, x_0) = \dot{V}_t(t, x_0), \text{ soit}$$

(pressions) (débits)

Or, le débit peut être calculé en tenant compte de la vitesse du fluide et de la surface de la tranche de section du conduit. Ceci permet d'obtenir une relation 1) entre le rapport des sections et les pressions incidente et réfléchie, et 2) entre le rapport des pressions incidente et réfléchie, appelé coefficient de réflexion (r_1), et les sections.

$$\frac{A_1}{A_0} = \frac{p_i(t, x_0) - p_r(t, x_0)}{p_i(t, x_0) + p_r(t, x_0)}$$

et

$$r_1 = \frac{p_r(t, x_0)}{p_i(t, x_0)} = \frac{A_0 - A_1}{A_0 + A_1}$$

Ainsi, la mesure dans le premier tube des ondes incidente et réfléchie permet de déterminer la valeur de la section A_1 si on connaît la section A_0 . De plus, la mesure du temps de propagation aller-retour entre le lieu de la mesure des pressions et le site de réflexion donne la position du site de réflexion.

Cette analyse peut être à nouveau utilisée lorsqu'il existe plusieurs sites de réflexion, comme c'est le cas dans les VAS, en tenant compte de deux données supplémentaires : 1) l'onde incidente arrivant sur le $n^{\text{ième}}$ site de réflexion est l'onde transmise à travers l'ensemble des $(n-1)^{\text{ième}}$ précédents sites de réflexion ; 2) l'onde de réflexion provenant du $n^{\text{ième}}$ site inclut les ondes réfléchies provenant des sites se situant au-delà ³².

Les premières publications relatives à l'utilisation de la MRA sur l'homme datent de 1980 ³³. Plusieurs travaux ont ensuite analysé les paramètres techniques et les différentes conditions d'enregistrement ³⁴⁻⁴⁶.

En clinique, la MRA a été utilisée pour explorer la physiologie et les pathologies obstructives laryngotrachéales de l'adulte ^{39,47-52}, la physiologie et les pathologies obstructives pharyngées ⁵³⁻⁶⁴, les VAS dans la mucoviscidose ⁶⁵, la myotonie de Steinert, ⁶⁶, et l'achondroplasie ^{67,68}. Elle a également été utilisée pour étudier le positionnement des sondes d'intubation en réanimation et en péri-opératoire ⁶⁹⁻⁷³, et enfin la physiologie et la physiopathologie nasale ^{61,74-77}.

De nombreuses améliorations techniques ont été apportées depuis les expérimentations initiales. Les premiers enregistrements étaient réalisés à l'aide d'un tube d'onde en acier de 5 m de longueur et de 1,57 cm de diamètre interne, et le sujet devait

respirer un mélange d'hélium et d'oxygène (He 80%, O₂ 20%) pendant les mesures ³³. L'utilisation de deux microphones enregistrant la pression en des points distincts du tube a permis la miniaturisation de ce dernier ⁴², et la modification de l'algorithme utilisé a autorisé l'utilisation de l'air comme gaz respiratoire au cours de la mesure ⁴³.

Actuellement, l'appareil se compose d'un tube d'onde en Plexiglas de 22 cm de longueur et de 16 mm de diamètre, sur lequel sont insérés deux microphones. Le tube d'onde est relié latéralement à un haut-parleur permettant de générer une onde incidente dont le contenu fréquentiel inclut généralement la gamme 0,2 à 6 kHz. Une des extrémités du tube est ouverte sur l'extérieur et sur l'autre, du côté patient, sont adaptés un filtre chirurgical permettant la réutilisation du tube sans nettoyage systématique et un embout buccal permettant une occlusion complète des lèvres (Figure 18). L'ensemble est connecté à une carte d'acquisition spécifique insérée sur un ordinateur géré par Windows® 95 (Microsoft™, Redmond, Washington, États-Unis). Les mesures se font avec la tête en position neutre, une rotation ou une flexion cervicale pouvant influencer le calibre du pharynx ^{35,37,44,45,78}.

La durée d'enregistrement n'est que de quelques secondes, pendant lesquelles le patient doit respirer calmement par la bouche. Le haut-parleur génère 10 impulsions successives qui sont toutes analysées. Les données numériques obtenues par ces 10 mesures sont automatiquement moyennées. L'opérateur peut cependant supprimer des tracés non-conformes. L'usage d'un pince-nez n'est pas souhaitable ⁷⁸. Un deuxième mode d'acquisition est possible, plus adapté aux enfants car plus rapide, où seulement les résultats bruts sont enregistrés pour être analysés secondairement. Les résultats sont donnés sous forme numérique dans un fichier Microsoft™ Excel® et sous forme d'un graphique (Figure 19). L'aire de la tranche de section est exprimée en cm².

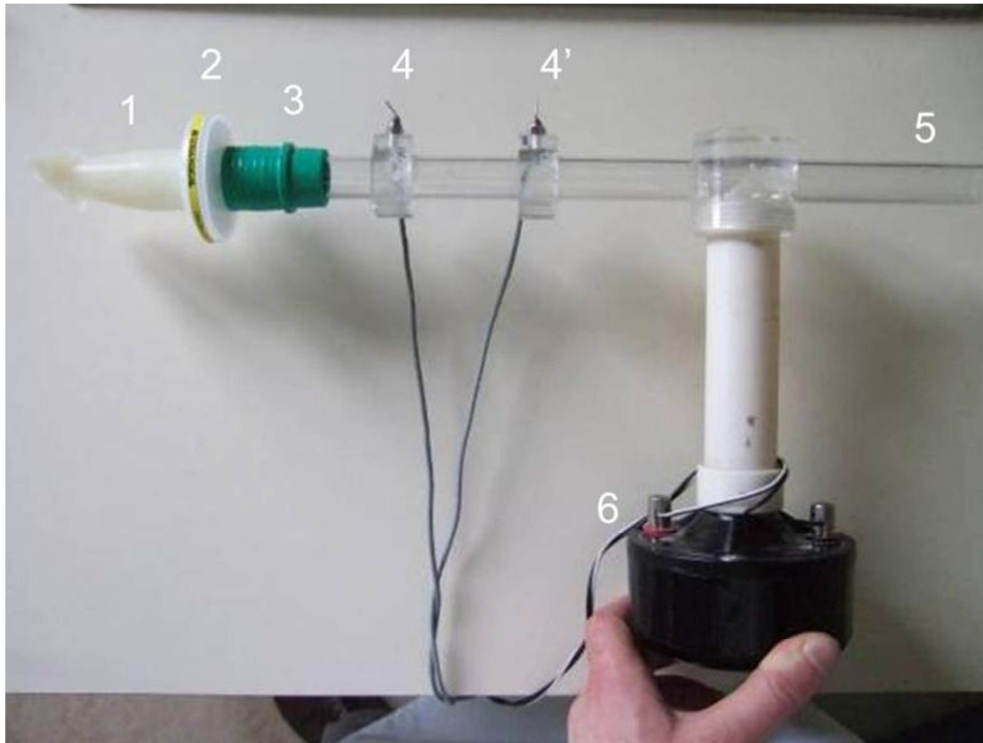


Figure 18 : Dispositif d'enregistrement acoustique ; 1 : embout buccal (silicone, type A359, Air Safety Ltd™, Morecambe, Royaume Uni) ; 2 : filtre (référence 1664, Intersurgical Clear-Guard™, Wokingham, Royaume Uni) ; 3 : adaptateur en silicone ; 4 et 4' : microphones ; 5 : tube d'onde ; 6 : haut-parleur

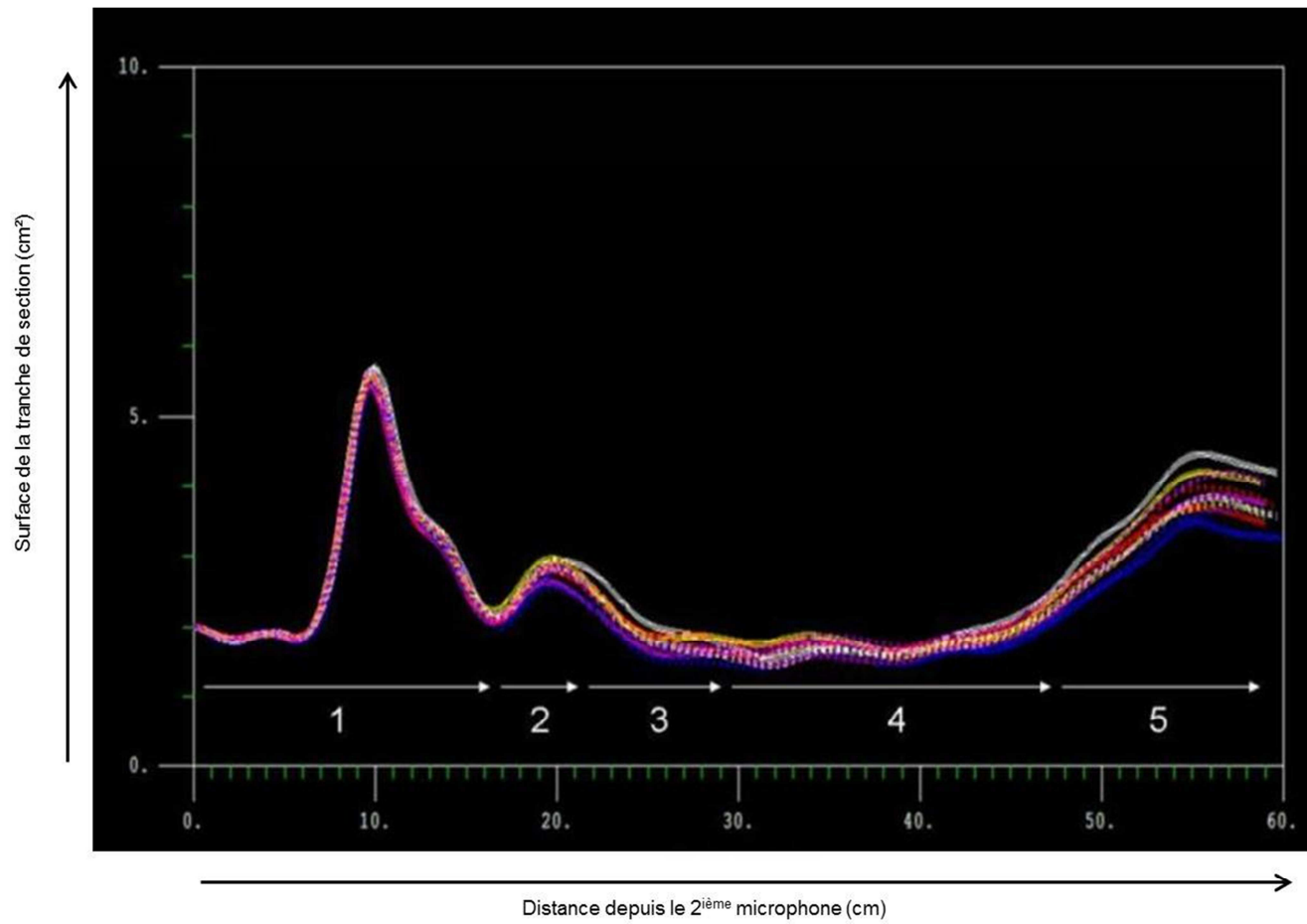


Figure 19 : Tracé acoustique typique avec 10 courbes superposées. Abscisse : distance depuis le 2^{ième} microphone (cm) ; ordonnée : surface de la tranche de section (cm²). Les légendes ont été ajoutées pour faciliter la lecture. 1 : connectique (embout, filtre, raccord) ; 2 : cavité orale ; 3 : pharynx ; 4 : larynx, sous-glote et trachée ; 5 : artefacts liés à la division bronchique

L'appareil acoustique utilisé dans tous nos travaux est un modèle construit par M. Bruno LOUIS, de l'unité INSERM U955 l'IMRB de Créteil, en partenariat avec Hood Laboratories™ (Pembroke, Massachusetts, États-Unis). Il n'est donc pas homologué NF ou CE. Néanmoins, l'usage du dispositif, parfaitement non invasif et sans danger, a été homologué par un Comité de Protection des Personnes (étude MAVAS, cf.).

Il existe actuellement un modèle commercial, construit sur le même principe que celui utilisé dans nos travaux, mais avec lequel seule la mesure des aires est possible et non la réalisation d'oscillations forcées. Il s'agit du dispositif Eccovision® commercialisé par Sleep Group Solutions™ (North Miami Beach, Floride, États-Unis). L'appareil est vendu \$12800 (environ 9000€), hors consommables (prix public 2011). L'Eccovision® est développé essentiellement pour la rhinométrie et à la pharyngométrie acoustiques, et utilisé par des ORL, des chirurgiens-dentistes, et des orthodontistes.

L'intérêt majeur de la MRA est qu'elle permet de quantifier et de localiser plusieurs obstacles successifs de manière non invasive, en montrant plusieurs réflexions d'onde. De plus, c'est une technique indolore, non irradiante, facilement répétable, et qui peut être réalisée chez le sujet éveillé. Elle demande un minimum de coopération, ce qui est intéressant pour des travaux chez l'enfant. Enfin, elle est peu coûteuse. Ainsi, la première partie de mes travaux a été de définir les conditions d'examen, les paramètres, et les modalités d'usage de la MRA chez l'enfant éveillé (en ventilation spontanée) puis d'établir des normes en fonction de l'âge. En effet, aucune étude n'avait à ce jour été réalisée sur l'enfant sain ni sur des enfants atteints de pathologies obstructives des VAS.

1.4.2. Les oscillations forcées

La technique des oscillations forcées a été décrite pour la première fois en mécanique respiratoire humaine par Dubois en 1956⁷⁹. C'est également une technique totalement non invasive qui permet de déterminer les propriétés mécaniques de l'ensemble du système respiratoire (voies aériennes proximales et distales, tissus, parois).

Le principe est d'appliquer à l'entrée du système à étudier (ici, les VAS) une oscillation de pression et de débit et à mesurer le rapport qui s'établit entre les deux. Ce rapport, appelé impédance, donne une caractérisation mécanique du système sous la forme d'une réponse en fréquence. À la différence de la MRA, cette réponse en fréquence est la résultante de l'ensemble du système respiratoire : régions proximales, distales, parois et tissus. Ces mesures ont montré leur intérêt dans plusieurs pathologies, notamment l'asthme ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive, où les patients présentent des valeurs d'impédance anormalement hautes. Il a aussi été montré que cette technique pouvait aussi

détecter de manière précoce les diverses altérations induites par le tabagisme alors que les paramètres classiques des EFR étaient encore normaux⁸⁰.

Comme la MRA, c'est une technique passive qui ne requiert qu'un minimum de coopération de la part du sujet (respiration calme par un embout buccal)⁸¹. La combinaison de la technique des oscillations forcées aux mesures d'aires par MRA a été décrite par B. Louis en 2001⁴¹, et c'est un dispositif semblable qui a été utilisé dans certains des travaux présentés ci-après. Il permet de combiner en une seule mesure la mesure globale des caractéristiques mécaniques des VAS par oscillations forcées avec leur représentation spatiale par la MRA. Les résultats sont exprimés en $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$.

1.4.3. La mesure du travail respiratoire

La mesure du travail respiratoire est une évaluation indirecte des conséquences physiologiques de la réduction de calibre des VAS (qu'elle soit fixée ou dynamique).

Le diaphragme est un muscle thoraco-abdominal complexe et le principal muscle respiratoire. L'évaluation de son travail au cours du temps peut être réalisée de deux manières : par électromyographie et par la mesure de pressions.

L'électromyographie du diaphragme permet d'enregistrer l'activité électrique de ce muscle pendant les différentes phases de la respiration. L'enregistrement peut se faire par voie cutanée externe (diaphragme costal) ou par voie œsophagienne (diaphragme crural). Si conceptuellement cette mesure devrait refléter de manière assez fidèle l'activité motrice du diaphragme, son enregistrement en pratique est techniquement difficile, notamment chez l'enfant. Le caractère invasif des électrodes costales (transcutanées), leur placement difficile, et le parasitage musculaire font réserver cette technique à la recherche.

La mesure des pressions sus- et sous-diaphragmatiques permet de calculer la force mécanique développée par le diaphragme, représentée *in vivo* par la pression trans-diaphragmatique.

$$P_{di} = P_{ga} - P_{es}$$

P_{di} : pression trans-diaphragmatique ; P_{ga} : pression gastrique ; P_{es} : pression œsophagienne

Le produit pression–temps diaphragmatique permet de quantifier le travail du diaphragme au cours du temps, reflet direct de l'effort respiratoire fourni par le patient⁸².

$$PTP_{di} = \int P_{di}.dT$$

Calcul du travail respiratoire : intégration de la variation de pression par rapport au temps

La technique de mesure a été décrite il y a une trentaine d'années et est applicable à l'enfant⁸³. En pratique, les pressions œsophagienne et gastrique sont mesurées par des

transducteurs de pression (Gaeltec™, Dunvegan, Isle of Skye, Royaume-Uni) intégrés dans une sonde de 2,1 mm de diamètre introduite par voie nasale à la manière d'une sonde gastrique (Figures 20 et 21). Le passage nasal et pharyngé de la sonde est source d'appréhension chez l'enfant et est réalisé après une anesthésie locale soignée et après avoir mis l'enfant en confiance par une explication adaptée de la mesure. La bonne position de la sonde est vérifiée par une série de pressions gastriques douces dont la répercussion est vérifiée en temps réel sur le monitoring pressionnel. Une fois la sonde sécurisée, les mesures peuvent être réalisées dans différentes conditions : en ventilation spontanée en air ambiant, sans ou avec assistance respiratoire, avant ou après traitement chirurgical. Ces mesures peuvent être réalisées à l'éveil et pendant le sommeil. Toutefois, il est difficile de faire des enregistrements nocturnes de longue durée chez l'enfant.

Il a été précédemment montré que le travail respiratoire de nourrissons et d'enfants présentant une pathologie obstructive des VAS pouvait être très augmenté, avec des valeurs atteignant 7 à 8 fois les valeurs normales, expliquant la détresse respiratoire avec hypoventilation alvéolaire et le retentissement nutritionnel^{7,11}. Il a été également montré que la ventilation non invasive était capable de réduire de manière significative le travail respiratoire de ces enfants, permettant de corriger leur hypoventilation alvéolaire (Figure 22)^{7,11}.



Figure 20 : Extrémité de la sonde équipée de transducteurs pressionnels (Ø 2,1 mm)



Figure 21 : Introduction de la sonde dans la narine d'un nourrisson après anesthésie locale



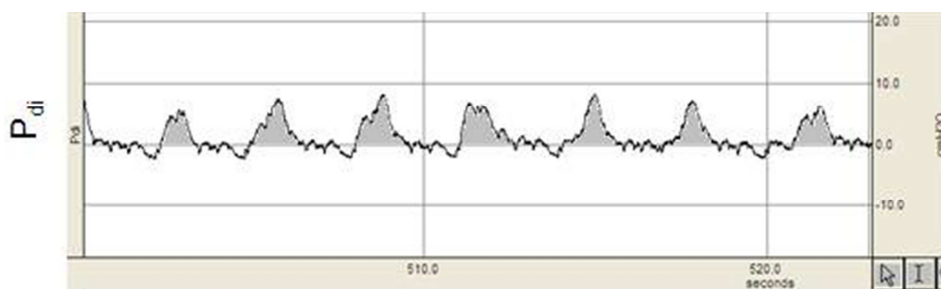
Figure 22 : Nourrisson traité par ventilation non invasive par un masque nasal moulé avec mesure concomitante du travail respiratoire ; flèche : pneumotachographe ; X : mesure de la pression dans les voies aériennes

L'enregistrement du travail respiratoire est une mesure semi-invasive, dans la mesure où elle ne présente aucun danger à court ou long terme, ne peut induire que de légères nausées, mais nécessite l'usage d'une sonde comparable à une sonde gastrique. Étant donné la taille et la configuration de la sonde utilisée et les conditions de pose, des

perforations digestives accidentelles sont impossibles même chez le très jeune enfant. Une mesure du travail respiratoire peut être réalisée à tout âge de la vie.

Les signaux sont transformés par un système d'acquisition analogique Biopac *MP150* (Biopac Systems Inc™, Goleta, Californie, États-Unis) et analysés avec le logiciel AcqKnowledge© 3.9.0. Les résultats sont donnés numériquement et sous forme de courbes (Figures 23 et 24).

En pratique, produit pression–temps est calculé en mesurant « l'aire sous la courbe » pour chaque cycle respiratoire du tracé de pression choisi, ce qui correspond à l'intégration de la variation de pression par rapport au temps. En mesurant ainsi sur plusieurs cycles pour une durée totale d'une minute, on exprime le travail respiratoire en $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.



Exemple : tracé de pression trans-diaphragmatique ; mesure du travail (en grisé) sur un peu plus de 20 secondes

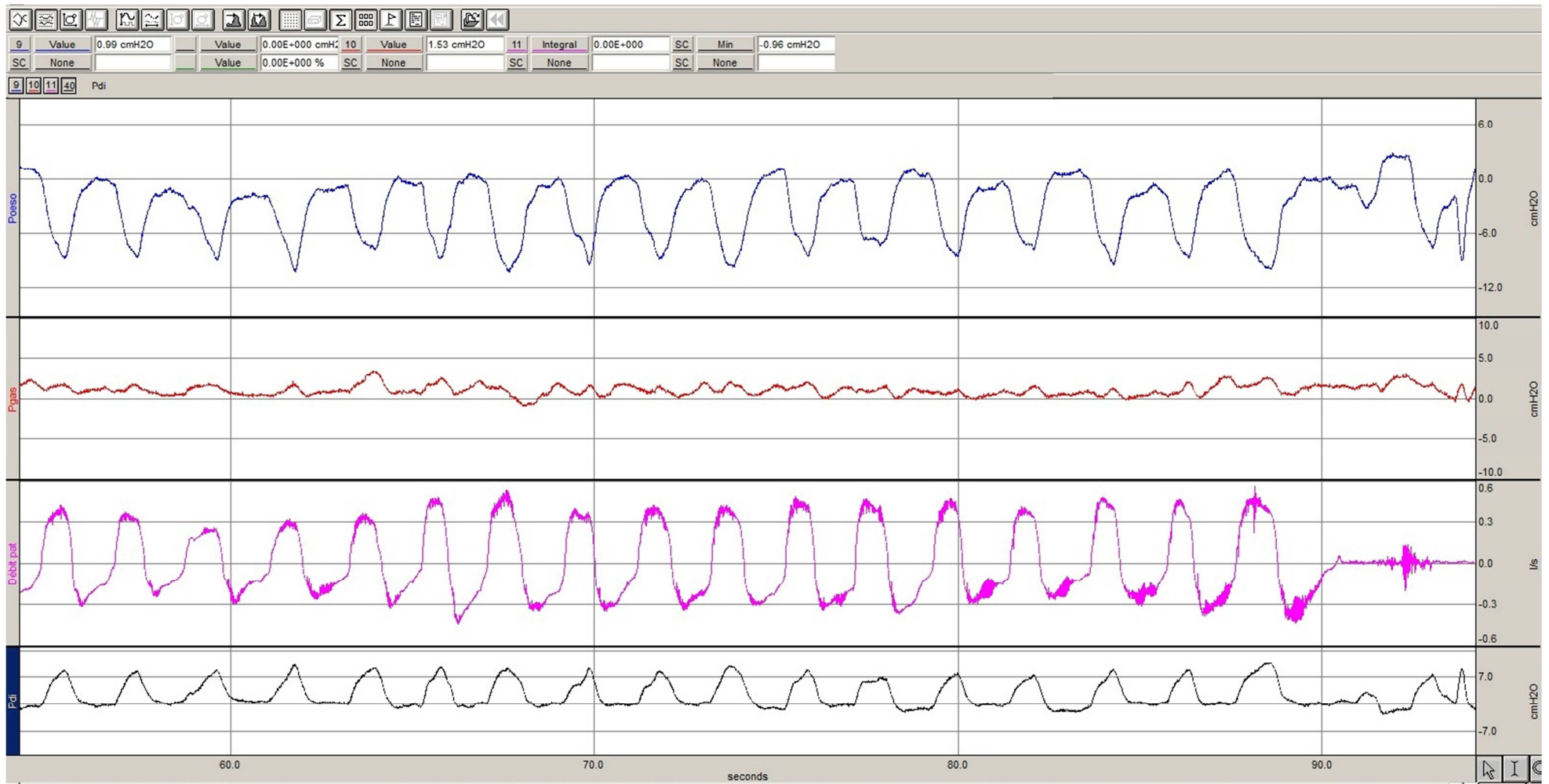


Figure 23 : Mesures de pression et de débit par le logiciel AcqKnowledge© ; courbe bleue : pression œsophagienne (cmH₂O) ; courbe rouge : pression gastrique (cmH₂O) ; courbe violette : débit (l.s⁻¹) ; courbe noire : pression trans-diaphragmatique (cmH₂O)

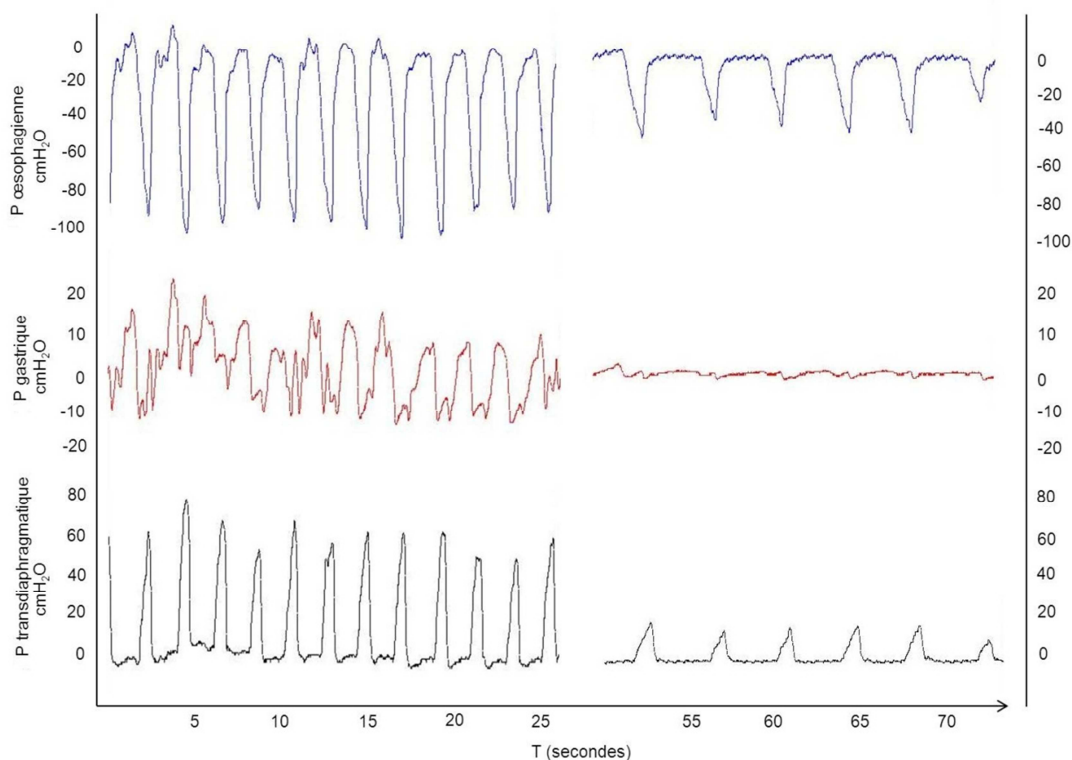


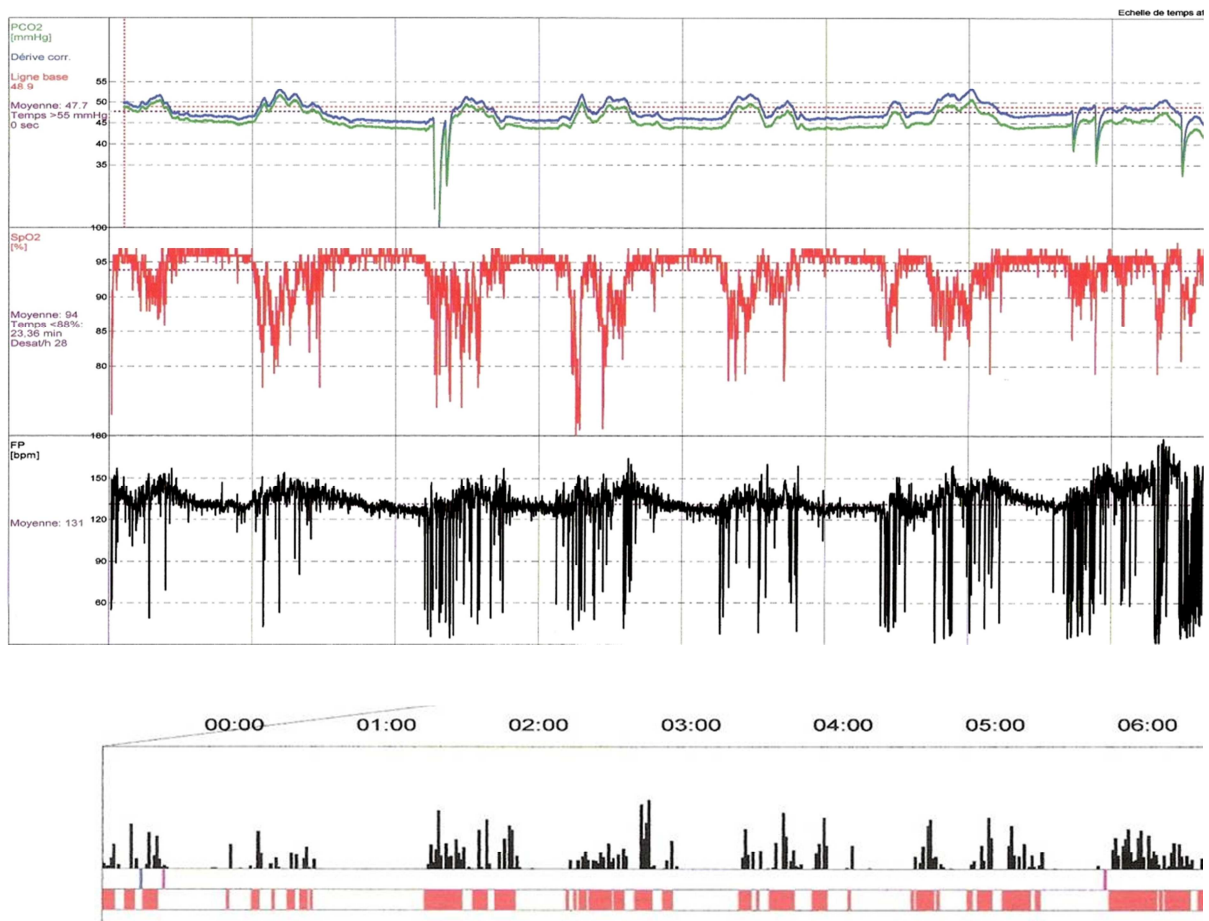
Figure 24 : Mesure des pressions œsophagienne (P œsophagienne), gastrique (P gastrique), et trans-diaphragmatique (P trans-diaphragmatique) chez un nourrisson de 10 mois atteint d'une sténose trachéale. À gauche, en ventilation spontanée ; à droite, en ventilation spontanée avec une pression positive continue de 10 cmH₂O délivrée par un masque nasal ; le travail respiratoire est calculé à partir de ces courbes de pression. Noter l'augmentation considérable du travail respiratoire en ventilation spontanée avec un ΔP œsophagienne d'environ 100 cmH₂O (normale : 5-8 cmH₂O), l'activité expiratoire abdominale (ΔP gastrique d'environ 20 cmH₂O pour une normale presque nulle), et la fréquence respiratoire augmentée ; ces anomalies s'améliorent spectaculairement sous pression positive continue.

1.4.4. Autres techniques

D'autres méthodes sont également utilisées en routine et sont complémentaires des explorations précédentes. Deux principalement l'ont été dans nos travaux :

- Le monitoring nocturne non invasif transcutané en temps réel de la PtcCO₂, de la SaO₂, et de la fréquence cardiaque est possible à l'aide du moniteur Sentec® (SenTec AG™, Therwil, Suisse)⁸⁴. Le capteur se fixe sur le lobe de l'oreille. Sa température un peu élevée (41°C) est parfaitement tolérée même durant plusieurs heures. Les mesures sont consultables en temps réel mais surtout stockées, permettant une analyse secondaire sur un PC à l'aide d'un logiciel spécifique (V-Stats® 2.0, SenTec AG™, Therwil, Suisse). Les données sont fournies sous forme de graphique (Figure 25) et sous forme numérique.

- Le monitoring des mouvements du poignet pendant le sommeil, à l'aide d'un actimètre Actiwatch® (Cambridge Neurotechnology Ltd™, Cambridge, Royaume Uni) (Figure 26). L'appareil consiste en un bracelet attaché au poignet (Figure 27) qui enregistre son activité motrice et d'apprécier aussi d'apprécier l'efficacité et la fragmentation du sommeil. Les informations fournies par l'Actiwatch® sont complémentaires de celles du Sentec®.



Figures 25 et 26 : En haut, enregistrement nocturne par Sentec® (courbes) ; monitoring continu sur 8 heures de la PtcCO₂ (en vert), de la SaO₂ (en rouge), et de la fréquence cardiaque (en noir). Présence de multiples périodes d'hypoventilation alvéolaire caractérisées par une augmentation de la capnie, une désaturation, et une modification du rythme cardiaque concomitants (premier évènement encadré en rouge).

En bas, enregistrement nocturne correspondant par Actiwatch® montrant l'activité du poignet (réveils) au moment des périodes d'hypoventilation alvéolaire.



Figure 27 : Enregistreur de poignet Actiwatch®

Ces deux dernières techniques, les enregistrements nocturnes par Sentec® et Actiwatch®, ne donnent aucune information sur la morphologie et la localisation d'un éventuel obstacle mais renseignent sur son éventuel retentissement physiologique respiratoire. Néanmoins, les renseignements qu'elles donnent sur la gazométrie nocturne et la qualité du sommeil, leur caractère très simple d'utilisation, leur fiabilité rapportée dans la littérature, et leur bonne tolérance par les enfants nous ont poussés à les utiliser aussi souvent que possible.

2. DONNEES ET RESULTATS

2.1. Travaux publiés

2.1.1. Faisabilité de la MRA chez l'enfant

Comme il a été indiqué précédemment, aucune étude par MRA n'avait été menée jusqu'à présent sur les VAS de l'enfant éveillé. Les premières questions que nous nous sommes posées ont été celles de la faisabilité d'un enregistrement fiable et répétable des VAS de l'enfant par MRA, de ses conditions techniques, de ses limites, et de son intérêt potentiel.

Un premier travail prospectif a ainsi été mené lors de l'année de Master 2 (2008-2009), qui a permis de déterminer les conditions techniques optimales de réalisation de l'enregistrement acoustique chez l'enfant.

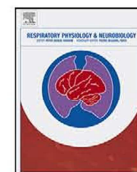
En premier lieu, je me suis familiarisé avec l'appareil, ses réglages et son fonctionnement sur des adultes sains (collègues du laboratoire et moi-même). Nous avons ensuite sélectionné les interfaces potentiellement utilisables chez l'enfant (embouts buccaux de différentes formes, embouts cartonnés, filtres chirurgicaux) et adapté la connectique au tube d'onde qui avait été sélectionné.

Ensuite, de nombreux enregistrements ont été réalisés sur des enfants sains de tous âges (du nourrisson à l'adolescent), après information et accord des parents et dans différentes conditions techniques. Nous avons ainsi démontré que la MRA était applicable chez l'enfant de plus de 2 ans, dans des conditions techniques standardisées permettant l'obtention de tracés fiables et reproductibles (méthode d'acquisition, type de filtre et d'embout buccal, analyse des tracés).

Dans ce même travail, nous avons établi, sur une cohorte de 59 enfants sains, les valeurs normales de la surface de tranche de section des VAS obtenues par MRA (définies par la valeur correspondant à la zone physiologiquement la plus étroite, la sous-glotte). Nous avons observé que cette valeur était surtout corrélée à la taille de l'enfant, et à un moindre degré à l'âge et au poids.

Cette étude innovante a montré la faisabilité de la MRA chez l'enfant de 2 à 18 ans, et en a défini les conditions techniques optimales.

Ce travail a été publié dans la revue *Respiratory Physiology & Neurobiology* (Impact facteur 2010 : 2,382 ; rang SIGAPS : B).



Analysis of the pharynx and the trachea by the acoustic reflection method in children: A pilot study

Nicolas Leboulanger^{a,b,c}, Bruno Louis^c, Redouane Fodil^c, Pierre-Yves Boelle^e,
Annick Clément^{b,d}, Eréa-Noel Garabedian^a, Brigitte Fauroux^{b,d,*}

^a AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Otolaryngology - Head and Neck Surgery Department, 75012 Paris, France

^b Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, INSERM UMR S-938, 75012 Paris, France

^c Inserm U-955, IMRB, Université Paris 12, 94100 Créteil, France

^d AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Pediatric Pulmonary Department, 75012 Paris, France

^e AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, INSERM UMR S-707, 75012 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 18 November 2010

Keywords:

Acoustic reflection
Upper airways
Child

ABSTRACT

The acoustic reflection method (ARM) is based on the analysis of the reflection of acoustic waves. The aim of the study was to determine the feasibility of the ARM in healthy children, and the anthropometric parameters that were correlated with the minimum cross-sectional area (MCAv) of the upper airways. Fifty-nine children (age 2–18 years) participated to the study. The mean MCAv value were 1.47 ± 0.15 , 1.77 ± 0.33 , 1.80 ± 0.23 , 2.06 ± 0.42 , 2.19 ± 0.37 , and 2.22 ± 0.29 cm², in the 2–3, 4–6, 7–9, 10–12, 13–15, and 16–18 year age groups, respectively. The MCAv values correlated significantly with height, age, and weight, but in a stepwise multiple regression analysis, only height remained correlated with the MCAv ($r = 0.59$, $p < 0.0001$). The analysis of the upper airways by the ARM is feasible in children after 2 years of age and the MCAv values increase with height in childhood.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Obstructive diseases of upper airways are not rare in children. Apart from nasal obstruction and tonsils and adenoids hypertrophy, children may present numerous causes of upper airway obstruction. These diseases may be congenital and/or acquired, dynamic and/or static, inflammatory, fibrous, variable in length and position, unique or multiple. The main parameter influencing clinical presentation and therapeutic management is the minimum value of cross-sectional area of the airway (MCAv), corresponding to the zone of maximal stenosis (Myer, 1994). Indeed, this minimal diameter is critical as, according to Poiseuille's law, the resistance increases with an exponent four of the radius. As such, if the diameter is reduced by a factor 2, the resistance will increase by 16-folds. Furthermore, flow may become turbulent in these stenotic regions. In healthy subjects, the MCAv corresponds to the subglottic area, which is physiologically the narrowest region of the upper airways.

The determination of the diameter of the upper airways is important in both health and disease. Indeed, before a surgical

intervention requiring a tracheal intubation, the anaesthesiologist chooses an endotracheal tube which diameter is expected to be slightly smaller than the minimal upper airway diameter. Correlations have been established between age and the most appropriate tube size, but in routine practice the choice is based more on clinical experience than on objective measurements. As such, in daily practice, the choice of the endotracheal tube in children is often based on the fifth finger diameter (King et al., 1993).

Visual inspection of the upper airways under general anaesthesia represents the gold standard of upper airway assessment. This inspection allows a complete evaluation of the entire upper airway with flexible and/or rigid telescopes, determining the characteristics of the obstruction. However, the need for a general anaesthesia, often in patients with an unstable condition, the distortion induced by the telescope (Masters et al., 2005), and the subjective visual assessment, limit the feasibility and reduce the accuracy of this invasive procedure.

Few non-invasive alternatives are available for the evaluation of the upper airways. Radiology with high resolution CT-scan has been used in adult patients but spatial resolution, even with three dimensional reconstructions and virtual endoscopy, is not always sufficiently accurate in young children to determine the exact airway calibre, especially in neonates and infants. Mostly, repetitive exams are not possible because of irradiation. Other non-invasive respiratory investigations such as the measurement of airway resistance or work of breathing reflect the respiratory consequences

* Corresponding author at: AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, Pediatric Pulmonary Department, 26 Avenue du Docteur Arnold-Netter, Paris F-75012, France. Tel.: +33 1 44 73 67 18; fax: +33 1 44 73 61 74.

E-mail address: brigitte.fauroux@trs.aphp.fr (B. Fauroux).

of the obstruction but give no morphological data (Fauroux et al., 2001).

The acoustic reflection method (ARM) is based on the analysis of the reflection of a single transient planar wave giving the longitudinal cross-sectional area profile of the examined cavity. This non-invasive technique has been first reported in humans in 1980 (Fredberg et al., 1980). Since then, ARM has been used to explore the pharyngeal cavity in snoring patients (Kamal, 2004a), nasal compliance (Corey et al., 1997, 1998; Papon et al., 2006), obstruction of endotracheal tubes by mucus plugging (Jaber et al., 2004), and endotracheal tube positioning (Raphael et al., 2002; Gucev et al., 2006). ARM has also been used to measure tracheal size and distensibility in healthy adults and patients with cystic fibrosis (Brooks, 1990) or achondroplasia (Stokes et al., 1990). More recently, the ARM has been used on a large population of healthy subject older than 14 years of age (Patel et al., 2008). However, measurements in a large group of healthy children over a wide age range have never been performed.

The aim of the present study was to determine: (1) the feasibility in children, and (2) the determinants and influencing factors of the MCAv in healthy children. The optimal technique for the ARM recording in children was also evaluated.

2. Methods

2.1. Subjects

All subjects were recruited from the otolaryngology or pulmonology in- and outpatient clinic (patients with middle ear surgery, mild intermittent asthma, cured respiratory infection, and siblings of patients). To be eligible for the study, the subjects had to be free of any symptom or history of upper or lower airway disease in the previous 3 months. Children with a history of prematurity and/or endotracheal intubation were also excluded. Clinical examination should show no tonsillar hypertrophy, and the children and their parents had to express their will to participate to the study.

The study was approved by the authors' institutional review board and informed consent was obtained from all the parents and children old enough to give their consent (6 years of age and older).

2.2. The acoustic reflection method

A complete description of the principle and calibration of the ARM is available on line.

For the ARM recording, the subject is coupled to the wave tube by a connector and asked to breathe slowly by mouth during 5–10 s (Fig. 1). Breath holding is not recommended because it can induce glottic closure and therefore impair the measurements

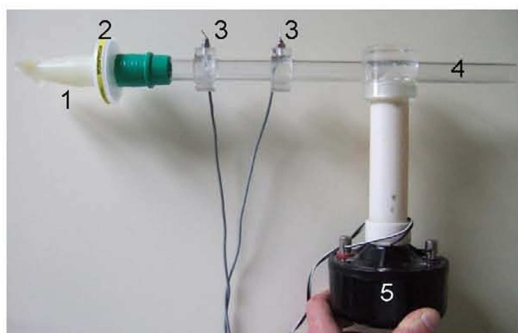


Fig. 1. ARM recording device. 1: mouthpiece; 2: filter; 3: microphones; 4: Plexiglas® tube; 5: horn driver.

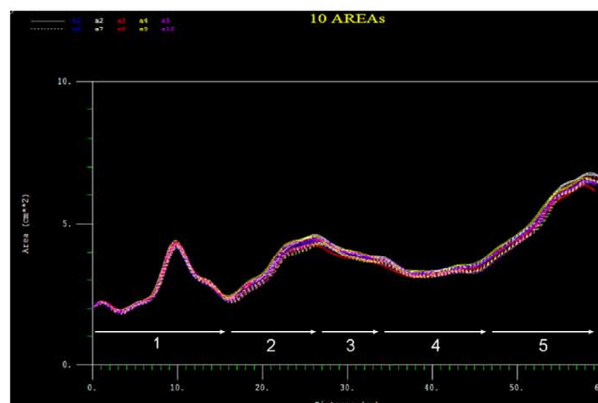


Fig. 2. Typical pattern of upper airways with ARM. Two-dimensional recording; X: distance from the second (distal) microphone (cm), Y: area of airways' cross-section. 1: mouthpiece and filter (first 16 cm); 2: mouth and oral cavity; 3: pharynx; 4: larynx and trachea; 5: bronchial division (data not analysable).

of the downstream region. One acoustic reflection measurement consists of 10 consecutive acoustic waves. These 10 sequences are realized in a time frame lasting less than 2.5 s. The corresponding areas distance curves are then inferred and reported on a 2 dimensional graph with the distance from the end of the wave tube on the x-axis and the cross-sectional area on the y-axis (Fig. 2). For every distance on the x-axis, the cross sectional area on the y-axis is calculated as the mean of the 10 acoustic waves but if the coefficient of variation of the 10 curves area exceeds 10%, the test is discarded and a new test is performed. Data analysis by the current software program lasts less than 30 s and the total ARM procedure takes less than 2 min. For the purpose of the present study, and because of the clinical relevance of the minimal airway area value, the MCAv, i.e. the lowest cross sectional value, was retained for each subject.

In order to determine the most simple and reproducible ARM recording, the following technical aspects were assessed in 12 children (8–18 year-old): (1) use of a mouthpiece (Reference A539, Air Safety Ltd., Morecambe, United Kingdom) or peak flow connector (round cardboard tube of 22 mm in diameter), (2) use (or not) of a single use filter (Intersurgical Clear-Guard™ (ref 1664), Wokingham, United Kingdom), (3) use (or not) of a nose clip, (4) head position in hyperextension, hyperflexion or neutral position (mandible/neck angle of 90°). The choice of these different recording conditions was determined by the anatomical characteristics of the upper airway and the experience with the ARM reported in the literature (D'Urzo et al., 1987; Brooks et al., 1989; Louis et al., 1994, 2001; Kamal, 2001; Gucev et al., 2006; Patel et al., 2008).

2.3. Statistical analysis

The mean MCAv (and SD) were calculated for the different age groups. Correlation between MCAv and age, height, and weight was performed using simple linear regression. A stepwise multiple linear regression analysis was then performed integrating the determinants that were significantly correlated to MCAv.

3. Results

3.1. Participating children

Fifty-nine children participated to the study: 43 children were recruited because of planned middle ear surgery, 8 children had mild intermittent asthma, 6 children had a history of cured respi-

Table 1
Anthropometric data and minimal cross-sectional area value (MCAv) of the study participants.

Age group	2–3	4–6	7–9	10–12	13–15	16–18
Number of participants	6	11	19	17	4	2
Girls	3	7	9	9	3	0
Age (years)	3 ± 0.5 (2.2–3.7)	5.5 ± 1 (4–6.9)	8.5 ± 1 (7–9.9)	11.5 ± 0.9 (10.2–12.8)	14.3 ± 1.1 (13.1–15.4)	17.5 ± 0.7 (17–18)
Height (cm)	95 ± 5 (88–102)	111 ± 10 (95–130)	127 ± 7 (115–143)	147.2 ± 9 (130–160)	158.5 ± 13 (141–173)	177 ± 3 (175–179)
Weight (kg)	14.1 ± 3 (12–19)	20.5 ± 5 (15–33)	28.8 ± 7 (21–49)	39.5 ± 9 (23–56)	41.5 ± 8 (32–50)	58 ± 9 (51–64)
MCAv (cm ²)	1.47 ± 0.15 (1.29–1.69)	1.77 ± 0.33 (1.34–2.42)	1.80 ± 0.23 (1.34–2.20)	2.06 ± 0.42 (1.40–2.79)	2.19 ± 0.37 (1.78–2.52)	2.22 ± 0.29 (2.02–2.43)

Data are presented as mean ± SD (range).

ratory infection, and 2 subjects were siblings of the participating subjects. Demographic data are given in Table 1.

3.2. Feasibility

None of the 4 infants younger than 2 years of age was able to breathe by mouth during a sufficient time period to obtain reproducible tracings. These infants were not included in the study. However, reliable tracings were obtained in all the older children.

3.3. The acoustic reflection method recording

The different ARM recordings performed in the 12 children showed that the most reproducible tracings were obtained with a mouthpiece as compared to a peak flow connector, because some children had difficulties to seal their lips around the connector, the presence of leaks making the ARM unreliable (Supplemental Fig. S1, online). The use of a filter was associated with a smoother tracing and limited the interference caused by the rapid breathing rate of the youngest children (Supplemental Fig. S2, online). Also, the use of a filter allowed successive recordings in different subjects without the cleaning of the wave tube. The use of a nose clip altered the ARM tracings by generating different tracings by a double upward (into the nasopharynx) and downward (into the pharynx and beyond) reflection (Supplemental Fig. S3, online). Hyperextension or hyperflexion of the head was also associated with less reproducible tracings (Supplemental Figs. S4 and S5, online) and was more difficult and less comfortable for the child. A typical ARM tracing is shown in Fig. 2.

The most reproducible tracings were obtained with a mouthpiece, a surgical filter, no nose clip and head in a neutral position. All the recordings were thereafter performed in this condition.

3.4. The MCAv in healthy children

The mean MCAv values in girls and boys are given in Table 1 and Fig. e-7. The MCAv value increased from age 2 to age 15, with a stabilisation of the mean value after the age of 15 years. A significant correlation was observed between MCAv and body height ($r=+0.540$, $p=0.0017$ and $r=+0.639$, $p=0.0003$ for girls and boys, respectively) (Fig. 3), age ($r=+0.506$, $p<0.0001$ and $r=+0.535$, $p=0.0034$ for girls and boys, respectively) (Fig. 4), and weight ($r=+0.429$, $p=0.0159$ and $r=+0.532$, $p=0.0036$ for girls and boys, respectively) (Fig. 5). In a stepwise multiple linear regression analysis of MCAv integrating age, height, and weight, only height remained significantly associated with MCAv ($r=+0.59$, $p<0.0001$).

The distance from the distal (second) microphone to the MCAv was also calculated for each child. As shown in Fig. 6, this distance correlated also significantly with height ($r=+0.145$, $p=0.0283$ and $r=+0.542$, $p=0.0057$ for girls and boys, respectively).

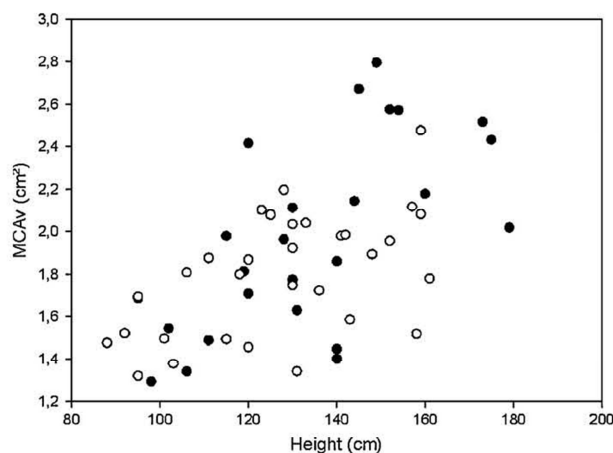


Fig. 3. Correlation between body height and the upper airways minimal cross-sectional area value (MCAv). Minimal area value of upper airways is in cm² and body height in cm. Open dots: girls. Black dots: boys. Girls: $r=+0.540$, $p=0.0017$; boys: $r=+0.639$, $p=0.0003$; both groups: $r=+0.599$, $p<0.0001$.

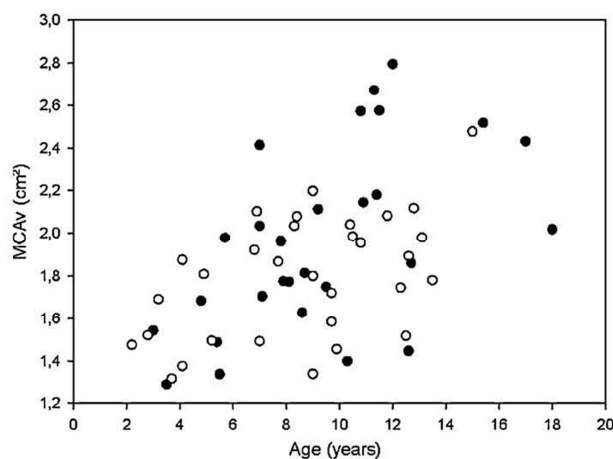


Fig. 4. Correlation between age and upper airways minimal cross-sectional area value (MCAv). Minimal area value of upper airways is in cm² and age in years. Open dots: girls. Black dots: boys. Girls: $r=+0.506$, $p<0.0001$; boys: $r=+0.535$, $p=0.0034$; both groups: $r=+0.524$, $p<0.0001$.

4. Discussion

In this pilot study, we show for the first time that the ARM is feasible in children after the age of 2 years and that height represents the most important determinant of MCAv in children.

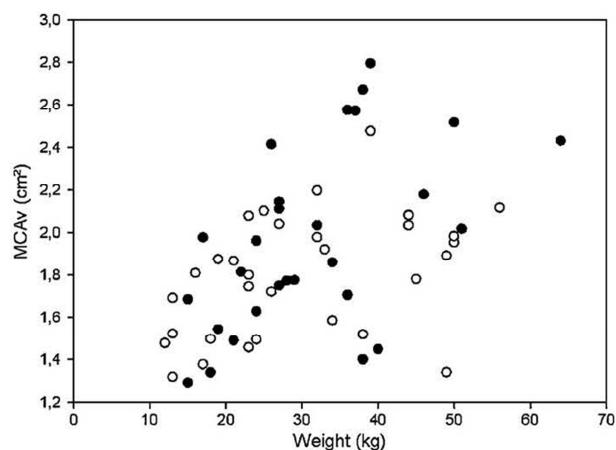


Fig. 5. Correlation between body weight and upper airways minimal cross-sectional value (MCAv). Minimal area value of upper airways is in cm^2 and body weight in kg. Open dots: girls. Black dots: boys. Girls: $r = +0.429$, $p = 0.0159$; boys: $r = 0.532$, $p = 0.0036$; both groups: $r = +0.471$, $p = 0.0002$.

4.1. Feasibility

As expected, no reliable ARM recordings could be obtained in children younger than 2 years of age. Young infants (<3 months) are not able to breathe through the mouth and older infants may have difficulties to understand or follow the orders. However, with patience and adequate explanations, reliable tracings could be obtained in all children older than 2 years.

4.2. The acoustic reflection method recording

The most reproducible tracings were obtained by using an anatomical breathing elastomer mouthpiece. Tracings made with disposable single-use peak-flow connectors showed a great variability because their cylindrical shape did not allow a perfect seal of the lips around the connector (Rubinstein et al., 1987; Molino et al., 1990). The use of a filter smoothed the tracings and limited the interference caused by the more rapid breathing rate of young children. As previously described for ARM, the use of a nose clip is not recommended and may cause artefacts due to the relaxation of the

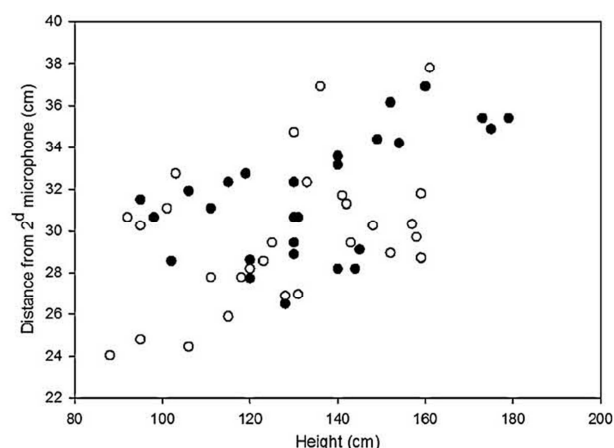


Fig. 6. Correlation between distance between the distal microphone and the upper airways minimal cross-sectional value (MCAv). Minimal area value of upper airways is in cm^2 . Open dots: girls. Black dots: boys. Girls: $r = +0.145$, $p = 0.0283$; boys: $r = +0.542$, $p = 0.0057$; both groups: $r = +0.429$, $p = 0.0016$.

velum, causing a double upward (in the nasopharynx) and downward (in the pharynx and beyond) echo of the airwave (Rubinstein et al., 1987). For this same reason, ARM is not suitable for exploring airways beyond the carina and in patients with a non-operated cleft palate or a tracheotomy. Head positioning greatly influenced the pharyngeal cross-sectional area (Figs. e-4 and e-5), which can be explained by the fibromuscular structure of the pharynx (Kamal, 2001, 2002, 2004b). All the recordings in this study were thus made with the head in a neutral and natural position (mandible/neck angle of 90°).

The intra-individual reproducibility of our measures (mean $\text{SD} = 0.19 \text{ cm}^2$) was comparable and within the ranges of previous studies (Marshall et al., 1991, 1993).

4.3. The MCAv in healthy children

The MCAv increased mainly with height and to a lesser extent with age and weight in healthy children. The distance between the 2nd microphone, reflecting the increase in length of the upper airway, and the MCAv increased also significantly with height in these healthy children. These results show that the ARM allows a longitudinal analysis of the upper airways between the pharynx and the trachea, which may be promising for pathological conditions.

The estimation of the upper airway size has been performed with other techniques. Radiological techniques, and in particular CT scan, have also observed a correlation between the tracheal cross-sectional area and age, weight, and height (Effmann et al., 1983; Griscom and Wohl, 1985, 1986; Griscom et al., 1989; Husein et al., 2002; Chen et al., 2004). Ultrasonography has been used to study the subglottic diameter, but it appeared to poorly correlate with the size of the airway lumen (Husein et al., 2002). More clinical techniques have used endoscopy (Husein et al., 2002), biometric parameters (Eipe et al., 2009), and autopsy specimens (Schellinger, 1964; Butz, 1968). But the limited number of subjects and the variability of structures that were analysed (tracheal length or subglottic diameter) do not allow a comparison with our data. Moreover, all the previous studies included patients and not healthy subjects.

The ARM has never been used in healthy children. However, measures have been made in several series of healthy and diseased adults, often with comparison to CT-scan measurements. Brooks performed the largest study on awake subjects with ARM on 103 healthy adults (1988). Mean tracheal cross-sectional area was $2.48 \pm 0.08 \text{ cm}^2$ for males and $1.91 \pm 0.05 \text{ cm}^2$ for females. Those results are consistent with ours ($2.44 \pm 0.46 \text{ cm}^2$ for adult males and $2.19 \pm 0.43 \text{ cm}^2$ for adult females), although they did not specifically study the minimum value of the cross-sectional surface. D'Urzo also analysed the tracheal surface in 7 healthy adults (1987) (mean surface: 2.45 cm^2) and the glottic surface in 11 adults with a known laryngeal pathology (1988) (mean minimum surface: 1.8 cm^2). As the subglottic region of the larynx corresponds to the narrowest part of the upper airway, this result may be compared to the MCAv values of our population.

ARM data are also available for patients with cystic fibrosis in whom the technique was used to evaluate airway distensibility (Brooks, 1990), for patients with a Steinert's myotonic dystrophy (Fodil et al., 2004), achondroplasia (Stokes et al., 1990), and in healthy subjects during parabolic flights (Beaumont et al., 1998). Finally, the ARM has also been used to evaluate nasal airway calibre (Brown et al., 1987; Gilain et al., 1997; Fodil et al., 2005; Papon et al., 2006).

4.4. Perspectives

In the present study, we show that a transversal as well as a longitudinal analysis of the airway calibre is feasible in healthy chil-

dren older than 2 years of age, as it has been shown in older subjects (Brown et al., 1985, 1986a,b; Griscom and Wohl, 1983; Hoffstein and Zamel, 1984; Kamal, 2002, 2004b). As such, the estimation of the pharyngeal area in children with sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnoea by the ARM may be interesting.

The ARM allows also a quantitative evaluation of multiple airway narrowings in patients. Hoffstein used the ARM to locate a single tracheal stenosis in 6 adult patients (1984). However, ARM is not able to provide morphological information about the nature of the lesion: fibrous and/or inflammatory, anterior, circumferential, being thus rather complementary than a substitute to visual endoscopy. Measures during slow inspiration and expiration in cooperative children could also evaluate the dynamic reduction of the larynx or trachea. Indeed, the estimation of the tracheal size at different lung volumes with the ARM in patients with cystic fibrosis showed that their tracheal distensibility was significantly increased as compared to healthy subjects (Brooks, 1990).

Most importantly, in order to validate the utility of the ARM in clinical practice, a comparison with the visual inspection of the upper airways by endoscopy and other techniques in paediatric patients with various causes of upper airway obstruction is mandatory. Such a study is actually in progress (registered clinical trial N°NCT00950443).

5. Conclusion

Our study is the first to evaluate the feasibility of the ARM in a large group of healthy children. Height was showed to be the most important determinant of MCAV. As such, this simple, rapid, and cheap technique seems promising for the non-invasive investigation of the entire upper airways in awake children, both in health and disease.

Supports and grants

The research of Nicolas Leboulanger is supported by the Société Française d'ORL (SFORL).

The research of Brigitte Fauroux is supported by the Association Française contre les Myopathies (AFM), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Inserm, Legs Poix, ADEP Assistance, and Université Pierre et Marie Curie-Paris 6.

Competing interests

The authors declare they have no conflicts of interest of any kind related to this manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.resp.2010.11.008.

References

Beaumont, M., Fodil, R., Isabey, D., Lofaso, F., Touchard, D., Harf, A., Louis, B., 1998. Gravity effects on upper airway area and lung volumes during parabolic flight. *J. Appl. Physiol.* 84, 1639–1645.

Brooks, L.J., 1990. Tracheal size and distensibility in patients with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141, 513–516.

Brooks, L.J., Byard, P.J., Fouke, J.M., Strohl, K.P., 1989. Reproducibility of measurements of upper airway area by acoustic reflection. *J. Appl. Physiol.* 66, 2901–2905.

Brown, I.B., McClean, P.A., Boucher, R., Zamel, N., Hoffstein, V., 1987. Changes in pharyngeal cross-sectional area with posture and application of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136, 628–632.

Brown, I.G., Bradley, T.D., Phillipson, E.A., Zamel, N., Hoffstein, V., 1985. Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132, 211–215.

Brown, I.G., Webster, P.M., Zamel, N., Hoffstein, V., 1986a. Changes in tracheal cross-sectional area during Mueller and Valsalva maneuvers in humans. *J. Appl. Physiol.* 60, 1865–1870.

Brown, I.G., Zamel, N., Hoffstein, V., 1986b. Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *J. Appl. Physiol.* 61, 890–895.

Butz Jr., R.O., 1968. Length and cross-section growth patterns in the human trachea. *Pediatrics* 42, 336–341.

Chen, S.J., Shih, T.T., Liu, K.L., Chiu, I.S., Wu, M.H., Chen, H.Y., Lee, W.J., 2004. Measurement of tracheal size in children with congenital heart disease by computed tomography. *Ann. Thorac. Surg.* 77, 1216–1221.

Corey, J.P., Gungor, A., Nelson, R., Fredberg, J., Lai, V., 1997. A comparison of the nasal cross sectional areas and volumes obtained with acoustic rhinometry and magnetic resonance imaging. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117, 349–354.

Corey, J.P., Gungor, A., Nelson, R., Liu, X., Fredberg, J., 1998. Normative standards for nasal cross-sectional areas by race as measured by acoustic rhinometry. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 119, 389–393.

D'Urzo, A.D., Lawson, V.G., Vassal, K.P., Rebuck, A.S., Slutsky, A.S., Hoffstein, V., 1987. Airway area by acoustic response measurements and computerized tomography. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135, 392–395.

D'Urzo, A.D., Rubinstein, I., Lawson, V.G., Vassal, K.P., Rebuck, A.S., Slutsky, A.S., Hoffstein, V., 1988. Comparison of glottic areas measured by acoustic reflections vs. computerized tomography. *J. Appl. Physiol.* 64, 367–370.

Effmann, E.L., Fram, E.K., Vock, P., Kirks, D.R., 1983. Tracheal cross-sectional area in children: CT determination. *Radiology* 149, 137–140.

Eipe, N., Barrowman, N., Writer, H., Doherty, D., 2009. A weight-based formula for tracheal tube size in children. *Paediatr. Anaesth.* 19, 343–348.

Fauroux, B., Pigeot, J., Polkey, M.I., Roger, G., Boule, M., Clement, A., Lofaso, F., 2001. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164, 1874–1878.

Fodil, R., Brugel-Ribere, L., Croce, C., Sbirlea-Apiou, G., Larger, C., Papon, J.F., Delclaux, C., Coste, A., Isabey, D., Louis, B., 2005. Inspiratory flow in the nose: a model coupling flow and vasoerectile tissue distensibility. *J. Appl. Physiol.* 98, 288–295.

Fodil, R., Lofaso, F., Annane, D., Falaise, L., Lejaille, M., Raphael, J.C., Isabey, D., Louis, B., 2004. Upper airway calibre and impedance in patients with Steinert's myotonic dystrophy. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 144, 99–107.

Fredberg, J.J., Wohl, M.E., Glass, G.M., Dorkin, H.L., 1980. Airway area by acoustic reflections measured at the mouth. *J. Appl. Physiol.* 48, 749–758.

Gilain, L., Coste, A., Ricolfi, F., Dahan, E., Marliac, D., Peynegre, R., Harf, A., Louis, B., 1997. Nasal cavity geometry measured by acoustic rhinometry and computed tomography. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123, 401–405.

Griscom, N.T., Wohl, M.E., 1983. Tracheal size and shape: effects of change in intraluminal pressure. *Radiology* 149, 27–30.

Griscom, N.T., Wohl, M.E., 1985. Dimensions of the growing trachea related to body height. Length, anteroposterior and transverse diameters, cross-sectional area, and volume in subjects younger than 20 years of age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 131, 840–844.

Griscom, N.T., Wohl, M.E., 1986. Dimensions of the growing trachea related to age and gender. *AJR Am. J. Roentgenol.* 146, 233–237.

Griscom, N.T., Wohl, M.E., Fenton, T., 1989. Dimensions of the trachea to age 6 years related to height. *Pediatr. Pulmonol.* 6, 186–190.

Gucev, G., Raphael, D.T., Elspas, S., Glass, G., 2006. Pediatric airway and esophageal profiles with acoustic reflectometry. *Anesth. Analg.* 103, 1126–1130.

Hoffstein, V., Zamel, N., 1984. Tracheal stenosis measured by the acoustic reflection technique. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130, 472–475.

Husein, M., Manoukian, J.J., Platt, R., Patenaude, Y., Drouin, S., Giguere, C., 2002. Ultrasonography and videobronchoscopy to assess the subglottic diameter in the paediatric population: a first look. *J. Otolaryngol.* 31, 220–226.

Jaber, S., Pigeot, J., Fodil, R., Maggiore, S., Harf, A., Isabey, D., Brochard, L., Louis, B., 2004. Long-term effects of different humidification systems on endotracheal tube patency: evaluation by the acoustic reflection method. *Anesthesiology* 100, 782–788.

Kamal, I., 2001. Normal standard curve for acoustic pharyngometry. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124, 323–330.

Kamal, I., 2002. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area by acoustic pharyngometry. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126, 164–171.

Kamal, I., 2004a. Acoustic pharyngometry patterns of snoring and obstructive sleep apnea patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 58–66.

Kamal, I., 2004b. Test–retest validity of acoustic pharyngometry measurements. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 223–228.

King, B.R., Baker, M.D., Braitman, L.E., Seidl-Friedman, J., Schreiner, M.S., 1993. Endotracheal tube selection in children: a comparison of four methods. *Ann. Emerg. Med.* 22, 530–534.

Louis, B., Fodil, R., Jaber, S., Pigeot, J., Jarreau, P.H., Lofaso, F., Isabey, D., 2001. Dual assessment of airway area profile and respiratory input impedance from a single transient wave. *J. Appl. Physiol.* 90, 630–637.

Louis, B., Glass, G.M., Fredberg, J.J., 1994. Pulmonary airway area by the two-microphone acoustic reflection method. *J. Appl. Physiol.* 76, 2234–2240.

Marshall, I., Maran, N.J., Martin, S., Jan, M.A., Rimmington, J.E., Best, J.J., Drummond, G.B., Douglas, N.J., 1993. Acoustic reflectometry for airway measurements in man: implementation and validation. *Physiol. Meas.* 14, 157–169.

Marshall, I., Rogers, M., Drummond, G., 1991. Acoustic reflectometry for airway measurement. Principles, limitations and previous work. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 12, 131–141.

- Masters, I.B., Eastburn, M.M., Francis, P.W., Wootton, R., Zimmerman, P.V., Ware, R.S., Chang, A.B., 2005. Quantification of the magnification and distortion effects of a pediatric flexible video-bronchoscope. *Respir. Res.* 6, 16.
- Molfino, N., Zamel, N., Hoffstein, V., Fredberg, J., 1990. Artifacts in measuring airway areas by acoustic reflections. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142, 1465–1466.
- Myer 3rd, C.M., O'Connor, D.M., Cotton, R.T., 1994. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 103, 319–323.
- Papon, J.F., Brugel-Ribere, L., Fodil, R., Croce, C., Larger, C., Rugina, M., Coste, A., Isabey, D., Zerah-Lancner, F., Louis, B., 2006. Nasal wall compliance in vasomotor rhinitis. *J. Appl. Physiol.* 100, 107–111.
- Patel, S.R., Frame, J.M., Larkin, E.K., Redline, S., 2008. Heritability of upper airway dimensions derived using acoustic pharyngometry. *Eur. Respir. J.* 32, 1304–1308.
- Raphael, D.T., Benbassat, M., Arnaudov, D., Bohorquez, A., Nasser, B., 2002. Validation study of two-microphone acoustic reflectometry for determination of breathing tube placement in 200 adult patients. *Anesthesiology* 97, 1371–1377.
- Rubinstein, I., McClean, P.A., Boucher, R., Zamel, N., Fredberg, J.J., Hoffstein, V., 1987. Effect of mouthpiece, noseclips, and head position on airway area measured by acoustic reflections. *J. Appl. Physiol.* 63, 1469–1474.
- Schellinger, R.R., 1964. The length of the airway to the bifurcation of the trachea. *Anesthesiology* 25, 169–172.
- Stokes, D.C., Wohl, M.E., Wise, R.A., Pyeritz, R.E., Fairclough, D.L., 1990. The lungs and airways in achondroplasia. Do little people have little lungs? *Chest* 98, 145–152.

Analysis of the pharynx and the trachea by the acoustic reflection method in children: a pilot study: online supplement

Principles of the acoustic reflection method (ARM)

The acoustic reflection method (ARM) allows the estimation of the cross-sectional area, $A(x)$, as a function of the axial position, x , along the airway. This method, developed for human living applications during the eighties/nineties is based upon the analysis of planar lossless acoustic wave propagating in rigid duct. Briefly, oscillatory pressure in a duct can be described as the superposition of two one-dimensional waves propagating in opposite direction with the same wave speed.

$$p(x, t) = p_i(x, t) + p_r(x, t)$$

p_i is the incident wave; p_r is the reflected wave; t is the time

Under a set of restrictive but workable assumption, $A(x)$ is uniquely determined from the broadband reflection impulse response of the airway $h(t)$ (Ware and Aki, 1969; Sidell and Fredberg, 1978; Fredberg, 1981). By definition, $h(t)$ characterizes the relation between the reflected and incident waves: $p_r(t, x) = p_i(t, x) \otimes h(t)$ \otimes denotes the convolution integral.

The main physical idealizations required by the acoustic reflection method to estimate the area from the mouth to the end of the trachea are one-dimensional wave propagation, rigid wall and homogeneous gas in single duct.

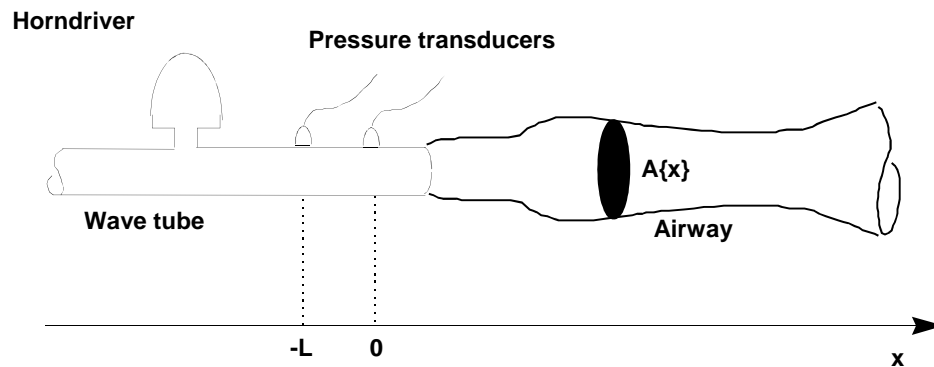
The one-dimensional propagation along the duct implies that the pressure variation along the radial direction of the duct is negligible. Such an assumption implies that the pressure wave-length is at least twice the value of the radial dimension of the duct. As a consequence for a maximal radial dimension of about 3 cm, the frequency of the pressure wave should not be higher than 6 kHz in air. This higher bound of frequency determines the spatial resolution of the method (about 1/6 of the shortest wavelength), and practically the resolution is about 1 cm (Sidell and Fredberg, 1978).

The method assumes the wall rigidity of the duct. In practice the non-rigidity of the airway wall leads to an overestimation of the estimated area (Fredberg et al., 1980; Brooks et al., 1984) especially in the tracheal region. Using He-O₂ mixture (80% He – 20% O₂) as a breathing gas was proposed to minimize the wall non rigidity artefact (Fredberg et al., 1980). He-O₂ mixture is characterized by a much higher gas wave speed than air. Increased gas wave speed permits to shift the bandwidth of the experiment by a factor of ~2 without violating the assumption of the one-dimensional wave propagation (Fredberg, 1981). Thus in these conditions, i.e., at high frequencies, the wall impedance is increased by virtue of increased inertial reactance and the walls can be considered as “dynamically” rigid. With this strategy, it was found that the ARM can be used to infer the area versus distance from the mouth to the end of the trachea (Fredberg et al., 1980; Brooks et al., 1984). In 1994, Louis showed that minimization of this artefact can be achieved with air as breathing gas (Louis et al., 1994). A numerical *ad hoc* high-pass filter of $h(t)$ allowed inferring the area versus distance from the mouth to the end of the trachea while air was used as breathing gas.

The associated theory of the ARM assumes homogeneous gas. Indeed a variation of gas composition introduces a variation of the acoustic impedance of the duct that the ARM will interpret as an area variation. During inspiration, the breathing gas is not homogeneous between the inspiration and expiration phases. Nevertheless, these differences are slight and can be neglected in first approximation for the ARM. This fact was confirmed by D’Urzo who found that that the variation introduced by different concentration of CO₂ (up to 10 %) are well within the inherent run to run variation of this technique (1986).

In the past, two strategies have been attempted to infer $h(t)$. The first one consisted to separately measure p_i and p_r with a single microphone. Several approaches have been described in the literature: time window

approach (Sondhi et al., 1971; Jackson et al., 1977), single calibration approach (Brooks et al., 1984), dual calibration approach (Marshall, 1992). With this strategy, it was found that ARM could be used to infer the area versus distance from the mouth to the end of the trachea (Fredberg et al., 1980; Brooks et al., 1984). The second strategy that we chose to use in this study, has been firstly suggested by Schroeder (1967) and has been practically developed by Louis (1993, 1994) during the nineties. This strategy, called the two-microphone method, is based upon the principle that simultaneous pressure recording at two distinct sites of a wave tube are sufficient to determine the impulse response of the airway. Indeed, if we consider the set-up given by the following schematic,



the impulse response $h(t,0)$ is given readily in terms of the pressure at the two measurement sites: $h(t,0) \otimes [p(t, -L) - p(t - \tau, 0)] = p(t + \tau, 0) - p(t, -L)$ (Louis et al., 1993, 1994); τ is the wave propagation delay between the two sites of measurement. Then, $h(t,0)$ can be inferred using a variety of deconvolution algorithms. Our group validated this strategy (2 microphone method + air) in living subjects (in this case the “gold standard” was the one microphone method + He-O₂ mixture) and in rigid and compliant models whose the areas were known (Louis et al., 1994). The coefficients of variation determined from a run of 10 pressure data acquisition was found less than 10% for the living subjects and less than 5 % for the physical models (Louis et al., 1994). The main advantages of this strategy (2 microphone method + air) are to permit substantial reduction of apparatus dimensions and an easier use (air versus He-O₂ mixture).

Breathing flow may affect the acoustic measurement. It slightly modifies the associated theory of the two-microphone strategy. Indeed, propagation depends on the direction of the propagation and the propagation wave speed is $c + u$ or $c - u$ depending on the direction, u is the velocity of the convective flow and c is the classical “wave sound”. Nevertheless, it has been showed that this alteration of the acoustic measurement can be neglected if the ratio u/c is small (less than 0.045) (Louis et al., 2000). In our case, the maximum velocity observed at the narrowest point of the airway, is about $6 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ (with a MCAv of 1.3 cm^2 and airflow of $50 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$, which is high) and the ratio u/c is about 0.018.

1. Set up of the acoustic reflection method

The device used in this study consisted in a Plexiglas© tube (the ‘wave tube’) of 22 cm in length and 16 mm in diameter. Two microphones (piezoresistive pressure transducers, 8510-B; Endevco France, Le Pré Saint-Gervais, France) are inserted on the tube which is connected to a horn driver. The ‘microphone’ side of the tube is oriented toward the patient, and the other one toward open air (Figure 1). An acoustic wave (0.2 – 6 kHz) is generated by the horn driver, which is driven by a personal computer via a digital-to-analog converter; microphone outputs are fed into an analog-to-digital converter (14 bits, 24- μs sampling period). The calibration procedure, as previously described (Louis et al., 2001), is performed daily before any measurement and the calibration files are kept for secondary data analysis. Briefly, the calibration consisted in connecting to the wave tube another tube of known length, called calibration tube, of same diameter as the wave tube. The physical

model constituted by the wave tube + this calibration tube presents the advantage to be one of the rare physical models with an analytical solution for the viscous gases oscillatory compressible flow (Brown 1962; Benade, 1968). This analytical solution especially allows the calculation of the theoretical ratio between the pressures at the two site of measurement. In the frequency domain, this relation is given by:

$$\frac{p(\omega, -L)}{p(\omega, 0)} = \frac{Zc \cdot \sinh(\beta L)}{Z_L} + \cosh(\beta L)$$

Zc is the characteristic impedance of the tube; β is the propagation constant of the tube; Z_L is the impedance of the part of the tube lying at the right of $x=0$; ω is the angular frequency.

The ratio $K = \frac{\left(\frac{p(\omega, -L)}{p(\omega, 0)}\right)_{analytical\ solution}}{\left(\frac{p(\omega, -L)}{p(\omega, 0)}\right)_{measured\ with\ calibration\ tube}}$ provides, at each frequency, a calibration constant for the two transducers that can be used to infer the area. Indeed the areas versus distance curves are inferred from the impulse response which is a function of $(\omega, -L)/p(\omega, 0)$:

$$h(t, 0) \otimes [p(t, -L) - p(t - \tau, 0)] = p(t + \tau, 0) - p(t, -L) \text{ in the time domain}$$

$$H(\omega) = \frac{p(\omega, 0)e^{j\omega\tau} - p(\omega, -L)}{p(\omega, -L) - p(\omega, 0)e^{-j\omega\tau}} = \frac{e^{j\omega\tau} - (p(\omega, -L)/p(\omega, 0))}{\left(\frac{p(\omega, -L)}{p(\omega, 0)}\right) - e^{-j\omega\tau}} \text{ in the frequency domain } (j^2 = -1)$$

Such calibration procedure takes into account differences between the two channels due to various reasons, as the electronic circuit and pressure tap geometry.

The digitized data are analysed in a personal computer running with Microsoft Windows® operating system, to obtain the cross-sectional area of the airway as a function of the distance along the longitudinal axis with a spatial step increment $\Delta L \cong 0.4$ cm. This analysis is done using deconvolution algorithms in the frequency domain and the Ware and Aki's algorithm (1969).

References

- Benade, A., 1968. On the propagation of sound Wave in a cylindrical conduit. The Journal of the Acoustical Society of America 44, 616-623.
- Brooks, L.J., Castile, R.G., Glass, G.M., Griscom, N.T., Wohl, M.E., Fredberg, J.J., 1984. Reproducibility and accuracy of airway area by acoustic reflection. J. Appl. Physiol. 57, 777-787.
- Brown, F.T., 1962. The transient response of fluid lines. Journal of Basic Engineering 547-553.
- D'Urzo, A.D., Rebuck, A.S., Lawson, V.G., Hoffstein, V., 1986. Effect of CO2 concentrations on acoustic inferences of airway area. J. Appl. Physiol. 60, 398-401.
- Fredberg, J.J., 1981. Acoustic determinants of respiratory system properties. Ann. Biomed. Eng. 9, 463-473.
- Fredberg, J.J., Wohl, M.E., Glass, G.M., Dorkin, H.L., 1980. Airway area by acoustic reflections measured at the mouth. J. Appl. Physiol. 48, 749-758.
- Jackson, A.C., Butler, J.P., Millet, E.J., Hoppin, F.G., Jr., Dawson, S.V., 1977. Airway geometry by analysis of acoustic pulse response measurements. J. Appl. Physiol. 43, 523-536.
- Louis, B., Drinker, P., Glass, G., Isabey, D., Fredberg, J., (2000). Airway dimensions in the human determined by noninvasive acoustic imaging, in: C, L. (Ed.), Biofluid Methods in Vascular and Pulmonary Systems. CRC PRESS LLC, Washington DC, pp. 12.11-12.29.
- Louis, B., Fodil, R., Jaber, S., Pigeot, J., Jarreau, P.H., Lofaso, F., Isabey, D., 2001. Dual assessment of airway area profile and respiratory input impedance from a single transient wave. J. Appl. Physiol. 90, 630-637.
- Louis, B., Glass, G., Kresen, B., Fredberg, J., 1993. Airway area by acoustic reflection: the two-microphone method. J. Biomech. Eng. 115, 278-285.

Louis, B., Glass, G.M., Fredberg, J.J., 1994. Pulmonary airway area by the two-microphone acoustic reflection method. *J. Appl. Physiol.* 76, 2234-2240.

Marshall, I., 1992. Acoustic reflectometry with an arbitrarily short source tube. *The Journal of the Acoustical Society of America* 91, 3558-3563.

Schroeder, M.R., 1967. Determination of the geometry of the human vocal tract by acoustic measurements. *J. Acoust. Soc. Am.* 41, Suppl:1002-1010.

Sidell, R.S., Fredberg, J., 1978. Noninvasive Inference of airway network geometry from broadband lung reflection data. *Journal of Biomechanical Engineering* 100, 131-138.

Sondhi, M.M., Gopinath, B., 1971. Determination of vocal-tract shape from impulse response at the lips. *J. Acoust. Soc. Am.* 49, 1867-1873.

Ware, J., Aki, K., 1969. Continuous and discrete inverse-scattering problems in a stratified elastic medium. I. Planes waves at normal incidence. *J. Acoust. Soc. Am.* 45, 1341-1349.

Additional Figures Legends

Figure e-1

ARM recording with subject using a peak-flow connector. Air leaks make data analysis impossible; X: distance from microphones (cm) Y: area of airways' cross-section

Figure e-2

ARM recording without filter in a subject with rapid breathing rate. Interferences make data analysis impossible; X: distance from microphones (cm) Y: area of airways' cross-section

Figure e-3

ARM recording in a subject breathing with a nose clip. Flattened aspect of the tracing; X: distance from microphones (cm) Y: area of airways' cross-section

Figure e-4

ARM recording with optimal conditions but head in hyperextension. Overestimation of the pharynx's cross-sectional area; X: distance from microphones (cm) Y: area of airways' cross-section

Figure e-5

ARM recording with optimal connections but head in hyperflexion. Underestimation of the pharynx's cross-sectional area; X: distance from microphones (cm) Y: area of airways' cross-section

Figure e-1

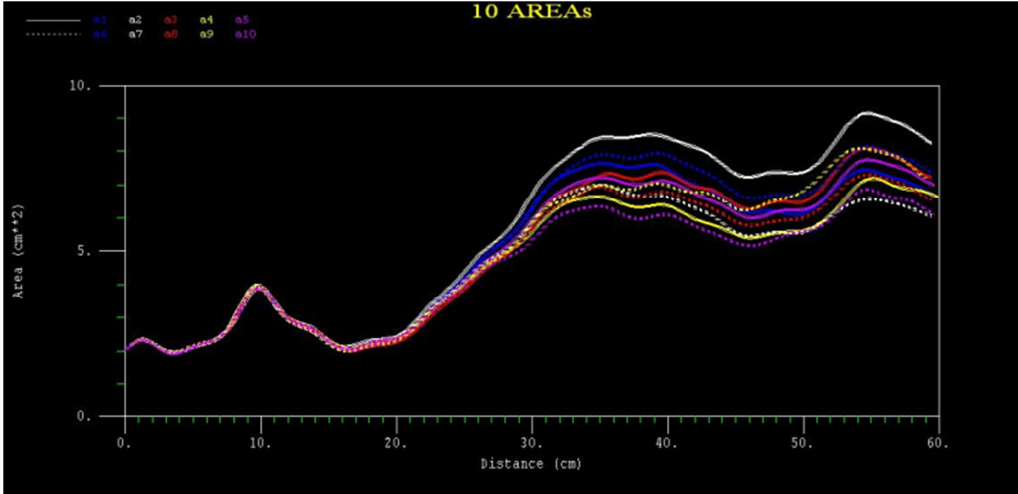


Figure e-2

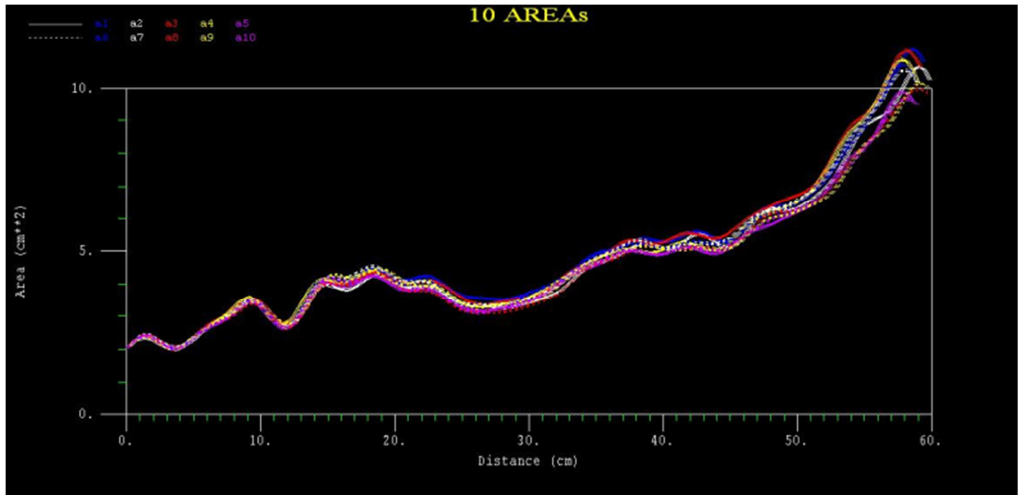


Figure e-3

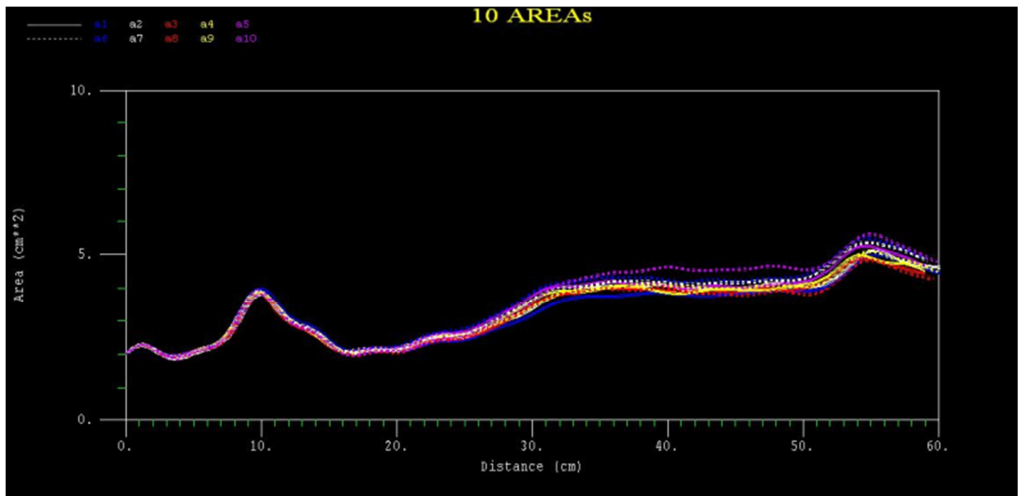


Figure e-4

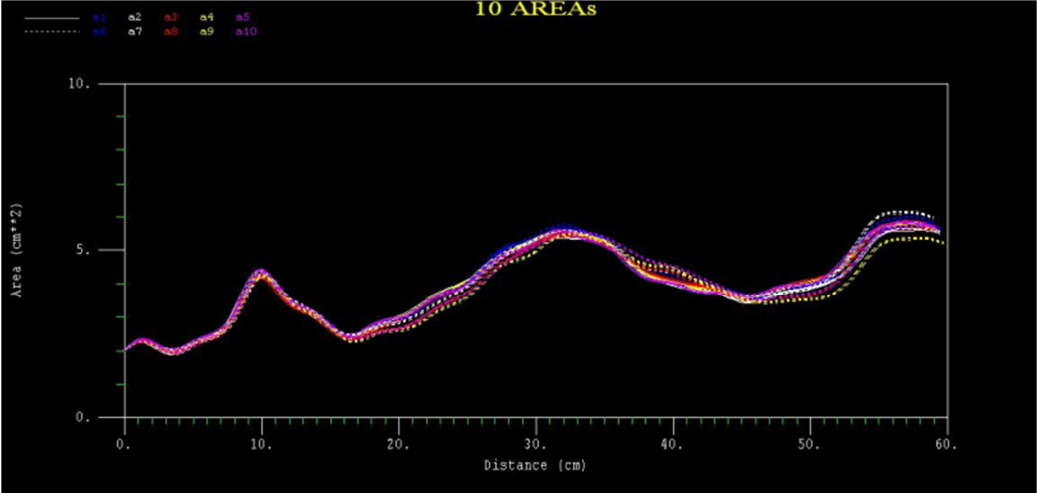
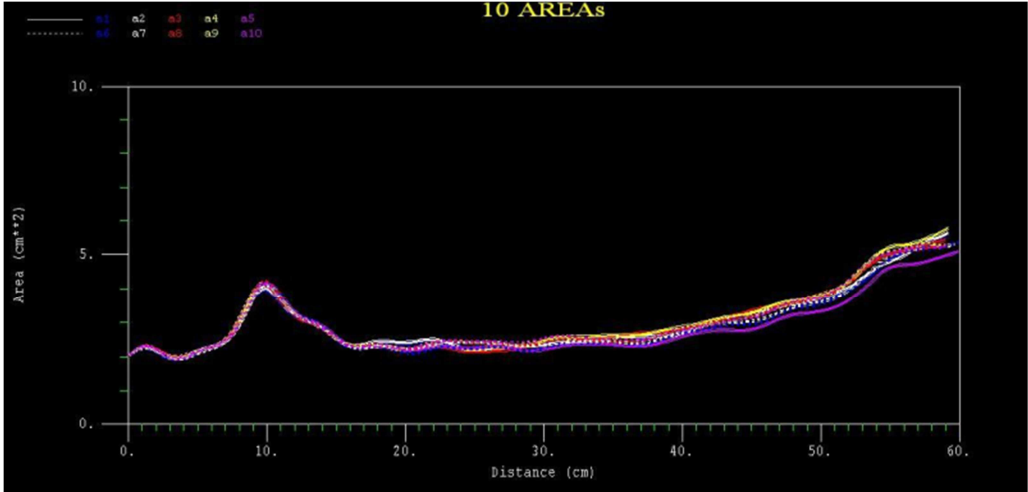


Figure e-5



2.1.2. MRA et mucoviscidose

Après que l'étude préliminaire ait démontré la faisabilité de la MRA chez l'enfant en routine, nous nous sommes intéressés à des populations d'enfants accessibles présentant une pathologie des VAS dont l'exploration présenterait un intérêt en routine, et chez qui l'enregistrement par MRA serait techniquement possible au quotidien. L'hôpital Armand Trousseau hébergeant un centre de compétence de prise en charge de la mucoviscidose, nous nous sommes tournés vers ces patients.

La mucoviscidose est une maladie génétique récessive autosomique fréquente liée au déficit d'un transporteur ionique (CFTR, pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) et responsable de troubles essentiellement respiratoires et digestifs. De nombreuses mutations différentes peuvent être à l'origine d'une dysfonction de CFTR. Ce canal ionique est perméable aux anions mais essentiellement au chlore, et son dysfonctionnement entraîne une déshydratation et une augmentation de viscosité des mucus sécrétés par les épithéliums glandulaires. Ces mucosités sont plus difficiles à évacuer et s'accumulent, entraînant des surinfections respiratoires, des troubles digestifs responsables d'un retard de la croissance staturo-pondérale. Une dyskinésie trachéale a été rapportée chez des adultes atteints de mucoviscidose mais son incidence précise est inconnue. De même, la physiopathologie de cette dyskinésie est inconnue, mais il est probable que la toux, l'inflammation et l'infection chroniques des voies aériennes jouent un rôle important dans la genèse de ce trouble.

Nous avons utilisé la MRA pour mesurer le calibre trachéal et les résistances des voies aériennes dans un groupe d'enfants atteints de mucoviscidose (n=20) et un groupe d'enfants sains (n=20), appariés pour l'âge, la taille, et le poids. Chez les patients, les données issues d'épreuves fonctionnelles respiratoires ont été corrélées aux résultats de la MRA.

Le calibre trachéal d'enfants atteints de mucoviscidose était comparable à celui des enfants sains, à la fois en respiration spontanée et lors d'une inspiration et expiration forcées. En revanche, les résistances des voies aériennes mesurées par la MRA lors d'une expiration forcée étaient significativement plus élevées chez les enfants atteints de mucoviscidose que chez les enfants sains.

La MRA a donc permis de mettre en évidence une augmentation expiratoire des résistances des voies aériennes chez les patients atteints de mucoviscidose ce qui suggère une altération dynamique de la trachée qui pourrait être le signe précurseur de la dyskinésie. Les mécanismes impliqués peuvent être l'inflammation chronique, qui altère la paroi des voies aériennes et la fragilise, et la toux chronique qui crée des variations de pression intrathoracique délétères, entraînant une distensibilité accrue des voies aériennes intrathoraciques chez ces patients.

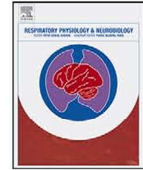
En pratique, la MRA peut être un outil utile dans l'étude des modifications statiques et dynamiques du calibre trachéal.

Ce travail a été accepté dans la revue *Respiratory Physiology and Neurobiology* (Impact factor 2010 : 2,382 ; rang SIGAPS : B).



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Respiratory Physiology & Neurobiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resphysiol

Evaluation of the trachea and intrathoracic airways by the acoustic reflection method in children with cystic fibrosis

Nicolas Leboulanger^{a,b,c,e}, Bruno Louis^{c,d,h}, Harriet Corvol^{a,e,f}, Adriana Ramirez^{a,e,f},
Rédouane Fodil^{c,d,h}, Frédéric Lofaso^g, Brigitte Fauroux^{a,e,f,*}

^a UPMC University Paris 06, France

^b Otolaryngology-Head and Neck Surgery Department, AP-HP, Armand-Trousseau Children's Hospital, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France

^c INSERM, Unité U955, 94010 Créteil, France

^d Université Paris-Est, Faculté de Médecine, Créteil, France

^e INSERM UMR S-938, 75012 Paris, France

^f Pulmonology Department, AP-HP, Armand-Trousseau Children's Hospital, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France

^g Physiology Laboratory, AP-HP, Raymond Poincaré Hospital, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^h CNRS, ERL 7240, 94010 Créteil, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 28 January 2012

Keywords:

Cystic fibrosis
Trachea
Airways
Acoustic reflection
Airway resistance

ABSTRACT

Tracheomalacia has been observed in older patients with cystic fibrosis (CF). The acoustic reflection method (ARM) allows a noninvasive calculation of the longitudinal cross-sectional area of the trachea (MTAv) and the airway resistance (Raw).

ARM measurements were performed in 20 CF children and 20 controls during spontaneous breathing (SB), forced inspiration (FI), and forced expiration (FE).

The mean MTA_v value was comparable in the CF patients and the control subjects during SB, FI, and FE. The Raw was also comparable during SB and FI. However, the Raw during FE was higher in the CF patients than in the control subjects (7.9 ± 2.3 vs 5.0 ± 1.5 cmH₂O⁻¹ s⁻¹, respectively, $p < 0.001$). In the patients with CF, only the Raw during FE correlated with the predicted forced expiratory volume in 1 s ($R^2 = 0.37$, $p = 0.04$).

The tracheal cross-sectional area measured by the ARM is normal in children with CF but the increase in Raw during FE suggests an increase in intrathoracic airway distensibility.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Most of the morbidity and mortality in cystic fibrosis (CF) is due to the involvement of the airways and the lungs with progressive airflow obstruction, due to mucus plugging, bacterial infection, and inflammation within the bronchial walls. This persistent infection and exaggerated inflammation within the small and large airways leads to progressive destruction of the airway walls, bronchiectasis with bronchial and tracheal enlargement. Classical radiographs and dynamic computed tomography have indeed revealed tracheal enlargement and a high incidence of tracheomalacia in patients with CF (Griscom et al., 1987; McDermott et al., 2009). The tracheal

size of 39 young adults with CF has also been evaluated by the acoustic reflection method (ARM), which is a non-invasive technique based on the analysis of the reflection of a single transient planar wave, allowing the calculation of the longitudinal cross-sectional area profile of the examined cavity (Brooks, 1990). Whereas the tracheal size near functional residual capacity (FRC) of patients with CF did not differ from that of age-matched control subjects, the trachea of patients with CF expanded more than did the trachea of control subjects when higher volumes were attained, suggesting increased airway distensibility (Brooks, 1990). Recent animal studies suggest that the CFTR protein dysfunction may also play a role in this increase in airway diameter. Indeed, structural and functional tracheal cartilage abnormalities have been observed in two CF mouse models (Bonvin et al., 2008; Meyerholz et al., 2010), raising the question of the role of CFTR protein dysfunction in the pathogenesis of CF airway disease.

As the ARM is a noninvasive, rapid and simple method to assess the cross sectional area of the large airways, we used this technique to assess the characteristics of the trachea in a group of young children with CF. The ARM has been first reported in humans in 1980 by Fredberg et al. (1980). Since then, ARM has been used to explore

Abbreviations: ARM, acoustic reflection method; CF, cystic fibrosis; FE, forced expiration; FI, forced inspiration; FOT, forced oscillations technique; FRC, functional residual capacity; MTA_v, mean tracheal area value; Raw, airway resistance; SB, spontaneous breathing.

* Corresponding author at: Pediatric Pulmonology Department, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France. Tel.: +33 144736174; fax: +33 144736718.

E-mail address: brigitte.fauroux@trs.aphp.fr (B. Fauroux).

1569-9048/\$ – see front matter © 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.resp.2012.01.015

the pharyngeal cavity in snoring patients (acoustic pharyngometry) (Kamal, 2004), the nasal compliance (acoustic rhinometry) (Papon et al., 2006), the obstruction of endotracheal tubes by mucus plugging (Jarreau et al., 2000), and the misplacement of endotracheal tubes (Raphael et al., 2002). The ARM has also been used to measure tracheal size in healthy adults, in patients with Steinert's myotonic dystrophy (Fodil et al., 2004), achondroplasia (Stokes et al., 1990), and mucopolysaccharidosis (Le Boulanger et al., 2011b). An analysis of the mechanical properties of the airways by the forced-oscillations technique (FOT) is also possible by this method (Fodil et al., 2004; Louis et al., 2001). We have recently evaluated the feasibility and established normal values of the upper airways by the ARM in a large group of healthy children (Le Boulanger et al., 2011a). Accurate measurements could be obtained in all the children older than 2 years of age. Normal values of the minimal cross sectional area, which corresponds to the narrowest part of the upper airways (e.g. the subglottic region), were established and correlated mainly with height, and to a lesser extent with age and weight.

The aim of the study was to compare the characteristics of the trachea and the intrathoracic airways in young children with CF and control subjects by calculating the tracheal size and distensibility, as well as the airway resistance (Raw), at different times of the respiratory cycle: in order to increase the sensibility of our recordings, we chose to perform the ARM measurements during spontaneous breathing (SB), forced inspiration (FI), and forced expiration (FE).

2. Materials and methods

2.1. Patients with cystic fibrosis

Patients with CF were recruited prospectively during their routine hospital visits at our CF outpatient clinic. Patients were required to be able to perform a reproducible forced expiratory maneuver and to be in stable condition without any acute upper or lower airway disease since at least one month. Lung function tests with lung volumes were obtained routinely (Knudson et al., 1983; Quanjer et al., 1993).

2.2. Control subjects

Age-matched control subjects were recruited among outpatients from the otolaryngology department (mostly followed for middle ear surgery) and the healthy siblings of the patients. All control subjects had to be free of any upper or lower airway disease or symptom since at least 3 months.

The study was approved by our institutional board and written consent was obtained from all the patients and the control subjects, and all the parents.

2.3. The acoustic reflection measurement

The device used in this study, as well as its calibration method and results in *in vitro* models, has been previously described by our group (Louis et al., 2001, 1993, 1994). Briefly, the acoustic reflection device consists in a Plexiglas tube of 22 cm in length and 16 mm in diameter. Two microphones (piezoresistive pressure transducers, 8510-B; Endevco France, Le Pré Saint-Gervais, France) are inserted on the tube which is connected to a horn driver. The 'microphone' side of the tube is oriented toward the patient, and the other one toward open air. An acoustic wave (0.01–6 kHz) is generated by the horn driver, which is driven by a personal computer via a digital-to-analogue converter (Hood Laboratories®, Pembroke, MA, USA); microphone outputs are fed into an analogue-to-digital converter and are recorded in a microcomputer for further analysis.

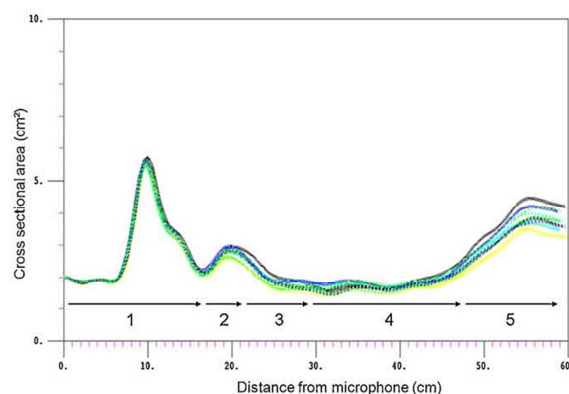


Fig. 1. Standard curve of acoustic measurement; X: distance from microphones (cm), Y: area of airways' cross-section (cm²); 1: mouthpiece and filter; 2: oral cavity; 3: pharynx; 4: larynx and trachea; 5: carina and beyond (artifacts). The cross-sectional area of the trachea (MTAv) values have been calculated from area No. 4 in all patients.

From these data, ARM allows concomitant assessment of the geometric and mechanical properties of the respiratory system (Louis et al., 2001). The geometric properties are given as a spatial representation of the proximal airway: the cross-sectional area of the airway as a function of the distance along the longitudinal axis with a spatial step increment $\Delta L \cong 0.4$ cm (Fig. 1). For the purpose of the present study, we focused on the tracheal cross-sectional area by calculating the mean tracheal airway cross-sectional area value (MTAv). The mechanical properties are given with the input impedance as it is classically done with the forced oscillations methods initially proposed by Dubois et al. (1956). This impedance that appears as a function of the frequency reflects the entire respiratory system including distal airways. In this work the airway resistance was defined as the average of the real part between 15 and 45 Hz.

For a reliable ARM measurement, the subject has to breathe by mouth during ≈ 4 s. As such, only the airways beyond the mouth were analyzed. During these 4 s, the ARM device generates 10 consecutive acoustic waves. Then the 10 corresponding areas distance curves and the 10 airway resistances are inferred. An elastomer mouthpiece (Air Safety LtdTM, ref A539, Morecambe, United Kingdom) and a single use filter (Intersurgical Clear-GuardTM, ref 1664, Wokingham, United Kingdom) are used for each measurement.

In order to assess the potential dynamic modifications of the airways' characteristics during the breathing cycle, ARM measurements were performed during SB, FI, and FE. FE and FI are expirations and inspirations beyond the tidal volumes, using the inspiratory and expiratory reserve volumes for FI and FE respectively, and leading to the vital capacity for FI and the residual volume for FE. Thus, recordings during FI and FE were performed during the last seconds of a slow inspiration and expiration, with a steady and continuous airflow for each ARM pulse. All measurements were performed before the airflow reached the null value to avoid glottic closure. Indeed, glottic closure, which occurs at the end of FI and FE to reduce the strain on respiratory muscles, would have made the ARM measurements impossible and/or unreliable. All patients successfully performed these maneuvers after adequate explanations and for the youngest patients 2 or 3 successive attempts.

2.4. Statistical analysis

Data were expressed as mean \pm standard deviation. Comparison between the patients and the control subjects was performed using

Table 2
Mean tracheal cross-sectional area value (MTAv) and airway resistance (Raw).

	Cystic fibrosis patients	Control subjects	<i>p</i>
MTAv (cm ²)			
SB	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.4	0.13
FI	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.5	0.15
FE	2.0 ± 0.4	2.2 ± 0.5	0.1
Raw (cmH ₂ O l ⁻¹ s ⁻¹)			
SB	5.0 ± 1.6	4.6 ± 1.3	0.23
FI	5.0 ± 1.6	4.5 ± 1.5	0.11
FE	7.9 ± 2.3	5.0 ± 1.5	<0.001

SB: spontaneous breathing; FI: forced inspiration; FE: forced expiration. Data are given as mean ± standard deviation.

paired sample *t* test, and Pearson's correlation (linear regression). A *p* value less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Patients and control subjects

Twenty consecutive CF patients and 20 control subjects participated to the study (Table 1). The CF patients were little shorter than their healthy counterparts but this difference was not statistically significant (*p*=0.11). All the patients and control subjects successfully performed the entire ARM recordings.

3.2. Tracheal cross-sectional area values

The mean MTA_v did not differ between the CF patients and their healthy counterparts (Table 2). All tracheal cross-sectional areas were homogenous along the entire tracheal airway without unexpected narrowing in the patients and the controls. No significant differences in MTA_v were observed during SB, FI, and FE between both groups.

3.3. Airway resistance

The Raw was also comparable in the CF patients and the controls during SB and FI (Table 2). However, the Raw during FE was higher in the CF patients than in the control subjects (7.9 ± 2.3 versus 5.0 ± 1.5 cmH₂O l⁻¹ s⁻¹, respectively, *p* < 0.001) (Fig. 2).

3.4. Correlation of the tracheal cross-sectional area values and the airway resistance with lung function parameters in the patients with cystic fibrosis

The lung function data of the patients with CF are given in Table 3. None of the lung function parameters correlated with the MTA_v and the Raw during SB and FI. The % predicted forced expiratory volume in 1 s (FEV1%) was the only lung function parameter that correlated with the Raw during FE (*R*² = 0.37, *p* = 0.04).

4. Discussion

The present study shows that, by means of the non-invasive ARM, that the cross-sectional area of the trachea in children with

CF is not different from age-matched control subjects but that CF children may have an exaggerated airway obstruction during expiration, as demonstrated by the significant increase in Raw.

4.1. Tracheal diameter in CF

The primary aim of the present study was to evaluate the tracheal diameter and dynamics in young children with CF because previous studies have observed tracheal enlargement and tracheomalacia in older patients with CF. Griscom et al. (1987) analyzed the anteroposterior tracheal diameter in 42 adults with CF. Values were above the normal range in 41 of the 42 patients, with no correlation with the severity of the lung disease assessed on the chest radiograph. The tracheas of 15 adults and older adolescents (age range 15–33 years) who died from CF were abnormally flaccid on histological examination, with severe inflammation, focal epithelial metaplasia, hypertrophy and hyperplasia of the mucous glands, degenerative changes in the muscle of the pars membranes, and death of the cartilage cells. The authors suggested that these changes may be the result of years and decades of exaggerated airway inflammation and infection and vigorous coughing. The prevalence of tracheomalacia has been assessed more recently by using a specific computed tomography (CT) technique, the dynamic cine multidetector CT, in 40 adult patients with CF (age range 18–54 years). The prevalence of tracheomalacia, defined as a reduction in airway cross-sectional area of more than 50% during a forced expiratory maneuver or more than 70% during a cough, was as high as 69% during a forced expiratory maneuver and 29% during a cough (McDermott et al., 2009). In a younger group of 39 patients with CF (mean age 19 years), the mean tracheal area, measured by means of the ARM, was not significantly different from a sex-matched normal control group but the tracheal area of CF patients was significantly larger at total lung capacity than the control group (Brooks, 1990). In 2010, Meyerholz et al. analyzed the trachea and main bronchi in neonatal pigs and observed a reduced tracheal caliber in neonatal CF pigs. These smaller airways may secondarily enlarge by chronic infection, inflammation, and cause progressive tracheomalacia. They also examined retrospectively the CT scans of CF and control children <2 years of age and did not observe a reduction in the tracheal or large airway caliber but only less circular walls in cross-sections. This observation underlines that one must be careful when comparing animal models and human physiopathology. In the present study, the mean MTA_v was comparable in younger children with CF (mean age 12.5 ± 4.2 years) both near functional residual capacity (FRC) (i.e. during spontaneous breathing) and at high (forced inspiration) and low (forced expiration) lung volume. Even if none of the studies was able to document a correlation of the tracheal abnormalities with the severity of the lung disease, these results suggest that some kind of tracheal injury and dysfunction may develop progressively over years in patients with CF, with younger patients having increased tracheal distensibility at high lung volume and older patients having overt tracheomalacia. In clinical practice, the ARM may an interesting simple, rapid, non-invasive and non-irradiating tool to evaluate these changes in tracheal area over time.

Table 1
Characteristics of the patients and control subjects.

Group	<i>n</i>	Age (years)		Weight (kg)		Height (cm)	
		Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
Cystic fibrosis patients	20	12.5 ± 4.2	5–18	40.7 ± 16.4	15.5–70	147 ± 21	103–178
Control subjects	20	12.7 ± 3.1	5–18	43.8 ± 12.7	19.0–66	155 ± 17	105–180
<i>p</i>		0.43		0.25		0.11	

SD: standard deviation.

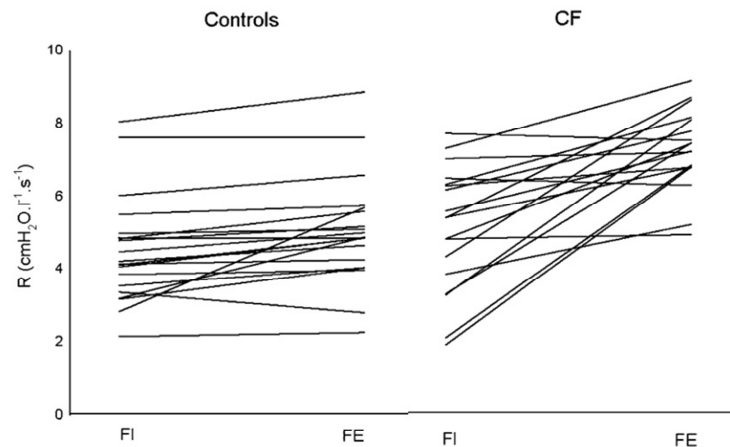


Fig. 2. Airway resistance (Raw) in the patients with cystic fibrosis (CF) and the control subjects (control) during forced inspiration (FI), and forced expiration (FE).

4.2. Airway resistance by means of the ARM in children with CF

The ARM allows also the calculation of the resistance of the examined cavity by means of the forced oscillations technique (FOT) (Louis et al., 2001). The FOT has been used in numerous studies in children with airway disease and in particular CF (Gangell et al., 2007; Komarow et al., 2011; Mazurek et al., 1995; Thamrin et al., 2007). This technique has been shown to be particularly interesting in young children with CF because of its simplicity and non-invasiveness. Indeed, as in our experience (10), reliable measurements may be obtained in children as young as 2 years (Gangell et al., 2007). This technique has also a clinical interest as it can assess the reversibility of airway obstruction (Mazurek et al., 1995). It is also able to detect early changes in lung function as Raw was significantly higher in stable preschool patients with CF having current respiratory symptoms (Gangell et al., 2007). Of note, the frequencies used with the classical FOT were in the ranges of 6–10 Hz whereas the frequency ranges for the ARM are higher, e.g. 15 and 45 Hz. In routine applications of FOT the used frequencies start usually from 2 to 4 Hz and extend up to a few time 10 Hz (Oostveen

et al., 2003). For these frequencies, a relative frequency independence of the respiratory resistance is expected and this resistance is mainly interpreted as the airway resistance. We did not expect that the slightly higher frequency range used with ARM will fundamentally affect these properties. The fact that the values of resistance obtained by ARM in the control group match the references value given in the literature (Oostveen et al., 2003) (Fig. 2 and Table 3) is in agreement with this assumption.

The present study shows that the mean Raw near FRC and during forced inspiration was not significantly different in CF patients as compared to healthy controls. Interestingly, the increase in Raw during FE was significantly higher in the CF patients as compared to the control subjects. This observation may be explained by an excessive compression of the intrathoracic airway during expiration and reflect an exaggerated airway distensibility. As the tracheal area did not change, this change in Raw concerns thus the airway distal to the trachea. The inflammatory obstruction of distal airway may participate to this expiratory obstruction, as airway disease originates in the smaller airways in CF (Tiddens et al., 2010).

Table 3 Lung function parameters and airway resistance (Raw) in the patients with cystic fibrosis.

Patient	Age (y)	Raw (SB)	Raw (FI)	Raw (FE)	FEV1 (L)	VC (L)	FEV1/VC	FEV1%pre	FRCHe (L)	FRCHe %pre	FRCpl (L)	FRCpl %pre	RV/CPT (%)
#1	14.5	2.7	4.7	7.4	2.8	3.7	74	77	2.5	106	3.3	139	
#2	18	4	3.2	7.4	2.6	4.2	60	59	3.3	121			35
#3	15.5	2.9	1.8	6.7	2.7	3.9	71	82	2.4	107	3.3	150	37
#4	18	2.7	2	6.9	4.4	6.1	72	95	4	136	4.6	158	28
#5	18	5	4.2	8.6	1.4	2.7	54	47	2.3	110	3.7	177	48
#6	10.5	3.5	4.5	12	2	2	95	86	1.5	110	2.0	142	40
#7	11.5	7.5	3.2	8	1.9	2.2	88	59			1.3	95	24
#8	7	6	5.3	8.6	0.7	0.9	84	46	0.7	91			
#9	11.5	5	5.5	7.1	0.8	1.5	53	71	1.4	127			40
#10	15	5	6.2	6.7	2	3	66	79	1.5	83	3.0	165	36
#11	14	3	6.1	7.7									
#12	11.5	7.4	5.4	15.6	2.2	2.5	87	38			1.7	124	
#13	10	6.5	6.4	6.2	2.1	2.7	77	82	1.2	100	1.4	116	
#14	15.5	4.7	4.7	4.8	3.8	4.3	88	103	1.9	107	2.3	133	
#15	12	6.8	6.9	7.1									
#16	6	6.1	6.2	8.1	1	1.5	95	57	0.8	104			
#17	17	3.7	3.8	5.2	3.5	4.7	93	98					35
#18	4	4.1	7.6	7.5									
#19	6	6.9	7.2	9.1	1.2	1.5	17	51					24
#20	15	4.7	5.3	6.7	3.2	3.6	60	85					31
Mean ± SD	12.5 ± 4.1	5 ± 1.5	5.1 ± 1.6	7.9 ± 2.2	2.3 ± 1	3 ± 1.3	72.6 ± 19.4	71.4 ± 19.7	2 ± 0.9	108.5 ± 14	2.7 ± 1	139.9 ± 23	34.3 ± 7.2

Abbreviations: y: years; SB: spontaneous breathing; FI: forced inspiration; FE: forced expiration; FEV1: forced expiratory volume in 1 s (l s⁻¹); VC: vital capacity (l); FEV1%pre: % of predicted FEV1; FRCHe: functional residual capacity determined by helium dilution; FRCHe %pre: % of predicted FRCHe; FRCpl: functional residual capacity determined by plethysmography; FRCpl %pre: % of predicted FRCpl; RV/CPT: residual volume/SD: standard deviation.

4.3. ARM and spirometry

In the present study, the Raw during FE correlated to the predicted forced expiratory volume in 1 s (FEV1%). Comparable data has been reported by Ren et al in 14 children (Ren et al., 2006). In this study, the authors did not use FE or FI maneuvers, but kept recording during longer period (30–60 s). If our technique is faster in data acquisition (3–4 s), it requires an active cooperation from the child to perform the respiratory maneuvers. Thus, minimal ages of patients who can be assessed by ARM or FEV1% are probably comparable, making ARM of low interest in this indication. However, it can be used as an alternative noninvasive method in some young patients.

4.4. Limitations of the study

We have previously shown that ARM is not possible before 2 years of age, and it is likely that the ARM maneuvers used in the present study (SB, FE, and FI) cannot be reliably performed before the age of 5 or 6 years. Thus, the inability to perform the required ARM measurements will limit the possibilities of airway studies using ARM in toddlers and young children. However, the non-invasiveness and simplicity of the ARM allows trying its use in patients at all age.

In the control group, we included about one third ($n=6$) of the patients' healthy siblings. Knowing the autosomal recessive transmission mode of CF, these siblings have a 50% chance of being heterozygote for the CF gene. This means that the CF patients were not compared to pure homozygote "wild type" control subjects. However, no significant differences in the ARM measurements were observed between the 6 CF siblings and the 14 other subjects of the control group.

5. Conclusion

The present study shows that, by means of the non-invasive ARM, that the cross-sectional area of the trachea in children with CF is not different from age-matched control subjects but that CF children may have an exaggerated airway obstruction during expiration, as demonstrated by the significant increase in Raw. The ARM may be a promising simple, rapid, non-invasive and non-irradiating tool to evaluate tracheal changes and Raw over time in CF patients.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests related to this manuscript.

Acknowledgment

Nicolas Le Boulanger's work is supported by the Société Française d'ORL (SFORL). The research of Brigitte Fauroux is supported by the French association against cystic fibrosis (Vaincre la Mucoviscidose, VLM), the French Association against Myopathies (Association française contre les myopathies, AFM), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, INSERM, ADEP Assistance, and Université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

References

Bonvin, E., Le Rouzic, P., Bernaudin, J.F., Cottart, C.H., Vandebrouck, C., Crie, A., Leal, T., Clement, A., Bonora, M., 2008. Congenital tracheal malformation in cystic

- fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *J. Physiol.* 586, 3231–3243.
- Brooks, L.J., 1990. Tracheal size and distensibility in patients with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141, 513–516.
- Dubois, A.B., Brody, A.W., Lewis, D.H., Burgess Jr., B.F., 1956. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J. Appl. Physiol.* 8, 587–594.
- Fodil, R., Lofaso, F., Annane, D., Falaise, L., Lejaille, M., Raphael, J.C., Isabey, D., Louis, B., 2004. Upper airway calibre and impedance in patients with Steinert's myotonic dystrophy. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 144, 99–107.
- Fredberg, J.J., Wohl, M.E., Glass, G.M., Dorkin, H.L., 1980. Airway area by acoustic reflections measured at the mouth. *J. Appl. Physiol.* 48, 749–758.
- Gangell, C.L., Horak Jr., F., Patterson, H.J., Sly, P.D., Stick, S.M., Hall, G.L., 2007. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur. Respir. J.* 30, 892–897.
- Griscom, N.T., Vawter, G.F., Stigol, L.C., 1987. Radiologic and pathologic abnormalities of the trachea in older patients with cystic fibrosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 148, 691–693.
- Jarreau, P.H., Louis, B., Desfrere, L., Blanchard, P.W., Isabey, D., Harf, A., Moriette, G., 2000. Detection of positional airway obstruction in neonates by acoustic reflection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 1754–1756.
- Kamal, I., 2004. Acoustic pharyngometry patterns of snoring and obstructive sleep apnea patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 58–66.
- Knudson, R.J., Lebowitz, M.D., Holberg, C.J., Burrows, B., 1983. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127, 725–734.
- Komarow, H.D., Myles, I.A., Uzzaman, A., Metcalfe, D.D., 2011. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 106, 191–199.
- Le Boulanger, N., Louis, B., Fodil, R., Boelle, P.Y., Clement, A., Garabedian, E.N., Fauroux, B., 2011a. Analysis of the pharynx and the trachea by the acoustic reflection method in children: a pilot study. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 175, 228–233.
- Le Boulanger, N., Louis, B., Vialle, R., Heron, B., Fauroux, B., 2011b. Analysis of the upper airway by the acoustic reflection method in children with mucopolysaccharidosis. *Pediatr. Pulmonol.* 46, 587–594.
- Louis, B., Fodil, R., Jaber, S., Pigeot, J., Jarreau, P.H., Lofaso, F., Isabey, D., 2001. Dual assessment of airway area profile and respiratory input impedance from a single transient wave. *J. Appl. Physiol.* 90, 630–637.
- Louis, B., Glass, G., Kresen, B., Fredberg, J., 1993. Airway area by acoustic reflection: the two-microphone method. *J. Biomech. Eng.* 115, 278–285.
- Louis, B., Glass, G.M., Fredberg, J.J., 1994. Pulmonary airway area by the two-microphone acoustic reflection method. *J. Appl. Physiol.* 76, 2234–2240.
- Mazurek, H.K., Marchal, F., Derelle, J., Hatahet, R., Moneret-Vautrin, D., Monin, P., 1995. Specificity and sensitivity of respiratory impedance in assessing reversibility of airway obstruction in children. *Chest* 107, 996–1002.
- McDermott, S., Barry, S.C., Judge, E.E., Collins, S., de Jong, P.A., Tiddens, H.A., McKone, E.F., Gallagher, C.C., Dodd, J.D., 2009. Tracheomalacia in adults with cystic fibrosis: determination of prevalence and severity with dynamic cine CT. *Radiology* 252, 577–586.
- Meyerholz, D.K., Stoltz, D.A., Namati, E., Ramachandran, S., Pezzulo, A.A., Smith, A.R., Rector, M.V., Suter, M.J., Kao, S., McLennan, G., Tearney, G.J., Zabner, J., McCray Jr., P.B., Welsh, M.J., 2010. Loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function produces abnormalities in tracheal development in neonatal pigs and young children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 182, 1251–1261.
- Oostveen, E., MacLeod, D., Lorino, H., Farre, R., Hantos, Z., Desager, K., Marchal, F., 2003. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 22, 1026–1041.
- Papon, J.F., Brugel-Ribere, L., Fodil, R., Croce, C., Larger, C., Rugina, M., Coste, A., Isabey, D., Zerah-Lancner, F., Louis, B., 2006. Nasal wall compliance in vasomotor rhinitis. *J. Appl. Physiol.* 100, 107–111.
- Quanjer, P.H., Tammeling, G.J., Cotes, J.E., Pedersen, O.F., Peslin, R., Yernault, J.C., 1993. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 16 (Suppl.), 5–40.
- Raphael, D.T., Benbassat, M., Arnaudov, D., Bohorquez, A., Nasser, B., 2002. Validation study of two-microphone acoustic reflectometry for determination of breathing tube placement in 200 adult patients. *Anesthesiology* 97, 1371–1377.
- Ren, C.L., Brucker, J.L., Rovitelli, A.K., Bordeaux, K.A., 2006. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr. Pulmonol.* 41, 345–349.
- Stokes, D.C., Wohl, M.E., Wise, R.A., Pyritz, R.E., Fairclough, D.L., 1990. The lungs and airways in achondroplasia. Do little people have little lungs? *Chest* 98, 145–152.
- Thamrin, C., Gangell, C.L., Udomittipong, K., Kusel, M.M., Patterson, H., Fukushima, T., Schultz, A., Hall, G.L., Stick, S.M., Sly, P.D., 2007. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax* 62, 814–819.
- Tiddens, H.A., Donaldson, S.H., Rosenfeld, M., Pare, P.D., 2010. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr. Pulmonol.* 45, 107–117.

2.1.3. MRA et mucopolysaccharidose

Après avoir étudié les anomalies dynamiques des VAS d'enfants atteints de mucoviscidose, nous nous sommes intéressés à des pathologies obstructives fixées, statiques des VAS.

Les mucopolysaccharidoses (MPS) représentent un groupe hétérogène de maladies dites « de surcharge », où un déficit enzymatique constitutionnel empêche la dégradation physiologique de certains glucides qui s'accumulent dans les cellules et entraînent des troubles variés, chroniques, et potentiellement graves. Les enfants atteints de MPS présentent fréquemment une symptomatologie obstructive des VAS liée à l'infiltration des tissus par ces molécules non dégradées. Cette obstruction présente des risques importants : apnées du sommeil, complications respiratoires, neurologiques, et cardiovasculaires d'un syndrome obstructif haut ; un risque vital, également, lors de la réalisation d'un geste sous anesthésie générale. Actuellement, il n'existe pas de technique de référence permettant de quantifier de manière simple et non-invasive le degré d'obstruction des VAS de ces enfants, ni d'établir des facteurs pronostiques. Un grand nombre de patients atteints de MPS sont suivis dans le service de neuropédiatrie de l'hôpital Armand-Trousseau, qui est centre de référence pour cette pathologie, ce qui a facilité la réalisation de notre étude.

Le but du travail était d'évaluer la faisabilité de la MRA chez ces enfants, dont une grande partie présente un retard psychomoteur léger à sévère, et d'étudier par MRA le profil des surfaces de tranche de section et les résistances des VAS.

Sur la cinquantaine de patients présentant une MPS et suivis à l'hôpital Armand-Trousseau, une mesure par MRA a été possible chez 7 d'entre eux. Le calibre des VAS était diminué et les résistances augmentées chez ces patients en comparaison à un groupe d'enfants sains (appariés par la taille et le poids).

Une mesure par MRA, quand elle est techniquement possible, pourrait être ainsi proposée :

- avant chaque anesthésie générale, afin d'évaluer le profil de surface des VAS et d'anticiper d'éventuelles difficultés d'exposition et d'intubation
- en cas de signes cliniques évoquant un trouble respiratoire du sommeil
- devant toute pathologie ORL et respiratoire chronique ou récidivante
- voire même de manière systématique chez tous les patients atteints d'une MPS, dans le cadre de leur suivi habituel.

Ce travail a été publié dans la revue *Pediatric Pulmonology* (Impact facteur 2010 : 2,239 ; rang SIGAPS : C).

Analysis of the Upper Airway by the Acoustic Reflection Method in Children With Mucopolysaccharidosis

Nicolas Leboulanger,^{1,2,3,4,5,9} Bruno Louis,^{3,4} Raphaël Vialle,^{1,6,7}
Bénédicte Heron,^{1,6,8} and Brigitte Fauroux^{1,5,6,9*}

Summary. Background: Upper airway obstruction is common in children with mucopolysaccharidosis. The acoustic reflection method is a noninvasive technique that can analyze the caliber of the upper airways. The aim of the study was to evaluate the feasibility of the acoustic reflection method in children with mucopolysaccharidosis, and to compare the characteristics of the upper airways evaluated by the acoustic reflection method in patients with mucopolysaccharidosis to matched healthy counterparts. Methods: Open, single center, prospective, study. Results: Accurate acoustic reflection measurements could be obtained in 7 of 10 patients (mean age: 10.4 ± 3.9 years; mucopolysaccharidosis type II ($n = 3$); type IV ($n = 2$), type VI ($n = 1$), and fucosidosis ($n = 1$)). The mean minimum cross-sectional area was lower in mucopolysaccharidosis patients ($1.6 \pm 0.3 \text{ cm}^2$) as compared to 14 healthy counterparts ($1.8 \pm 0.3 \text{ cm}^2$; $P = 0.03$). The mean resistance of the airways was significantly higher in the MPS group ($7.9 \pm 1.8 \text{ cmH}_2\text{O l}^{-1} \text{ sec}$) as compared to the controls ($5.5 \pm 1.2 \text{ cmH}_2\text{O l}^{-1} \text{ sec}$; $P = 0.006$). Conclusion: This study is the first to analyze the upper airways by the noninvasive acoustic reflection method in children with mucopolysaccharidosis. Due to a lack of cooperation, reliable measurements could only be obtained in 70% of a selected group of patients. Children with mucopolysaccharidosis have significant upper airway obstruction as assessed by the reduction of the minimal cross-sectional area of the upper airways and the increase in airway resistance. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46:587–594. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Key words: mucopolysaccharidosis; acoustic reflection method; acoustic pharyngometry; children; upper airways.

Funding source: Association Française contre les Myopathies (AFM), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, INSERM, Legs Poix, Université Pierre et Marie Curie.

INTRODUCTION

Mucopolysaccharidoses (MPS), OMIM 252700, are a group of rare metabolic inherited disorders caused by the lack or deficiency of specific lysosomal enzymes involved in the degradation of mucopolysaccharids (glycosaminoglycans).¹ The accumulation of partially degraded

molecules interferes with cell, tissue, and organ function. Depending on the MPS subtype, the disease may display various degrees of severity. Mental retardation is common and often severe but may be absent in some MPS (MPS VI).

Upper airway obstruction and its management is a challenging concern in children and adults with MPS. Due

¹Pierre et Marie Curie University Paris 06, France

²Pediatric Otolaryngology-Head and Neck Surgery Department, Paris, France

³INSERM, Unité U955, Créteil, France

⁴Université Paris-Est, Faculté de Médecine, U955, Créteil, France

⁵INSERM, UMR S-938, Paris, France

⁶AP-HP, Armand-Trousseau Children's Hospital, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, Paris, France

⁷Pediatric Orthopaedics Department, Paris, France

⁸Pediatric Neurology Department, Paris, France

⁹Pediatric Pulmonology Department, Paris, France

© 2011 Wiley-Liss, Inc.

The study was designed by NL, RV, and BF. Patients' selection was made by BH. Measurements and data management were made by NL. Technical supervision was made by BL. The manuscript was written and approved by all the co-authors.

*Correspondence to: Brigitte Fauroux, AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold-Netter, F-75012 Paris, France. E-mail: brigitte.fauroux@trs.aphp.fr

Received 14 October 2010; Revised 26 November 2010; Accepted 27 November 2010.

DOI 10.1002/ppul.21409

Published online 28 January 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

to tissue infiltration, airway obstruction may affect the different levels of the respiratory tract. Patients may present narrowed nasal airways, adenotonsillar hypertrophy, macroglossy, thickened tongue, a short and infiltrated neck, and a narrowed pharynx and larynx with a thickened epiglottis. This airway obstruction is associated with an increase in morbidity even in early childhood.² Indeed, severe obstructive sleep apnoea syndrome has been reported in children with MPS.³⁻⁷ This upper airway obstruction may also complicate the perioperative anesthetic management, for endotracheal intubation is known to be especially difficult in MPS patients because of soft tissues infiltration and frequent cervical spine malformations. Intubation may require an endoscopic procedure⁸⁻¹⁰ and is not always able to prevent a fatal outcome even for routine procedures.¹¹

The acoustic reflection method (ARM) is an interesting noninvasive technique based on the analysis of the reflection of a single transient planar wave, allowing the calculation of the longitudinal cross-sectional area profile of the examined cavity. An analysis of the mechanical properties of the airways by the forced-oscillations method is also possible by this technique.¹² The ARM has been first reported in humans in 1980 by Fredberg et al.¹³ Since then, ARM has been used to explore the pharyngeal cavity in snoring patients (acoustic pharyngometry),^{14,15} the nasal compliance (acoustic rhinometry),¹⁶ the obstruction of endotracheal tubes by mucus plugging,¹⁷ the misplacement of endotracheal tubes,¹⁸ the vocal tract dimensions in adolescents,¹⁹ and in children with Down syndrome.²⁰ The ARM has also been used to measure tracheal size and distensibility in healthy adults and patients with cystic fibrosis or achondroplasia.^{21,22}

We have recently evaluated the feasibility and established normal values of the upper airways by the ARM in a large group of healthy children. Accurate measurements could be obtained in all the children older than 2 years of age.²³ Normal values of the minimal cross-sectional area (MCAv), which corresponds to the narrowest part of the upper airways (i.e., the subglottic region), were established and correlated mainly with height, and to a lesser extent with age and weight. As children with MPS may present upper airway obstruction, we hypothesized that the ARM may be particularly adapted to this population because this technique is noninvasive, simple, and rapid, with a procedure taking less than 1 min.

ABBREVIATIONS:

MPS	Mucopolysaccharidosis
ARM	Acoustic reflection method
MCAv	Minimum cross-sectional area value
BMI	Body mass index
NRS	Noninvasive respiratory support
OSAS	Obstructive sleep apnoea syndrome

The aim of the present study was to evaluate by the feasibility of the ARM in children with MPS, and to compare the characteristics of the upper airways evaluated by the ARM in patients with MPS to a matched group of healthy children.

MATERIAL AND METHODS

Patients

The study was proposed to the parents of 10 patients with MPS, followed in our institution and expected to be able to perform the ARM maneuver. To be included, the patient had to be free of any acute upper or lower airway disease since at least one month. The ARM measurements were realized during a scheduled hospital visit or hospitalization.

The following information was assessed from the patient's chart: history of endotracheal intubation and/or any respiratory or upper airway disease, and sleep studies when available.

Control Group

A control group was recruited among siblings of the patients and a large group ($n > 60$) of outpatients from the otolaryngology department (mostly for middle ear surgery). All controls were free of any upper or lower airway disease or symptom since at least 3 months. The control group was secondarily established in order to match with the MPS patients' height, weight, and body mass index (BMI).

The study was approved by our institutional board and written consent was obtained from all the patients and the controls when possible, and all the parents.

The Acoustic Reflection Measurement

The device used in this study, as well as its calibration method, has been previously described.^{12,24} Briefly, the acoustic reflection device consists in a Plexiglas tube of 22 cm in length and 16 mm in diameter. Two microphones (piezoresistive pressure transducers, 8510-B; Endevco France, Le Pré Saint-Gervais, France) are inserted on the tube which is connected to a horn driver. The "microphone" side of the tube is oriented toward the patient, and the other one toward open air. An acoustic wave (0.2–6 kHz) is generated by the horn driver, which is driven by a personal computer via a digital-to-analog converter; microphone outputs are fed into an analog-to-digital converter (14 bits, 24- μ s sampling period).

For a reliable ARM measurement, the subject has to breathe by mouth during ≈ 4 sec. As such, only the airways beyond the mouth were analyzed. During these 4 sec, the ARM device generates 10 consecutive acoustic waves at a frequency of 2.5 Hz and the corresponding

areas distance curves are inferred. As previously shown, ARM measurements are influenced by the position of the head and the connecting equipment.²⁵⁻²⁸ For the recording, the subjects were thus asked to have their head in a neutral position and to breathe through an elastomer mouthpiece (Air Safety Ltd., ref. A539, Morecambe, United Kingdom) and a single use filter (Intersurgical Clear-Guard™, ref. 1664, Wokingham, United Kingdom).

Data are given on a 2 dimensional graph with the distance from the end of the wave tube on the x-axis and the cross-sectional area on the y-axis (Fig. 1). A program calculates the cross-sectional area of the airway as a function of the distance along the longitudinal axis with a spatial step increment $\Delta L \approx 0.4$ cm. For every point on the x-axis value, i.e., distance on the airway, the mean value of the 10 curves is calculated but if the coefficient of variation of the 10 curves area exceeds 10% the test is discarded and a new test is performed. A visual control by the operator of the 10 curves (allowing to hand-mark the appropriate areas), as well as the checking of an eventual rejection of a measurement, are systematically associated to this computer analysis. The analysis software also gives the results of each measurement in a numerical format, allowing an accurate estimation of surfaces and resistances, as well as the analysis of defined portions of the studied airways chosen by the clinician. For the purpose of the present study, the mean pharyngeal and tracheal cross-sectional airway surface, as well as the minimal airway area value, (MCAv) were calculated. The choice of the landmarks is made according to the curve's profile and the knowledge of the anatomy of the upper airways. Clearly, and by comparison to the classic procedure as recently described by Xue et al.^{19,20} our procedure implies a subjective part in the determination of landmarks. This choice was dictated

by the expected lack of cooperation of children with mental retardation. In order to deemphasize the effect of any error on the landmarks definition, we only focused on parameters that are not, or very partially, affected by the landmarks choice. We used thus the MCAv and mean area over a region of interest and we disregarded the cavity length and the cavity volume.

The software allows also the calculation of the mechanical properties of the respiratory system by the forced oscillations technique, as previously demonstrated.¹² The system's impedance, defined as the ratio between pressure and flow at the mouth, appears as a function of the frequency. Here, the patient's airways' total resistance (R) was defined as the average of the real part of the impedance between 15 and 45 Hz.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean \pm standard deviation. Comparison between the patients and the controls was performed using Student's *t*-test. A *P*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patients and Feasibility

Thirty-eight children with a MPS are followed in our institution: MPS III, *n* = 22 (58%), mean age 11.8 ± 2.3 year-old; MPS II, *n* = 9 (24%), mean age 10.3 ± 1.1 year-old; MPS IV and VI, *n* = 3 each (8%), mean age 8.5 ± 1.7 and 21 year-old, respectively; and 1 (2%) other MPS type, aged 10.5 years. Patients "non suitable for ARM" were pre-selected by our pediatrician neurologist (BH), as they were expected to be unable to perform the ARM maneuvers because of severe mental

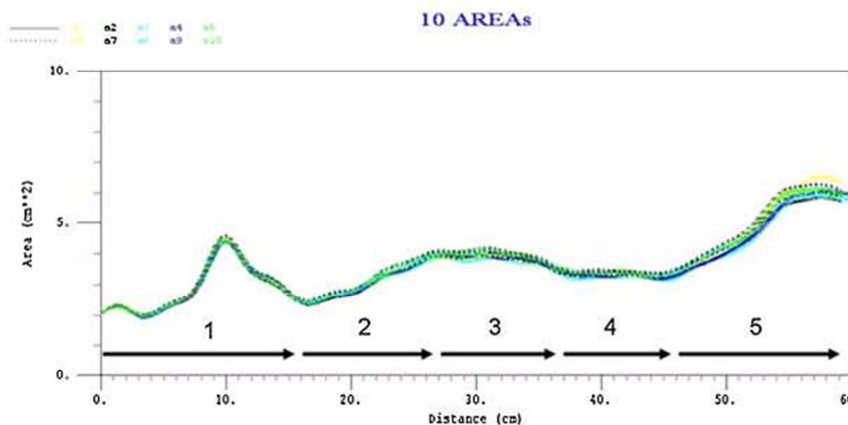


Fig. 1. Typical acoustic recording curves in a healthy subject. Two-dimensional recording; X: distance from microphones (cm); Y: area of airways' cross-section; 1: mouthpiece and filter; 2: mouth and oropharynx; 3: pharynx; 4: larynx and trachea; and 5: bronchi (artefacts).

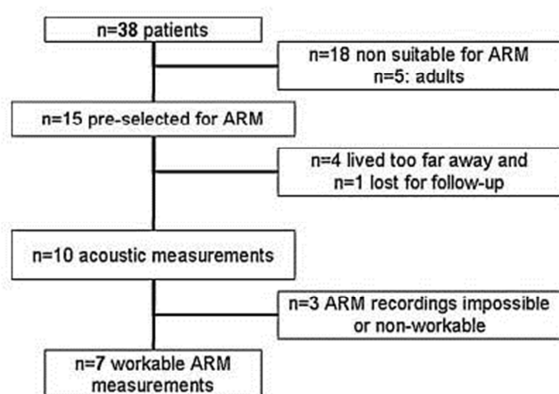


Fig. 2. Selection of subjects eligible for the acoustic reflection measurement among the patients with a mucopolysaccharidosis followed in our institution.

retardation and/or major behavior problems. Ten patients were selected and participated to the study (Fig. 2).

Accurate ARM measurements could only be obtained in 7 patients. Indeed, despite pre-selection, 3 patients were unable to breathe normally by mouth for 3–4 sec despite the pre-selection on their capacity, patience, adequate explanations, and parental reassurance (Table 1). No patient with a MPS III could be included because of severe mental retardation and behavioral disorders. One patient had a fucosidosis, considered as a Hurler-like syndrome.²⁹

Among the 7 patients, 4 patients had no respiratory symptoms, 3 patients complained of dyspnea at exertion (n=3) and 2 (#6 and #7) had documented nocturnal alveolar hypoventilation and were treated by long-term noninvasive positive pressure ventilation (NPPV). The sleep studies of these 2 patients during spontaneous breathing and before initiation of NPPV showed a desaturation index of 34 and 36 per hr, hypoxemia (minimum pulse oximetry (SpO₂) 66 ± 5.6%) and hypercapnia (maximum transcutaneous carbon dioxide (PtcCO₂) 49 ± 5.6 mmHg) (Table 2). One of these two

TABLE 1—Comparison of the Patients With Mucopolysaccharidosis Able or Not to Perform an Adequate Acoustic Reflection Measurement (ARM)

	Patients able to perform an ARM recording (n = 7)	Patients unable to perform an ARM recording (n = 3)
Age (y)	10.4	15.2
Gender	M: n = 6; F: n = 1	M: n = 3
Type of MPS		
Type II	3	2
Type III	0	1
Type IV	2	0
Type VI	1	0
Fucosidosis	1	0

y, years; M, male; F, female.

Pediatric Pulmonology

TABLE 2—Characteristics of the Patients

Patient	Gender	Condition	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)	Mental retardation	History of difficult intubation	Sleep study <6 months	Minimal sleep SpO ₂	RDI	DI (h)	Snooring index	Maximal sleep CO ₂ (mmHg)	NPPV
#1	M	MPS II: Hunter syndrome	5.8	120	30	Severe	Yes	No						No
#2	M	MPS IV-A: Morquio syndrome	7	110	19	None	No	No	93%	6	0	61		No
#3	M	MPS IV-A: Morquio syndrome	7.5	95	17	None	No	Yes						No
#4	F	Fucosidosis	10.5	125	25	Severe	No	No	91%	5	0	55	45	No
#5	M	MPS II: Hunter syndrome	11.5	135	36	Severe	Yes	Yes	65%	7	34	8	64	Yes
#6	M	MPS II: Hunter syndrome	1.5	134	32	Severe	Yes	n/a	70%	17	36	82	53	Yes
#7	M	MPS VI: Maroteaux-Lamy syndrome	15.6	131	35	Mild	Yes	n/a						Yes

M, male; F, female; MPS, mucopolysaccharidosis; y, years; SpO₂, pulse oximetry; RDI, respiratory disturbance index; DI, desaturation index; h, by hour; CO₂, carbon dioxide; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation; n/a, non-applicable.

TABLE 3—Acoustic Measurements in MPS Patients and Healthy Subjects

	MPS patients		Healthy subjects		P
	Mean \pm SD	Range	Mean \pm SD	Range	
Anthropometry					
Age	10.4 \pm 3.9	5.8–15.6	7.3 \pm 2	4.1–10.4	0.04
Height (cm)	121.4 \pm 14.6	95–135	120.9 \pm 12	95–133	0.4651
Weight (kg)	27.7 \pm 7.5	17–36	26.2 \pm 7.3	19–39	0.3366
BMI (kg cm ⁻²)	18.5 \pm 2	16–20.8	17.9 \pm 3.5	14.6–22	0.3098
Acoustic measurements					
MCAv (cm ²)	1.6 \pm 0.3	1.3–2	1.8 \pm 0.3	1.5–2.4	0.0329
Mean pharyngeal airway surface (cm ²)	2.2 \pm 0.6	1.3–2.8	2.5 \pm 0.3	1.9–3.1	0.15
Mean tracheal airway surface (cm ²)	1.8 \pm 0.3	1.3–2.4	2 \pm 0.3	1.7–2.4	0.06
R (cmH ₂ O l ⁻¹ sec)	7.9 \pm 1.8	5.6–10.1	5.5 \pm 1.2	3.3–6.9	0.0064

MPS, mucopolysaccharidosis; SD, standard deviation; BMI, body mass index; R, airway resistance; MCAv, minimal cross-sectional area value.

patients previously underwent an endoscopic examination showing an infiltration of the posterior pharyngeal wall, the base of the tongue, and the epiglottis, with a tongue base obstruction and a granular aspect of the mucosa.

All patients had previously undergone an endotracheal intubation for a surgical procedure (adenoidectomy, dental care, spine surgery). Four patients (#1, #5, #6, and #7) had a history of difficult intubation, which required the use of a fiberoptic bronchoscope for 2 of them (#5 and #6). None had a history of tracheotomy.

The characteristics of the patients are given in Tables 2 and 3.

Control Group

The control group consisted of 14 healthy children (mean age 7.3 \pm 2 years) who were matched to the patients with regard to height and weight (Table 3). The ARM recording was successful in all the subjects. Due to the

impaired growth and development of MPS patients, the healthy subjects matched for height and weight were significantly younger than the patients ($P = 0.04$).

Cross-Sectional Area Values

The MPS patients had a significantly lower mean MCAv than their healthy counterparts (1.6 \pm 0.3 and 1.8 \pm 0.3 cm² for MPS patients and controls, respectively; $P = 0.03$) (Figs. 3 and 4 and Table 3). The mean pharyngeal and tracheal area values were also lower in the MPS group than in the controls, but this difference was not statistically significant. Concerning the individual data, MCAv results were clearly different from the controls for 4 MPS patients (patients #3, #5, #6, and #7). Of note, 2 of these patients (patients #6 and #7) were those with severe upper airway obstruction treated with NPPV. Because of the abnormal MCAv results in the two other patients (patients #3 and #5), sleep studies were

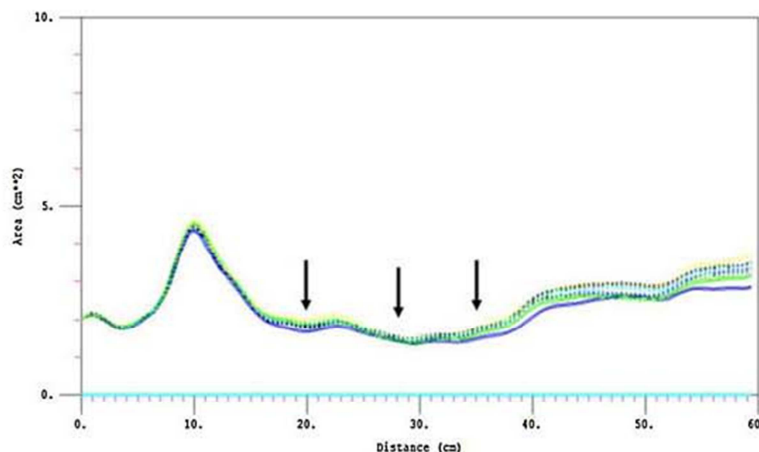


Fig. 3. An acoustic reflection tracings in a patient with mucopolysaccharidosis (patient 6). Note the reduced value of the mean cross-sectional area and of the cross-sectional area all along the airway (arrows).

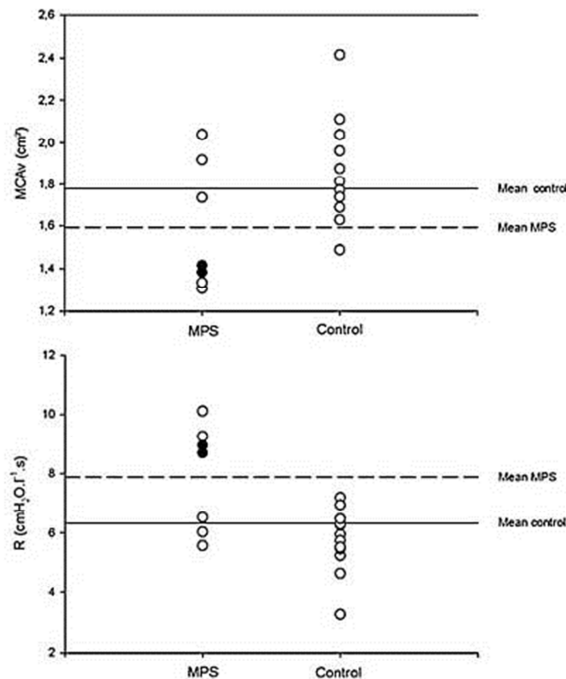


Fig. 4. Mean cross-sectional area values and resistance values of the patients with mucopolysaccharidosis and the control subjects; black-filled circles correspond to the 2 patients with mucopolysaccharidosis treated by long-term noninvasive positive pressure ventilation.

performed. Although the results were within the normal range, the apnoea index was 1 and the hypopnoea index was 2 in patient #3, and the patient #5 had a hypopnoea index of 5 and spent 12% of sleep time with a low SpO₂ between 90 and 95%.

Upper Airways Resistance

The mean resistance (R) of the upper airways was higher in the MPS group (7.9 ± 1.8 cmH₂O l⁻¹ sec) than in the control group (5.5 ± 1.2 cmH₂O l⁻¹ sec) ($P = 0.0064$) (Fig. 4 and Table 3).

Again, when looking at the individual data, the R results were clearly different from the controls for 4 MPS patients (patients #3, #4, #6, and #7). These 4 patients comprised 3 of the previous patients (patients #3, #6, and #7). The last patient (#4) is scheduled for a sleep study in the coming weeks.

These complementary data are given in Table 2.

DISCUSSION

This study shows that the ARM is able to identify a significant reduction of the upper airway caliber in children with MPS. Indeed, the mean MCAv was significantly lower and the mean airway resistance was

significantly higher in 7 patients with MPS as compared to a matched control group. However, individual results were without the normal range in 5 of the 7 patients, of whom 2 were treated with NPPV for severe upper airway obstruction.

Technical Issues

We chose the ARM as a tool to study the upper airways in patients with MPS, in whom cooperation may be difficult, because this technique is simple, noninvasive and takes only several seconds. We have recently reported the excellent feasibility of this technique which can be realized in healthy children after the age of 2 years. However, because of a lack of cooperation, mental retardation, and behavioral problems, reliable, accurate ARM measurements could only be obtained in 7 out of 10 selected patients. The experience of our team in performing ARM recordings in children was undoubtedly helpful but was not sufficient. Moreover, if the pre-selection of our patients allowed us to achieve enough successful recordings to obtain workable data, the extension of our results to all the pediatric MPS population must be made with caution. We could only perform ARM measurement in 7/38 (18%) of all our MPS patients and even if this percentage may be improved (inclusion of adults, multiple examinations in an optimal environment), examination of the total population seems unrealizable. Of note, no patient with a MPS III could be studied.

Exploring the airways of MPS patients is challenging. Evaluations have been done with CT-scanning but in addition to the irradiation it delivers, this imaging technique also requires cooperation and hold breathing for a few seconds to give reliable data. This seems difficult to achieve in MPS patients, especially in the stressogenic supine position in the scanner machine.³⁰ Fiberoptic examination gives accurate morphological data but may also be difficult to perform in children with behavioral problems, and does not provide reliable airway measurements because of the distortion of the images in the optic fiber and the bias of images' interpretation by one practitioner only. However, at least one fiberoptic examination seems recommendable prior to a general anesthesia in MPS patients.³¹

Clinical Relevance of the Results

The MCAv is the most important parameter for the evaluation of the upper airway because the minimal airway diameter influences both the clinical presentation and the therapeutic management.³² In healthy subjects, the MCAv corresponds to the subglottic area, which is physiologically the narrowest region of the upper airways. As none of our patients had a history of airway surgery or prolonged intubation, it is likely that their MCAv also corresponds to the subglottic area. The mean MCAv value

was significantly reduced in the group of patients with MPS compared to the control group. This can be explained by the infiltration of the airways' wall by the partially degraded molecules inherent to MPS. The mean values of the pharynx and the trachea cross-sectional areas also showed a trend to be reduced compared to healthy children, but this did not reach statistical significance. A significant threshold might have been reached with the inclusion a larger group of patients. Even if the ARM has been successfully used in several studies to assess nasal cavities, we intentionally chose not to perform such measurements in our patients because of the difficulty of achieving an accurate nasal recording in patients with behavioral problems.

The overall resistance of the airways was significantly higher in the MPS group as compared to the control group. This can be explained by the modification of the wall compliance, and the reduction of the cross-sectional area of the pharynx, larynx, and trachea, and the lower airways.

Interestingly, the patients with obstructive sleep apnoea and a need for a nocturnal NPPV (#6 and #7) had clearly MCAv and airway resistance values outside the normal range. This led us to screen the 3 patients having also abnormal values for upper airway obstruction by a sleep study. The sleep results of these clinically asymptomatic patients were not totally normal (Table 2), underlining the potential value of the ARM as a screening tool for the detection of mild and/or subclinical OSAS in patients with MPS.

Interestingly, MPS patients with abnormal MCAv and airway resistance seemed to be older than those with normal values (12.6 vs. 7.9 years of age). This may be explained by the progressive infiltration of the airways' wall with time. Further studies are warranted to evaluate the usefulness of systematic sleep studies in older patients with MPS in order to detect clinically asymptomatic upper airway obstruction.

CONCLUSIONS

This study is the first that analyses the upper airways (nose excluded) by the ARM in children with a MPS. Patients with MPS have a significant reduction of the minimal cross-sectional area of the upper airways and an increase of the airways' resistance, as compared to a matched control group.

ACKNOWLEDGMENTS

Nicolas Leboulanger's work was supported by the *Société Française d'ORL* (SFORL). The research of Brigitte Fauroux was supported by the *Association Française contre les Myopathies* (AFM), *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*, INSERM, Legs Poix, ADEP Assistance, and Université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

REFERENCES

- Orphanet. Mucopolysaccharidosis, 2010.
- Nashed A, Al-Saleh S, Gibbons J, MacLusky I, MacFarlane J, Riekstins A, Clarke J, Narang I. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis* 2009; 32:544–550.
- Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol* 2002;43: 40–43.
- Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:73–79.
- Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74: 27–31.
- Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:589–595.
- Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:233–237.
- Aucoin S, Vlaten A, Hackmann T. Difficult airway management with the Bonfils fiberscope in a child with Hurler syndrome. *Paediatr Anaesth* 2009;19:421–422.
- Belani KG, Krivit W, Carpenter BL, Braunlin E, Buckley JJ, Liao JC, Floyd T, Leonard AS, Summers CG, Levine S, et al. Children with mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. *J Pediatr Surg* 1993;28:403–408 (discussion 408–410).
- Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia* 1994;49:1078–1084.
- Gaitini L, Fradis M, Vaida S, Collins G, Croitoru M, Somri M, Borochovit Z, Golz A. Failure to control the airway in a patient with Hunter's syndrome. *J Laryngol Otol* 1998;112:380–382.
- Louis B, Fodil R, Jaber S, Pigeot J, Jarreau PH, Lofaso F, Isabey D. Dual assessment of airway area profile and respiratory input impedance from a single transient wave. *J Appl Physiol* 2001;90: 630–637.
- Fredberg JJ, Wohl ME, Glass GM, Dorkin HL. Airway area by acoustic reflections measured at the mouth. *J Appl Physiol* 1980; 48:749–758.
- Kamal I. Acoustic pharyngometry patterns of snoring and obstructive sleep apnea patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:58–66.
- Monahan KJ, Larkin EK, Rosen CL, Graham G, Redline S. Utility of noninvasive pharyngometry in epidemiologic studies of childhood sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1499–1503.
- Papon JF, Brugel-Ribere L, Fodil R, Croce C, Larger C, Rugina M, Coste A, Isabey D, Zerah-Lancner F, Louis B. Nasal wall compliance in vasomotor rhinitis. *J Appl Physiol* 2006;100:107–111.
- Jarreau PH, Louis B, Desfrere L, Blanchard PW, Isabey D, Harf A, Moriette G. Detection of positional airway obstruction in neonates by acoustic reflection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1754–1756.
- Raphael DT, Benbassat M, Arnaudov D, Bohorquez A, Nasserli B. Validation study of two-microphone acoustic reflectometry for determination of breathing tube placement in 200 adult patients. *Anesthesiology* 2002;97:1371–1377.
- Xue SA, Cheng RW, Ng LM. Vocal tract dimensional development of adolescents: An acoustic reflection study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:907–912.

20. Xue SA, Kaine L, Ng ML. Quantification of vocal tract configuration of older children with Down syndrome: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:378–383.
21. Brooks LJ. Tracheal size and distensibility in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:513–516.
22. Stokes DC, Wohl ME, Wise RA, Pyeritz RE, Fairclough DL. The lungs and airways in achondroplasia. Do little people have little lungs? *Chest* 1990;98:145–152.
23. Leboulanger N, Louis B, Fodil R, Boelle P, Clément A, Garabédian E, Fauroux B. Analysis of the pharynx and the trachea by the acoustic reflection method: a pilot study. *Respir Physiol Neurobiol* 2010.
24. Louis B, Glass G, Kresen B, Fredberg J. Airway area by acoustic reflection: the two-microphone method. *J Biomech Eng* 1993;115:278–285.
25. Hellsing E. Changes in the pharyngeal airway in relation to extension of the head. *Eur J Orthod* 1989;11:359–365.
26. Rubinstein I, McClean PA, Boucher R, Zamel N, Fredberg JJ, Hoffstein V. Effect of mouthpiece, noseclips, and head position on airway area measured by acoustic reflections. *J Appl Physiol* 1987;63:1469–1474.
27. Brooks LJ, Byard PJ, Fouke JM, Strohl KP. Reproducibility of measurements of upper airway area by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989;66:2901–2905.
28. Brooks LJ, Castile RG, Glass GM, Griscom NT, Wohl ME, Fredberg JJ. Reproducibility and accuracy of airway area by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1984;57:777–787.
29. Durand P, Borrone C, Della Cella G, Fucosidosis. *J Pediatr* 1969;75:19–27.
30. Santamaria F, Andreucci MV, Parenti G, Polverino M, Viggiano D, Montella S, Cesaro A, Ciccarelli R, Capaldo B, Andria G. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. *J Inher Metab Dis* 2007;30:743–7749.
31. Brambrink AM, Braun U. Airway management in infants and children. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:675–697.
32. Myer CM III, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:319–323.

2.1.4. Travail respiratoire et séquence de Robin

Dans notre premier travail préliminaire, nous avons établi qu'une mesure par MRA était impossible ou au moins non reproductible, donc inintéressante, chez l'enfant de moins de 2 ans. Or, les patients présentant des pathologies obstructives des VAS sont pour la plupart des nourrissons chez qui donc notre outil d'investigation premier s'est révélé inopérant. En revanche, la mesure du travail respiratoire, elle, est réalisable à tout âge et chez presque tous les enfants, et nous a semblé intéressante dans la prise en charge d'enfants atteints d'une séquence de Robin. Beaucoup d'enfants atteints de cette pathologie sont suivis sur l'hôpital Armand-Trousseau, qui abrite à la fois le centre de référence des malformations ORL rares (Pr. Garabédian) et celui des malformations rares de la face et de la cavité buccale (Pr. Vazquez)

La séquence de Robin est une association malformative associant une fente vélaire ou vélo-palatine, une rétrognathie, et une glossoptose. Sa sévérité est variable, dominée par les difficultés alimentaires et par une obstruction des VAS qui peut être très importante. En cas de mauvaise tolérance respiratoire malgré la prise en charge médicale, la réalisation d'une trachéotomie est généralement indiquée. Nous avons mis en évidence chez ces nourrissons présentant des signes obstructifs hauts persistants un travail respiratoire très augmenté en ventilation spontanée. Une VNI par pression positive continue (PPC) a été capable de diminuer, voire de normaliser, le travail respiratoire de ces nourrissons et d'améliorer leur évolution clinique à moyen et long terme. Ce travail a permis de chiffrer les bénéfices physiologiques de la VNI et de montrer que la VNI permet d'éviter la trachéotomie chez ces nourrissons.

Les résultats de cette étude ont motivé une modification de la stratégie de prise en charge des nourrissons atteints d'une séquence de Robin et présentant une obstruction sévère des VAS. Désormais, hormis chez les rares enfants inextubables et/ou n'ayant aucune autonomie respiratoire, il est indiqué d'essayer systématiquement une VNI chez les nourrissons atteints d'une séquence de Robin avec mauvaise tolérance respiratoire, afin d'éviter au maximum la réalisation d'une trachéotomie.

Cette modification de la stratégie thérapeutique a été codifiée dans un protocole de soin (Annexe 1) rédigé conjointement par les équipes de pneumologie, d'ORL, et de chirurgie maxillo-faciale des hôpitaux Necker-Enfants Malades et Armand-Trousseau. Ce protocole s'inscrit dans le cadre du centre de référence Maladies Rares « Syndrome de Pierre Robin et troubles de la succion / déglutition congénitaux », dirigé par le Pr. Abadie (service de pédiatrie générale, hôpitaux Necker-Enfants Malades, Paris).

Enfin, ce travail a été publié dans la revue *Pediatrics* (Impact facteur 2010 : 5,391 ; rang SIGAPS : A).

Physiologic and Clinical Benefits of Noninvasive Ventilation in Infants With Pierre Robin Sequence



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Infants with a Pierre Robin sequence may present with severe upper airway obstruction. Numerous treatments and surgical techniques have been reported but are not always able to prevent a tracheotomy.



WHAT THIS STUDY ADDS: This study is the first to show the tremendous increase in respiratory effort for some infants with severe upper airway obstruction attributable to a Pierre Robin sequence and the efficacy of nasal noninvasive respiratory support.

abstract



OBJECTIVE: The objective of the study was to determine the clinical and physiologic benefits of noninvasive respiratory support (NRS) (continuous positive airway pressure or noninvasive positive pressure ventilation) for infants with a Pierre Robin sequence (PRS).

METHODS: Breathing patterns, respiratory efforts, and gas exchange were analyzed for 7 infants with a PRS during spontaneous breathing and during NRS. Clinical outcomes with duration of NRS and need for a tracheotomy and/or nutritional support was evaluated.

RESULTS: Compared with spontaneous breathing, breathing patterns, respiratory efforts, and transcutaneous carbon dioxide pressures improved during NRS; the mean respiratory rate decreased from 55 ± 9 to 37 ± 7 breaths per minute ($P = .063$), the mean inspiratory time/total duty cycle decreased from $59 \pm 9\%$ to $40 \pm 7\%$ ($P = .018$), the mean esophageal pressure swing decreased from 29 ± 13 to 9 ± 4 cm H₂O ($P = .017$), the diaphragmatic pressure-time product decreased from 844 ± 308 to 245 ± 126 cm H₂O-second per minute ($P = .018$), and the mean transcutaneous carbon dioxide pressure during sleep decreased from 57 ± 7 to 31 ± 7 mm Hg ($P = .043$). All of the patients could be discharged successfully from the hospital with NRS. The mean duration of NRS was 16.7 ± 12.2 months. Six patients could be weaned from nutritional support, and none required a tracheotomy.

CONCLUSIONS: NRS is able to improve breathing patterns and respiratory outcomes for infants with severe upper airway obstruction attributable to a PRS, which supports its use as a first-line treatment. *Pediatrics* 2010;126:e1056–e1063

AUTHORS: Nicolas Le Boulanger, MD,^{a,b,c} Arnaud Picard, MD, PhD,^{a,d} Véronique Soupre, MD,^{a,d} Guillaume Aubertin, MD,^e Françoise Denoyelle, MD, PhD,^{a,b} Eva Galliani, MD,^{a,d} Gilles Roger, MD^b Eréa-Noël Garabedian, MD,^{a,b} and Brigitte Fauroux, MD, PhD^{a,c,e}

^aPierre and Marie Curie University, Paris, France; and Departments of ^bPediatric Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ^cPediatric Maxillofacial and Plastic Surgery, and ^dPediatric Pulmonology and ^eInstitute of Health and Medical Research Mixed Unit of Research S 938, Armand-Trousseau Children's Hospital, Public Assistance Hospital of Paris, Paris, France

KEY WORDS

Pierre Robin sequence, upper airway obstruction, respiratory failure, noninvasive respiratory support, continuous positive airway pressure, infant

ABBREVIATIONS

CPAP—continuous positive airway pressure

NRS—noninvasive respiratory support

P_{di} —transdiaphragmatic pressure

P_{es} —esophageal pressure

P_{ga} —gastric pressure

PRS—Pierre Robin sequence

P_{tcO_2} —transcutaneous carbon dioxide pressure

PTP_{di} —diaphragmatic pressure-time product

SB—spontaneous breathing

Sp_{O_2} —pulse oxygen saturation

T_I —inspiratory time

T_{TOT} —total respiratory cycle time

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0856

doi:10.1542/peds.2010-0856

Accepted for publication Jul 22, 2010

Address correspondence to Brigitte Fauroux, MD, PhD, AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold-Netter, Paris F-75012, France. E-mail: brigitte.fauroux@trs.aphp.fr

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2010 by the American Academy of Pediatrics

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Pierre Robin described an eponymous triad, associating micrognathia, glossoptosis, and cleft palate, in 1923.¹ A Pierre Robin sequence (PRS) may be isolated or syndromic (when associated with another syndrome). In large series of patients, the prevalence of syndromic forms varies from 28% to 46%.^{2,3} Infants with a PRS may exhibit a broad spectrum of respiratory symptoms, which are related to the degree of upper airway obstruction.^{4,5} These obstructive symptoms also may be associated with central apnea. However, sleep studies documenting the frequency of obstructive and central events are scarce.

Severe obstruction of the upper airway requires active medical and/or surgical management and ultimately a tracheotomy to prevent fatal obstructive complications. However, tracheotomy has its own morbidity and mortality risks, especially for neonates and infants.⁶ In large retrospective studies, the incidence of tracheotomy among patients with a PRS varied from 2% to 25%.^{2-4,7}

Many alternative treatments for upper airway obstruction have been proposed, such as prone or lateral positioning,⁸ palatal plate therapy (which was performed for as many as 91% of 188 patients in a recent study⁷), tongue-lip adhesion,^{9,10} use of nasal tubes,¹¹ mandibular distraction,^{12,13} and mandibular traction.¹⁴ The indications and practical use of these different techniques differ greatly from one study to another. The success rates for these techniques are difficult to evaluate, because objective assessment of the patient's respiratory status often is incomplete. Moreover, little consensus exists with regard to the care of infants with a PRS, which relies mainly on local experience.

Noninvasive respiratory support (NRS), which includes continuous positive airway pressure (CPAP) ventila-

tion and noninvasive positive pressure ventilation, has been used with success for children with various types of congenital or acquired upper airway obstruction.^{15,16} The maintenance of airway patency through positive pressure during the whole breathing cycle has been shown to reduce the work of breathing and to improve gas exchange and clinical outcomes. NRS has been shown to be effective for infants with obstructive sleep apnea,^{15,16} laryngomalacia,¹⁷ or other acquired or congenital abnormalities of the upper airways.¹⁸ Successful use of NRS also was reported in 2 cases of PRS.^{18,19} To our knowledge, however, no data on NRS in a series of infants with a PRS have been reported.

Our hypothesis was that NRS could maintain airway patency for infants with severe upper airway obstruction attributable to a PRS and, in this way, unload the respiratory muscles and decrease the work of breathing. In the first part of the study, breathing patterns and work of breathing were analyzed during spontaneous breathing (SB) and during NRS. This beneficial physiologic effect should translate into improvement in clinical outcomes for the patients, which we assessed on the basis of the acceptance and duration of NRS, as well as the need for a tracheotomy and/or nutritional support. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the physiologic and clinical benefits of NRS for infants with a PRS who exhibited severe upper airway obstruction, with respiratory distress and alveolar hypoventilation.

METHODS

Patients

All charts of patients with a PRS who were evaluated in our institution between 2000 and 2009 were analyzed. Criteria for enrollment were a PRS with symptoms of severe upper airway obstruction (dyspnea, stridor, chest

retractions, loud breathing, or failure to thrive) that was responsible for alveolar hypoventilation during sleep, defined on the basis of hypercapnia (transcutaneous carbon dioxide pressure [P_{tcCO_2}] of ≥ 50 mm Hg for ≥ 10 consecutive minutes and/or $\geq 10\%$ of sleep time) despite positioning measures and exclusive nasogastric tube feeding. For 3 patients (patients 1, 3, and 6), NRS was initiated in the PICU because they were not able to breathe spontaneously without a pharyngeal tube for >30 minutes without profound decreases in pulse oxygen saturation (SpO_2 of $<80\%$) and hypercapnia (P_{tcCO_2} of >60 mm Hg). All patients were candidates for a tracheotomy in case of failure of NRS. The study was approved by our institutional review board, and written consent was obtained from all parents.

Practical Realization of NRS

NRS was performed with a home ventilator through a custom-molded nasal mask (Fig 1) (see Supplemental Appendix 1).

Physiologic Study

The physiologic study started with the recording of SpO_2 , P_{tcCO_2} , esophageal pressure (P_{es}), and gastric pressure (P_{ga}) (see Supplemental Appendix 1). After a stable SB period of 15 minutes (defined as the infant exhibiting stable, regular breathing), data were recorded for 5 minutes.

NRS then was started with an initial CPAP level of 4 cm H_2O . CPAP levels were increased progressively, in 1-cm H_2O steps, until disappearance of all signs of upper airway obstruction (dyspnea, stridor, and chest retractions) and maximal improvement of gas exchange (SpO_2 of $>95\%$ and P_{tcCO_2} of <45 mm Hg). The final CPAP level was the level that resulted in normalization of or greatest improvement in the P_{es} and transdiaphragmatic pres-



FIGURE 1 Infant with a PRS during NRS, with headgear and a custom-made nasal mask connected to the ventilator.

sure (P_{di}) swings and was associated with the best tolerance (defined as the infant falling asleep).^{17,18} Bilevel positive pressure ventilation was used for the 2 oldest infants (infants 2 and 5), with inspiratory pressures 7 and 5 cm H_2O , respectively, than expiratory pressures. After a stable period of 15 minutes with NRS, defined as the infant again exhibiting stable, regular breathing, data were recorded for 5 minutes.

SpO_2 and P_{tcCO_2} also were recorded during nocturnal sleep before and after acclimatization to NRS, defined as tolerance to NRS for ≥ 4 continuous hours per night and 2 other hours during the night or day. Three patients could not undergo sleep recordings because of the initiation of NRS in the PICU.

Clinical Study

NRS was proposed for daytime naps and sleep at night. Initiation of NRS in the parents' arms was encouraged strongly. Acclimatization to NRS required 3 to 15 days. During the hospital stay, the par-

ents were educated and trained regarding NRS and nutritional support by physicians and skilled nurses. Discharge was allowed when the parents were fully autonomous and confident with NRS and nutritional support. Normalization of nocturnal gas exchange was checked before discharge. The technician and nurse of the home care organization met the parents in the hospital and were present at home on the day of discharge. They visited the family every week during the first month and monthly thereafter. In-hospital sleep studies and respiratory and maxillofacial evaluations were performed 1 month after discharge and then every 2 to 3 months. Withdrawal of NRS was progressive, first during the daytime nap and then during the night, with close clinical and gas exchange monitoring. After satisfactory NRS weaning, defined on the basis of the absence of apnea, desaturation, and hypercapnia, clinical follow-up monitoring with regular sleep recordings was continued for at least 1 year, because of the risk of recurrence of upper airway obstruction.¹⁹

Statistical Analyses

Data are given as means \pm SDs. Comparisons between SB and NRS were made by using Wilcoxon's rank test. P values of $<.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Patients

During the 10-year period, 81 patients with a PRS were treated in our institution. Fifty-four (67%) had an isolated sequence and 27 (33%) had an associated syndrome or malformation. Fifty-one patients (63%) had no or minor respiratory symptoms and were treated with positioning and medical treatment only; 30 patients (37%) had severe respiratory symptoms and required temporary tracheal intubation and positioning (10 patients [12%]), tracheotomy (13 patients [16%]), or NRS (7 patients [9%]). Among the 13 patients with tracheotomies, 7 patients were born before the use of NRS and 3 patients underwent this procedure in another hospital and were referred to our institution secondarily. Three patients had such severe upper airway obstruction that they could not be weaned from the endotracheal tube for even a few minutes. These patients underwent tracheotomies in our department without previous NRS trials.

The median age at initiation of NRS was 2 months (range: 1–10 months) (Table 1). Only 1 infant (patient 1) had an isolated PRS. For 3 patients (patients 1, 3, and 6), NRS was initiated in the PICU because of the limited respiratory autonomy of the patients during the first days of NRS. Indeed, these patients required NRS for ≥ 22 hours per day during the first week of NRS. Five patients presented with failure to thrive and required nutritional support through nasogastric tube feeding (patient 1) or a gastrostomy (patients 2, 3, 6, and 7).

TABLE 1 Patients

Patient No.	Gender	Associated Condition	Age at NRS Start, mo	Age at Cleft Palate Closure, mo	Nutritional Status	CPAP/BiPAP Level, cm H ₂ O	Duration of NRS, mo	Outcome
1	Female	None	1	6.5	Nasogastric tube	11	10	Well 4 y later; oral feeding
2	Female	External ear malformation	9	17	Gastrostomy	7/14	16	Well 18 mo later; oral feeding
3	Male	Stickler syndrome	1	15	Gastrostomy	6	13	Still receiving NRS; oral feeding
4	Male	Van Der Woude syndrome	1	24	Normal	7	7	Well 2 y later
5	Female	Mental retardation	10	9.4	Normal	9/14	27	Well 3 y later
6	Female	Down syndrome	2	15.5	Gastrostomy	10	39	Still receiving NRS; oral/gastrostomy feeding
7	Male	Major external ear aplasia	2	15	Gastrostomy	8	13	Well 1.5 y later; oral feeding

BiPAP indicates bilevel positive airway pressure.

Physiologic Benefits of NRS

During SB, respiratory effort was increased for all of the patients, with mean P_{es} and P_{di} swing values 6 times higher than normal values (~ 5 cm H₂O) and a mean diaphragmatic pressure-time product (PTP_{di}) value 8 times higher than the normal value (~ 100 cm H₂O-second per minute) (Table 2 and Figs 1–3).²⁰ This increase in respiratory effort explained the increase in respiratory rate and high inspiratory time (T_I)/total respiratory cycle time (T_{TOT}) ratio (Fig 4).^{17,18} Respiratory effort, assessed as P_{es} and P_{di} swings and PTP_{di}, decreased significantly during NRS, compared with SB (Table 2 and Fig 3), which resulted in a decrease in respiratory rate and T_I/T_{TOT} ratio (Table 2 and Fig 4).

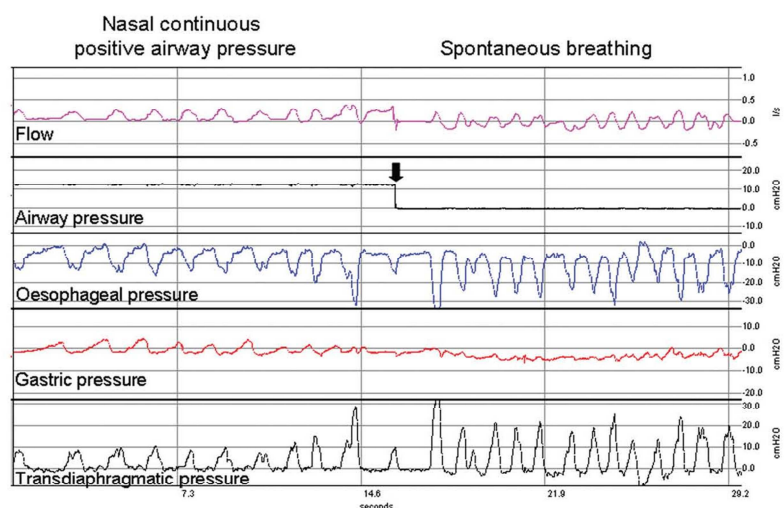
The mean CPAP level was 8.3 ± 1.8 cm H₂O (range: 6–11 cm H₂O), and inspiratory pressure was 14 cm H₂O for the 2 patients treated with bilevel positive airway pressure ventilation. This drastic reduction in respiratory load was associated with clinical improvement of the patients' conditions, with disappearance of dyspnea, stridor, and chest retractions.

Improvements in Gas Exchange With NRS During Sleep

No significant changes in mean and minimal SpO_2 values during sleep with NRS, compared with SB, were observed but the proportion of sleep time

TABLE 2 Physiologic Study

	Mean \pm SD (Range)		P
	SB	With NRS	
During wakefulness			
Respiratory rate, breaths per min	55 \pm 9 (24–78)	37 \pm 7 (25–49)	.063
T_I/T_{TOT} , %	59 \pm 9 (49–72)	40 \pm 7 (29–51)	.018
P_{es} swing, cm H ₂ O	29 \pm 13 (12–46)	9 \pm 4 (3–15)	.017
P_{di} swing, cm H ₂ O	31 \pm 12 (17–50)	12 \pm 5 (5–21)	.018
PTP _{di} per min, cm H ₂ O-s per min	844 \pm 308 (375–1200)	245 \pm 126 (86–426)	.018
Sleep parameters			
Mean SpO_2 , %	97 \pm 2 (94–100)	99 \pm 2 (96–100)	.593
Minimal SpO_2 , %	66 \pm 23 (40–89)	89 \pm 11 (70–95)	.068
Proportion of time spent with SpO_2 of <90%, %	14 \pm 10 (3–24)	1 \pm 2 (0–5)	.03
Mean P_{tcCO_2} , mm Hg	57 \pm 7 (49–64)	31 \pm 7 (25–44)	.043
Maximal P_{tcCO_2} , mm Hg	76 \pm 27 (60–124)	45 \pm 2 (41–46)	.043
Proportion of time spent with P_{tcCO_2} of >50 mm Hg	88 \pm 12 (72–100)	0 \pm 0 (0)	<.001

**FIGURE 2**

Representative tracing for a patient during SB and during nasal CPAP therapy. The immediate increase in P_{es} and P_{di} swings after the withdrawal of nasal CPAP (arrow), as well as the increase in respiratory rate, should be noted. The positive airflow during noninvasive CPAP therapy is explained by the intentional leaks with this ventilatory mode.

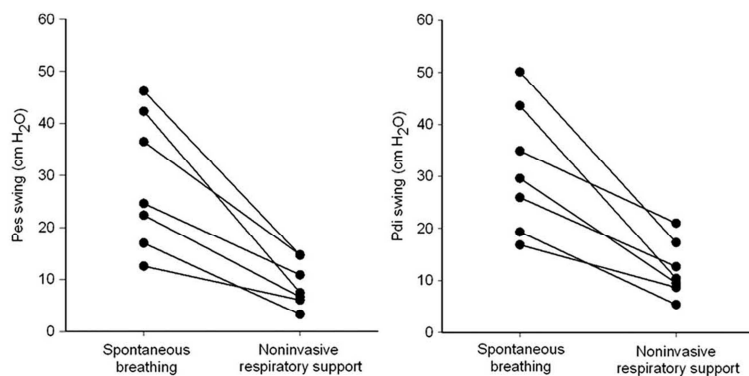


FIGURE 3
Evolution of P_{es} and P_{di} swings during SB and NRS.

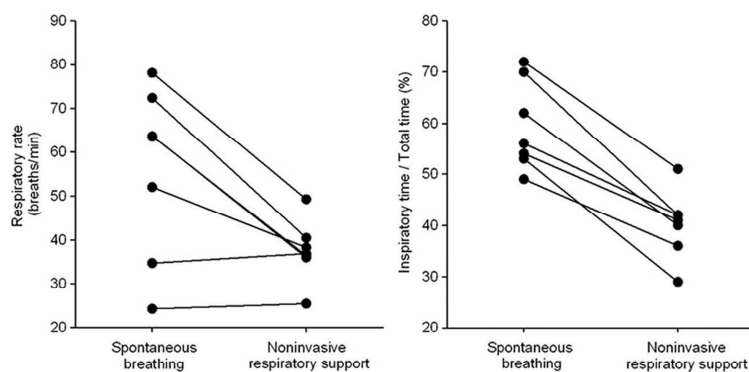


FIGURE 4
Evolution of respiratory rate and T_i/T_{TOT} ratio during SB and NRS.

spent with a SpO_2 value of $<90\%$ was significantly reduced ($14 \pm 10\%$ vs $1 \pm 2\%$; $P = .03$) (Table 2). Mean and maximal P_{tcCO_2} values and the proportion of sleep time spent with a P_{tcCO_2} of >50 mm Hg all improved significantly during NRS, compared with SB (Table 2).

Clinical Follow-up Care With NRS

Acclimatization to NRS required 1 to 2 weeks. All infants were discharged from the hospital with NRS. Objective compliance with NRS was excellent, with mean use of >8 hours per day (24 hours). No secondary tracheotomy was required and no death occurred. Six infants could be weaned from their nutritional support.

Cleft palate closure was performed at a mean age of 14.6 ± 5.6 months. All

surgical procedures were uneventful. Patient 4 underwent surgery at 2 years of age, for family reasons.

No facial side effects attributable to NRS were observed during the study period. The mean duration of NRS was 16.7 ± 12.2 months, with 2 patients still receiving NRS after 13 and 39 months.

DISCUSSION

Overall Findings

This study is the first to show the tremendous increase in respiratory effort for infants with severe upper airway obstruction attributable to a PRS and the efficacy of NRS. NRS was associated with a significant decrease in respiratory effort, which translated

into improvements in breathing patterns and clinical outcomes. Long-term outcomes were excellent, with no need for tracheotomy and no deaths. Therefore, NRS may be an alternative to a tracheotomy for a selected group of patients with a PRS.

Patient Selection

The 7 infants described here had extremely severe upper airway obstruction, as indicated by the large P_{es} and P_{di} swings and PTP_{di} values during SB. This tremendous increase in respiratory load explained the respiratory symptoms and the alveolar hypoventilation during sleep. To our knowledge, objective assessment of breathing patterns, respiratory efforts, and nocturnal gas exchange has been reported rarely for infants with a PRS, even in large studies.^{7,21,22} The 7 patients described in the present study represent a highly selected group. Indeed, in our series of 81 patients with a PRS, 63% had no or minor respiratory symptoms. The true proportion of infants with a PRS who might benefit from NRS is impossible to determine from the present study, because the 7 infants were treated before the implementation of NRS in our unit and 3 others underwent tracheotomies before referral. A systematic analysis of breathing patterns (respiratory rate and T_i/T_{TOT} ratio) and sleep analysis with at least gas exchange recording is strongly recommended for infants with a PRS, to assess the severity of the upper airway obstruction and to guide treatment.

Efficacy of NRS

For these young infants, a major increase in the work of breathing was observed, as indicated by an approximately eightfold increase in P_{es} and P_{di} swings and PTP_{di} . The increase in the T_i/T_{TOT} ratio reflects the patients' difficulty in inhaling through a very obstructed airway.^{17,18} As a consequence

of this increase in respiratory load, the patients adopt a breathing pattern aimed at minimizing this increase in load with an increase in respiratory rate.^{17,18} NRS is able to decrease the work of breathing significantly and to improve the breathing patterns for infants with a PRS. Indeed, airway patency during the whole breathing cycle is facilitated by CPAP therapy. Because the resistance increases with an exponent 4 of the radius, small increases in airway diameter are associated with important decreases in airway resistance and improvements in breathing.

NRS was associated with long-lasting clinical improvement. Within 2 weeks, NRS was required only during nighttime sleep and daytime naps. This regular use of NRS during sleep was associated with improvement in respiratory status during periods of SB, as observed for other conditions such as neuromuscular and lung diseases.^{23,24} Improvement of nutritional status with NRS was observed for infants presenting other causes of upper airway obstruction but, for these infants with a PRS, the high prevalence of swallowing difficulties did not allow any conclusion regarding this potential benefit.^{17,18} Most importantly, no secondary tracheotomy was necessary and no serious complications or deaths occurred.

Technical Aspects of NRS

The recording of P_{es} and P_{di} allowed optimal NRS settings. Compared with a "clinical" setting based on the disappearance of respiratory symptoms, the setting for CPAP therapy targeted to the normalization of or greatest reduction in P_{es} and P_{di} swings was always 1 to 2 cm H₂O higher. This need for high expiratory pressure may be explained by the extreme narrowness of the upper airways in these young infants.

The availability of an adequate interface represents the most important

technical limitation of NRS in this young population. To our knowledge, no adequate commercial nasal masks are available for children weighting <8 to 10 kg. Custom-made masks are warranted, which requires an experienced pediatric maxillofacial team. Indeed, because of facial growth and potential side effects, such as skin injury and facial deformity, close follow-up monitoring of children treated with NRS is mandatory.²⁵ With this maxillofacial surveillance, no significant skin or facial side effects were observed.

Position of NRS in Care of Infants With PRS

Cases of PRS may be classified as syndromic or nonsyndromic disease. To date, controversies exist regarding the need for surgical intervention to relieve the airway obstruction in syndromic versus nonsyndromic conditions.^{2,3,7} Not all children with a PRS display respiratory symptoms. Meyer et al² reported that 58% of their patients had respiratory symptoms, Evans et al³ treated 56% of their patients successfully with medical treatment (including prone position and short-term intubation), and Bütow et al⁷ observed that only 9% of their patients suffered from persistent respiratory distress after palatal plate therapy.

Lateral or prone position, associated with nasogastric tube feeding, is proposed as a first-line treatment. These measures have been shown to be sufficient for the majority of patients with moderate upper airway obstruction.² Recently, plate therapy (use of a palatal suction and drinking plate before surgical reconstruction) was reported to be effective for 91% of patients with upper airway obstruction in 1 study.⁷ Endotracheal intubation, which can be very difficult for patients with a PRS, as well

as a laryngeal mask, are able to relieve the upper airway obstruction, but these 2 techniques cannot be proposed on a long-term basis or at home. Furthermore, endotracheal intubation is associated with the risk of secondary subglottic stenosis after even short durations. The use of nasopharyngeal tubes also has been reported but they may be associated with local complications, tube obstruction and displacement, and gagging and vomiting because of pharyngeal stimulation, which explains the high failure rate.^{26,27} Because of the problems associated with this treatment, home discharge is rarely possible.² A tongue-lip adhesion procedure has been proposed but yields variable success rates.²⁸ Mandibular traction has been attempted for infants with severe upper airway obstruction, but this technique requires continuous traction for intubated children and cannot be prolonged after 1 or 2 weeks.¹⁴ Mandibular distraction is a surgical procedure, with its own risks, and requires a high level of expertise.^{12,29} This abundance of techniques clearly shows the absence of consensus concerning the respiratory care of infants with a PRS, with treatment frequently relying on local experiences.

The present report shows that NRS is a simple, noninvasive technique that can relieve upper airway obstruction. Most PICUs have experience with noninvasive CPAP therapy for infants for the treatment of other conditions, such as bronchiolitis.^{30,31} A multidisciplinary hospital-home care approach, as used in our group, may allow the continuation of NRS in the long term and at home. NRS also may allow optimal scheduling of cleft palate surgery. For the first 3 patients, cleft palate surgery was postponed until after NRS withdrawal, be-

cause we feared that the positive pressure delivered by the NRS would delay postoperative palatal healing. The 3 most-recent patients underwent cleft palate surgery during NRS, however, without any complications.

CONCLUSIONS

This study shows that the respiratory distress observed for some in-

fants with a PRS is the consequence of a tremendous increase in respiratory effort. NRS, by means of a nasal mask, is able to improve respiratory effort, breathing patterns, and clinical outcomes. Therefore, NRS may be recommended for a selected group of patients with a PRS before surgical procedures such as tracheotomy.

ACKNOWLEDGMENTS

Dr Leboulanger's work is supported by the French Society of Otorhinolaryngology. The research of Dr Fauroux is supported by the French Association Against Myopathies, the Public Assistance Hospital of Paris, the Institute of Health and Medical Research, Legs Poix, ADEP Assistance, and Pierre and Marie Curie University.

REFERENCES

1. Robin P. Fall of the base of the tongue considered as a new cause of nasopharyngeal respiration [in French]. *Bull Acad Natl Med (Paris)*. 1923;89:37–41
2. Meyer AC, Lidsky ME, Sampson DE, Lander TA, Liu M, Sidman JD. Airway interventions in children with Pierre Robin sequence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(6):782–787
3. Evans AK, Rahbar R, Rogers GF, Mulliken JB, Volk MS. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(6):973–980
4. Smith MC, Senders CW. Prognosis of airway obstruction and feeding difficulty in the Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(2):319–324
5. Tomaski SM, Zalzal GH, Saal HM. Airway obstruction in the Pierre Robin sequence. *Laryngoscope*. 1995;105(2):111–114
6. Carr MM, Poje CP, Kingston L, Kielma D, Heard C. Complications in pediatric tracheostomies. *Laryngoscope*. 2001;111(11):1925–1928
7. Bütow KW, Hoogendijk CF, Zwahlen RA. Pierre Robin sequence: appearances and 25 years of experience with an innovative treatment protocol. *J Pediatr Surg*. 2009;44(11):2112–2118
8. Schaefer RB, Gosain AK. Airway management in patients with isolated Pierre Robin sequence during the first year of life. *J Craniofac Surg*. 2003;14(4):462–467
9. Kirschner RE, Low DW, Randall P, et al. Surgical airway management in Pierre Robin sequence: is there a role for tongue-lip adhesion? *Cleft Palate Craniofac J*. 2003;40(1):13–18
10. Li HY, Lo LJ, Chen KS, Wong KS, Chang KP. Robin sequence: review of treatment modalities for airway obstruction in 110 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;65(1):45–51
11. Mondini CC, Marques IL, Fontes CM, Thome S. Nasopharyngeal intubation in Robin sequence: technique and management. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(3):258–261
12. Denny AD. Distraction osteogenesis in Pierre Robin neonates with airway obstruction. *Clin Plast Surg*. 2004;31(2):221–229
13. Schaefer RB, Stadler JA III, Gosain AK. To distract or not to distract: an algorithm for airway management in isolated Pierre Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(4):1113–1125
14. Pradel W, Lauer G, Dinger J, Eckelt U. Mandibular traction: an alternative treatment in infants with Pierre Robin sequence. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(10):2232–2237
15. Guilleminault C, Pelayo R, Clerck A, Leger D, Bocian RC. Home nasal continuous positive airway pressure in infants with sleep-disordered breathing. *J Pediatr*. 1995;127(6):905–912
16. Waters WA, Everett FM, Bruderer JW, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):780–785
17. Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI, et al. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10):1874–1878
18. Essouri S, Nicot F, Clement A, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive Care Med*. 2005;31(4):574–580
19. Fauroux B, Leboulanger N, Roger G, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation avoids recannulation and facilitates early weaning from tracheotomy in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(1):31–37
20. Field S, Sanci S, Grassino A. Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. *J Appl Physiol*. 1984;57(1):44–51
21. Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plast Reconstr Surg*. 1994;93(5):934–942
22. Holder-Espinasse M, Abadie V, Cormier-Daire V, et al. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. *J Pediatr*. 2001;139(4):588–590
23. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. 2003;22(4):631–636
24. Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, Sullivan CE, Bye PT. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest*. 1992;102(3):846–850
25. Fauroux B, Lavis JF, Nicot F, et al. Facial side effects during noninvasive positive pressure ventilation in children. *Intensive Care Med*. 2005;31(7):965–969
26. de Buys Roessingh AS, Herzog G, Hohlfeld J. Respiratory distress in Pierre Robin: successful use of pharyngeal tube. *J Pediatr Surg*. 2007;42(9):1495–1499
27. Wagener S, Rayatt SS, Tatman AJ, Gornall P, Slatore R. Management of infants with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003;40(2):180–185
28. Bijnen CL, Don Griot PJ, Mulder WJ, Haumann TJ, Van Hagen AJ. Tongue-lip adhesion in the treatment of Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*. 2009;20(2):315–320
29. Tibesar RJ, Price DL, Moore EJ. Mandibular distraction osteogenesis to relieve Pierre Robin airway obstruction. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(6):436–439
30. Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe

- bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 2008; 34(9):1608–1614
31. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2008;93(1):45–47
32. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger MJ, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(5):788–791
33. Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI, Isabey D, Clément A, Lofaso F. In vivo physiologic comparison of two ventilators used for domiciliary ventilation in children with cystic fibrosis. *Crit Care Med.* 2001; 29(11):2097–2105

Supplemental Information

SUPPLEMENTAL APPENDIX 1

NRS Equipment

NRS was performed with a home ventilator through a custom-molded nasal mask. Because of the lack of industrial masks for these infants, custom-made nasal masks, produced by the prosthodontists and pediatric maxillofacial surgeons of our hospital as described previously,¹⁸ were used for all infants. These custom-made masks had a dead space of <5 ml and were fixed with a pediatric head gear (Respironics, Murrysville, PA).

The ventilators used for NRS were the Harmony and Synchrony (Respironics) and the VPAP II and III (Resmed, San Diego, CA). A commercial, single-line circuit was used, as recommended by the manufacturer, and was connected to the nasal mask through an exhalation valve (Plateau exhalation valve [Respironics]).

Physiologic Study

The physiologic study started with the recording of SpO_2 , P_{tcCO_2} , P_{es} , and P_{ga} during SB. The recording of intrathoracic pressure, by means of the P_{es} , allows the calculation of the intrathoracic pressure swings during inspiration; the higher the intrathoracic pressure swings are, the greater the patient's inspiratory effort is. Therefore, the P_{es} and P_{di} swings, and their pressure-time products, are markers of the patient's inspiratory effort, with the P_{es} reflecting the work of all inspiratory muscles and the P_{di} the work of the diaphragm only.²⁰

Airflow could not be recorded during SB because the patients could not tolerate the nasal mask or a small face mask without NRS, because of pro-

found desaturation for all patients, with SpO_2 nadir values of 75%. After a stable SB period of 15 minutes, data were recorded for 5 minutes. NRS was then initiated with an initial CPAP level of 4 cm H_2O . The CPAP level was increased progressively by 1 cm H_2O until disappearance of all signs of upper airway obstruction (dyspnea, stridor, and chest retractions) and maximal improvement of gas exchange (SpO_2 of >95% and P_{tcCO_2} of <45 mmHg). The final CPAP level was the level that resulted in the normalization of or greatest improvement in the P_{es} and P_{di} swings and was associated with the best tolerance (defined on the basis of the infant falling asleep).^{18,32} Bilevel positive pressure ventilation was used for the 2 oldest infants (patients 2 and 5), with inspiratory pressures 7 and 5 cm H_2O higher, respectively, than the expiratory pressures. Indeed, the triggers of the ventilators were insufficiently sensitive to detect the inspiratory efforts of the younger infants.³⁸

SpO_2 and P_{tcCO_2} were recorded continuously (Ultracap [Nellcor Puritan-Bennett, Courtaboeuf, France]). P_{es} and P_{ga} were measured by using a 2.1-mm (external diameter), catheter-mounted, pressure transducer system with 2 integrated pressure transducers (Gaeltec, Dunvegan, United Kingdom) inserted nasally after careful local anesthesia (2% lidocaine [Astra Zeneca, Rueil-Malmaison, France]). The catheter was advanced gently until the distal tip was in the stomach and the proximal pressure transducer was in the middle portion of the esophagus. Appropriate placement of the P_{es} transducer was assessed with the occlusion technique.³² Adequate placement of the P_{ga} transducer was ascertained through gentle manual pres-

sure on the patient's abdomen for observation of fluctuations in P_{ga} , which should be absent on the P_{es} trace. After a stable period with NRS of 15 minutes, data were recorded for 5 minutes.

P_{di} was obtained through on-line subtraction of the P_{es} signal from the P_{ga} signal. The respiratory rate and T_I/T_{TOT} ratio were calculated from the P_{es} trace. P_{es} and P_{di} swings were measured as well as the PTP_{di} for the whole duty cycle, as described previously. In brief, the PTP_{di} per breath was obtained by measuring the area under the P_{di} signal from the onset of its positive deflection to its return to baseline. However, these values were not referred to the chest wall static recoil pressure-time relationship, because of the impossibility of obtaining accurate tidal volume measurements. PTP_{di} was expressed per minute by multiplying the PTP_{di} per breath by the breathing frequency.^{18,33} Airway pressure was measured with a differential pressure transducer (MP 45 model, ± 100 cm H_2O [Validyne, Northridge, CA]) on the plateau exhalation valve. Because of the intentional leak through the exhalation valve, we were unable to measure airflow during NRS. All signals were digitized at 128 Hz and sampled for analysis by using an analog/numeric acquisition system (MP 100 [Biopac Systems, Goletta, CA]), run on a personal computer (Elonex, Gennevilliers, France) with Acknowledge software.

SpO_2 and P_{tcCO_2} also were recorded during nocturnal sleep before and after acclimatization to NRS. Three patients could not undergo sleep recordings because of the initiation of NRS in the PICU.

2.2. Travaux en cours

2.2.1. MAVAS : MRA, travail respiratoire, et pathologies obstructives

Un protocole prospectif étudiant par MRA et travail respiratoire les VAS d'enfants présentant une obstruction connue des VAS et nécessitant un bilan endoscopique a été élaboré. Ce protocole, dont la rédaction a commencé en 2006, devait initialement être l'étude centrale du présent travail et permettre de faire le lien entre données de MRA, étude du travail respiratoire, et données de l'endoscopique. Le but était de proposer aux enfants (et à leurs parents) présentant une pathologie obstructive des VAS justifiant la réalisation d'un bilan endoscopique (technique invasive), la réalisation d'un enregistrement par MRA (technique non invasive), d'une mesure du travail respiratoire (technique peu invasive), et d'un enregistrement du sommeil (techniques non invasives : gazométrie nocturne et analyse des mouvements du poignet), afin d'en comparer les résultats (parcours patient et témoin en annexes 3 et 4). Les mesures étaient complétées par un questionnaire de qualité du sommeil adapté à l'âge.

Ce travail, appelé MAVAS (Méthode Acoustique et VAS) et encadré par la Direction de la Recherche Clinique (URC-Est ; CRC 08055), a été financé par un contrat d'Initiation à la Recherche Clinique (CIRC) en 2008, après évaluation par un comité d'experts (résumé rédigé par l'URC-Est en annexe 2). J'en étais l'investigateur principal et le Pr. Fauroux la responsable scientifique. L'inclusion des patients a débuté début 2010. Ce protocole a été enregistré dans la base mondiale des études cliniques (<http://clinicaltrials.gov>) sous le N° NCT00950443.

La quasi-totalité des sujets témoins ont été inclus. En revanche, pour des raisons techniques, le nombre de patients (12/80 actuellement) inclus a été inférieur à ce qui était prévu initialement et l'étude clôturée prématurément. Ceci est dû au fait que le protocole a été rédigé pendant les travaux préliminaires étudiant la faisabilité de la MRA chez l'enfant, et que cette dernière s'est au final révélée inapplicable sur des nourrissons éveillés. Or, la plupart des enfants présentant une obstruction des VAS complexe ont moins de 2 ans.

Cependant, nous espérons prochainement pouvoir tout de même comparer les données de l'enregistrement invasif (endoscopie) à celles des mesures peu ou non invasives citées précédemment chez les enfants qui ont pu suivre intégralement le protocole.

2.2.2. MRA, travail respiratoire, et scoliose thoracique

Deux protocoles d'étude sont en cours depuis 2009, étudiant les données de la MRA et d'une évaluation non invasive des muscles respiratoires ⁸⁵ chez des enfants atteints de

scoliose thoracique sévère et/ou évolutive appareillés par corset. Ces travaux sont réalisés en partenariat avec le Pr. Vialle, chef du service d'orthopédie pédiatrique de l'hôpital Armand-Trousseau. Ces protocoles sont enregistrés dans la base mondiale des études cliniques (<http://clinicaltrials.gov>) sous le N°NC T01087034.

L'objectif est de mettre en évidence d'éventuelles modifications de la morphologie des VAS en MRA ou des performances des muscles respiratoires à la fois chez des enfants présentant une scoliose thoracique sévère (étude transversale), mais aussi chez des enfants présentant une scoliose thoracique appareillée par un corset de Milwaukee ou de Cheneau-Toulouse-Munster (étude prospective). Actuellement, 18 patients ont été inclus.

Ce travail est également réalisé en partenariat avec l'École Nationale Supérieure des Arts et Métiers, de Paris. En effet, les enfants inclus bénéficient tous d'un enregistrement radiographique biplan basse dose EOS. Cette technique permet une imagerie très précise des structures osseuses et du rachis en particulier, en peu de temps, et avec une irradiation inférieure à 10% des doses délivrées lors de clichés traditionnels, et 0,8 à 0,1% des doses reçues lors d'un scanner tridimensionnel (3D). Les reconstructions 3D à l'aide de l'Eos (Figure 28) permettent de calculer un index de pénétration thoracique, reflétant le retentissement de la scoliose sur le parenchyme pulmonaire, qui sera comparé aux données des enregistrements non invasifs des VAS⁸⁶⁻⁹⁰.



Figure 28 : Patiente de 10 ans présentant une scoliose thoracique. Modèle de reconstruction tridimensionnelle du thorax à partir d'acquisition EOS ; un enregistrement par MRA et une évaluation non invasive des muscles respiratoires ont été réalisés chez cette patiente.

2.2.3. Simulations numériques

Cette partie du travail a été initiée au sein de l'équipe 13 de l'IMRB, à Créteil, notamment grâce à l'expérience de B. LOUIS et de R. FODIL⁷⁶. L'objectif est de réaliser des calculs d'écoulements gazeux issus de modélisations tridimensionnelles, reconstruites à partir de scanners d'intérêt, chez des patients présentant une pathologie obstructive des VAS, et de confronter ces résultats à ceux des méthodes non-invasives. Ceci permettrait d'identifier par les méthodes non-invasives les paramètres qui auraient un impact significatif sur l'écoulement aérien dans les VAS.

En pratique, nous avons sélectionné le scanner d'une patiente de 5 ans présentant une hypoplasie congénitale du larynx (Figure 29). Puis, les images en deux dimensions (2D) ont été segmentées et compilées pour réaliser une reconstruction en 3D des voies aériennes grâce au logiciel Amira© (Visage Imaging®, Richmond, Australie) (Figure 30). Cette étape a nécessité la vérification manuelle de presque chaque triangle constituant le modèle 3D et son éventuelle modification afin de « lisser » le modèle ainsi reconstruit. En effet, les aspérités de paroi, approximations inévitables liées à la reconstruction 3D à partir d'un modèle 2D, entraîneraient une augmentation exponentielle du besoin en calcul afin de modéliser l'écoulement gazeux, en raison des turbulences qu'elles créeraient. Cette étape est réalisée de manière à modifier le moins possible la géométrie propre à chaque patient. Enfin, les écoulements gazeux ont été modélisés grâce à un solveur numérique (Fluent©, Ansys™, Canonsburg, Pennsylvanie, États-Unis) jusqu'à l'obtention d'un modèle cohérent (Figure 31).



Figure 29 : Scanner d'intérêt : patiente de 5 ans présentant une sténose laryngée congénitale (coupe axiale au niveau glottique)

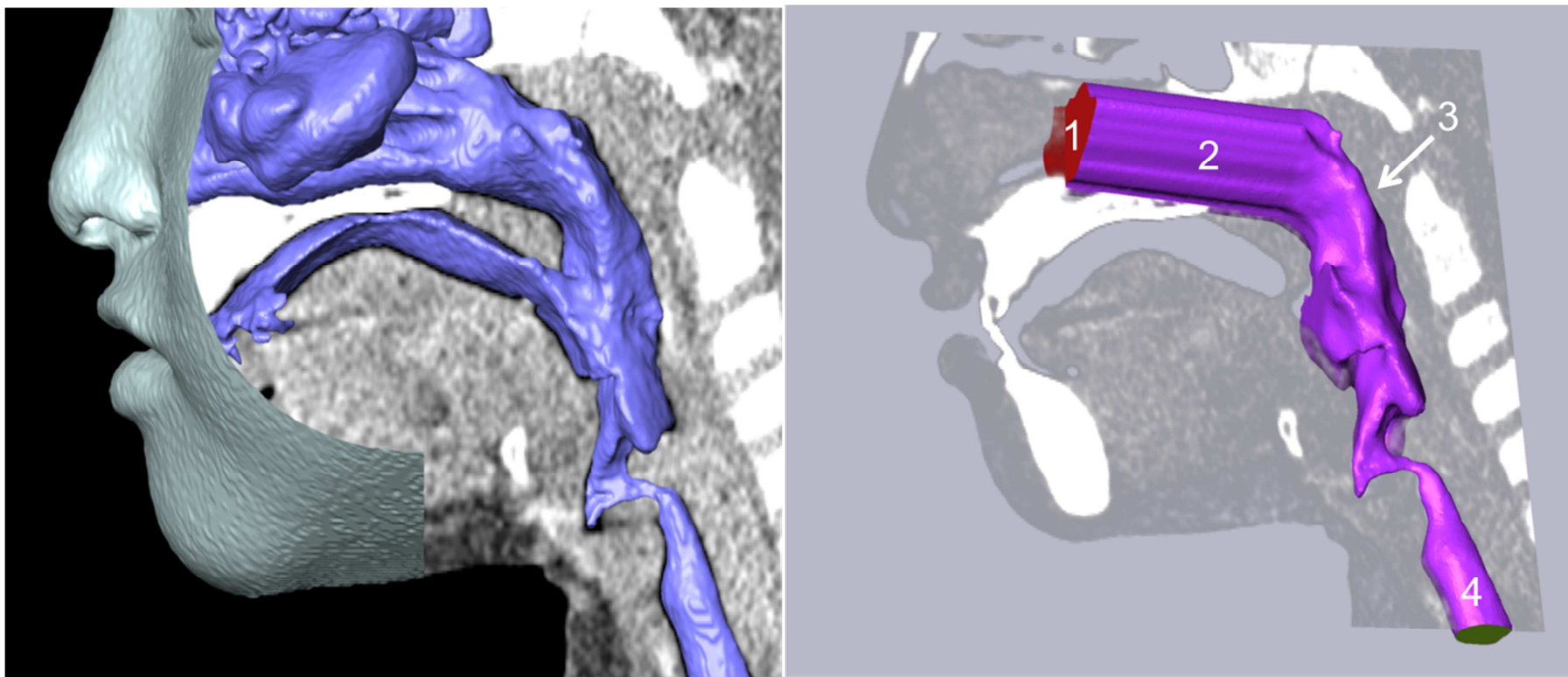


Figure 30 : A gauche, modèle géométrique reconstruit d'après le scanner de la Figure 28 ; A droite, détermination des conditions limite du modèle d'écoulement ; 1 : pression d'entrée ; 2 : surface extrudée (ici, 36 mm) ; 3 : parois rigides ; 4 : pression de sortie

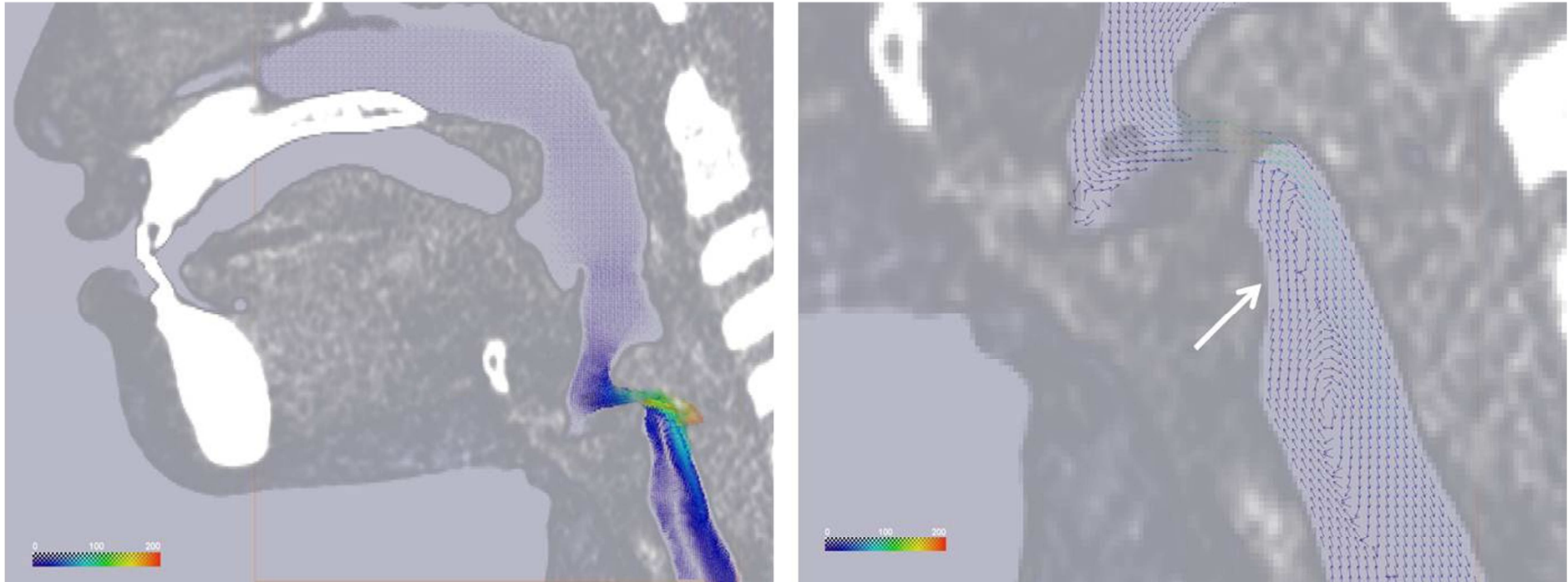


Figure 31 : Même patiente. À gauche, vecteurs vitesse sur un plan au centre du modèle (cm.s^{-1}) ; À droite, identification d'une zone de recirculation

Chez cette patiente, le modèle a permis de mettre en évidence avec un débit simulé de $0,246 \text{ l.s}^{-1}$ une perte de charge entre entrée et sortie de $10436,7 \text{ Pa}$ et des résistances de $424,7 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}^{-1}$. À la sortie de la zone sténotique (Figure 32), on met en évidence une zone de recirculation, c'est-à-dire de flux post-obstacle rétrograde par rapport au courant principal. Ces valeurs de résistances, extrêmement élevées, ne correspondent probablement pas à celle du régime ventilatoire habituel de la patiente, mais à la configuration des VAS à un moment précis lors de la réalisation du scanner, chez une patiente dont l'obstruction présentait une composante dynamique à l'endoscopie. L'exploitation du reste de ces données est en cours et un modèle physique tridimensionnel en polymère époxyde devrait être prochainement réalisé.

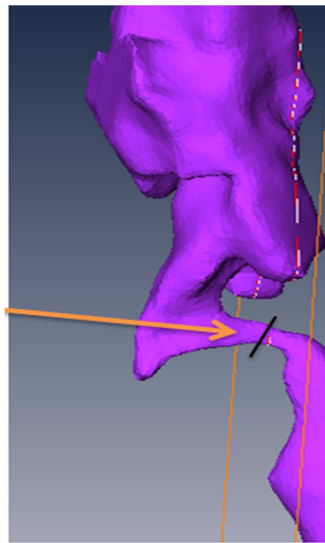


Figure 32 : mise en évidence de la zone la plus étroite des VAS de la patiente

Bien que cette méthode soit prometteuse, elle ne semble pas pour l'instant applicable en pratique quotidienne. D'une part, un scanner des VAS n'est indiqué que chez certains enfants atteints d'une pathologie obstructive, et il doit être de très bonne qualité pour permettre une reconstruction tridimensionnelle ; comme nous l'avons vu précédemment, la résolution actuelle des scanners à la limite de la précision nécessaire à l'étude des VAS de l'enfant. D'autre part, cette reconstruction nécessite pour l'instant une participation humaine importante. Elle est donc très consommatrice de temps et ne permet pas de s'affranchir de petites approximations apportées à la géométrie des VAS du patient. Les calculs d'écoulements, eux, bien qu'automatisés, sont très longs du fait de la grande difficulté à construire un modèle cohérent d'écoulement (plusieurs jours à plusieurs semaines pour un seul modèle).

Néanmoins, il est possible que dans un avenir proche les procédures de reconstruction et de modélisation des écoulements puissent être simplifiées pour faciliter la compréhension de la dynamique ventilatoire des patients.

3. DISCUSSION GENERALE

Les travaux présentés ci-avant ont mis en évidence la faisabilité de la MRA chez l'enfant de plus de 2 ans et ses applications potentielles dans plusieurs pathologies obstructives des VAS.

Dans une autre catégorie de patients, plus jeunes, la mesure du travail respiratoire s'est révélée capable de chiffrer le bénéfice physiologique lié à l'utilisation d'une VNI chez des nourrissons atteints d'une pathologie obstructive congénitale des VAS.

MRA et mesure du travail respiratoire

La MRA n'avait jusqu'à présent jamais été utilisée en recherche clinique chez l'enfant. Notre objectif initial était, après en avoir défini les conditions d'utilisation dans un travail préliminaire, de l'utiliser chez de jeunes enfants atteints de pathologies obstructives « classiques » des VAS : sténoses congénitales ou acquises, hémangiomes, lymphangiomes, afin d'en caractériser le profil acoustique.

Les nourrissons de moins de 3 mois ne pouvant respirer par voie buccale, il n'a pas été possible de réaliser chez eux une évaluation des VAS par MRA malgré de nombreux artifices techniques : choix des paramètres d'acquisition les plus rapides, banc d'acoustique monté sur une tétine percée en son centre, embout buccal de taille adapté et enduit d'une solution de saccharose. Entre 3 mois et 2 ans, c'est le manque de coopération qui limite la réalisation des mesures, malgré les mesures décrites précédemment. C'est la raison pour laquelle les profils d'aires des VAS n'ont pour l'instant pas pu être corrélés aux résultats des endoscopies complètes réalisées chez des patients atteints d'une pathologie obstructive des VAS (protocole MAVAS).

Néanmoins, à partir de 2 ans, les enregistrements ont été généralement possibles chez l'enfant calme et coopérant et leur multiplication sur une large cohorte de patients devrait à l'avenir permettre de préciser leur résolution spatiale par rapport à l'endoscopie. Quoi qu'il en soit, la totale innocuité de la MRA et la rapidité de l'acquisition des données incitent à réaliser des mesures aussi fréquemment que possible.

La mesure du travail respiratoire, elle, est possible à tout âge et chez presque tous les patients. Elle nécessite l'utilisation d'une sonde œsophagienne et est rapide car une analyse d'environ 20 cycles respiratoires en état stable est suffisante. Elle n'est pas strictement non-invasive mais, à ce jour, aucune complication de cette mesure n'a été rapportée hormis un léger inconfort lors de l'introduction de la sonde. Les publications rapportant son intérêt dans des pathologies des VAS autres qu'obstructives (myopathies) sont nombreuses. Notre projet initial prévoyait d'associer MRA et mesure du travail respiratoire chez un même groupe de

patients. Ce n'a pour l'instant pas été possible sur une grande cohorte de patients atteints de pathologies d'intérêt.

Enfin, MRA et étude du travail respiratoire sont deux méthodes non-invasives passives, ne nécessitant pas en général la réalisation d'une manœuvre spécifique chez l'enfant. Ceci leur procure un intérêt considérable dans l'exploration fonctionnelle chez l'enfant, même jeune.

Comparaisons conceptuelles

Les trois techniques de mesures précédemment décrites : MRA, oscillations forcées, et mesures du travail respiratoire sont dans les faits différentes mais reposent toutes sur le même principe : la mesure d'une variation de pression et de débit au cours du temps, bien que les gammes de fréquence, les paramètres mesurés, et les outils ne soient pas les mêmes. Les fréquences utilisées sont dans les gammes 0,2-6 kHz pour la MRA, 15-45 Hz pour les oscillations forcées, et 0,3-1 Hz pour le travail respiratoire. Cette dernière valeur est simplement celle de la fréquence respiratoire du nourrisson ou de l'enfant.

Complémentarité

Pour l'instant, il n'a pas été possible de mettre en évidence des cas de figure où la MRA et la mesure du travail respiratoire pouvaient se substituer à la réalisation d'une endoscopie des VAS, notamment à cause de l'arrêt prématuré de l'étude MAVAS. Néanmoins, il apparaît que MRA, mesure du travail respiratoire, mais aussi Sentec® et Actiwatch®, du fait de leur caractère non ou peu invasif et de leur totale innocuité, sont des techniques d'exploration complémentaires de celles déjà pratiquées en routine (endoscopie, explorations radiologiques...). Leur place en pratique quotidienne devrait également se développer lorsqu'un plus grand nombre de cliniciens auront pris connaissance des travaux effectués et de l'intérêt potentiel de telles mesures. Ces nouvelles explorations des VAS pourraient initialement être réalisées de manière concomitante aux explorations de référence (endoscopie et radiologie), puis être répétées de manière longitudinale chez un même patient afin de corréliser les résultats à l'évolution endoscopique et clinique du patient. Dans un deuxième temps, ces explorations pourraient dépister les patients chez lesquels une endoscopie des VAS serait nécessaire ou utile. La MRA peut dans ce cadre être réalisée en parallèle d'une consultation, sans perte de temps, et la mesure du travail respiratoire lors d'une hospitalisation de jour ou en ambulatoire.

Limites

Les principales limites de la MRA sont l'âge minimal de sa réalisation et l'absence pour l'instant de corrélation prouvée dans des pathologies comme la laryngomalacie, la

trachéomalacie, les sténoses importantes. Parmi les pathologies obstructives des VAS de l'enfant, une majorité s'observe chez le nourrisson chez lequel une mesure par MRA n'est actuellement pas possible. Enfin, un minimum de coopération est requis de la part du patient, ce qui rend impossible les mesures chez l'enfant opposant ou présentant un retard psychomoteur important.

La mesure du travail respiratoire, bien corrélée aux paramètres physiologiques du patient, peut être réalisée à tout âge, mais ne donne aucun renseignement anatomique.

Enfin, le recours à ces deux techniques est limité par la disponibilité du personnel soignant formé et du matériel nécessaire à leur réalisation. Le modèle commercial de MRA actuellement disponible n'est pas configuré pour réaliser dans le même temps une mesure par réflexion acoustique et par oscillations forcées. De plus, son logiciel d'exploitation n'a pas été développé pour évaluer les surfaces de tranche de section des VAS jusqu'à l'extrémité distale de la trachée. Les mesures réalisées dans les différents travaux présentés ci-avant ne se font pour l'instant qu'avec un appareil expérimental.

Projets et perspectives

Cliniques

Outre les travaux déjà en cours et décrits en 2.2, une exploration aussi systématique que possible des patients présentant une pathologie obstructive des VAS est en cours. Constamment, la cohorte de sujets s'enrichit d'enfants atteignant l'âge où la réalisation de la MRA. Une application large de la MRA, et dans une moindre mesure de l'étude du travail respiratoire, devrait permettre à l'avenir non seulement de préciser les capacités diagnostiques de ces méthodes mais également leur valeur prédictive de l'évolution clinique d'un patient.

Le protocole de prise en charge des enfants atteints d'une séquence de Robin est une première étape dont on devrait pouvoir analyser les résultats d'ici un an.

Une autre étude, bien que sortant du cadre pédiatrique de ce travail, a récemment été terminée. Le protocole, appelé MAVAG, a été enregistré dans la base mondiale des études cliniques (<http://clinicaltrials.gov>) sous le N° NCT01087047. Une cohorte de 50 femmes enceintes a été suivie prospectivement tout au long de leur grossesse, à l'hôpital Armand-Trousseau (travail réalisé avec la collaboration du Dr Rigouzzo et du Pr. Constant du service d'anesthésie, et du Pr. Jouannic du service de gynécologie-obstétrique). Une mesure des VAS par MRA et l'enregistrement de plusieurs paramètres anthropométriques ont été réalisés aux 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} trimestres de grossesse ainsi qu'en post-partum et 1 mois après la sortie de la maternité. Ce travail visait à mettre en évidence une éventuelle réduction de calibre des VAS en fin de grossesse, suspectée cliniquement par les anesthésistes mais encore jamais documentée. Nous avons montré que le larynx et la trachée de ces patientes

ne se modifiaient pas, mais que le calibre du pharynx diminuait progressivement au cours de la grossesse, parallèlement à la prise de poids et à l'augmentation du score de Mallampati modifié (en annexe). La recherche d'une corrélation entre les résultats de la MRA et ceux d'une IRM cervicale, réalisée à l'occasion d'une IRM prénatale, est également en cours.

Théoriques

Les modélisations d'écoulement gazeux dans les obstructions des VAS de l'enfant sont pour l'instant du domaine de la recherche. Leur application aux VAS d'un nourrisson présentant un trouble dynamique n'est pas actuellement envisageable, notamment en raison des approximations nécessaires à la réalisation d'un modèle et surtout du temps de réalisation d'un tel modèle. On peut cependant espérer qu'à l'avenir, de telles reconstructions s'automatisent et trouvent leur place en complément d'autres explorations en pratique clinique.

4. CONCLUSION

Les méthodes d'explorations non invasives des VAS de l'enfant sont prometteuses car leur réalisation est, par définition, simple et sans danger et que les données qu'elles apportent sont complémentaires des informations cliniques et de celles fournies par les autres examens plus invasifs. La réalisation en routine de la MRA est ainsi envisageable dans de nombreux cas de figure. Couplée à la mesure du travail respiratoire, la MRA pourrait guider la stratégie thérapeutique, faciliter la surveillance, et diminuer le coût et le nombre d'autres procédures plus invasives pour l'exploration et l'étude des VAS chez l'enfant.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Garabedian E, Bobin S, Monteil J, Triglia J. *ORL de l'Enfant*. 2^{ème} édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006.
2. Netter F. *Atlas of Human Anatomy*. Rittenhouse Book Distributors Inc; 2003.
3. Jaeger MJ, Matthys H. The pattern of flow in the upper human airways. *Respir Physiol*. Dec 1968;6(1):113-127.
4. Jarreau PH, Louis B, Dassieu G, et al. Estimation of inspiratory pressure drop in neonatal and pediatric endotracheal tubes. *J Appl Physiol*. Jul 1999;87(1):36-46.
5. Nicollas R, Giordano J, Garrel R, et al. Validation of the newborn larynx modeling with aerodynamical experimental data. *Med Eng Phys*. Jun 2009;31(5):547-552.
6. Lofaso F, Louis B, Brochard L, Harf A, Isabey D. Use of the Blasius resistance formula to estimate the effective diameter of endotracheal tubes. *The American review of respiratory disease*. Oct 1992;146(4):974-979.
7. Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI, et al. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Nov 15 2001;164(10 Pt 1):1874-1878.
8. Balbani AP, Weber SA, Montovani JC. Update in obstructive sleep apnea syndrome in children. *Revista brasileira de otorrinolaringologia (English edition)*. Jan-Feb 2005;71(1):74-80.
9. Fauroux B. What's new in paediatric sleep? *Paediatric respiratory reviews*. Mar 2007;8(1):85-89.
10. Majnemer A, Barr RG. Association between sleep position and early motor development. *The Journal of pediatrics*. Nov 2006;149(5):623-629.
11. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. Jul 2006;7(4):329-334.
12. Fauroux B, Leboulanger N, Roger G, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation avoids recannulation and facilitates early weaning from tracheotomy in children. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2010;11(1):31-37.
13. Carr MM, Poje CP, Kingston L, Kielma D, Heard C. Complications in pediatric tracheostomies. *The Laryngoscope*. Nov 2001;111(11 Pt 1):1925-1928.
14. French LC, Wootten CT, Thomas RG, Neblett WW, 3rd, Werkhaven JA, Cofer SA. Tracheotomy in the preschool population: indications and outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Aug 2007;137(2):280-283.
15. Trachsel D, Hammer J. Indications for tracheostomy in children. *Paediatric respiratory reviews*. Sep 2006;7(3):162-168.

16. Billon S, Morin A, Caer S, et al. French population exposure to radon, terrestrial gamma and cosmic rays. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005;113(3):314-320.
17. Mettler FA, Jr., Thomadsen BR, Bhargavan M, et al. Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: preliminary results. *Health Phys*. Nov 2008;95(5):502-507.
18. Machata AM, Kabon B, Willschke H, Prayer D, Marhofer P. Upper airway size and configuration during propofol-based sedation for magnetic resonance imaging: an analysis of 138 infants and children. *Paediatr Anaesth*. Nov 2010;20(11):994-1000.
19. Barral J, Ingle R, Damrose E, Fishbein N, Nishimura D. High-resolution imaging of the laryngeal cartilages: volunteer and cancer patient studies. Stanford University Edition. *Head and Neck Imaging*; 2010.
20. Vats A, Worley GA, de Bruyn R, Porter H, Albert DM, Bailey CM. Laryngeal ultrasound to assess vocal fold paralysis in children. *J Laryngol Otol*. Jun 2004;118(6):429-431.
21. Wang LM, Zhu Q, Ma T, et al. Value of ultrasonography in diagnosis of pediatric vocal fold paralysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Sep 2011;75(9):1186-1190.
22. Delessert A, Espa F, Rossetti A, Lavigne G, Tafti M, Heinzer R. Pulse wave amplitude drops during sleep are reliable surrogate markers of changes in cortical activity. *Sleep*. Dec 2010;33(12):1687-1692.
23. Senny F, Maury G, Cambron L, Leroux A, Destine J, Poirrier R. The sleep/wake state scoring from mandible movement signal. *Sleep Breath*. Jun 2012;16(2):535-542.
24. Cotton RT, Myer CM, 3rd. Contemporary surgical management of laryngeal stenosis in children. *Am J Otolaryngol*. Sep-Oct 1984;5(5):360-368.
25. Denoyelle F, Mondain M, Gresillon N, Roger G, Chaudre F, Garabedian EN. Failures and complications of supraglottoplasty in children. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. Oct 2003;129(10):1077-1080; discussion 1080.
26. Garabedian EN, Pezzettigotta S, Leboulanger N, et al. Endoscopic surgical treatment of laryngotracheal clefts: indications and limitations. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. Jan 2010;136(1):70-74.
27. Czaja P, Soja J, Grzanka P, Cmiel A, Szczeklik A, Sladek K. Assessment of airway caliber in quantitative videobronchoscopy. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2007;74(4):432-438.
28. Dorffel WV, Fietze I, Hentschel D, et al. A new bronchoscopic method to measure airway size. *Eur Respir J*. Oct 1999;14(4):783-788.
29. Masters IB, Eastburn MM, Francis PW, et al. Quantification of the magnification and distortion effects of a pediatric flexible video-bronchoscope. *Respiratory research*. 2005;6:16.

30. Masters IB, Eastburn MM, Wootton R, et al. A new method for objective identification and measurement of airway lumen in paediatric flexible videobronchoscopy. *Thorax*. Aug 2005;60(8):652-658.
31. Masters IB, Ware RS, Zimmerman PV, et al. Airway sizes and proportions in children quantified by a video-bronchoscopic technique. *BMC pulmonary medicine*. 2006;6:5.
32. Ware J, Aki K. Continuous and discrete inverse-scattering problems in a stratified elastic medium. I. Planes waves at normal incidence. *J Acoust Soc Am*. 1969;45:1341-1349.
33. Fredberg JJ, Wohl ME, Glass GM, Dorkin HL. Airway area by acoustic reflections measured at the mouth. *J Appl Physiol*. May 1980;48(5):749-758.
34. Beaumont M, Fodil R, Isabey D, et al. Gravity effects on upper airway area and lung volumes during parabolic flight. *J Appl Physiol*. May 1998;84(5):1639-1645.
35. Brooks LJ, Byard PJ, Fouke JM, Strohl KP. Reproducibility of measurements of upper airway area by acoustic reflection. *J Appl Physiol*. Jun 1989;66(6):2901-2905.
36. Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, Fouke JM, Strohl KP. Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. *J Appl Physiol*. Mar 1988;64(3):1050-1054.
37. Brooks LJ, Castile RG, Glass GM, Griscom NT, Wohl ME, Fredberg JJ. Reproducibility and accuracy of airway area by acoustic reflection. *J Appl Physiol*. Sep 1984;57(3):777-787.
38. Brown IB, McClean PA, Boucher R, Zamel N, Hoffstein V. Changes in pharyngeal cross-sectional area with posture and application of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease*. Sep 1987;136(3):628-632.
39. D'Urzo AD, Lawson VG, Vassal KP, Rebuck AS, Slutsky AS, Hoffstein V. Airway area by acoustic response measurements and computerized tomography. *The American review of respiratory disease*. Feb 1987;135(2):392-395.
40. Hoffstein V, Fredberg JJ. The acoustic reflection technique for non-invasive assessment of upper airway area. *Eur Respir J*. May 1991;4(5):602-611.
41. Louis B, Fodil R, Jaber S, et al. Dual assessment of airway area profile and respiratory input impedance from a single transient wave. *J Appl Physiol*. Feb 2001;90(2):630-637.
42. Louis B, Glass G, Kresen B, Fredberg J. Airway area by acoustic reflection: the two-microphone method. *Journal of biomechanical engineering*. Aug 1993;115(3):278-285.
43. Louis B, Glass GM, Fredberg JJ. Pulmonary airway area by the two-microphone acoustic reflection method. *J Appl Physiol*. May 1994;76(5):2234-2240.
44. Molfino N, Zamel N, Hoffstein V, Fredberg J. Artifacts in measuring airway areas by acoustic reflections. *The American review of respiratory disease*. Dec 1990;142(6 Pt 1):1465-1466.

45. Rubinstein I, McClean PA, Boucher R, Zamel N, Fredberg JJ, Hoffstein V. Effect of mouthpiece, noseclips, and head position on airway area measured by acoustic reflections. *J Appl Physiol*. Oct 1987;63(4):1469-1474.
46. Van Surell C, Louis B, Lofaso F, et al. Acoustic method to estimate the longitudinal area profile of endotracheal tubes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Jan 1994;149(1):28-33.
47. Hoffstein V, Zamel N. Tracheal stenosis measured by the acoustic reflection technique. *The American review of respiratory disease*. Sep 1984;130(3):472-475.
48. Brown IG, Webster PM, Zamel N, Hoffstein V. Changes in tracheal cross-sectional area during Mueller and Valsalva maneuvers in humans. *J Appl Physiol*. Jun 1986;60(6):1865-1870.
49. D'Urzo AD, Rubinstein I, Lawson VG, et al. Comparison of glottic areas measured by acoustic reflections vs. computerized tomography. *J Appl Physiol*. Jan 1988;64(1):367-370.
50. Rubinstein I, Bradley TD, Zamel N, Hoffstein V. Glottic and cervical tracheal narrowing in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. Dec 1989;67(6):2427-2431.
51. Xue SA, Hao JG. Normative standards for vocal tract dimensions by race as measured by acoustic pharyngometry. *J Voice*. Sep 2006;20(3):391-400.
52. Gucev G, Raphael DT, Elspas S, Glass G. Pediatric airway and esophageal profiles with acoustic reflectometry. *Anesthesia and analgesia*. Nov 2006;103(5):1126-1130.
53. Brown IG, Bradley TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease*. Aug 1985;132(2):211-215.
54. Brown IG, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *J Appl Physiol*. Sep 1986;61(3):890-895.
55. Brown IG, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal and glottic changes following methacholine challenge in normal subjects. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*. May-Jun 1986;22(3):251-256.
56. Gelardi M, Del Giudice AM, Cariti F, et al. Acoustic pharyngometry: clinical and instrumental correlations in sleep disorders. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. Mar-Apr 2007;73(2):257-265.
57. Kamal I. Normal standard curve for acoustic pharyngometry. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Mar 2001;124(3):323-330.
58. Kamal I. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area by acoustic pharyngometry. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Feb 2002;126(2):164-171.
59. Kamal I. Test-retest validity of acoustic pharyngometry measurements. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Feb 2004;130(2):223-228.

60. Kamal I. Acoustic pharyngometry patterns of snoring and obstructive sleep apnea patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Jan 2004;130(1):58-66.
61. Li HY, Engleman H, Hsu CY, et al. Acoustic reflection for nasal airway measurement in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep.* Dec 1 2005;28(12):1554-1559.
62. Monahan K, Kirchner HL, Redline S. Oropharyngeal dimensions in adults: effect of ethnicity, gender, and sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* Jul 15 2005;1(3):257-263.
63. Monahan KJ, Larkin EK, Rosen CL, Graham G, Redline S. Utility of noninvasive pharyngometry in epidemiologic studies of childhood sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Jun 1 2002;165(11):1499-1503.
64. Patel SR, Frame JM, Larkin EK, Redline S. Heritability of upper airway dimensions derived using acoustic pharyngometry. *Eur Respir J.* Nov 2008;32(5):1304-1308.
65. Brooks LJ. Tracheal size and distensibility in patients with cystic fibrosis. *The American review of respiratory disease.* Feb 1990;141(2):513-516.
66. Fodil R, Lofaso F, Annane D, et al. Upper airway calibre and impedance in patients with Steinert's myotonic dystrophy. *Respiratory physiology & neurobiology.* Nov 30 2004;144(1):99-107.
67. Waters KA, Everett F, Sillence DO, Fagan ER, Sullivan CE. Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia: evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials. *Am J Med Genet.* Dec 4 1995;59(4):460-466.
68. Stokes DC, Wohl ME, Wise RA, Pyeritz RE, Fairclough DL. The lungs and airways in achondroplasia. Do little people have little lungs? *Chest.* Jul 1990;98(1):145-152.
69. Jaber S, Pigeot J, Fodil R, et al. Long-term effects of different humidification systems on endotracheal tube patency: evaluation by the acoustic reflection method. *Anesthesiology.* Apr 2004;100(4):782-788.
70. Jarreau PH, Louis B, Desfrere L, et al. Detection of positional airway obstruction in neonates by acoustic reflection. *American journal of respiratory and critical care medicine.* May 2000;161(5):1754-1756.
71. Raphael DT. Acoustic reflectometry profiles of endotracheal and esophageal intubation. *Anesthesiology.* May 2000;92(5):1293-1299.
72. Raphael DT, Benbassat M, Arnaudov D, Bohorquez A, Nasser B. Validation study of two-microphone acoustic reflectometry for determination of breathing tube placement in 200 adult patients. *Anesthesiology.* Dec 2002;97(6):1371-1377.
73. Raphael DT, Lee H. Acoustic reflectometry detection of an endobronchial intubation in a patient with equal breath sounds. *Journal of clinical anesthesia.* Feb 2003;15(1):41-47.

74. Brugel-Ribere L, Fodil R, Coste A, et al. Segmental analysis of nasal cavity compliance by acoustic rhinometry. *J Appl Physiol*. Jul 2002;93(1):304-310.
75. Fodil R, Brugel-Ribere L, Croce C, et al. Inspiratory flow in the nose: a model coupling flow and vasoerectile tissue distensibility. *J Appl Physiol*. Jan 2005;98(1):288-295.
76. Croce C, Fodil R, Durand M, et al. In vitro experiments and numerical simulations of airflow in realistic nasal airway geometry. *Annals of biomedical engineering*. Jun 2006;34(6):997-1007.
77. Papon JF, Brugel-Ribere L, Fodil R, et al. Nasal wall compliance in vasomotor rhinitis. *J Appl Physiol*. Jan 2006;100(1):107-111.
78. Leboulanger N, Louis B, Fodil R, et al. Analysis of the pharynx and the trachea by the acoustic reflection method in children: A pilot study. *Respiratory physiology & neurobiology*. Feb 15 2010;175(2):228-233.
79. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF, Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. May 1956;8(6):587-594.
80. Brochard L, Pelle G, de Palmas J, et al. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. *The American review of respiratory disease*. Mar 1987;135(3):579-584.
81. Pride NB. Forced oscillation techniques for measuring mechanical properties of the respiratory system. *Thorax*. Apr 1992;47(4):317-320.
82. Fauroux B. Respiratory muscle testing in children. *Paediatric respiratory reviews*. Sep 2003;4(3):243-249.
83. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol*. Nov 1982;53(5):1190-1195.
84. Paiva R, Krivec U, Aubertin G, Cohen E, Clement A, Fauroux B. Carbon dioxide monitoring during long-term noninvasive respiratory support in children. *Intensive care medicine*. Jun 2009;35(6):1068-1074.
85. Nicot F, Hart N, Forin V, et al. Respiratory muscle testing: a valuable tool for children with neuromuscular disorders. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Jul 1 2006;174(1):67-74.
86. Dubousset J, Charpak G, Dorion I, et al. [A new 2D and 3D imaging approach to musculoskeletal physiology and pathology with low-dose radiation and the standing position: the EOS system]. *Bull Acad Natl Med*. Feb 2005;189(2):287-297; discussion 297-300.
87. Dubousset J, Charpak G, Skalli W, de Guise J, Kalifa G, Wicart P. [Skeletal and spinal imaging with EOS system]. *Arch Pediatr*. Jun 2008;15(5):665-666.

88. Dubousset J, Charpak G, Skalli W, Kalifa G, Lazenec JY. [EOS stereo-radiography system: whole-body simultaneous anteroposterior and lateral radiographs with very low radiation dose]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* Oct 2007;93(6 Suppl):141-143.
89. Dubousset J, Wicart P, Pomero V, Barois A, Estournet B. [Thoracic scoliosis: exothoracic and endothoracic deformations and the spinal penetration index]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* Feb 2002;88(1):9-18.
90. Dubousset J, Wicart P, Pomero V, Barois A, Estournet B. Spinal penetration index: new three-dimensional quantified reference for lordoscoliosis and other spinal deformities. *J Orthop Sci.* 2003;8(1):41-49.

6. ANNEXES

Annexe 1 : Protocole « prise en charge de l'obstruction des VAS dans la séquence de Pierre Robin »

1. But du protocole de prise en charge

Organiser et évaluer une prise en charge standardisée de l'obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) des nouveau-nés et nourrissons présentant une séquence de Pierre Robin

Valider une quantification de l'obstruction des VAS et de ses conséquences

Évaluer le devenir ORL, maxillo-facial, respiratoire et neurocognitif des patients à moyen terme

2. Équipes impliquées

Hôpital Armand Trousseau

Services de (d') :

- pneumologie : Pr. Fauroux, Dr Aubertin
- ORL : Dr Leboulanger, Pr. Denoyelle, Pr. Garabédian
- chirurgie plastique et maxillo-faciale : Dr Soupre, Pr. Picard, Pr. Vazquez
- de réanimation néonatale : Pr. Mitanchez, Dr de Montgolfier
- de réanimation polyvalente : Pr. Renolleau
- EFR : Dr Boulé, Dr Beydon

Hôpital Necker Enfants Malades

Services de (d') :

- pédiatrie : Pr. Abadie. Dr Chalouhi. Dr Heilbronner (USC)
- ORL : Pr. Couloigner, Dr Pierrot, Dr Contencin. Pr. Manac'h, Dr Tanneur
- réanimation polyvalente : Pr. Hubert, Dr Oualha
- chirurgie plastique et maxillo-faciale : Pr. Couly. Pr. Ginisty. Dr Michel

3. Protocole

3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Critère d'inclusion

Tout nouveau-né ou nourrisson de moins de 2 ans, adressé à l'une des deux équipes, présentant une séquence de Pierre Robin (SPR) classique avec fente palatine postérieure, rétrognathie, glossoptose, qu'elle soit ou non associée à d'autres malformations, c'est-à-dire que la SPR soit isolée, syndromique ou associée

ET hospitalisé pour des troubles fonctionnels qui soient au minimum un déficit de la succion/déglutition nécessitant une nutrition entérale et/ou une obstruction ventilatoire haute cliniquement décelable (même chez un bébé autonome sur le plan alimentaire).

Critère d'exclusion

Enfant présentant une SPR et :

- déjà trachéotomisé
- vu en consultation ou stade 1
- de plus de 2 ans à l'entrée dans l'étude
- vu dans le cadre d'un avis du centre de référence mais géré par une autre équipe.

3.2. Évaluation initiale

3.2.1 *Évaluation respiratoire*

Appréciation de la respiration spontanée en air ambiant en décubitus ventral par la gazométrie à l'éveil et pendant le sommeil et la recherche d'apnées/hypopnées pendant le sommeil

Entre J15 et J30 de vie

En pratique : polygraphie pour la quantification des évènements respiratoires (apnées/hypopnées) pendant le sommeil

Associée à une évaluation de l'hématose par un enregistrement continu de la PtcO₂ et PtcCO₂ et de la SpO₂

Durée minimale : 60 minutes de sommeil.

3.2.2 *Évaluation initiale maxillo-faciale*

Recherche d'une malformation faciale associée :

Degré de glossoptose.

Mineur : au repos, à l'état d'éveil langue en position horizontale dans la bouche. On voit la face supérieure de la langue lors de l'ouverture buccale

Modéré : au repos, à l'éveil, à l'ouverture buccale, on voit la face inférieure de la langue, qui ne s'accroche pas au palais

Majeur : langue verticale dans la bouche, au contact du palais ou glissée dans la fente palatine

Degré de la rétrognathie : clinique + photos 3D (technique Pr. Picard)

Mineur : gencive inférieure à moins de 0,5 cm de retrait de la gencive supérieure chez un bébé au repos, bouche fermée (mesure au point médian)

Modéré : intervalle entre les 2 gencives entre 0,5 et 1 cm

Majeur : plus de 1 cm de retrait

3.2.3 *Évaluation endoscopique ORL dynamique*

Sans anesthésie générale dans la plupart des cas pour éviter de décompenser la situation respiratoire et avec analyse des résultats endoscopiques standardisés selon le protocole suivant :

**COMPTE RENDU DE FIBROSCOPIE DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES D'UN ENFANT
PRESENTANT UNE SEQUENCE DE ROBIN**

Date de l'endoscopie :

Opérateur :

Anesthésiste :

Nom, prénom, et date de naissance du patient :

Données concernant le patient :

Pathologie :

Antécédents chirurgicaux en dehors des voies aériennes (notamment de chirurgie anti-reflux) :

Aide ventilatoire éventuelle (décubitus ventral, intubation nasale ou orale, VNI, labioglossopexie, ostéodistraktion, trachéotomie) :

Aide à l'alimentation éventuelle (gavage par sonde nasogastrique, sonde de gastrostomie) :

Conditions d'examen :

État vigili ou anesthésie générale

Position assise ou décubitus :

Type d'anesthésie locale :

Modèle et diamètre externe du fibroscope utilisé :

Résultats de l'examen fibroscopique :

a) Ventilation du patient à l'état vigili		1		2		3		4
b) Fosses nasales		1		2		3		4
c) Cavum		1		2		3		4
d) Végétations adénoïdes		1		2		3		4
e) Morphologie du voile du palais		1		2		3		4
f) Dynamique du voile du palais								
g) Tonus des parois latérales de l'oropharynx		1		2		3		4
h) Projection amygdalienne		1		2		3		4
i) Tonus basilingual		1		2		3		4
j) Tonus vestibulaire laryngé		1		2		3		4
k) Mobilité cordale		1		2		3		4
m) Signes laryngés indirects de reflux		1		2		3		4

a) *Ventilation du patient à l'état vigili en décubitus dorsal* : 1: normale ; 2: ventilation spontanée sans tirage mais luxation mandibulaire nécessaire; 3 : ventilation spontanée avec tirage et hypercapnie malgré luxation mandibulaire ; 4 : ventilation impossible sans aide ventilatoire

a') *Ventilation du patient à l'état vigili en décubitus latéral* : 1: normale ; 2: ventilation spontanée sans tirage mais luxation mandibulaire nécessaire ; 3 : ventilation spontanée avec tirage et hypercapnie malgré luxation mandibulaire ; 4 : ventilation impossible sans aide ventilatoire

b) *Fosses nasales*: 1 : le fibroscope passe facilement ; 2 : il passe à contact ; 3 : il passe à contact serré ; 4: il ne peut pas passer (bien indiquer le diamètre externe du fibroscope utilisé)

c) *Cavum*: 1 : normal ; 2 : paraît petit ; 3 nettement petit ; 4 : quasi absent

d) *Végétations adénoïdes*: 1 : absence de végétations visibles ; 2 : végétations visibles mais non obstructives ; 3 : végétations potentiellement obstructives ; 4 : végétations certainement obstructives

e) *Morphologie du voile du palais*: 1. fente non opérée ; 2. voile fermé court ; 3. voile fermé normalement positionné; 4. voile trop postérieur obstruant l'isthme vélopharyngé

f) *Dynamique du voile du palais* : 1. dynamique normale ; 2. voile modérément hypotonique ; 3. voile très hypotonique ; 4. voile totalement immobile

g) *Tonus des parois latérales de l'oropharynx* : 1 : normal ; 2 : hypotonie modérée, tendance au collapsus latéral ; 3 : hypotonie importante, collapsus latéral intermittent ; 4 : sévère : collapsus latéral total permanent

h) *Projection amygdalienne*: 1 : antécédents d'amygdalectomie ou amygdales de très petite taille ; 2 : amygdales visibles mais non obstructives ; 3 : amygdales potentiellement obstructives ; 4 : amygdales certainement obstructives.

i) *Tonus lingual*: 1 : normal ; 2 : hypotonie modérée, vallécules masquées ; 3 hypotonie importante avec bascule postérieure de la base de langue ; 4 : hypotonie sévère : contact permanent de l'épiglotte ou de la base de langue avec la paroi pharyngée postérieure

j) *Tonus laryngé* : 1 : normal ; 2 : laryngomalacie globale modérée ; 3 : laryngomalacie sévère intermittente ; 4 : laryngomalacie sévère permanente

k) *Mobilité laryngée*. 1. Normale ; 2 mobilité diminuée ou absente, de façon uni- ou bilatérale, quelle qu'en soit la cause (paralysie ou ankylose crico-aryténoïdienne), non obstructive ; 3 mobilité diminuée ou absente, de façon uni- ou bilatérale, quelle qu'en soit la cause (paralysie ou ankylose crico-aryténoïdienne), possiblement obstructive ; 4 mobilité diminuée ou absente, de façon uni- ou bilatérale, quelle qu'en soit la cause (paralysie ou ankylose crico-aryténoïdienne), certainement obstructive

l) *Calibre sous sous-glottique*. Utiliser la classification de Cotton Meyer modifiée. Grade I obstruction < 50%; grade II: obstruction 51% à 70%; grade III: obstruction 71% à 99%; grade IV: obstruction complète.

m) *Signes laryngés indirects de reflux*. 1 : absents ; 2 : érythème modéré de la margelle postérieure ou de la commissure postérieure ; 3 : œdème et érythème modérés de la margelle postérieure ou de la commissure postérieure ; 4 : œdème et érythème majeurs de la margelle postérieure ou de la commissure postérieure.

Autre anomalie fibroscopique en dehors des paramètres du tableau ci-dessus :

Trois situations peuvent se présenter après ce bilan initial :

I) Absence de critères de gravité

Enregistrement de sommeil dans les limites de la normale :

Index d'apnée/hypopnées (IAH) <5 ET

SpO₂ moyenne >95% ET

Aucune période passée avec une SpO₂ <90% ET

Index de désaturation <10 ET

PtcCO₂ maximale et moyenne <50 mmHg

ET aucun malaise : absence de bradycardie <80/min, épisode de cyanose et/ou hypotonie

Enfant confortable et qui grossit

Peu ou pas de signe de gravité endoscopique.

→ Refaire un enregistrement identique en décubitus dorsal ou latéral

Si ce 2^{ème} enregistrement est anormal : maintien et sortie du décubitus ventral et nouvel enregistrement dans 2 à 3 semaines, selon la clinique

Si ce 2^{ème} enregistrement est normal : autorisation de sortie à domicile avec un sommeil en position dorsale ou latéral

Le proclive est laissé à la décision du médecin référent selon l'intensité du RGO.

Le couchage ventral à domicile doit faire l'objet de précautions techniques et d'une information écrite.

Le monitoring à domicile en cas de couchage ventral est laissé à la décision de chaque médecin référent.

II) Obstruction franche des voies aériennes supérieures

Enregistrement de sommeil franchement pathologique

Index d'apnée/hypopnées (IAH) > 10 ET/OU

SpO₂ moyenne <93% ET/OU

≥10% du temps de sommeil passé avec une SpO₂ < 90% ET/OU

Index de désaturation > 15 ET/OU

PtcCO₂ moyenne >50 mmHg ET/OU

PtcCO₂ maximale >60 mmHg

Et/ou signes endoscopiques de sévérité de l'obstruction

Et /ou malaises obstructifs : bradycardies < 80/min, épisode de cyanose et/ou hypotonie.

→ *Indication à une VNI* avec réalisation au préalable d'une mesure du travail respiratoire en ventilation spontanée et sous VNI

III) Cas intermédiaire ou modéré

Dans tous les cas intermédiaires, on réalise un nouveau bilan après 8 à 15 jours de surveillance en milieu hospitalier. En fonction de l'évolution, on s'orientera vers les situations « absence de critères de gravité » ou « obstruction franche »

IV) En cas d'obstruction majeure

1^{er} cas : nouveau-né ou nourrisson nécessitant une intubation avec échec d'extubation défini par une absence d'autonomie respiratoire >5 minutes, même sous VNI

→ *Indication à une trachéotomie.*

2^{ème} cas : enfant non intubé mais dont la précarité respiratoire empêche le transport (enfant hospitalisé en réanimation à Necker et dépendant d'une VNI ou d'une canule de Guedel / Mayo) : tentative de mise en place de la VNI à Necker avec l'aide du Pr. Fauroux sans explorations initiales. En cas de succès, étude du travail respiratoire, du sommeil, et bilan morphologique secondairement, dès que l'état respiratoire de l'enfant le permet. En cas d'échec, trachéotomie.

3.3 Suivi des patients

Évaluation de l'efficacité de la VNI : critères polygraphiques et gazométriques

Critères cliniques : confort, croissance pondérale, développement

Évaluation clinique, ORL, maxillo-faciale, psychomotrice et neurocognitive jusqu'à 3 ans

En cas de dégradation secondaire : indication de trachéotomie ?

3.3.1 Évaluation clinique par Pr. Abadie, Dr Chalouhi à Necker et Pr. Fauroux à Trousseau

Mensuelle tant qu'il y a VNI ou trachéotomie et selon les besoins après sevrage de la VNI ou de la trachéotomie, au minimum tous les 6 mois et jusqu'à 3 ans (croissance staturo-pondérale, autonomie alimentaire et respiratoire)

3.3.2 Évaluation ORL et maxillo-faciale, psychomotrice et neurocognitive

Dès que possible, réalisation d'un dépistage auditif : OEA, PEAA ou PEA.




À l'âge de 6 mois : bilan psychomoteur et de qualité de vie selon les mêmes procédures sur les deux sites par des professionnels différents : bilan psychomoteur codifié, bilan psy selon le « symptom check list », qualité de vie.

Entre l'âge de 12 et 15 mois : audiométrie subjective et consultation d'ORL avec si besoin mise en place d'ATT. Adaptation du suivi ORL en fonction des besoins.

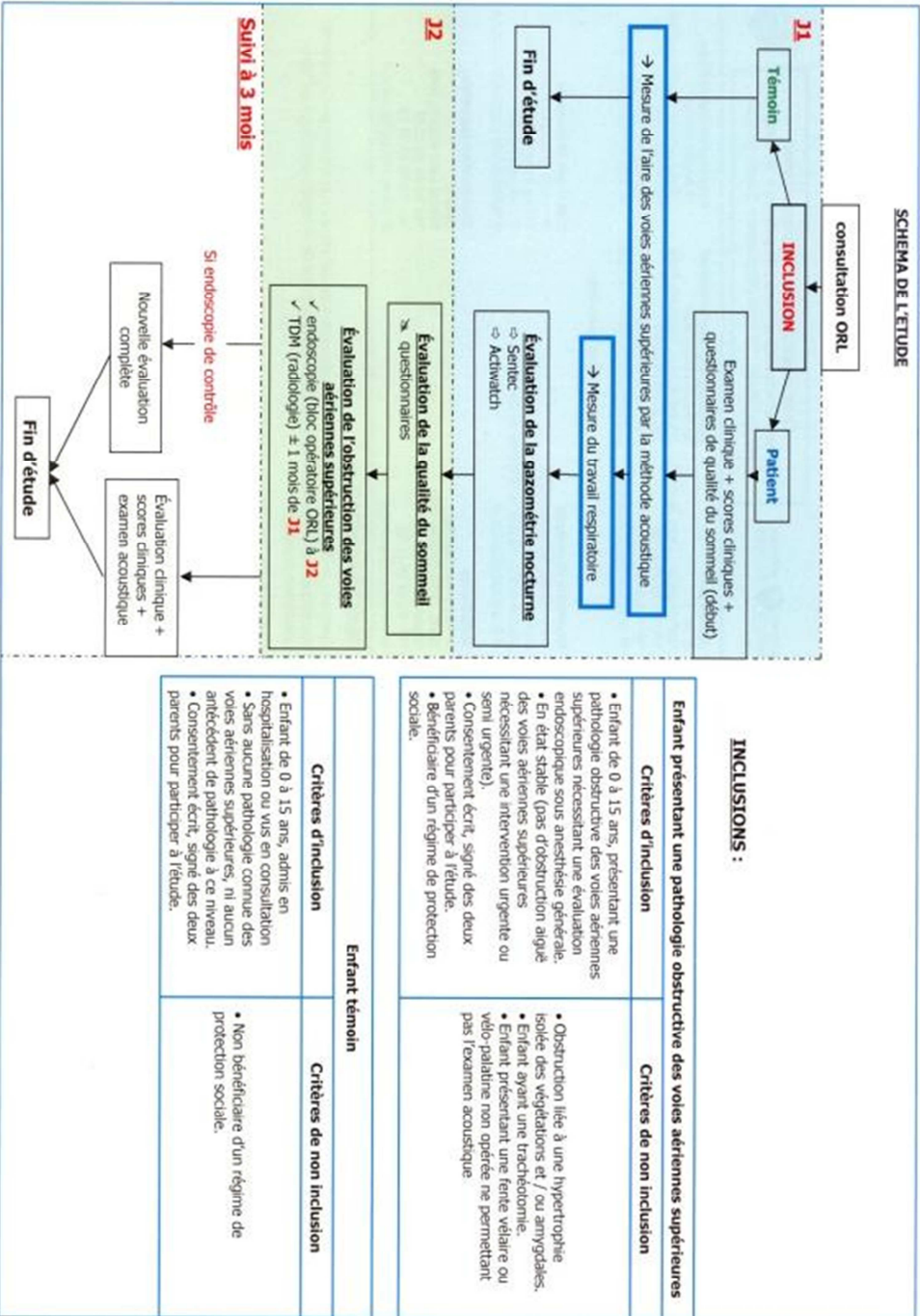
À l'âge de 18 mois, en hôpital de jour : bilan psychomoteur, orthophonique, psychologique (Brunet Lézine), consultation de pédiatrie et de chirurgie maxillo-faciale.

À l'âge de 3 ans, en hôpital de jour : bilan psychomoteur, psychométrique avec un K-ABC, orthophonique, consultation de chirurgie maxillo-faciale avec photographies 3D, consultation ORL + audiométrie systématiques.

Annexe 2 : tableau résumé de l'étude MAVAS

<p style="text-align: center;">Les différentes étapes de l'étude</p> <p>• À J1 au moment de l'admission en hospitalisation (ORL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Examen clinique ⇨ Scores cliniques ⇨ Début du questionnaire de qualité du sommeil <p>• Au laboratoire de physiologie respiratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Mesure de l'aire des voies aériennes supérieures par la méthode acoustique ⇨ Mesure du travail respiratoire <p>• La nuit entre J1 et J2 : évaluation de la gazométrie nocturne</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Oxymètre de pouls + pression transcutanée en gaz carbonique ⇨ pince au lobe oreille /Sentec ⇨ Mouvements corporels ⇨ bracelet au poignet /Activatch <p>• Au réveil à J2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Fin du questionnaire de qualité du sommeil <ul style="list-style-type: none"> ↳ Enfants<6ans : score de Brunet-Lézine ↳ Enfants>6ans : 4 questionnaires <ul style="list-style-type: none"> - Echelle de somnolence d'Epworth - Index de qualité du sommeil de Pittsburgh - Score de qualité du sommeil - Auto-score sentimental sur le sommeil <p>• À 3 mois : 2 possibilités</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Soit le patient vient pour une simple consultation ORL => évaluation clinique + scores cliniques + examen acoustique ⇨ Soit le patient doit faire une endoscopie de contrôle => une nouvelle évaluation complète est réalisée (retour à J1) 	<p style="text-align: center;">PROTOCOLE « MAVAS »</p> <p>Méthode acoustique et mesure du travail respiratoire : 2 nouvelles techniques de mesure de l'obstruction des voies aériennes supérieures chez l'enfant.</p>
<p>Procédure en cas d'événements indésirables graves (EIG) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'investigateur doit notifier tout EIG en complétant les formulaires de déclaration d'EIG et les renvoyer au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 à l'attention de « Cécile Jourdain». • L'investigateur doit également informer l'URCEST en charge de la recherche de la survenue de l'EIG en faxant le formulaire au 01 49 28 28 13 	<p style="text-align: center;"> </p> <p style="text-align: center;">Étude prospective, monocentrique, ouverte Nombre d'inclusions prévues : 80 patients + 40 témoins Durée de l'étude : 21 mois d'inclusion + 3 mois de suivi</p> <p style="text-align: center;"></p>
<p>• À 3 mois : 2 possibilités</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Soit le patient vient pour une simple consultation ORL => évaluation clinique + scores cliniques + examen acoustique ⇨ Soit le patient doit faire une endoscopie de contrôle => une nouvelle évaluation complète est réalisée (retour à J1) 	<p>Promoteur</p> <p>APHP Chef de projet : Cécile Jourdain Tél : 01 44 84 17 32 Fax : 01 44 84 17 99 @ cecile.jourdain@aphp.fr</p> <p>Investigateur coordonnateur</p> <p>Dr Nicolas Leboulanger Hôpital Armand Trousseau, Paris Tél : 01 44 73 61 14 Fax : 01 44 73 61 08 @ nleboulanger@rns.aphp.fr</p> <p>Responsable scientifique</p> <p>Pr Brigitte Fauroux Hôpital Armand Trousseau, Paris Tél : 01 44 73 61 74 Fax : 01 44 73 67 18 @ brigitte.fauroux@rns.aphp.fr</p> <p>Equipes associées :</p> <p>Ingénierie et analyse</p> <p>Bruno LOUIS, Mécanique FOUIL Equipe de Biomécanique Cellulaire et Respiratoire INSERM U-955, Faculté de Médecine de Créteil. @ brunolouis@inserm.fr</p> <p>Statistiques</p> <p>Dr Pierre-Yves BOELLE ISARS, Unité INSERM 707 Hôpital Saint Antoine, Paris. Tél : 01 49 28 32 26 @ boelle@U173.jussieu.fr</p> <p>Radiologie et imagerie</p> <p>Pr Hubert DUCOU LE POINTE Hôpital Armand Trousseau, Paris Tél : 01 44 73 61 24 @ hubert.ducou-le-pointe@rns.aphp.fr</p> <p>Coordination Logistique</p> <p>URCEST Hôpital Saint Antoine, Paris Tél : 01 49 28 22 02 Fax : 01 49 28 28 13 @ mavas.urcest@sat.aphp.fr</p>
<p>• À 3 mois : 2 possibilités</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Soit le patient vient pour une simple consultation ORL => évaluation clinique + scores cliniques + examen acoustique ⇨ Soit le patient doit faire une endoscopie de contrôle => une nouvelle évaluation complète est réalisée (retour à J1) 	<p>OBJECTIF PRINCIPAL :</p> <p>Comparer le degré et le niveau d'obstruction des voies aériennes supérieures par la méthode acoustique avec l'évaluation clinique de l'obstruction lors de l'examen endoscopique sous anesthésie générale.</p> <p>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL :</p> <p>Corrélation entre évaluation endoscopique du degré d'obstruction des voies aériennes supérieures et la détermination par la méthode acoustique</p> <p>CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Faisabilité de la méthode acoustique dans un échantillon d'enfants présentant une obstruction des voies aériennes supérieures 2. Evaluation clinique du retentissement de l'obstruction des voies aériennes supérieures, à la fois sur le plan respiratoire (gazométrie diurne et nocturne et qualité du sommeil) et nutritionnel. 3. Comparaison entre les résultats de la méthode acoustique et la mesure du travail respiratoire, chez l'enfant éveillé. 4. Mesure du degré d'obstruction des voies aériennes supérieures par un scanner haute résolution, quand celui-ci a dû être réalisé pour des raisons médicales sans rapport avec l'étude. 5. Corrélation de la mesure du degré et du niveau d'obstruction des voies aériennes par la méthode acoustique aux résultats d'un traitement chirurgical éventuel. 6. Comparaison de la mesure du degré d'obstruction chez le patient à des mesures réalisées chez l'enfant témoin.

SCHEMA DE L'ETUDE

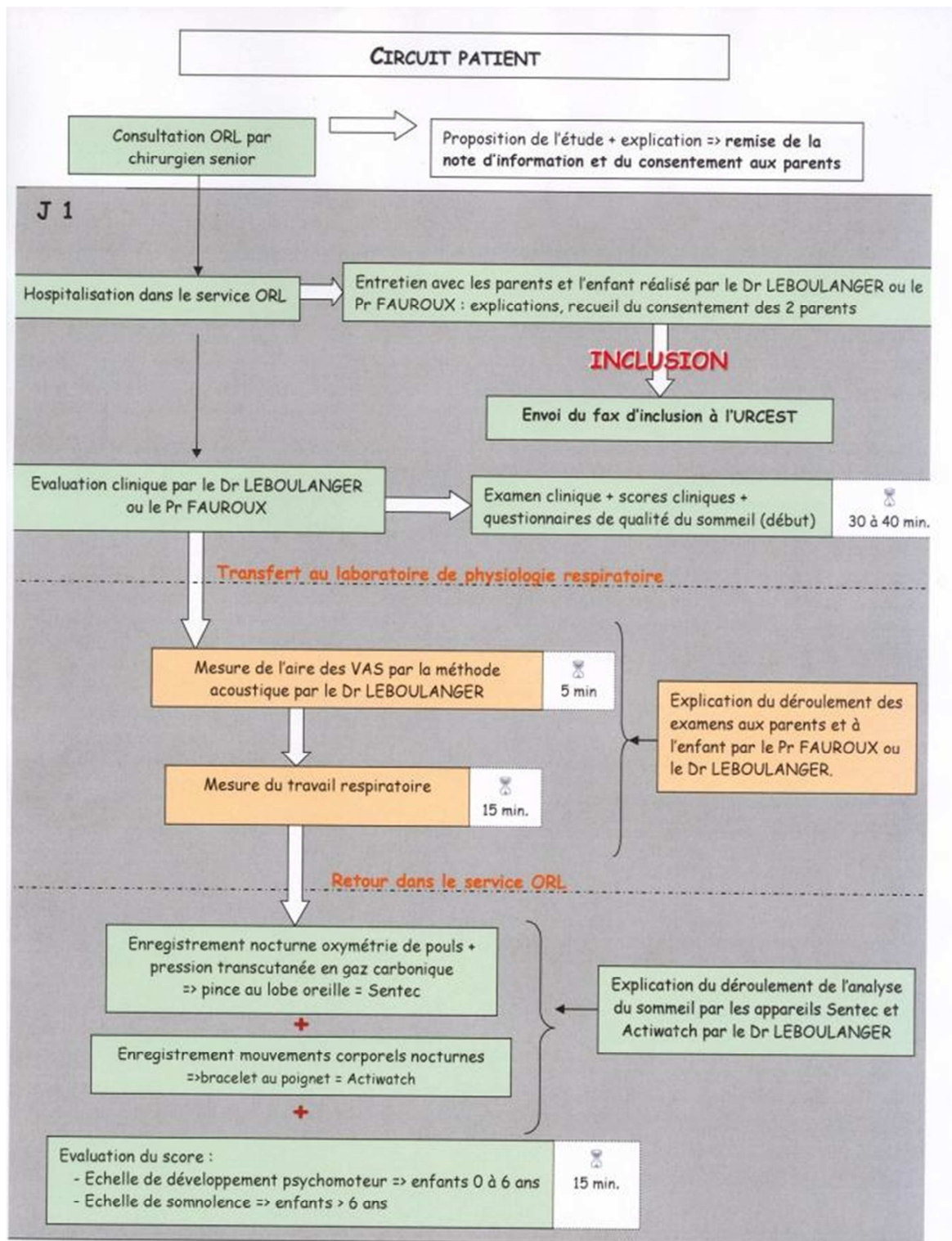


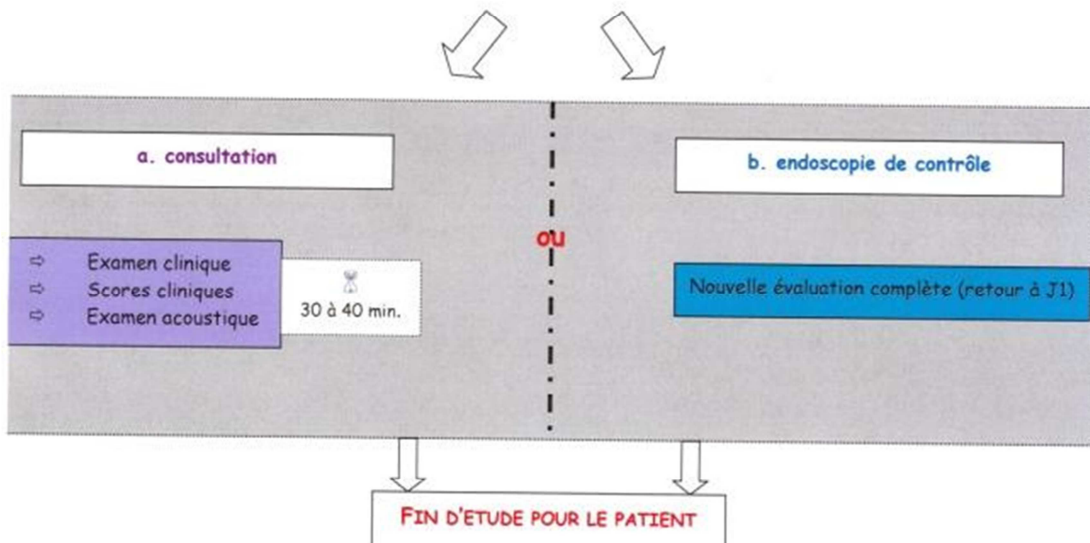
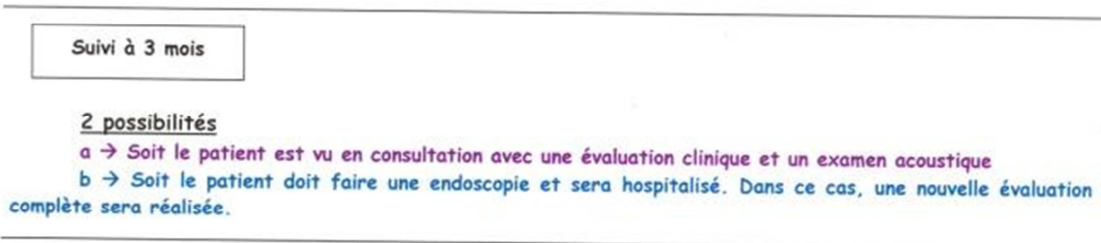
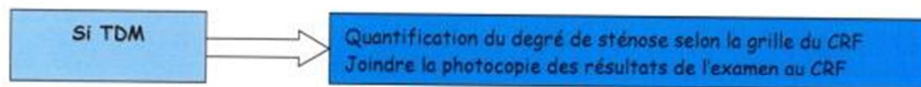
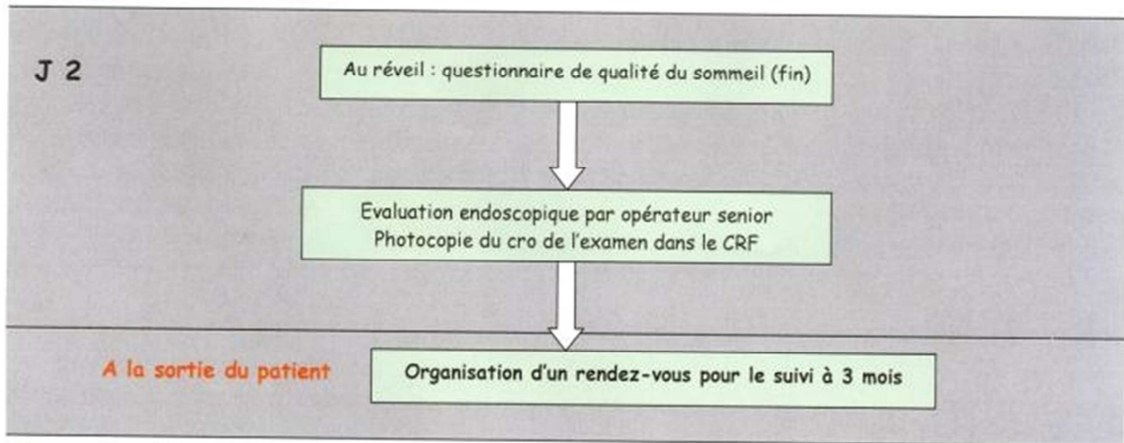
INCLUSIONS :

Enfant présentant une pathologie obstructive des voies aériennes supérieures	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Enfant de 0 à 15 ans, présentant une pathologie obstructive des voies aériennes supérieures nécessitant une évaluation endoscopique sous anesthésie générale. • En état stable (pas d'obstruction aiguë des voies aériennes supérieures nécessitant une intervention urgente ou semi urgente). • Consentement écrit, signé des deux parents pour participer à l'étude. • Bénéficiaire d'un régime de protection sociale.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruction liée à une hypertrophie isolée des végétations et / ou amygdales. • Enfant ayant une trachéotomie. • Enfant présentant une fente vélaire ou vélo-palatine non opérée ne permettant pas l'examen acoustique.

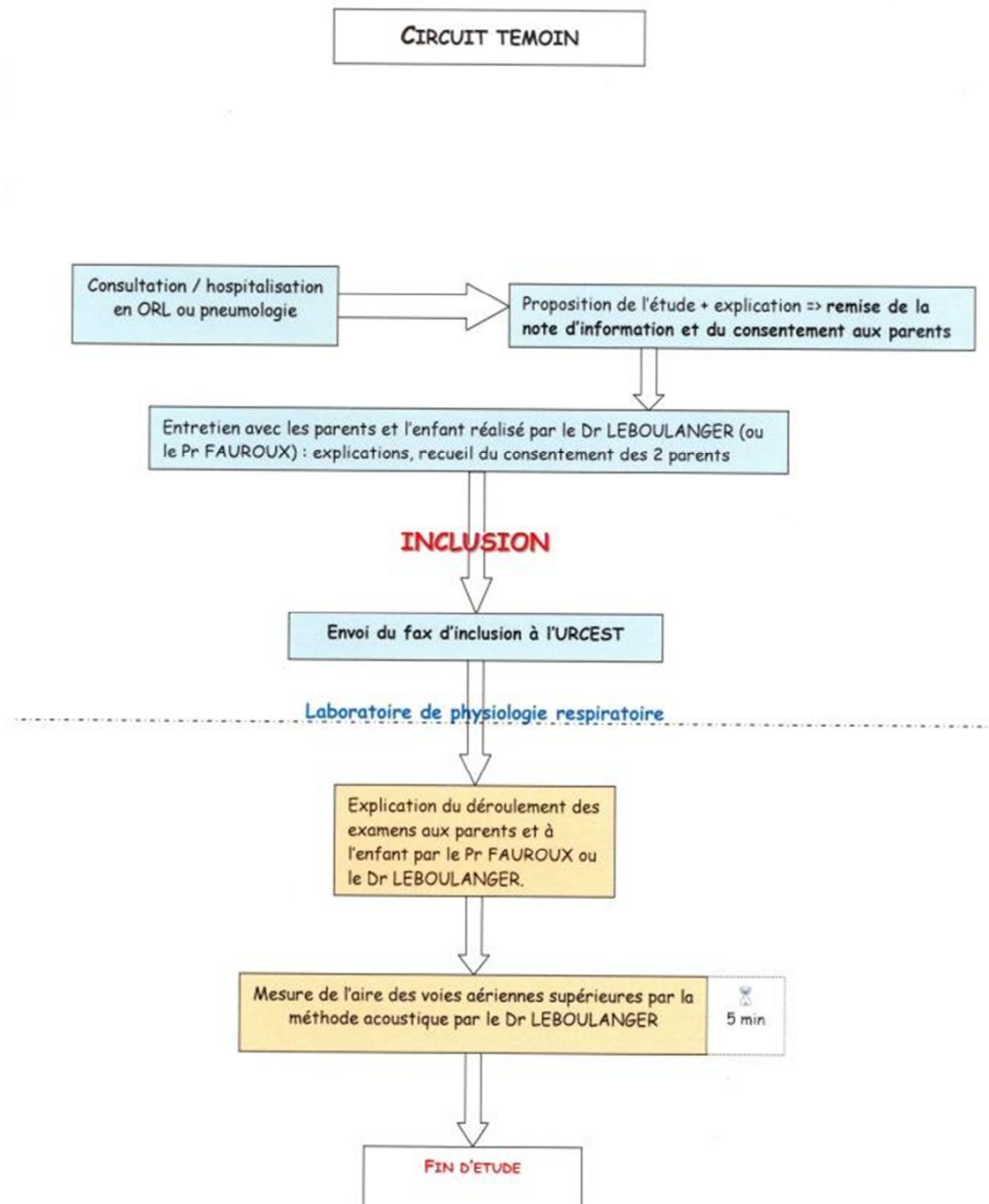
Enfant témoin	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Enfant de 0 à 15 ans, admis en hospitalisation ou vu en consultation • Sans aucune pathologie connue des voies aériennes supérieures, ni aucun antécédent de pathologie à ce niveau. • Consentement écrit, signé des deux parents pour participer à l'étude.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Non bénéficiaire d'un régime de protection sociale.

Annexe 3 : parcours patient de l'étude MAVAS

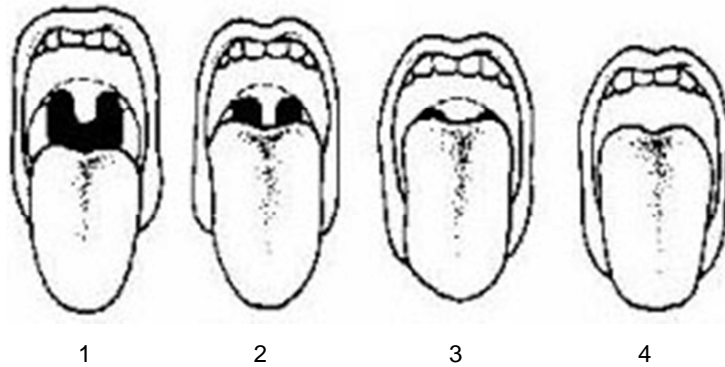




Annexe 4 : parcours témoin de l'étude MAVAS



Annexe 5 : score de Mallampati modifié



Structures visibles lors d'un examen endobuccal en position assise, sans abaisse-langue :

Classe 1 : voile, luette, piliers

Classe 2 : voile, luette (incomplètement)

Classe 3 : voile, base de la luette seulement

Classe 4 : palais osseux uniquement

Brigitte FAUROUX et Nicolas LÉBOULANGER dédient ce travail à Gilles ROGER, disparu en 2011. Brillant chirurgien, médecin attentif, esprit vif, ami fidèle, Gilles a été parmi les premiers en ORL à comprendre l'intérêt pour sa discipline des explorations non ou peu invasives, notamment l'étude du travail respiratoire. Ces travaux sont dans la continuité de ce qu'il a initié avec nos confrères pneumologues pédiatres.

Nous ne l'oublions pas.