

Université de Sherbrooke

**Fonction des sphincters supérieur et inférieur de l'œsophage avec ou sans support  
respiratoire en période néonatale**

Par  
Danny Cantin, M. Sc.  
Programme de physiologie

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé  
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiæ Doctor* (Ph. D.)  
en physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada  
Mai 2019

Membres du jury d'évaluation  
Dr Jean-Paul Praud, programme de physiologie et département de pédiatrie  
Dr Ahmed Chraïbi, programme de physiologie  
Dr André Cantin, département de médecine, service de pneumologie  
Dr Guillaume Émeriaud, département de pédiatrie, faculté de médecine de l'Université de  
Montréal

© Danny Cantin, 2019

# SOMMAIRE

## Fonction des sphincters supérieur et inférieur de l'œsophage avec ou sans support respiratoire en période néonatale

Par  
Danny Cantin  
Programme de physiologie

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

**Introduction** : La pression positive continue nasale (PPCn) et la ventilation par oscillations à haute fréquence nasale (VOHFn) sont très utilisés en période néonatale. Cependant, l'administration d'une pression positive au niveau des voies aériennes supérieures peut entraîner des passages d'air dans l'œsophage, puis causer des distensions gastriques qui peuvent être responsables de reflux gastro-œsophagiens (RGO) néfastes. Le rôle du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO) est important pour protéger le pharynx de la remontée du contenu gastrique et pour éviter les passages d'air dans l'œsophage lors de la respiration. Les objectifs de cette thèse visent à confirmer l'inhibition des RGO avec l'application d'une VOHFn et à décrire l'activité du SSO en phase avec la respiration en période néonatale.

**Méthodes** : Trois séries d'expérimentation ont été réalisées chez des agneaux nouveau-nés à terme pendant 5h ou 6h lors i) de l'application d'une VOHFn, ii) de l'application d'une PPCn, et iii) de la respiration spontanée. Les animaux ont été instrumentés de façon chronique pour l'enregistrement des stades de conscience, des variations du volume pulmonaire et de l'activité électrique du muscle constricteur laryngé. Un cathéter d'impédance intraluminaire multicanale couplée à la pH-métrie (MII-pH) a été installé chez les agneaux des groupes VOHFn et PPCn afin d'obtenir le nombre de passages d'air dans l'œsophage et de RGO (groupe VOHFn). L'activité électrique du muscle principal du SSO (muscle cricopharyngé, CP) a été recueillie chez les agneaux des groupes PPCn et respiration spontanée.

**Résultats** : La VOHFn inhibe les RGO en période néonatale malgré une augmentation des passages d'air dans l'œsophage et une légère distension abdominale. Aucune activité inspiratoire du CP n'a été observée lors de la respiration spontanée ni lors de l'application de la PPCn; l'activité respiratoire phasique du CP est virtuellement toujours post-inspiratoire (PI) et/ou expiratoire (E) et se présente selon un patron à deux bouffées d'activité (PI et E).

**Conclusion** : La VOHFn inhibent les RGO malgré une augmentation des passages d'air dans l'œsophage. En période néonatale, ces passages d'air dans l'œsophage pourraient être facilités par l'absence de fermeture du SSO lors de l'inspiration.

**Mots-clés** : Ventilation par oscillations à haute fréquence nasale, pression positive continue nasale, reflux gastro-œsophagiens, sphincter supérieur de l'œsophage, aérophagie

# SUMMARY

## Function of the upper and lower esophageal sphincters with or without respiratory support in the neonatal period

By  
Danny Cantin  
Physiology program

Thesis presented to the Faculty of Medicine and Health Sciences for the obtention of Doctor degree diploma *Philosophiæ Doctor* (Ph. D.) in physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4.

**Introduction:** Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and nasal high frequency oscillatory ventilation (nHFOV) are increasingly used in the neonatal period. However, any administration of positive pressure in the upper airways can cause air passages into the esophagus and cause gastric distension, which can lead to noxious gastroesophageal reflux (GER). The role of the upper esophageal sphincter (UES) is important to protect the pharynx from the reflux of gastric content and to avoid air passages into the esophagus during breathing. The objectives of this thesis aim to confirm the inhibitory effect of nHFOV on GER and to describe the activity of the UES in phase with respiration in the neonatal period.

**Methods:** Three series of experiments were carried out in full-term neonatal lambs for 5h or 6h during i) the application of nHFOV, ii) the application of nCPAP, and iii) spontaneous breathing. All animals were chronically instrumented in order to record the stages of consciousness, variations in lung volume and electrical activity of the laryngeal constrictor muscle. An esophageal multichannel intraluminal impedance-pHmetry (MII-pH) catheter was also installed to record the number of air passages into the esophagus (lambs from the nHFOV and nCPAP groups) and the number of GER (nHFOV group only). The electrical activity of the main UES muscle (cricopharyngeus muscle, CP) was collected in lambs from the nCPAP and spontaneous breathing groups.

**Results:** Nasal HFOV inhibits GER in the neonatal period, despite an increase in air passages into the esophagus and mild abdominal distension. In addition, we observed an absence of inspiratory CP activity during spontaneous breathing as well as with the application of nCPAP; the phasic respiratory CP activity was virtually always post-inspiratory (PI) and/or expiratory (E) and occurred most of the time as a two-burst pattern (one PI and another E).

**Conclusion:** Nasal HFOV inhibits GER, despite an increase in air passages into the esophagus. In the neonatal period, these passages of air in the esophagus could be facilitated by the absence of closure of the UES during inspiration.

**Keywords:** Nasal high frequency oscillatory ventilation, nasal continuous positive airway pressure, gastroesophageal reflux, upper esophageal sphincter, lower esophageal sphincter, aerophagia.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>III</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>IV</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>V</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>X</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>XI</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>XV</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I. PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE .....</b>	<b>2</b>
<i>I.1. Anatomie du système respiratoire.....</i>	<i>2</i>
I.1.1. Voies respiratoires supérieures.....	3
I.1.1. Voies respiratoires inférieures.....	4
I.1.2. Muscles respiratoires.....	8
<i>I.2. Contrôle nerveux du système respiratoire.....</i>	<i>8</i>
I.2.1. Innervation sensitive .....	8
I.2.2. Contrôle central.....	10
I.2.3. Innervation motrice.....	13
<i>I.3. Physiologie de la respiration.....</i>	<i>13</i>
I.3.1. Mécanique de la respiration .....	13
I.3.2. Facteurs influençant la ventilation pulmonaire.....	14
I.3.3. Travail respiratoire.....	14
I.3.4. Cycle respiratoire .....	15
<b>CHAPITRE II. SUPPORT RESPIRATOIRE.....</b>	<b>18</b>
<i>II.1. Importance du support respiratoire non-invasif en période néonatale.....</i>	<i>20</i>
<i>II.2. Modes de support respiratoire non-invasif à pression positive.....</i>	<i>21</i>
II.2.1. Pression positive continue nasale .....	21
II.2.2. Ventilation par oscillations à haute fréquence nasale .....	22
<i>II.3. Support respiratoire nasal et fonction œsophagienne.....</i>	<i>25</i>

<b>CHAPITRE III. PHYSIOLOGIE DE L'ŒSOPHAGE .....</b>	<b>27</b>
<i>III.1. Sphincter supérieur de l'œsophage .....</i>	<i>27</i>
III.1.1. Anatomie du sphincter supérieur de l'œsophage .....	27
III.1.1.1. Muscle cricopharyngé .....	28
III.1.1.2. Muscle constricteur inférieur pharyngé.....	31
III.1.1.3. Œsophage cervical .....	32
III.1.1.4. Muscles impliqués dans l'ouverture du SSO.....	33
III.1.2. Contrôle nerveux du sphincter supérieur de l'œsophage.....	34
III.1.2.1. Innervation sensorielle .....	36
III.1.2.2. Contrôle central .....	37
III.1.2.3. Innervation motrice .....	37
III.1.2.4. Neurotransmetteurs .....	39
III.1.3. Fonctions physiologiques du sphincter supérieur de l'œsophage.....	40
III.1.3.1. Génération du tonus du sphincter supérieur de l'œsophage .....	40
III.1.3.2. Activité du sphincter supérieur de l'œsophage lors de la déglutition.....	42
III.1.3.3. Activité du sphincter supérieur de l'œsophage en phase avec la respiration .....	43
III.1.3.4. Réflexes impliquant le sphincter supérieur de l'œsophage.....	44
<i>III.2. Corps de l'œsophage .....</i>	<i>45</i>
III.2.1. Anatomie du corps de l'œsophage .....	45
III.2.2. Contrôle nerveux du corps de l'œsophage .....	46
III.2.2.1. Muscles striés de l'œsophage.....	47
III.2.2.2. Muscles lisses de l'œsophage .....	47
III.2.3. Motilité œsophagienne .....	48
<i>III.3. Jonction œsophagogastrique .....</i>	<i>49</i>
III.3.1. Structures impliquées dans la jonction œsophagogastrique .....	50
III.3.1.1. Sphincter inférieur de l'œsophage.....	50
III.3.1.2. Diaphragme crural.....	52
III.3.1.3. Muscles longitudinaux de l'œsophage.....	54
III.3.1.4. Angle de His .....	55
III.3.2. Contrôle nerveux de la jonction œsophagogastrique.....	55
III.3.2.1. Contrôle nerveux du sphincter inférieur de l'œsophage .....	56
III.3.2.2. Contrôle nerveux du diaphragme crural.....	60
III.3.3. Fonctions physiologiques de la jonction œsophagogastrique .....	62
III.3.3.1. Définition de relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage.....	63
III.3.3.2. Mécanismes d'ouverture de la jonction œsophagogastrique.....	64
III.3.3.3. Facteurs influençant la pression de la jonction œsophagogastrique .....	65
III.3.3.4. Implication clinique : jonction œsophagogastrique et reflux gastro-œsophagiens pathologiques .....	66
<b>CHAPITRE IV. VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES .....</b>	<b>68</b>
<i>IV.1. Aérophagie .....</i>	<i>68</i>

IV.2. <i>Reflux gastro-œsophagien</i> .....	69
IV.3. <i>Aspiration pulmonaire</i> .....	71
<b>CHAPITRE V. OBJECTIFS DE MES ÉTUDES DOCTORALES .....</b>	<b>73</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES / RÉSULTATS .....</b>	<b>74</b>
<b>CHAPITRE VI. PUBLICATION SCIENTIFIQUE : LA VENTILATION PAR OSCILLATIONS À HAUTE FRÉQUENCE INHIBE LES REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIENS EN PÉRIODE NÉONATALE.....</b>	<b>75</b>
VI.1. <i>Avant-propos de l'article</i> .....	75
VI.2. <i>Résumé de l'article</i> .....	76
VI.3. <i>Article (manuscrit)</i> .....	77
<b>CHAPITRE VII. ACTIVITÉ RESPIRATOIRE PHASIQUE DU MUSCLE CRICOPHARYNGÉ LORS DE LA RESPIRATION ET DES APNÉES EN SITUATION CONTRÔLE.....</b>	<b>99</b>
VII.1. <i>Introduction</i> .....	99
VII.2. <i>Matériel et méthodes</i> .....	101
VII.3. <i>Résultats</i> .....	108
<b>CHAPITRE VIII. EFFET DE LA PRESSION POSITIVE CONTINUE NASALE SUR L'ACTIVITÉ RESPIRATOIRE PHASIQUE DU MUSCLE CRICOPHARYNGÉ ET SUR LES PASSAGES D'AIR DANS L'ŒSOPHAGE .....</b>	<b>116</b>
VIII.1. <i>Introduction</i> .....	116
VIII.2. <i>Matériel et méthodes</i> .....	118
VIII.3. <i>Résultats</i> .....	121
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>125</b>
<b>CHAPITRE IX. L'AGNEAU NOUVEAU-NÉ POUR L'ÉTUDE DE L'EFFET DU SUPPORT RESPIRATOIRE NON-INVASIF SUR LA FONCTION ŒSOPHAGIENNE.....</b>	<b>126</b>
IX.1. <i>Similitudes avec l'humain</i> .....	126
IX.2. <i>Instrumentation expérimentale</i> .....	128
<b>CHAPITRE X. EFFET DU SUPPORT RESPIRATOIRE NON-INVASIF À PRESSION POSITIVE SUR LES RGO.....</b>	<b>130</b>
X.1. <i>Effets néfastes des reflux gastro-œsophagiens en période néonatale</i> .....	131
X.2. <i>Effet du temps de l'application du support respiratoire non-invasif sur les reflux gastro-œsophagiens</i> .....	132
X.3. <i>Mécanismes potentiels de l'inhibition des RGO par le support respiratoire non-invasif</i> .....	133

<b>CHAPITRE XI. EFFET DU SUPPORT RESPIRATOIRE NON-INVASIF À PRESSION POSITIVE SUR LES DÉGLUTITIONS .....</b>	<b>135</b>
<i>XI.1. Déglutitions contenant du gaz et distension gastrique .....</i>	<i>135</i>
<i>XI.2. Déglutitions non-nutritives .....</i>	<i>136</i>
<b>CHAPITRE XII. ACTIVITÉ RESPIRATOIRE PHASIQUE DU MUSCLE CRICOPHARYNGÉ, PRINCIPAL CONSTITUANT DU SPHINCTER SUPÉRIEUR DE L'ŒSOPHAGE.....</b>	<b>138</b>
<i>XII.1. Effet des stades de conscience sur l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé .....</i>	<i>139</i>
<i>XII.2. Mécanismes potentiels de l'activité post-inspiratoire et/ou expiratoire du muscle cricopharyngé.....</i>	<i>140</i>
<i>XII.3. Effet du support respiratoire non-invasif sur l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé .....</i>	<i>141</i>
<i>XII.4. Activité du muscle cricopharyngé lors des apnées et des soupirs.....</i>	<i>142</i>
<b>CHAPITRE XIII. LIMITES DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>143</b>
<i>XIII.1. Sujets et protocoles expérimentaux.....</i>	<i>143</i>
<i>XIII.2. Paramètres du support respiratoire.....</i>	<i>144</i>
<i>XIII.3. Présence d'un cathéter dans l'œsophage .....</i>	<i>145</i>
<i>XIII.4. Mesure de la distension gastrique et quantification des passages d'air dans l'œsophage.....</i>	<i>145</i>
<i>XIII.5. Absence de démonstration des mécanismes.....</i>	<i>145</i>
<b>CHAPITRE XIV. PERSPECTIVES .....</b>	<b>147</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>148</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>150</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Cartilages et muscles intrinsèques du larynx .....	4
Figure 2. Vue d'ensemble des voies respiratoires inférieures et extrémité terminale de l'arbre bronchique .....	6
Figure 3. Régions du tronc cérébral impliquées dans le contrôle respiratoire.....	11
Figure 4. Phases d'un cycle respiratoire.....	16
Figure 5. Mécanismes hypothétiques expliquant les échanges gazeux lors de la ventilation par oscillations à haute fréquence nasale (VOHFn) .....	25
Figure 6. Vue latérale et vue postérieure partiellement ouverte des muscles et structures du sphincter supérieur de l'œsophage et du larynx.....	29
Figure 7. Vues postérieure et antérieure du plexus pharyngé.....	35
Figure 8. Représentation tridimensionnelle de la pression au niveau du SSO humain normal .....	41
Figure 9. Représentation schématique des couches interne et externe de l'œsophage.....	46
Figure 10. Structures formant le sphincter inférieur de l'œsophage et conceptualisation des forces d'action des fibres « sling » et « clasp » .....	52
Figure 11. Vue inférieure du diaphragme et des structures avoisinantes .....	53
Figure 12. Circuit neural des RTSIO de l'estomac jusqu'aux muscles lisses du SIO et détails sur le complexe vagal dorsal.....	59
Figure 13. Photographie du carrefour aérodigestif d'un des agneaux lors de la chirurgie, montrant le site d'insertion de l'électrode sur le muscle cricopharyngé. ....	102
Figure 14. Étapes de la procédure d'analyse de l'EAcP respiratoire phasique.....	105
Figure 15. Enregistrements polysomnographiques d'un agneau montrant l'activité électrique respiratoire phasique du muscle cricopharyngé pendant l'éveil calme et le sommeil. ....	110
Figure 16. Enregistrement polysomnographique d'un agneau montrant un soupir avec une bouffée d'activité électrique du muscle cricopharyngé pendant l'inspiration, suivie d'une apnée avec une activité électrique tonique des muscles cricopharyngé et thyroaryténoïdiens .....	112
Figure 17. Enregistrements de sonomicrométrie lors d'une déglutition non nutritive et lors de la respiration spontanée. ....	115
Figure 18. Enregistrements polysomnographiques d'un agneau en situation PPCn montrant l'activité électrique respiratoire phasique du muscle cricopharyngé pendant l'éveil calme et le sommeil NREM. ....	123
Figure 19. Nombre total de déglutitions contenant du gaz en situations contrôle et PPCn. ....	124
Figure 20. Représentation schématique de l'œsophage humain et ovin.....	128
Figure 21. Agneau portant le masque nasal fabriqué sur mesure pour l'administration du support respiratoire non-invasif. ....	129



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Muscles intrinsèques du larynx.....	5
Tableau 2. Innervation motrice des muscles impliqués dans l'ouverture du SSO .....	39
Tableau 3. Pourcentage de cycles respiratoires avec activité électrique phasique du muscle cricopharyngé lors des phases inspiratoire, post-inspiratoire et/ou expiratoire.....	109
Tableau 4. Données recueillies lors des apnées et détails sur l'activité électrique tonique des muscles cricopharyngé et thyroaryténoïdiens en fonction des stades de conscience. 114	
Tableau 5. Pourcentage de cycles respiratoires avec activité électrique phasique du muscle cricopharyngé lors des phases inspiratoire, post-inspiratoire et/ou expiratoire.....	122

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACh	Acétylcholine
AI	Aide inspiratoire
cen	Sous-noyau central
CIP	Muscle constricteur inférieur pharyngé
CP	Muscle cricopharyngé
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CRL	Chémoréflexe laryngé
DBP	Dysplasie bronchopulmonaire
DC	Diaphragme crural
DNN	Déglutition non nutritive
E	Expiratoire
EA	Activité électrique
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
FiO <sub>2</sub>	Fraction inspirée d'oxygène
I	Inspiratoire
JOG	Jonction œsophagogastrique
LNHD	Lunettes nasales à haut débit
MDV	Noyau moteur dorsal du vague
MHR	Manométrie à haute résolution
MII-pH	Impédance intraluminaire multicanale couplée à la pH-métrie
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
NA	Noyau ambigu
NAVA	Neuro-asservissement de la ventilation assistée
NGP	Nerf glossopharyngien
NLR	Nerf laryngé récurrent

NLS	Nerf laryngé supérieur
NO	Oxyde nitrique
NPO	Nerf pharyngo-œsophagien
NREM	Sommeil non REM ou sommeil lent
NTS	Noyau du tractus solitaire
OC	Œsophage cervical
PaCO <sub>2</sub>	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO <sub>2</sub>	Pression artérielle en oxygène
PEP	Pression expiratoire positive
PI	Post-inspiratoire
PIP	Pression inspiratoire positive
P <sub>masque</sub>	Pression au niveau du masque nasal
PPC ( <i>CPAP</i> )	Pression positive continue ( <i>continuous positive airway pressure</i> )
PRGC	Peptide relié au gène calcitonine
REM	Sommeil paradoxal (REM = <i>rapid eye movement</i> )
RLP	Reflux laryngopharyngé
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RTSIO	Relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SIO	Sphincter inférieur de l'œsophage
Sono	Signal de sonomicrométrie
SSO	Sphincter supérieur de l'œsophage
TA	Muscle thyroaryténoïdien
TP	Muscle thyropharyngé
TS	Tractus solitaire
<i>VILI</i>	<i>Ventilator-induced lung injury</i>
VIP	Polypeptide vasoactif
VOHF	Ventilation par oscillations à haute fréquence
VPPI	Ventilation à pression positive intermittente
V <sub>pulm</sub>	Volume pulmonaire
VT	Volume courant

*Je dédie cet ouvrage à :*  
*Myriam, l'amour de ma vie, simplement pour tout ;*  
*Florence et Jacob pour leur tendresse et leur amour inconditionnel ;*  
*Et aux autres pour tout ce qui nous attend.*

*Aspirer à inspirer avant d'expirer*

## REMERCIEMENTS

*L'aboutissement de mes travaux de recherche et de cette thèse est une étape extrêmement importante dans ma vie. Les personnes que je tiens à remercier, ci-dessous, ont toutes grandement contribué à cette réalisation grâce à leurs connaissances, leur support, leurs qualités humaines ou tout à la fois.*

*Tout d'abord, je remercie le programme de formation de bourse de doctorat du **Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQ-S)**, en partenariat avec la **Fondation des Étoiles**, pour l'octroi de la bourse pour mes études doctorales durant ces quatre années.*

*Je remercie mon directeur de thèse, le **Pr Jean-Paul Praud**, de m'avoir offert l'opportunité de réaliser cette thèse sous sa direction. Merci pour la confiance, l'accommodement et la patience. Merci d'avoir été pour moi un modèle de persévérance et de réussite. Je ne retiens que de magnifiques valeurs et un apprentissage incroyable de mon passage dans ton équipe de recherche. Merci également pour les nombreuses opportunités de présentation scientifique, en particulier pour le CIPP en Pologne et pour l'American Thoracic Society en Californie.*

*Je tiens également à remercier les membres du jury d'évaluation de cette thèse, les **Prs Ahmed Chraïbi, André Cantin et Guillaume Emeriaud**, d'avoir accepté de revoir cet ouvrage. Je suis convaincu que votre expertise en aura grandement augmenté la qualité.*

*Merci au **Pr Djamel Djeddi**, gastroentérologue pédiatrique au CHU Nord d'Amiens, de m'avoir tout appris de la technique d'impédance intraluminaire multicanale couplée à la pH-métrie et d'avoir analysé les données relatives aux reflux gastro-œsophagiens. C'est en grande partie grâce à ton expertise, à ton enseignement et à ton dévouement que j'ai pu mener à terme ces expérimentations.*

*Je remercie aussi le **Pr Sameh Geha**, directeur du programme de pathologie du CHUS, de nous avoir grandement aidé pour l'analyse histologique de l'œsophage et ses sphincters supérieur et inférieur chez notre modèle ovin.*

*Merci au **Pr Alain Frigon**, chercheur spécialisé en neurophysiologie au CHUS, pour sa collaboration et son prêt d'équipement au niveau de la technique de sonomicrométrie. Merci également aux **Drs Sandeep Mayer et Catherine Paris**, du service de chirurgie pédiatrique du CHUS, pour votre contribution à la pose des cristaux de sonomicrométrie chez les agneaux.*

*Merci également aux membres de mon comité d'encadrement au doctorat, les **Prs Philippe Sarret et François Corbin**, pour votre soutien, vos conseils et vos propositions de stratégies d'amélioration de mon rendement dans les moments plus difficiles de mon parcours académique.*

Je remercie ensuite la **Dr Nathalie Samson**, une assistante de recherche dévouée pour le laboratoire, d'avoir tant facilité mon expérience d'études graduées en s'occupant de toutes les commandes et toute la gestion concernant les expérimentations. Merci d'avoir partagé tes connaissances techniques et théoriques si précieuses, ainsi que d'avoir toujours été disponible pour aider !

Merci également à **Charlène Nadeau**, technicienne en santé animale, qui a littéralement été la maman de nos chers agneaux. Merci pour l'aide inestimable lors des enregistrements et même lors des analyses. Tes activités sociales étaient toujours bien amusantes !

Je tiens aussi à remercier le **Dr Vincent Carrière**, qui a été le premier étudiant que j'ai côtoyé lors de mes études supérieures et avec qui j'ai eu le privilège de réaliser certaines expérimentations et de suivre quelques cours. Nous avons appris à nous connaître au début de notre maîtrise en 2012, au sous-sol du CHUS, vêtus de notre fameuse combinaison une pièce blanche (souvent tachetée de brun-jaunâtre nauséabonde). Ton intelligence à multiples facettes m'a beaucoup inspiré. J'ai vraiment passé d'excellents moments en ta compagnie, autant au laboratoire qu'à l'extérieur, et je suis très fier d'avoir eu l'honneur que tu sois mon « Best Man » à mon mariage (tu étais pas mal plus beau qu'en 2012) !

Je remercie aussi **Stéphanie Nault** et **Michael Sage**, mes partenaires de bureau et très chers représentants étudiants, pour les nombreux moments partagés au laboratoire et pour les discussions intéressantes que nous avons eues. C'était très agréable d'avoir des personnes comme vous, compréhensives et à l'écoute, sur qui j'ai pu à l'occasion compter pour me vider le cœur. Un merci spécial à Mic qui m'a suggéré de faire cette thèse de type combiné (un article + les résultats), c'était effectivement une excellente proposition !

Ensuite, je remercie tous les étudiants et stagiaires que j'ai croisé dans mon parcours académique et qui m'ont donné un coup de main pour les expérimentations et/ou les analyses, ou qui ont tout simplement été d'agréable compagnie. En particulier, je mentionne la **Dr Mélisande Bourgoïn-Heck**, la **Dr Marie-Laure Specq**, le **Dr Mohammed Amine Hadj-Ahmed**, la **Dr Lalah Niane**, la **Dr Sally Al Omar**, **Martin Prodel**, **Audrey Michaud**, **Rahmeh Othman**, **Wan Lu Jia**, **Christophe Morin**, **Charles Alain** et **Wendy See**.

Finalement, je tiens à remercier ma famille, que j'aime énormément, pour m'avoir soutenu et encouragé durant cette longue expérience d'études graduées, surtout dans les moments qui ont été plus difficiles. Honnêtement, je ne crois pas que j'y serais arrivé sans vous. Merci à mes parents **Sylvie** et **Robert**; ma sœur **Marie**; mes beaux-parents **Louise** et **Jean-Charles**; mes beaux-frères et belles-sœurs **Josée**, **Martin** et **Nancy**, **Gabriel** et **Céline**, **Dominic** et **Érika**, **Judith** et **Chloé**, et **Étienne**. Merci aussi à mes huit petits neveux et nièces pour la joie de vivre que vous dégagez ! Pour finir, mon plus grand remerciement revient à ma femme, **Myriam**, pour avoir été si patiente, indulgente, compréhensive et positive tout au long de mon cheminement. Tu es la meilleure personne que je connaisse et je suis comblé de pouvoir partager ma vie avec toi. Tu es une maman extraordinaire. **Florence** et **Jacob**, j'ai hésité à vous remercier, mais je tiens à le faire parce que malgré la fatigue engendrée par les nuits (et les jours) plus difficiles, vous avez été ma motivation principale à terminer cette thèse; je vous aime plus que tout et je suis extrêmement fier des personnes que vous êtes !

# **INTRODUCTION**



L'objectif principal de cette première partie est d'introduire au lecteur les concepts qui seront nécessaires à la compréhension des résultats et de la discussion exposés dans cette thèse. Chacun des chapitres de l'introduction présentent des liens étroits et suivent une ligne directrice qui guidera aux objectifs précis de mes études doctorales (énoncés au chapitre V). Il sera donc important de bien comprendre la physiologie respiratoire (chapitre I), le fonctionnement et l'utilisation des supports respiratoires non-invasifs (chapitre II), la physiologie de l'œsophage ainsi que de ses sphincters supérieurs et inférieurs (chapitre III) et l'importance des voies aérodigestives supérieures (chapitre IV).

## **CHAPITRE I. PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE**

Ce premier chapitre traite de notions importantes en lien avec la physiologie respiratoire. Tout d'abord, il est important de rappeler que le système respiratoire comprend l'ensemble des mécanismes de ventilation et d'échanges gazeux entre l'atmosphère et le sang. Son rôle est donc d'assurer à l'organisme un approvisionnement constant en dioxygène et une élimination en continu du dioxyde de carbone, un déchet métabolique. Ce chapitre décrit donc tout d'abord l'anatomie générale du système respiratoire, puis son contrôle nerveux. La mécanique respiratoire sera également expliquée.

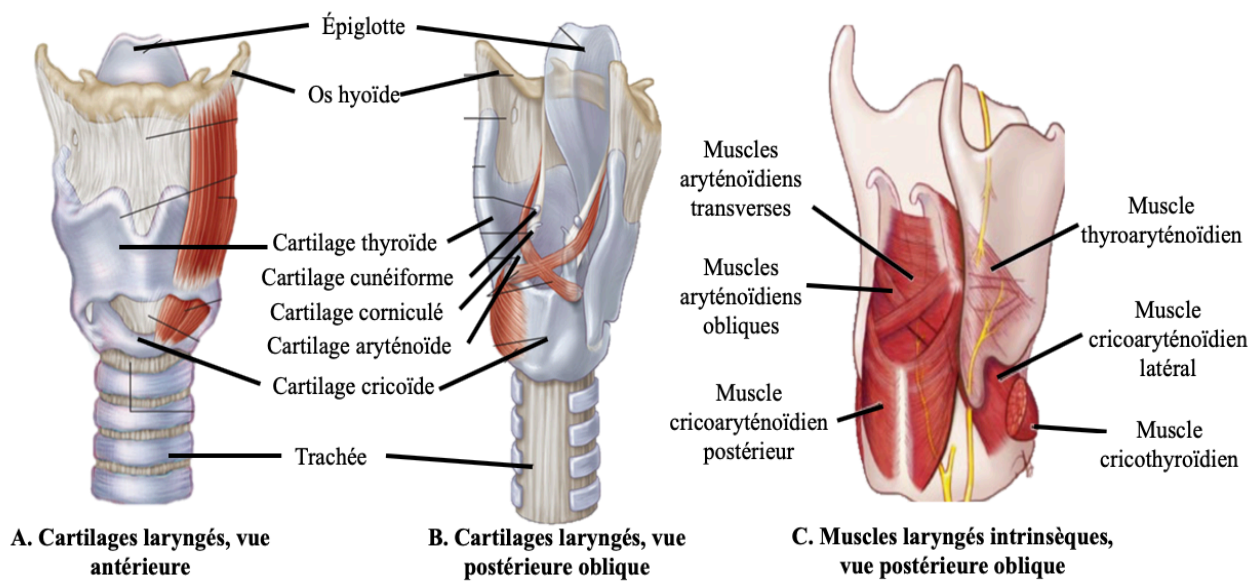
### **I.1. Anatomie du système respiratoire**

Le système respiratoire se divise en deux régions structurales : les voies respiratoires supérieures et inférieures. Cette section décrit donc les principales structures impliquées dans chacune de ces régions. Les structures des voies respiratoires supérieures, plus particulièrement le larynx, sont discutées en profondeur compte tenu de leur proximité avec le sphincter supérieur de l'œsophage, qui sera abordé dans un chapitre subséquent. Quant aux voies respiratoires inférieures, les notions développées seront utiles pour bien comprendre la physiologie des différents types de support respiratoire, qui seront présentés au prochain chapitre.

### ***1.1.1. Voies respiratoires supérieures***

Les voies respiratoires supérieures, qui sont extrathoraciques, se composent du nez, de la bouche, du pharynx (carrefour aérodigestif) et du larynx. Le larynx est un organe particulièrement important ; il se comporte comme une valve à l'entrée de la trachée et détermine ce qui peut y entrer et en sortir. Pendant la respiration et en l'absence de déglutition, le larynx demeure ouvert afin de laisser passer l'air, qui se dirige ensuite vers les poumons. Il se ferme par contre lors d'une déglutition afin d'empêcher la pénétration de la salive et des matières ingérées dans les voies respiratoires inférieures. La coordination de l'ouverture et de la fermeture de cet organe est donc primordiale pour prévenir les risques d'aspiration (McKinley *et al.*, 2015).

Le larynx comprend plusieurs structures cartilagineuses (figures 1A et 1B). Tout d'abord, le cartilage thyroïde, qui est le plus volumineux, constitue les parois latérales et antérieures. En dessous de cette structure se retrouve le cartilage cricoïde, qui est d'une forme annulaire. Ancrée à la face postérieure du cartilage thyroïde se trouve l'épiglotte, qui obture le larynx lors de la déglutition. Les cartilages pairs, qui se situent à l'intérieur du larynx et qui sont plus petits, sont les cartilages aryténoïdes, corniculés et cunéiformes. Les ligaments laryngés se répartissent en ligaments extrinsèques, qui relient les cartilages du larynx à d'autres structures comme l'os hyoïde et la trachée, et en ligaments intrinsèques. Ces derniers comprennent les ligaments vocaux, qui relient d'avant en arrière le cartilage thyroïde et les cartilages aryténoïdes, et les ligaments vestibulaires (ou fausses corde vocales), qui sont situés au-dessus des ligaments vocaux et relient le cartilage thyroïde aux cartilages aryténoïdes et corniculés. Les ligaments vocaux, qui forment les cordes vocales, sont d'une importance particulière parce qu'en plus de contribuer à la phonation, ils permettent à l'air inspiré et expiré de passer dans la trachée lorsqu'ils sont relâchés ; de plus, la fermeture de la glotte (espace entre les deux cordes vocales) est le mécanisme le plus efficace pour prévenir l'aspiration trachéale (McKinley *et al.*, 2015; Rosen et Simpson, 2008).



**Figure 1. Cartilages et muscles intrinsèques du larynx. Mise en évidence des cartilages laryngés (A, vue antérieure ; B, vue postérieure oblique) et des muscles laryngés intrinsèques (C, vue postérieure oblique). Adaptée de Rosen et Simpson (2008).**

Le larynx est composé de muscles intrinsèques et extrinsèques. Les muscles intrinsèques, qui sont représentés à la figure 1C, sont responsables d'altérer la longueur, la tension, la forme et la position spatiale des cordes vocales. Le tableau 1 présente ces muscles ainsi que leurs points d'ancrage et l'effet de leur contraction. Les muscles extrinsèques, qui ont pour fonction principale de stabiliser le larynx, ne seront quant à eux pas décrits en détail.

### ***1.1.1. Voies respiratoires inférieures***

Les voies respiratoires inférieures, quant à elles, sont intrathoraciques et se composent de la trachée, des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires (où les échanges gazeux ont lieu).

La trachée s'étend du larynx jusqu'à la carène. Ses faces antérieure et latérales sont formées de 16 à 20 anneaux de cartilage hyalin en forme de « C » empilés les uns sur les autres et reliés par un tissu conjonctif dense (Cramer *et al.*, 2014). Sa face postérieure est formée par le muscle lisse trachéal reliant les deux extrémités des anneaux trachéaux cartilagineux. Une gaine fibro-élastique entoure les anneaux cartilagineux et le muscle

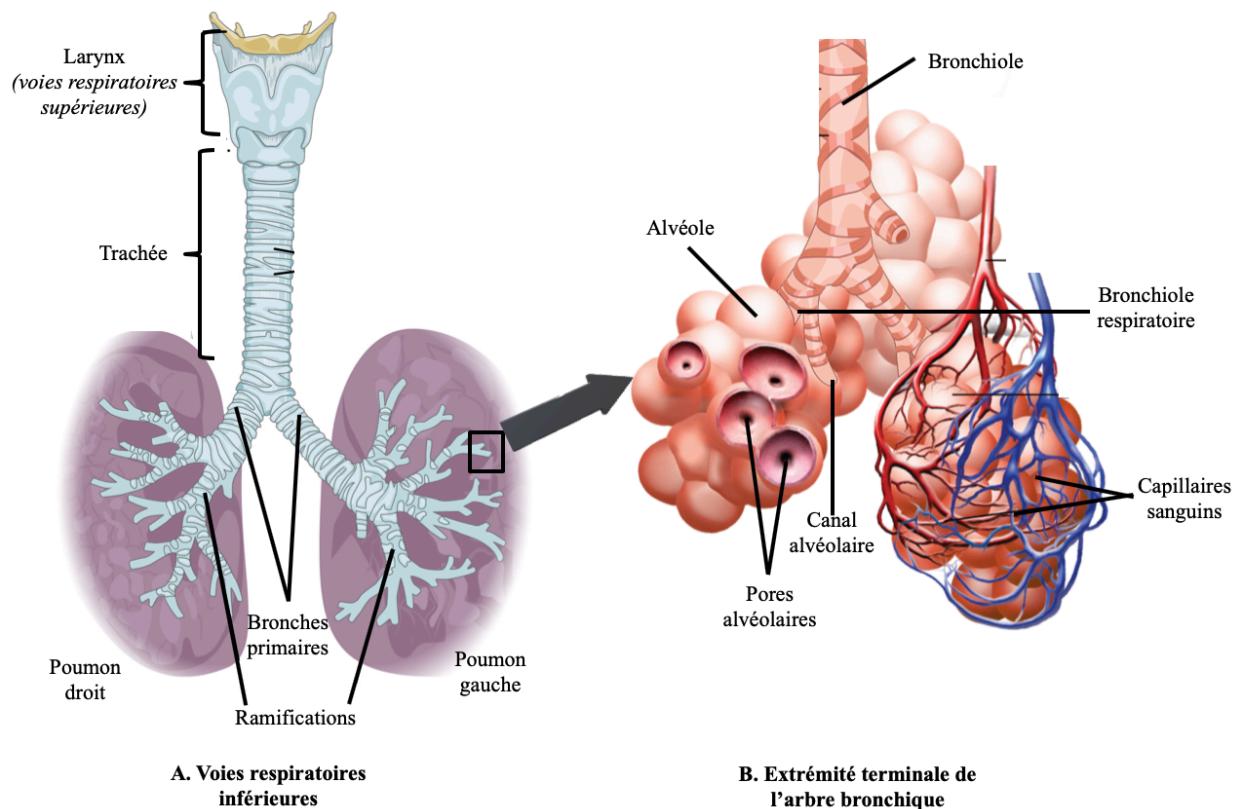
trachéal postérieur tout autour de la trachée; elle constitue le ligament inter-annulaire entre les anneaux cartilagineux et le ligament transverse à l'arrière du muscle trachéal. Cette membrane permet à la trachée de s'étirer et de se dilater lors de l'inspiration et de l'expiration, tandis que les anneaux cartilagineux empêchent son collapsus (McKinley *et al.*, 2015). L'œsophage, qui sera précisément détaillé au prochain chapitre, se situe juste en arrière de la trachée.

**Tableau 1. Muscles intrinsèques du larynx. Adapté de Allen et Murcek (2019).**

Nom du muscle	Points d'ancrage	Effets de la contraction
<b>Aryténoïdiens (oblique et transverse)</b>	Cartilages aryténoïdes	Rapprochement des cartilages aryténoïdes (adduction des cordes vocales)
<b>Cricoaryténoïdien postérieur</b>	Cartilages cricoïde (partie postérieure) et aryténoïde	Rotation latérale du cartilage aryténoïde (abduction des cordes vocales)
<b>Cricoaryténoïdien latéral</b>	Cartilages cricoïde (partie latérale) et aryténoïde	Rotation médiale du cartilage aryténoïde (adduction des cordes vocales)
<b>Thyroaryténoïdien</b>	Cartilage thyroïde (partie inférieure) et ligament cricothyroïdien médian	Mouvement du cartilage aryténoïde vers le cartilage thyroïde (adduction des cordes vocales)
<b>Cricothyroïdien</b>	Cartilages cricoïde (partie antérolatérale) et thyroïde (partie inférieure)	Inclinaison du cartilage thyroïde vers l'avant (tension des cordes vocales)

La trachée se divise en deux bronches principales pour le poumon droit et le poumon gauche; ces bronches principales se divisent en cinq bronches lobaires (trois à droite et deux à gauche) qui se subdivisent ensuite chacune en bronches segmentaires puis en plusieurs générations de bronches sous-segmentaires, constituant ainsi l'arbre trachéobronchique (figure 2A). Tout comme la trachée, la paroi des bronches est composée de muscles et de cartilage; ce dernier devient de moins en moins présent au fur et à mesure des générations bronchiques. Au-delà de la 16<sup>ème</sup> génération, les bronches prennent le nom de bronchioles, définies par l'absence de cartilage. La paroi des bronches et des bronchioles comporte un

épithélium pseudostratifié composé de cellules ciliées et de cellules caliciformes et des glandes sous-muqueuses produisant le mucus responsable de la clairance mucociliaire.



**Figure 2. Vue d'ensemble des voies respiratoires inférieures (A) et extrémité terminale de l'arbre bronchique illustrant l'endroit des échanges gazeux (B).**

À l'extrémité terminale de l'arbre bronchique se retrouvent les bronchioles respiratoires (20<sup>ème</sup> génération), où apparaissent les premières alvéoles (figure 2B). Les bronchioles respiratoires se continuent par les canaux alvéolaires, qui se terminent sur un groupe d'alvéoles. Les alvéoles sont de minuscules sacs d'air où ont lieu les échanges gazeux. Elles ont la capacité de s'étirer lorsque l'air y entre afin d'augmenter la surface disponible pour les échanges de gaz. Les alvéoles sont connectées les unes aux autres par les pores de Kohn et les canaux de Lambert, permettant ainsi de maintenir une pression égale dans le poumon (Beachey, 2013; Levitzky, 2013). Trois principaux types de cellules se retrouvent dans les alvéoles : les cellules alvéolaires de type I, fortement perméables aux gaz ; les

cellules alvéolaires de type II, qui sécrètent le surfactant pulmonaire (protéines et phospholipides) responsable de réduire la tension de surface de l'alvéole ; et les macrophages alvéolaires, qui phagocytent les débris et les pathogènes. Les cellules alvéolaires de type I forment un épithélium simple squameux qui est attaché à une membrane basale mince et élastique, bordant les capillaires sanguins et formant ainsi la membrane alvéolo-capillaire. La diffusion simple des gaz est donc possible grâce à cette membrane ; l'oxygène est capté par les globules rouges du sang et le dioxyde de carbone est relâché dans l'air de l'alvéole (Beachey, 2013).

En plus de la zone de conduction (trachée et arbre bronchique), les poumons renferment également les structures responsables de la zone respiratoire, les alvéoles, ainsi que du tissu conjonctif interstitiel riche en capillaires sanguins. Ces structures correspondent au parenchyme pulmonaire, qui représente le tissu fonctionnel des poumons où ont lieu les échanges entre l'air et le sang. La base des poumons repose sur le diaphragme et leur apex s'étend au niveau supérieur un peu plus haut que la clavicule. Ils sont divisés en lobes, qui comportent chacun plusieurs segments broncho-pulmonaires ; ces segments reçoivent l'air de leur propre ramification bronchique et sont approvisionnés en sang par leur propre artère (McKinley *et al.*, 2015). Chaque poumon est entouré par la plèvre, qui est en fait une membrane séreuse composée de deux feuillets. Tout d'abord, la plèvre viscérale, qui entoure les poumons, est adhérente au parenchyme pulmonaire et tapisse les scissures. Quant à la plèvre pariétale, elle tapisse la face interne de la cage thoracique, ainsi que le médiastin et le diaphragme. Entre les deux feuillets de la plèvre se retrouve la cavité pleurale, qui est normalement virtuelle sauf dans le cas d'une infiltration d'air (pneumothorax) ou de liquide (épanchement pleural). Dans cette cavité, un mince film de liquide pleural assure le glissement des feuillets l'un contre l'autre (Marieb et Hoehn, 2013). Même si la pression à l'intérieur de la cavité pleurale varie au cours de la respiration, elle demeure négative (sous la pression intra-alvéolaire), retenant ainsi les deux feuillets de la plèvre ensemble. Plusieurs facteurs peuvent en fait entraîner une variation de cette pression, les deux principaux étant : l'élasticité du tissu pulmonaire, qui a tendance à tirer les poumons vers l'intérieur en les éloignant de la cage thoracique ; et l'élasticité de la paroi thoracique, qui a tendance à

s'éloigner des poumons. Ces caractéristiques agissent donc comme deux forces élastiques œuvrant en sens contraire (Lumb, 2017).

### ***1.1.2. Muscles respiratoires***

Les muscles de la respiration contribuent à l'inspiration et à l'expiration en provoquant l'augmentation ou la diminution de volume de la cage thoracique. Le muscle principal de l'inspiration est le diaphragme, aidé des muscles intercostaux externes et des muscles parasternaux au repos. En dehors de la respiration de repos, plusieurs muscles accessoires peuvent également contribuer à l'inspiration forcée, comme les sternocléidomastoïdiens, les scalènes, les dentelés antérieurs, les grands pectoraux, les trapèzes et plusieurs autres. L'expiration est décrite comme passive au repos et est exécutée par l'élasticité du système respiratoire qui reprend sa position de repos. Par contre, lors de l'expiration forcée, certains muscles peuvent être impliqués, dont les principaux sont les muscles abdominaux et les muscles intercostaux internes (McKinley *et al.*, 2015).

## **1.2. Contrôle nerveux du système respiratoire**

L'activité des muscles respiratoires est modulée principalement par des centres de contrôle localisés au niveau du bulbe rachidien et du pont, qui sont responsables de la génération automatique du rythme et du patron respiratoires. Les afférences sensibles provenant de divers récepteurs sensoriels répartis principalement dans l'ensemble du système respiratoire et du cerveau y sont acheminées, puis des informations motrices sont conséquemment transmises aux différents muscles respiratoires (Lumb, 2017).

### ***1.2.1. Innervation sensitive***

Les fibres nerveuses afférentes conduisent vers les centres respiratoires les messages sensitifs, comme l'état de distension des poumons et des informations sur les gaz sanguins artériels. Deux boucles de contrôle sont mises en jeu. La première est issue des mécanorécepteurs localisés dans les voies aériennes supérieures ainsi que dans l'appareil thoracopulmonaire, et la deuxième est issue des chémorécepteurs périphériques et centraux.

Les mécanorécepteurs sont divisés en trois catégories, en fonction de leur localisation anatomique : les récepteurs broncho-pulmonaires, les récepteurs des voies aériennes supérieures et les récepteurs thoraciques. Tout d'abord, les récepteurs broncho-pulmonaires comprennent des récepteurs à adaptation lente, à adaptation rapide et des terminaisons de fibres C. Les récepteurs à adaptation lente, qui sont associés aux fibres musculaires lisses de la trachée et des bronches, sont sensibles aux variations du volume pulmonaire ; ils sont entre autres impliqués dans le réflexe de Hering-Breuer, qui prévient une inflation excessive des poumons et participe à la terminaison de l'inspiration (Bailey et Fregosi, 2006). Les informations issues de ces récepteurs sont transmises par des fibres afférentes myélinisées de grand calibre localisées dans le nerf vague. Les récepteurs broncho-pulmonaires à adaptation rapide (ou récepteurs à l'irritation), localisés au niveau de l'épithélium trachéobronchique, sont quant à eux sensibles aux variations rapides du volume pulmonaire et sont innervés par des fibres afférentes vagales myélinisées A $\delta$  de petit calibre. Ces récepteurs sont responsables de réflexes de défense très importants, comme la bronchoconstriction, la sécrétion de mucus et la toux. Quant aux terminaisons de fibres C broncho-pulmonaires, elles sont divisées en un contingent bronchique (au niveau de l'épithélium bronchique) et pulmonaire (entre l'épithélium alvéolaire et les capillaires pulmonaires). Ces deux types de fibres sont innervés par des afférences vagales non myélinisées. Les fibres C bronchiques sont stimulées par des agents irritants tandis que les fibres C pulmonaires sont sensibles à la congestion pulmonaire (Bailey et Fregosi, 2006). Pour ce qui est des récepteurs des voies aériennes supérieures, ils sont en majorité localisés au niveau du larynx. Ces récepteurs sont innervés par des fibres afférentes myélinisées et des fibres C. Ils sont principalement sensibles au froid, à la pression et aux mouvements, comme lors de la contraction des muscles laryngés (Reix *et al.*, 2007). Des chémorécepteurs laryngés peuvent également modifier considérablement l'activité des muscles respiratoires en entraînant entre autres des fermetures laryngées et des apnées. Finalement, les récepteurs thoraciques, localisés dans les muscles respiratoires et dans les articulations du thorax, sont sensibles à la pression (Gozal *et al.*, 2013).

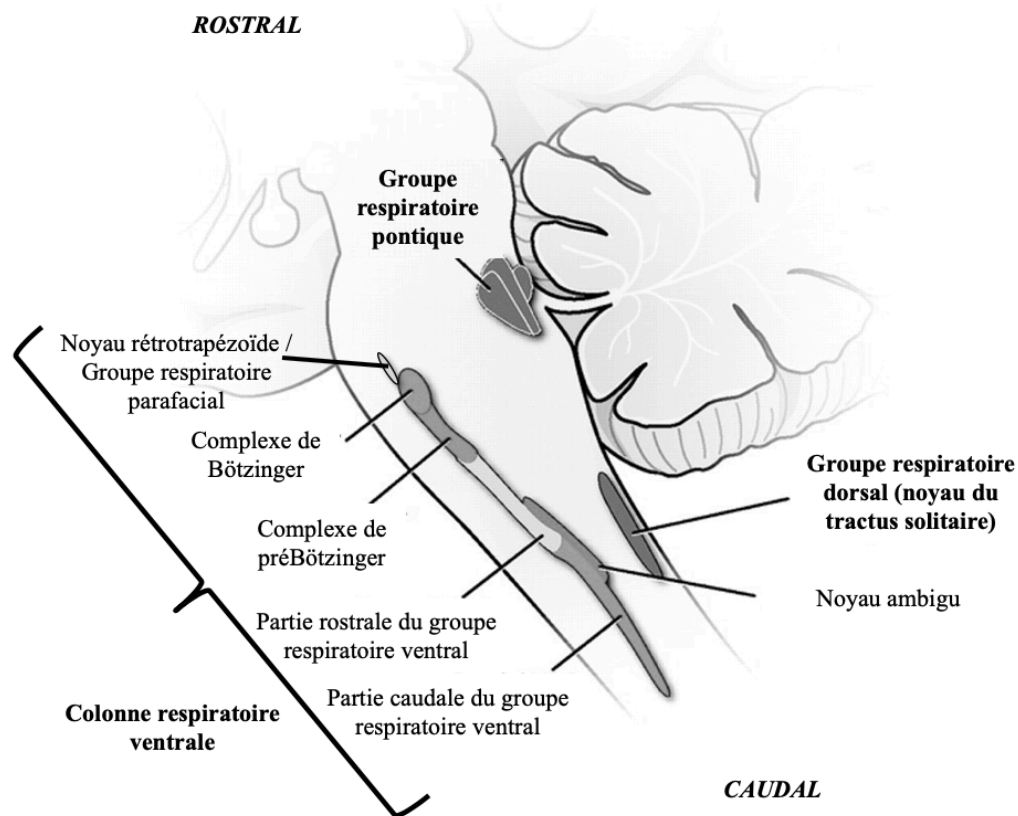
Deux types de chémorécepteurs interviennent dans l'évaluation des gaz du sang : les chémorécepteurs périphériques et centraux. Les chémorécepteurs périphériques, localisés au niveau artériel, sont sensibles aux variations de la pression artérielle en O<sub>2</sub>, en CO<sub>2</sub> et du



pH ; ils jouent donc un rôle important dans la réponse à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Deux types de chémorécepteurs périphériques ont été décrits en fonction de leur localisation : les chémorécepteurs carotidiens et aortiques. Les chémorécepteurs carotidiens sont situés au niveau des corps carotidiens, à la bifurcation des artères carotides communes. Les cellules chémosensibles aux gaz, appelées cellules glomiques de type 1, transmettent les afférences chémosensorielles aux centres respiratoires par l'intermédiaire du nerf du sinus carotidien, qui est une branche du nerf glossopharyngien. Les chémorécepteurs aortiques, qui sont également constitués de cellules glomiques de type 1, sont quant à eux regroupés en corps aortiques localisés au niveau de la crosse aortique. Ils sont innervés par le nerf aortique, qui est une branche du nerf vague, et leur contribution dans la régulation de la ventilation est moins importante que les chémorécepteurs carotidiens (Carroll et Kim, 2013). Quant aux chémorécepteurs centraux, ils se retrouvent principalement au niveau de la face ventrolatérale du bulbe rachidien et des noyaux du raphé du tronc cérébral ; ils jouent un rôle majeur dans la détection des variations de la pression en CO<sub>2</sub> et du pH au niveau du liquide céphalorachidien.

### ***1.2.2. Contrôle central***

Les centres respiratoires sont un réseau de neurones localisés dans le tronc cérébral qui sont responsables de la régulation du rythme et du patron respiratoires. Ils intègrent les afférences sensorielles périphériques et centrales, contrôlant ainsi la ventilation en l'adaptant aux besoins de l'organisme. Les neurones des centres respiratoires sont organisés en trois colonnes respiratoires bilatérales : le groupe respiratoire dorsal, la colonne respiratoire ventrale et le groupe respiratoire pontique (Benarroch, 2007). La localisation des différents centres respiratoires est schématisée à la figure 3.



**Figure 3. Régions du tronc cérébral impliquées dans le contrôle respiratoire. Adaptée de Benarroch (2007).**

Le groupe respiratoire dorsal, situé dans la partie dorsomédiane du bulbe rachidien, est composé essentiellement des neurones du noyau du tractus solitaire (NTS). Les neurones impliqués dans le contrôle de la respiration sont localisés dans la partie caudale du NTS, qui constitue la première synapse afférente du système de contrôle respiratoire et reçoit les informations sensorielles transitant par les nerfs vague et glossopharyngien en provenance des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs périphériques (Pascual-Font *et al.*, 2011). Les afférences issues des chémorécepteurs centraux transitent également par le NTS (Guyenet *et al.*, 2013). Après intégration, le NTS transmet ces informations vers les noyaux respiratoires modulateurs de la rythmogenèse, dans la colonne respiratoire ventrale et le groupe respiratoire pontique (Carroll et Agarwal, 2010).

La colonne respiratoire ventrale est située dans la partie ventrolatérale du bulbe rachidien et est composée de plusieurs groupes de neurones. De la région caudale à rostrale sont retrouvés : la partie caudale du groupe respiratoire ventral, la partie rostrale du groupe respiratoire ventral, le complexe de préBötzing, le complexe de Bötzing et le complexe noyau rétrotrapézoïde/groupe respiratoire parafacial (Rybak *et al.*, 2007). La partie rostrale du groupe respiratoire ventral module le patron moteur de l'inspiration en activant les motoneurones des muscles inspiratoires, tandis que la partie caudale assure la régulation du patron moteur expiratoire en activant les motoneurones des muscles expiratoires (Monteau et Hilaire, 1991). Le complexe de préBötzing est essentiel à la genèse de l'activité inspiratoire ; il est composé de neurones à activité pacemaker initiateurs du rythme respiratoire (Smith *et al.*, 1991). Le complexe de Bötzing est quant à lui composé essentiellement de neurones expiratoires et est considéré comme la source majeure d'activité expiratoire lors de la respiration de base, tout en jouant un rôle important dans la transition de phase inspiration-expiration (Ezure *et al.*, 2003). Les neurones du complexe noyau rétrotrapézoïde/groupe respiratoire parafacial sont impliqués dans la chémosensibilité centrale au CO<sub>2</sub> et au pH. Selon la conception la plus récente, ces neurones génèrent des influx spontanés en fin d'expiration qui augmentent l'excitabilité des neurones du complexe de préBötzing et entraînent le rythme respiratoire de base. En fait, cette rythmicité de fin d'expiration est présente en période prénatale et postnatale précoce seulement; pour une raison inexplicée, ces neurones perdent cette activité après la période postnatale, mais conservent leur chémosensibilité au CO<sub>2</sub> et au pH (Del Negro *et al.*, 2018).

Le groupe respiratoire pontique, situé dans la région dorsolatérale du pont, module l'activité des noyaux bulbaires générateurs du rythme respiratoire. Le rôle des structures pontiques n'est pas bien défini actuellement, mais le groupe respiratoire pontique, qui est composé du noyau Kölliker-Fuse et du complexe parabrachial, serait impliqué dans l'intégration des afférences sensorimotrices et dans la transition entre l'inspiration et l'expiration, ainsi que dans la phase post-inspiratoire du cycle respiratoire (Morschel et Dutschmann, 2009).

### ***1.2.3. Innervation motrice***

Les voies efférentes du système de contrôle respiratoire comportent des neurones bulbo-spinaux inspiratoires et expiratoires qui transmettent l'information provenant des centres respiratoires à des motoneurones responsables de la contraction des muscles impliqués dans la mécanique ventilatoire. Les motoneurones spinaux innervent les muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux et abdominaux et muscles accessoires de l'inspiration) tandis que les motoneurones des nerfs crâniens contrôlent les muscles des voies aériennes supérieures (Monteau et Hilaire, 1991). Il faut également noter que le contrôle volontaire de la respiration provient d'afférences d'origine corticale; la contraction / relaxation volontaire des muscles intercostaux internes et externes a lieu dans la portion supérieure du cortex moteur primaire, tandis que celle du diaphragme a lieu postérieurement à cette dernière zone (Maskill *et al.*, 1991).

## **I.3. Physiologie de la respiration**

Cette section décrit de façon assez brève les principes physiologiques de la respiration ; ces notions seront particulièrement utiles pour bien comprendre les mécanismes des différents types de support respiratoire nasal qui seront développés au prochain chapitre. L'interaction des muscles et des structures qui permettent à l'air de se déplacer jusqu'aux alvéoles sera détaillée, mais par souci de concision, la ventilation alvéolaire ne sera pas abordée. Une attention particulière a été portée aux phases du cycle respiratoire qui seront importantes pour la compréhension d'un des articles de la section des résultats.

### ***1.3.1. Mécanique de la respiration***

Pour que l'air puisse pénétrer et sortir des poumons afin de réaliser les échanges gazeux, une différence de pression entre l'atmosphère et les alvéoles doit être établie. L'inspiration permet donc de diminuer la pression alvéolaire en dessous de la pression atmosphérique ; la différence de pression doit être suffisante pour vaincre certaines résistances des voies respiratoires qui seront détaillées à la prochaine section. L'expiration permet quant à elle d'élever la pression alvéolaire au-dessus de la pression atmosphérique, faisant ainsi sortir l'air des poumons. Pour permettre ces variations de pression, le volume de

la cage thoracique doit être modifiée par l'action des muscles respiratoires. La contraction des muscles inspiratoires provoque l'inspiration, tandis que leur relâchement entraîne l'expiration lors de la respiration de repos (phénomène passif). La variation du volume de la cage thoracique induit conséquemment une variation de la pression des gaz dans les poumons. La loi de Boyle stipule effectivement que la pression d'un gaz diminue quand le volume de son contenant augmente, et inversement. L'air se déplace donc selon le gradient de pression pour l'équilibrer (Lumb, 2017).

### ***1.3.2. Facteurs influençant la ventilation pulmonaire***

La quantité d'air qui entre et qui sort des poumons lors de la respiration est évidemment influencée par le gradient entre la pression atmosphérique et la pression intrapulmonaire, mais d'autres facteurs peuvent influencer la ventilation pulmonaire. Tout d'abord, la compliance des poumons joue un rôle très important ; elle représente la capacité des poumons à prendre de l'expansion (distensibilité) en fonction des changements de pression (variation de volume divisée par variation de pression). La compliance est inversement proportionnelle au recul élastique (ou élasticité) des poumons ; une compliance élevée représente donc une grande variation de volume par rapport à la variation de pression (Lumb, 2017). Les poumons, mais également la cage thoracique, sont en effet des structures élastiques. Lors de l'inspiration au repos, les muscles inspiratoires doivent surmonter cette élasticité afin de faire entrer l'air dans les poumons tandis que lors de l'expiration au repos, c'est la force de rétraction élastique qui ramène les poumons à l'état de base. La résistance à l'écoulement des gaz à l'intérieur des voies aériennes est également un facteur important affectant la ventilation pulmonaire. Le débit d'air entre l'ouverture des voies aériennes et les alvéoles est inversement proportionnel, entre autres, à la résistance des voies aériennes; le diamètre des voies aériennes empruntées par l'air peut donc, entre autres, avoir une influence sur la ventilation alvéolaire (West et Luks, 2016).

### ***1.3.3. Travail respiratoire***

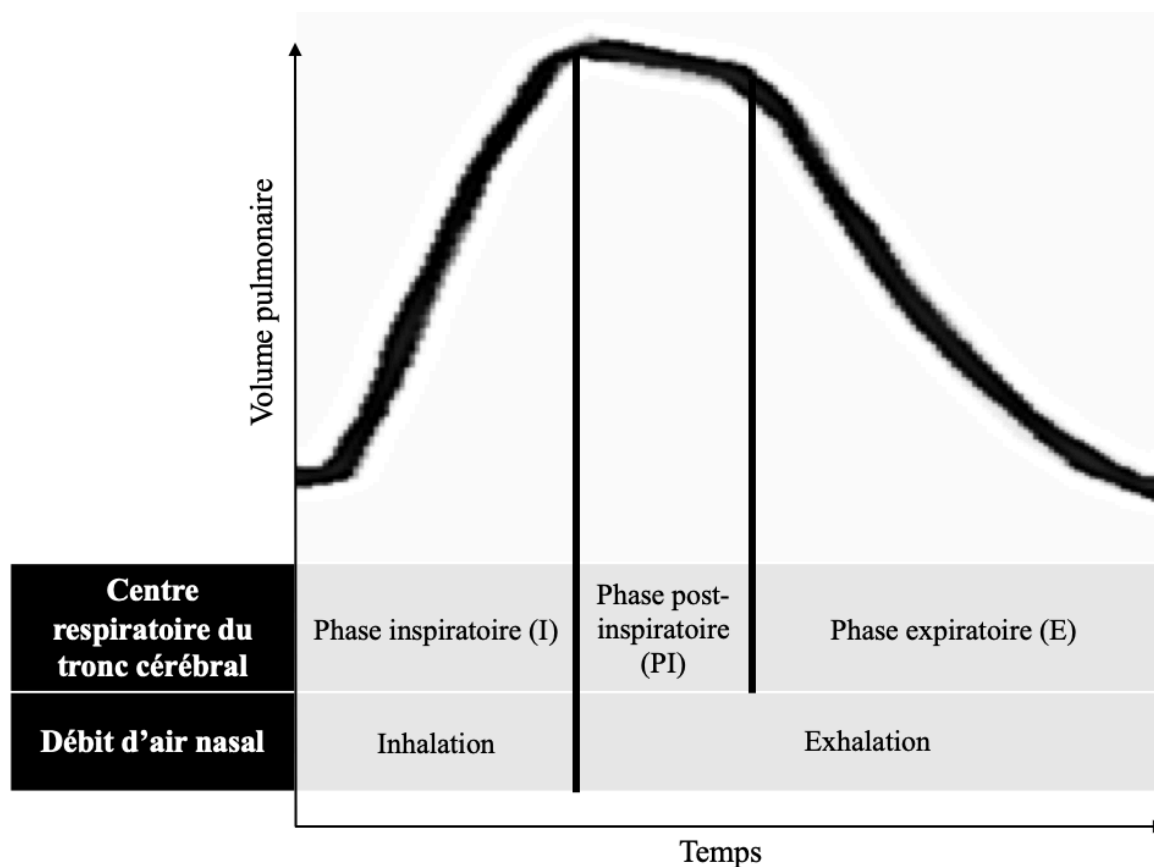
Comme mentionné précédemment, l'expiration au repos est un phénomène passif. Le travail respiratoire au repos représente donc l'énergie utilisée par les muscles inspiratoires

pour surmonter principalement deux types de travail : le travail élastique et le travail résistif. Environ la moitié du travail respiratoire lors de l'inspiration est dissipé en chaleur dû aux forces de friction dans les voies respiratoires, tandis que l'autre moitié est entreposée en énergie potentielle dans le tissu élastique déformé des poumons et de la paroi thoracique, qui sera éventuellement utilisée pour permettre l'expiration. Chez l'humain au repos, environ 10 % de l'énergie des muscles inspiratoires est disponible pour le déplacement des gaz dans les voies respiratoires, alors que tout le reste est perdu en chaleur dans les muscles. Cette efficacité peut même être réduite dans certaines situations (Lumb, 2017).

Tout d'abord, le travail élastique est effectué pour surmonter le recul élastique de la paroi thoracique et des poumons. Si un corps parfaitement élastique était déformé, tout le travail serait entreposé en énergie potentielle et il n'y aurait aucune perte en chaleur. Dans le cas de la respiration, l'inflation des poumons ne permet évidemment pas d'entreposer tout le travail effectué ; le travail nécessaire pour permettre une inflation pulmonaire donnée est donc le travail élastique, qui peut varier en fonction de la condition du sujet. Quant au travail résistif, il consiste à vaincre la résistance des voies respiratoires. Par exemple, la pression au niveau du nez durant l'inspiration doit être plus élevée que la pression alvéolaire ; une partie de la pression est requise pour surmonter la résistance des conduits jusqu'aux alvéoles (Lumb, 2017).

#### ***1.3.4. Cycle respiratoire***

Le cycle respiratoire est généralement expliqué comme étant le processus d'inspirer (inhalation) et d'expirer (exhalation). Il est par contre important de prendre en considération que la commande motrice respiratoire provenant du tronc cérébral comprend trois phases distinctes : inspiratoire (I), post-inspiratoire (PI) et expiratoire (E). La figure 4 illustre ces trois phases respiratoires en comparaison avec l'inhalation et l'exhalation, qui sont en fait représentées par le débit d'air nasal (Del Negro *et al.*, 2018).



**Figure 4. Phases d'un cycle respiratoire. Le débit d'air nasal présente deux phases opposées (inhalation et exhalation) tandis que la réponse motrice respiratoire du tronc cérébral présente trois phases distinctes : inspiratoire (I), post-inspiratoire (PI) et expiratoire (E).**

En effet, ce patron respiratoire à trois phases a été observé par plusieurs groupes de recherche lors d'enregistrements simultanés des interneurones de la colonne respiratoire ventrale (Abdala *et al.*, 2009; Segers *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2013). Ces trois phases coordonnent l'activité motrice des muscles de la respiration et des voies aériennes supérieures. La phase inspiratoire (I), qui est contrôlée principalement par la partie rostrale de la colonne respiratoire ventrale, régit la contraction du diaphragme pour gonfler les poumons. C'est également lors de cette phase que des neurones du bulbe rachidien, qui sont reconnus dans le complexe de préBötzinger pour générer le rythme respiratoire et pour amorcer la respiration, soutiennent une activité tonique pour maintenir les voies aériennes supérieures ouvertes (Smith *et al.*, 2013). Les muscles laryngés qui contrôlent les cordes

vocales sont également stimulés par une branche du nerf vague pour les maintenir en abduction. La phase post-inspiratoire (PI) a pour fonction de limiter le débit expiratoire et de conserver un volume de fin d'inspiration plus élevé, en assurant une décontraction progressive du diaphragme et/ou une contraction des muscles constricteurs du larynx. La dernière étape, la phase expiratoire (E), est passive en situation de repos. Par contre, dans le cas d'une expiration forcée, elle peut entraîner une activité des muscles intercostaux internes et abdominaux *via* l'activation de neurones du complexe de Bötzing et de la partie caudale de la colonne respiratoire ventrale (Smith *et al.*, 2013).



## CHAPITRE II. SUPPORT RESPIRATOIRE

Le support respiratoire consiste à prendre en charge tout ou partie du travail respiratoire et à augmenter les échanges gazeux en assistant ou en remplaçant la respiration spontanée d'un individu. Les procédés d'administration sont en constante évolution et le choix du mode dépend de certains facteurs, comme la condition du patient, les besoins cliniques et l'expertise locale. Le support respiratoire peut être administré avec une pression négative, comme le « poumon d'acier » qui est très peu utilisé de nos jours en raison de limitations majeures (Brochard, 2002) et sur lequel nous n'élaborerons pas plus dans cette thèse, ou avec une pression positive. Cette dernière méthode, qui consiste à pousser l'air directement dans les voies respiratoires, est plus populaire (Fedor, 2017).

Le support respiratoire à pression positive peut être administré selon deux modes : le mode invasif et le mode non-invasif. Le mode invasif implique une intubation endotrachéale, par voie oro- ou nasotrachéale ou par trachéotomie. Cette intubation endotrachéale peut entraîner des conséquences néfastes, comme des dommages importants aux voies aériennes et aux poumons (Davidson et Berkelhamer, 2017). À l'inverse, avec un support respiratoire non-invasif, la pression positive est administrée sans intubation endotrachéale, au niveau des voies respiratoires supérieures à l'aide d'une interface tel qu'un masque nasal, oronasal ou facial, une pièce buccale, des canules nasales ou un casque de ventilation. L'objectif est d'éviter les complications associées à l'intubation endotrachéale et à la sédation (Sweet *et al.*, 2019).

Le support respiratoire à pression positive peut être divisé en support à pression positive intermittente ou continue. On appelle ventilation à pression positive intermittente (VPPI) le fait d'avoir une pression inspiratoire positive (PIP) plus élevée que la pression expiratoire positive (PEP). De façon schématique et simpliste, la PIP améliore la ventilation alvéolaire tandis que la PEP augmente le volume de fin d'expiration. La PIP et la PEP (si celle-ci n'est pas trop élevée) diminuent le travail respiratoire et favorisent le recrutement alvéolaire. La différence de pression entre la PIP et la PEP déterminent le volume courant (en fonction de la compliance) et, avec la fréquence respiratoire, la ventilation alvéolaire; la pression artérielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) dépend donc de cette différence entre PIP et PEP. La

pression artérielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) dépend de la fraction inspirée d'oxygène (FiO<sub>2</sub>) et de la pression moyenne dans les voies aériennes (Barnett, 2006).

Il existe un grand nombre de types de VPPI, qui peuvent varier principalement en fonction du mode de déclenchement du ventilateur; par exemple, l'aide inspiratoire (AI) détecte une variation de débit ou de pression (idéalement la pression d'ouverture des voies aériennes), tandis que le neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA) détecte l'effort inspiratoire du patient *via* le recueil de la bouffée inspiratoire d'activité électrique du diaphragme (Beck *et al.*, 2016; DeMauro *et al.*, 2014). Pour ce qui est du support respiratoire à pression positive continue (PPC), également connu sous le nom de CPAP (de l'anglais « continuous positive airway pressure »), il correspond à l'administration d'un niveau continu de pression dans les voies respiratoires. La PPC procure les mêmes avantages que la PEP mais tout au long du cycle respiratoire; de plus, elle réduit les risques de baro-trauma (effet délétère d'une pression élevée dans les voies aériennes) et de volu-trauma (effet délétère de l'hyperdistension alvéolaire) (DeMauro *et al.*, 2014). En augmentant le calibre des voies aériennes supérieures et le volume pulmonaire chez les nouveau-nés, la PPC a pour objectif de réduire le travail respiratoire pour ainsi prévenir l'insuffisance respiratoire. À cet âge, la faible compliance pulmonaire associée à la compliance très élevée de la paroi thoracique favorise le dérecrutement pulmonaire avec baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et les atélectasies; ce phénomène est par ailleurs accentué chez ceux présentant un défaut de production du surfactant (Alexiou et Panitch, 2016). La ventilation par oscillations à haute fréquence (VOHF) est en quelque sorte une PPC « vibrante » (Pillow, 2005) et sera décrite en détails dans la prochaine section. Habituellement, la VPPI, qui offre une pression inspiratoire plus élevée que la pression expiratoire, est considéré comme étant de la *ventilation* mécanique, alors que ce n'est pas le cas pour la PPC, qui ne fait que distendre les voies aériennes, les poumons et le thorax (Kirpalani *et al.*, 2013). Ce sujet demeure un débat, car les effets de la PPC permettent effectivement une réduction du travail respiratoire.

Ce chapitre traitera principalement du support respiratoire non-invasif à pression positive, en introduisant tout d'abord son importance distinctive en période néonatale. Par la suite, les notions physiologiques de deux modes d'administration seront discutées, ainsi que

les avantages / inconvénients de chacun. Finalement, afin d'introduire brièvement le chapitre qui suivra, un lien sera établi entre la pression positive administrée au niveau des voies aériennes supérieures lors du support respiratoire non-invasif et les impacts potentiels au niveau des fonctions œsophagiennes.

### **II.1. Importance du support respiratoire non-invasif en période néonatale**

En période néonatale, et particulièrement chez les nouveau-nés prématurés, les poumons sont immatures et peuvent présenter des lacunes importantes au niveau structurel, entraînant ainsi une diminution de la surface disponible pour les échanges gazeux (DiBlasi, 2011). De plus, le défaut de production de surfactant dans les 3 ou 4 premiers jours de vie chez les prématurés peut entraîner un syndrome de détresse respiratoire néonatale ou maladie des membranes hyalines avec parfois insuffisance respiratoire aiguë très sévère (Alexiou et Panitch, 2016). L'adaptation à l'environnement extra-utérin est également connue pour s'accompagner d'événements cardiorespiratoires sévères et répétés, tels des apnées, bradycardies et désaturations. Ces événements sont principalement reliés à l'immaturation du système de contrôle respiratoire et peuvent durer des semaines chez les grands prématurés (Joshi *et al.*, 2016). Enfin, dans les premiers mois de vie, la bronchiolite aiguë virale peut aussi causer une détresse respiratoire aiguë chez les nourrissons (Oymar et Bardsen, 2014).

La ventilation invasive a longtemps été l'intervention dominante pour le traitement des insuffisances respiratoires des nouveau-nés, jusqu'à ce que des études expérimentales et cliniques démontrent qu'elle est associée à plusieurs conséquences néfastes, comme les lésions pulmonaires induites par la ventilation (en anglais « ventilator-induced lung injury » ou VILI), la réduction de l'efficacité du surfactant endogène et la diminution du développement alvéolaire (Bjorklund *et al.*, 1997; Carron *et al.*, 2013). Les lésions pulmonaires induites par la ventilation sont par ailleurs un facteur de risque majeur pour le développement de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP), une maladie chronique des poumons affectant principalement les nouveau-nés qui peut parfois entraîner des difficultés respiratoires à long terme (Ramanathan, 2010; Van Marter *et al.*, 2000).

Depuis plusieurs années, le support respiratoire non-invasif a donc connu un regain de popularité fulgurant en période néonatale, y compris chez les nouveau-nés prématurés, dans l'objectif de prévenir l'intubation endotrachéale et d'éviter les complications qui y sont reliées (Hughes, 2018). En plus de réduire les risques de lésions à la muqueuse des voies respiratoires, l'absence de tube au niveau du larynx permet aux nouveau-nés de poursuivre l'adduction partielle normale des cordes vocales *via* la contraction des muscles thyroaryténoïdiens lors de la phase post-inspiratoire dans le but de maintenir leur CRF (Alexiou et Panitch, 2016). L'absence d'intubation, la diminution de la sédation et la préservation de la fonction laryngée réduit le risque de pneumonie nosocomiale et de septicémie (Timsit *et al.*, 2017). La pression positive continue nasale (PPCn) est devenue le traitement initial standard pour les prématurés à la naissance (Sweet *et al.*, 2019) et est fréquemment utilisée lors de la convalescence pour faciliter la transition entre l'intubation endotrachéale (lorsqu'elle est nécessaire) et la respiration spontanée (Lemyre *et al.*, 2017). Malgré ses nombreux avantages, il arrive fréquemment, chez les prématurés les plus extrêmes, que la PPCn ne parvienne pas à prévenir l'intubation ni à faciliter le sevrage de la ventilation endotrachéale (Cummings *et al.*, 2016; Lemyre *et al.*, 2017). C'est pour améliorer cette situation, tout en évitant les effets délétères de l'intubation endotrachéale, que d'autres modalités de support respiratoire non-invasif ont été proposées chez les nouveau-nés au fil des dernières années, comme la VOHF<sub>n</sub> (De Luca et Dell'Orto, 2016; Mukerji et Dunn, 2016; Yoder *et al.*, 2016).

## **II.2. Modes de support respiratoire non-invasif à pression positive**

Cette section présentera les concepts physiologiques des deux modes de support respiratoire non-invasif qui sont à l'étude dans cette thèse, soit la PPCn et la VOHF<sub>n</sub>.

### ***II.2.1. Pression positive continue nasale***

La PPCn consiste à appliquer une pression d'air positive et constante tout au long du cycle respiratoire. L'avantage principal de la PPCn est d'augmenter le volume de fin d'expiration en contrecarrant l'effet de la force de recul élastique des poumons à laquelle les côtes non ossifiées ne résistent pas (L'Her *et al.*, 2005). Il est cependant important de ne pas

administrer une pression trop élevée, car un volume de fin d'expiration excessif pourrait entraîner une hyperinflation des poumons et augmenter l'espace mort fonctionnel (Morley, 2016).

Lors de l'administration de la PPCn, l'expiration contre une résistance fait en sorte que les voies aériennes plus petites demeurent ouvertes en fin d'expiration, prévenant ainsi le collapsus des bronchioles de plus petit calibre et des alvéoles. Comme les alvéoles demeurent ouvertes, l'hypoxémie peut être réduite *via* l'augmentation du temps des échanges gazeux (Siew *et al.*, 2011). De plus, la levée des atelectasies diminue la vasoconstriction artérielle pulmonaire hypoxique et entraîne une augmentation du débit sanguin pulmonaire, ce qui contribue à augmenter la PaO<sub>2</sub> *via* l'amélioration du rapport ventilation sur perfusion (Ali *et al.*, 2007). Le travail inspiratoire peut également être réduit grâce à l'augmentation du diamètre des voies aériennes supérieures et l'augmentation du diamètre alvéolaire (loi de Laplace) (Alexiou et Panitch, 2016).

Les nouveau-nés, surtout prématurés, présentent fréquemment des apnées résultant d'une commande centrale immature, de l'obstruction des voies aériennes supérieures ou de l'augmentation de la charge respiratoire (Alexiou et Panitch, 2016). L'administration d'une PPCn a pour effet de diminuer l'obstruction extrathoracique en maintenant les voies aériennes supérieures ouvertes, ce qui réduit le risque d'apnées obstructives (Eichenwald *et al.*, 2016).

### ***II.2.2. Ventilation par oscillations à haute fréquence nasale***

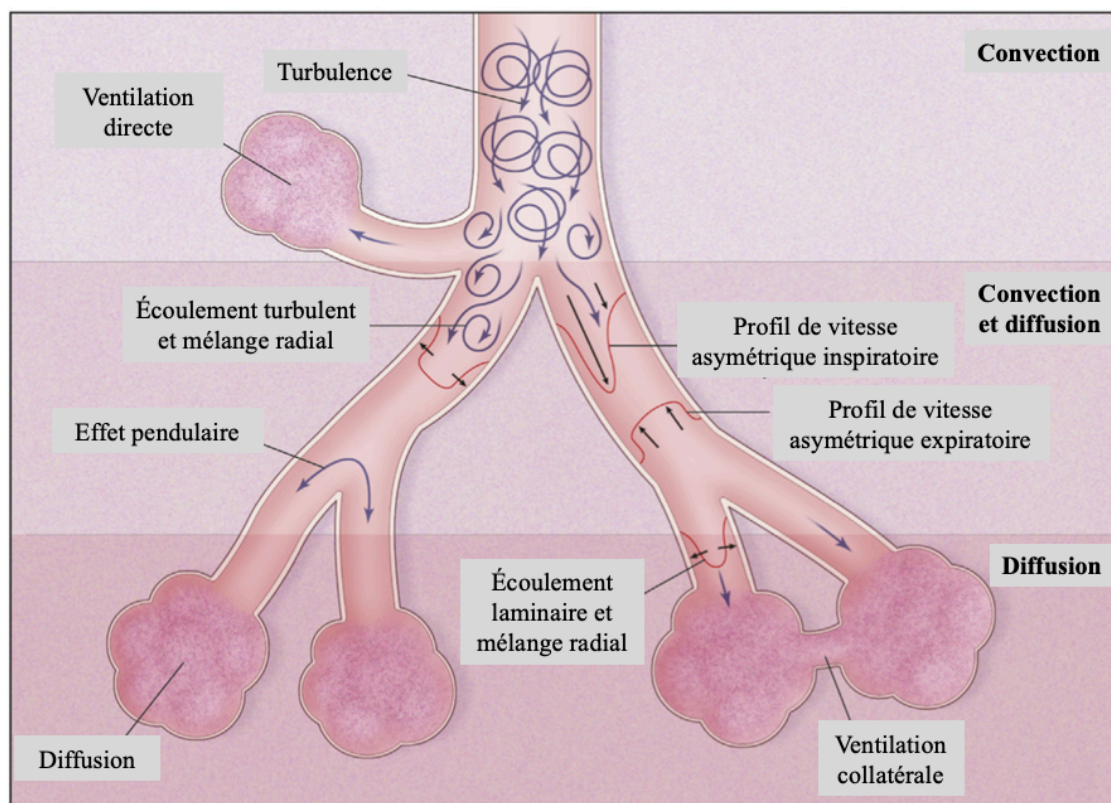
Lorsque la PPCn n'est pas suffisante pour subvenir aux besoins respiratoires de certains nouveau-nés, la VOHF<sub>n</sub> est l'une des méthodes alternatives qui peut être utilisée au lieu de procéder à l'intubation endotrachéale pour ventilation mécanique invasive (Meneses *et al.*, 2012). Tel que mentionné, la VOHF<sub>n</sub> fonctionne selon le même principe que la PPCn, c'est-à-dire qu'elle offre une pression positive continue lors de tout le cycle respiratoire, mais en plus, des oscillations avec une fréquence constante (très élevée par rapport à la fréquence respiratoire du patient) et une phase expiratoire active sont superposées à cette pression continue (De Luca et Dell'Orto, 2016).

Au niveau mécanique, la VOHFn consiste à administrer un gaz oxygéné et humidifié à travers une membrane oscillante pré réglée à une fréquence donnée (généralement entre 3 et 15 Hz) générant ainsi un volume courant (VT) plus bas que l'espace mort anatomique. L'administration d'un petit VT procure à la VOHFn l'avantage de limiter l'hyperinflation des alvéoles, réduisant ainsi le risque de lésions pulmonaires induites par le ventilateur (Liu *et al.*, 2013). Un autre avantage intéressant de la VOHFn est d'offrir la possibilité de régler de façon indépendante l'oxygénation ( $\text{PaO}_2$ ) et la ventilation alvéolaire ( $\text{PaCO}_2$ ). En effet, l'oxygénation est déterminée en fonction du pourcentage d'oxygène qui est présent dans le mélange gazeux ( $\text{FiO}_2$ ) et de la pression moyenne dans les voies aériennes. La ventilation alvéolaire dépend quant à elle de la fréquence des oscillations, de l'amplitude des oscillations et du temps inspiratoire (Mukerji *et al.*, 2013; Sklar *et al.*, 2017). Comme les oscillations sont en grande partie amorties par l'interface non-invasive et par les tissus du patient lors de l'administration de la VOHFn, elles ne se rendent que de façon minimale aux alvéoles; ce phénomène supporte l'importance très probable de l'élimination du  $\text{CO}_2$  de l'espace mort des voies aériennes supérieures dans ce mode de support respiratoire (De Luca et Dell'Orto, 2016; van Genderingen *et al.*, 2001).

Les mécanismes précis responsables des échanges gazeux lors de la VOHFn ne sont pas complètement connus, mais le phénomène de convection directe semble jouer un rôle important (Pillow, 2005). Il existe plusieurs autres mécanismes hypothétiques portant principalement sur les propriétés physiques des gaz, mais ils n'ont pas encore été vérifiés. Ces mécanismes sont résumés à la figure 5; ils ne seront pas discutés en détails.

Plusieurs études ont démontré la pertinence clinique de la VOHFn. Tout d'abord, certaines revues et études ont mis en évidence les effets positifs de ce support respiratoire grâce à des travaux réalisés chez le nouveau-né humain et chez des modèles animaux (De Luca et Dell'Orto, 2016; Hadj-Ahmed *et al.*, 2015; Mukerji et Dunn, 2016; Yoder *et al.*, 2016). Des sondages ont également démontré que la VOHFn était utilisée dans plusieurs unités de soins intensifs néonataux en Europe et au Canada (Fischer *et al.*, 2015; Mukerji *et al.*, 2017). Un essai clinique randomisé a également permis de déterminer qu'en comparaison à la PPCn, la VOHFn diminuait de 50% le besoin d'intubation endotrachéale de nouveau-

nés prématurés souffrant d'une détresse respiratoire (Zhu *et al.*, 2017). Bien qu'il ait été démontré chez des agneaux prématurés que la VOHFn offre des effets positifs comme l'amélioration des échanges gazeux, la réduction des lésions pulmonaires induites par le ventilateur et l'augmentation de l'alvéolarisation (Mukerji *et al.*, 2017), l'étude de Zhu *et al.* (2017) n'a étonnamment pas rapporté de diminution de l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire. Un éditorial en lien avec cet article propose des explications possibles de l'absence d'effet positif de la VOHFn sur cette maladie chronique des poumons : i) le nombre de nouveau-nés prématurés à l'étude était relativement petit, ii) l'incidence de la DBP était faible chez les sujets du groupe contrôle, et iii) l'effet de la VOHFn n'a pas été comparé à la ventilation invasive, qui est un facteur de risque majeur de la DBP, mais bien à un type de PPCn (la « bubble CPAP ») produisant des oscillations semblables à celles de la VOHFn (Praud et Fortin-Pellerin, 2017). Davantage d'essais cliniques randomisés sont certainement nécessaires pour confirmer les effets bénéfiques de la VOHFn chez les prématurés, particulièrement chez les grands prématurés (avant 28 semaines d'aménorrhée) qui sont à risque de dysplasie bronchopulmonaire sévère (Davidson et Berkelhamer, 2017). Malgré le fait que la VOHFn soit un mode de ventilation très prometteur, l'utilisation actuelle en clinique reste limitée, probablement à cause d'un manque de connaissances et/ou de compréhension des avantages de cette méthode.



**Figure 5. Mécanismes hypothétiques expliquant les échanges gazeux lors de la ventilation par oscillations à haute fréquence nasale (VOHFV). Les zones de convection, de convection-diffusion et de diffusion présentent différents mécanismes, tels que la convection directe, l'effet *pendelluft*, la turbulence, le profil de vitesse asymétrique inspiratoire et expiratoire et la ventilation collatérale. Adaptée de Sklar *et al.* (2017).**

### II.3. Support respiratoire nasal et fonction œsophagienne

Bien que le support respiratoire non-invasif soit très intéressant pour tous ses avantages, il est bien connu que, peu importe la modalité, la pression positive administrée dans les voies aériennes supérieures peut entraîner une distension gastrique *via* des insufflations d'air dans l'œsophage (DiBlasi, 2011; Fischer *et al.*, 2015; Shepherd *et al.*, 2013). Ce phénomène est particulièrement important chez les nouveau-nés prématurés (Jaile *et al.*, 1992). La distension gastrique est un facteur important à l'origine des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), le mécanisme principal responsable des reflux gastro-œsophagiens (RGO) (Davidson, 2003; Omari *et al.*, 2002). L'insufflation d'air ainsi que la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage peut stimuler des mécano- et des chémorécepteurs œsophagiens. Les RGO peuvent déclencher des événements



cardiorespiratoires néfastes, particulièrement lorsqu'ils traversent le sphincter supérieur de l'œsophage (SSO) et atteignent le larynx (reflux laryngopharyngé) pour stimuler les chémoréflexes laryngés (Praud, 2010; Thach, 1997). Il est donc important de bien comprendre la physiologie de l'œsophage, particulièrement de ses sphincters supérieur et inférieur. Ces notions seront présentées au prochain chapitre.

Comme les résultats et la discussion de cette thèse l'expliqueront, le support respiratoire non-invasif à pression positive offre au contraire un fort effet inhibiteur sur les RGO en période néonatale, malgré une augmentation des passages d'air dans l'œsophage et même une légère distension abdominale.

## **CHAPITRE III. PHYSIOLOGIE DE L'ŒSOPHAGE**

Ce chapitre décrit l'anatomie, le contrôle nerveux ainsi que les différentes fonctions physiologiques de trois zones distinctes de l'œsophage : le sphincter supérieur de l'œsophage, le corps de l'œsophage et la jonction œsophagogastrique (qui inclut le sphincter inférieur de l'œsophage).

### **III.1. Sphincter supérieur de l'œsophage**

Le sphincter supérieur de l'œsophage (SSO), aussi connu sous le nom de sphincter pharyngé inférieur, est situé à la jonction entre l'extrémité inférieure du pharynx et l'œsophage cervical. Au niveau fonctionnel, le SSO est qualifié de zone de haute pression intraluminaire qui s'étend verticalement sur 2 à 4 cm. Les fonctions physiologiques principales du SSO sont de prévenir l'air inspiré d'entrer dans le tractus digestif et d'empêcher la remontée du contenu de l'œsophage dans le pharynx dans le but de protéger les voies aériennes de l'aspiration. Ce sphincter agit donc en tant que barrière qui s'ouvre et se ferme de façon intermittente lors de différents événements physiologiques (Lang et Shaker, 2000).

#### ***III.1.1. Anatomie du sphincter supérieur de l'œsophage***

Il est tout d'abord important de noter que même si les concepts physiologiques du SSO sont relativement bien connus, l'implication de ses composants anatomiques est bien moins claire dans la littérature. Cette section décrit donc les informations qui sont les mieux acceptées.

Le SSO est situé derrière le cartilage cricoïde, mais il s'étend légèrement au-dessus et en dessous de ce dernier. Le muscle cricopharyngé (CP) est sans contredit le muscle le plus important du SSO, mais il n'est pas responsable à lui seul de la zone de haute pression observée au niveau de ce sphincter. Deux autres muscles contribuent de façon majeure à la zone de haute pression du SSO, respectivement au niveau proximal et distal : le muscle constricteur inférieur pharyngé (CIP) et l'œsophage cervical (OC) (Lang et Shaker, 2000). Il faut noter que certains auteurs considèrent le CIP comme étant composé d'un seul muscle

avec deux composants distincts : la partie thyropharyngée (TP) au niveau supérieur et la partie CP au niveau inférieur (Seikel *et al.*, 2010; Sivarao et Goyal, 2000). L'étude très intéressante de Mu et Sanders (2001) a déterminé qu'il existe en effet des similarités importantes entre la partie inférieure du CIP et la partie supérieure du CP (qui comporte des fibres orientées de façon oblique) ; les caractéristiques histochimiques de ces deux parties de muscle exposent entre autres sensiblement la même proportion de fibres de type I et de type II. Par contre, comme il semble mieux accepté dans la littérature que le CIP (comportant effectivement une partie TP) et le CP soient bel et bien deux muscles différents (Jones *et al.*, 2014; Mittal, 2011; Mu et Sanders, 2001), ces derniers seront traités ainsi. La tension maximale produite par le SSO se retrouve au niveau antéropostérieur plutôt que dans les directions latérales (Lang *et al.*, 1991). Plusieurs autres muscles, même s'ils ne contribuent pas de façon significative au tonus (zone de haute pression), sont impliqués dans l'ouverture de ce sphincter. La figure 6 illustre les différentes structures qui sont impliquées de près ou de loin dans le SSO.

#### *III.1.1.1. Muscle cricopharyngé*

Le muscle cricopharyngé (CP) est le composant générant une pression le plus important du SSO. Au niveau anatomique, il se situe au niveau de la partie inférieure de la zone dorsolatérale du cartilage cricoïde et forme une bande musculaire horizontale en forme de « C » s'attachant au cartilage cricoïde du côté opposé (il est le seul muscle qui prend origine et qui s'insère sur la même structure). Il ne mesure qu'environ un centimètre de large chez l'adulte et ne couvre que le tiers caudal du cartilage cricoïde (Sivarao et Goyal, 2000).

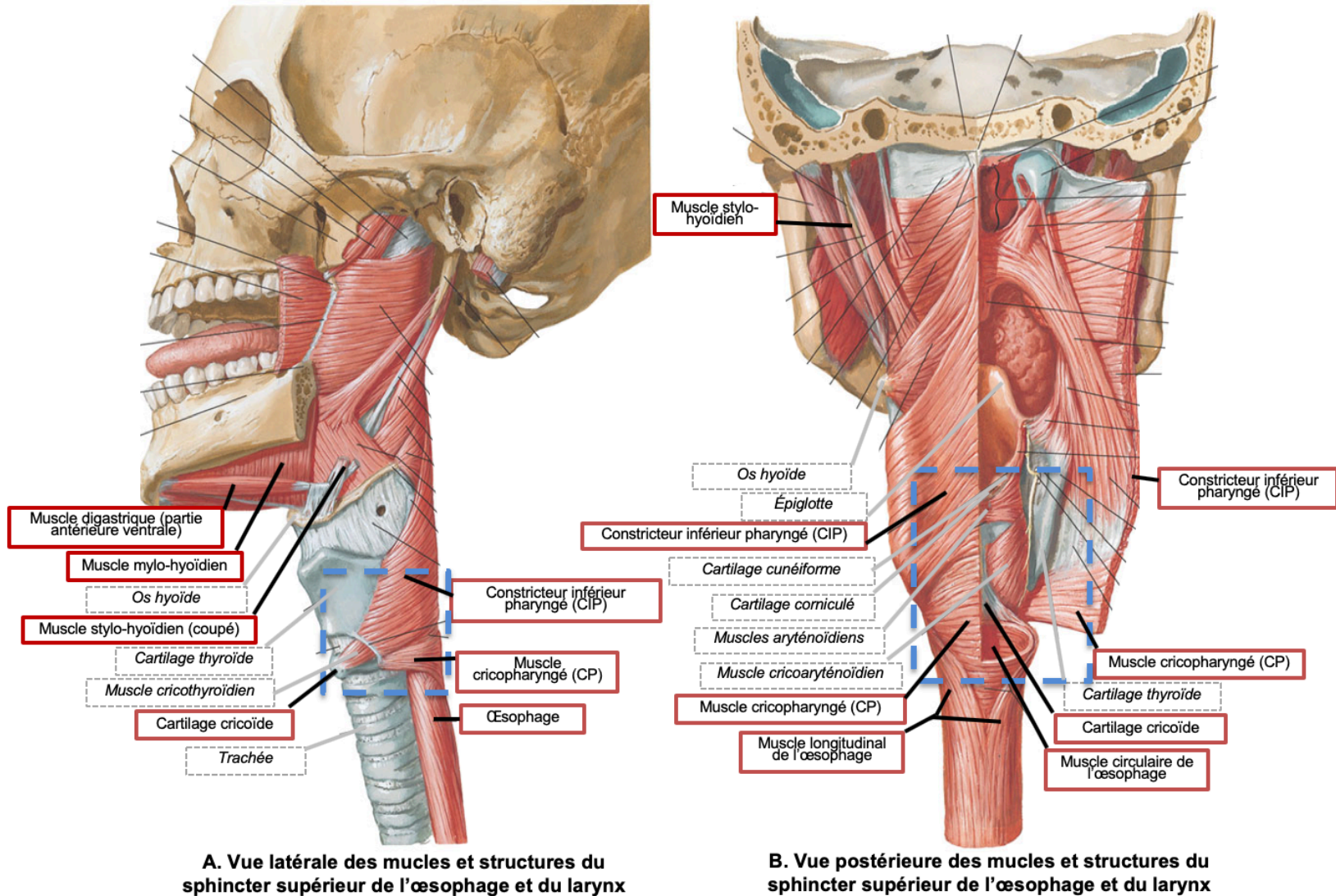


Figure 6. Vue latérale (A) et vue postérieure partiellement ouverte (B) des muscles et structures du sphincter supérieur de l'œsophage et du larynx. Certains muscles responsables de l'ouverture du SSO sont illustrés. L'encadré en pointillés bleus représente approximativement la zone de haute pression du SSO. Les structures principales du SSO sont encadrées en rouge et celles du larynx sont encadrées en pointillés gris. Adaptée de Netter (1989).

Le CP est différent des muscles pharyngés et œsophagiens environnants, autant au niveau structural que biochimique et mécanique. Il est en effet composé de fibres de muscle strié de petit diamètre, variant de 25 à 35  $\mu\text{m}$ , qui ne sont pas orientées de manière strictement parallèle comme dans la plupart des autres muscles striés (Brownlow *et al.*, 1989). Ces fibres forment un réseau musculaire. Les fibres musculaires présentes au niveau du CP sont principalement des fibres orientées de façon horizontale, que l'on appelle pars fondiformis. Ces dernières s'étendent horizontalement autour de la circonférence postérieure de l'hypopharynx et s'attachent au niveau dorsolatéral du cartilage cricoïde (Bonington *et al.*, 1988). Chez l'humain, les fibres musculaires n'ont pas de raphé médian, contrairement aux fibres obliques qui seront décrites dans la section traitant du CIP (Mu et Sanders, 1998). Même si le CP ne possède pas de raphé médian proéminent, il est innervé de façon bilatérale où chaque moitié agit en tant qu'unité motrice distincte (Medda *et al.*, 1997). À noter que chez la plupart des espèces animales, un raphé médian est bien présent au niveau du CP (Lang et Shaker, 1997).

Le CP contient une grande quantité de tissu conjonctif endomysial (environ 40 %), dont beaucoup est élastique. Bien que la plupart des muscles striés s'insèrent dans une structure squelettique, les fibres musculaires du CP s'insèrent quant à eux dans une structure de tissus conjonctifs et n'ont pas de fuseau neuromusculaire (Bonington *et al.*, 1988). Le CP contient des fibres musculaires de type II (contraction rapide, glycosylation), mais les fibres musculaires de type I (contraction lente, oxydation) sont largement prédominantes (plus de 85 %) (Kristmundsdottir *et al.*, 1990). La présence de ces deux types de fibres musculaires fournit une base anatomique pour les différentes fonctions du CP, incluant entre autres le maintien d'un tonus de base constant ainsi que des contractions/relaxations rapides lors des processus dynamiques (déglutitions, vomissements, rots, etc.) (Brownlow *et al.*, 1989).

Dans la plupart des muscles striés, la tension active maximale est atteinte à la longueur de repos. Par contre, le CP atteint cette tension active maximale à une longueur de 1,7 fois sa longueur basale. Les différents éléments du tissu conjonctif du CP (collagène, élastine et sarcolemme) et son appareil contractile (actine et myosine) pourraient être responsable de cette élasticité musculaire (Medda *et al.*, 1997). En effet, le CP contient plus de tissu

conjonctif élastique que la plupart des muscles striés (Bonington *et al.*, 1988). Cette élasticité accrue et l'arrangement du réseau des fibres musculaires contribuent à certaines caractéristiques distinctives du SSO, tel le fait que le sphincter puisse maintenir une tension basale sans contraction musculaire active ou influence neurale étrangère (Sivarao et Goyal, 2000). La tension active du CP augmente en fonction de la taille du bolus dégluti, selon un principe semblable à la loi de Starling (force contractile du cœur qui s'adapte). Cette caractéristique est particulièrement importante pour la propulsion de gros bolus et pour prévenir les reflux. Il est peu probable que le muscle s'étire au-delà de sa longueur optimale (1,7 fois sa longueur basale) lors du passage d'un bolus de volume maximal. Comme le CP est très élastique et que sa tension maximale ne se développe pas à la longueur basale, le SSO peut s'ouvrir lors d'une augmentation de pression intraluminaire (comme lors du passage d'un bolus) sans relaxation active ou inhibition du CP (Medda *et al.*, 1997).

#### *III.1.1.2. Muscle constricteur inférieur pharyngé*

Le constricteur inférieur pharyngé (CIP) prend origine à la partie supérieure du cartilage cricoïde et sur les côtés du cartilage thyroïde. Les fibres musculaires se dirigent de manière dorsale et médiale pour rejoindre un raphé fibreux situé au niveau de la ligne médiane postérieure du pharynx (Mu et Sanders, 2001). Le CIP est un muscle très diversifié au niveau fonctionnel. En effet, il est divisé en deux compartiments neuromusculaires, un rostral et un caudal. Le compartiment rostral, qui contient une grande quantité de fibres musculaires à contraction rapide (61 %), se divise en deux couches : une mince couche interne de fibres musculaires lentes et une épaisse couche externe de fibres musculaires rapides. Le compartiment caudal contient quant à lui plus de fibres musculaires à contraction lente et l'épaisseur de ses couches est inversée par rapport au compartiment rostral : une épaisse couche interne de fibres musculaires lentes et une mince couche externe de fibres musculaires rapides. Ces caractéristiques permettent au CIP d'avoir une fonction génératrice de tonus lente (partie caudale) et une fonction contractile rapide (partie rostrale) (Lang et Shaker, 2000; Mu et Sanders, 1998).

La partie caudale du CIP et la partie rostrale du CP ont une distribution très similaire de fibres à contraction lentes et rapides, puis possèdent toutes les deux une couche interne

deux fois plus épaisse que la couche externe. Ceci est probablement une des raisons pourquoi ces muscles sont parfois confondus en un muscle unique (CIP avec deux composants ; TP et CP), tel que mentionné précédemment. Malgré ces similitudes, le CIP est probablement tout de même moins élastique que le CP (Lang et Shaker, 2000).

### *III.1.1.3. Œsophage cervical*

Les fibres musculaires de l'œsophage cervical (OC) et du CP sont très rapprochées anatomiquement et sont environ de la même taille. En fait, les fibres du CP et de l'OC se mélangent à leur jonction. La distinction des fibres musculaires circulaires de l'œsophage à celles du CP se fait au niveau de leur origine d'attache ; pour être considérées d'origine œsophagienne, les fibres musculaires circulaires ne doivent pas prendre origine sur le cartilage cricoïde (Lang et Shaker, 2000). Au niveau cellulaire, l'OC possède des propriétés comparables au CP, avec plus de 85 % de fibres musculaires de type I chez les humains, mais chez la plupart des mammifères non humains les fibres musculaires sont plutôt de type II (Mu et Sanders, 1998). L'OC contient principalement des fibres musculaires striées, mais il est possible d'y retrouver des fibres lisses au centre du muscle. Les fibres musculaires sont organisées en deux couches : une couche externe composée de fibres orientées de façon longitudinale et une couche interne contenant des fibres orientées de façon circulaire ou transversale (Lang et Shaker, 1997).

Il est important de noter que le consensus quant à l'implication de l'OC dans la zone de haute pression du SSO n'est pas encore tout à fait établi. Plusieurs preuves physiologiques existent, mais des études histochimiques n'ont pas réussi à démontrer de base biochimique liée à la zone de haute pression de l'OC. En effet, il a été démontré chez l'opossum que les fibres musculaires œsophagiennes distales au CP étaient électriquement quiescentes au repos (Asoh et Goyal, 1978). Il serait donc possible que seule la compression de la paroi de l'OC explique la faible élévation de pression qui s'étend au niveau de l'œsophage (Sivarao et Goyal, 2000).

#### III.1.1.4. Muscles impliqués dans l'ouverture du SSO

Comme les muscles responsables de l'ouverture du SSO ont des propriétés très semblables au niveau anatomique et histochimique et qu'ils agissent de concert, ils sont souvent décrits en tant que groupe de muscles plutôt que de muscles individuels. Les muscles mentionnés ci-dessous sont pour la plupart illustrés à la figure 6.

Tout d'abord, les muscles entourant l'os hyoïde jouent un rôle important au niveau antérieur. Les muscles qui proviennent des structures supérieures à l'os hyoïde agissent en déplaçant l'os hyoïde antérieurement et supérieurement lors de leur contraction. Les muscles hyoïdiens supérieurs comprennent le génio-hyoïdien, le mylo-hyoïdien, le stylo-hyoïdien et la partie antérieure ventrale du digastrique. Au niveau inférieur à l'os hyoïde sont retrouvés les muscles thyro-hyoïdien, sterno-hyoïdien, sterno-thyroïdien et omo-hyoïdien, qui sont quant à eux responsables du déplacement antérieur et inférieur de l'os hyoïde et du cartilage thyroïde (Mu et Sanders, 2002). Tous ces muscles antérieurs qui sont responsables de l'ouverture du SSO agissent principalement sur l'os hyoïde; cependant, étant donnée la connexion entre l'os hyoïde et le larynx formée par le muscle thyrohyoïdien, la contraction simultanée des muscles antérieurs entraîne le déplacement antérieur non seulement de l'os hyoïde, mais également du larynx. Plus le SSO doit s'ouvrir, plus ces muscles seront recrutés (Lang et Shaker, 2000).

Une étude de Shaker *et al.* (2002) a effectivement confirmé l'importance des muscles supra-hyoïdiens chez 27 patients souffrant de différentes causes de dysphagie et nourris par sonde d'alimentation. Ces derniers démontraient une défaillance de déglutition causée par une ouverture anormale du SSO. Les patients ont été soumis à un programme d'exercice de renforcement des muscles supra-hyoïdiens et ont été efficacement réadaptés à l'alimentation orale. L'efficacité des exercices de réadaptation a d'ailleurs été confirmée par Logemann *et al.* (2009).

Quant aux muscles postérieurs responsables de l'ouverture du SSO, les principaux sont les muscles stylo-pharyngien, palato-pharyngien et ptérygopharyngien. Ces muscles

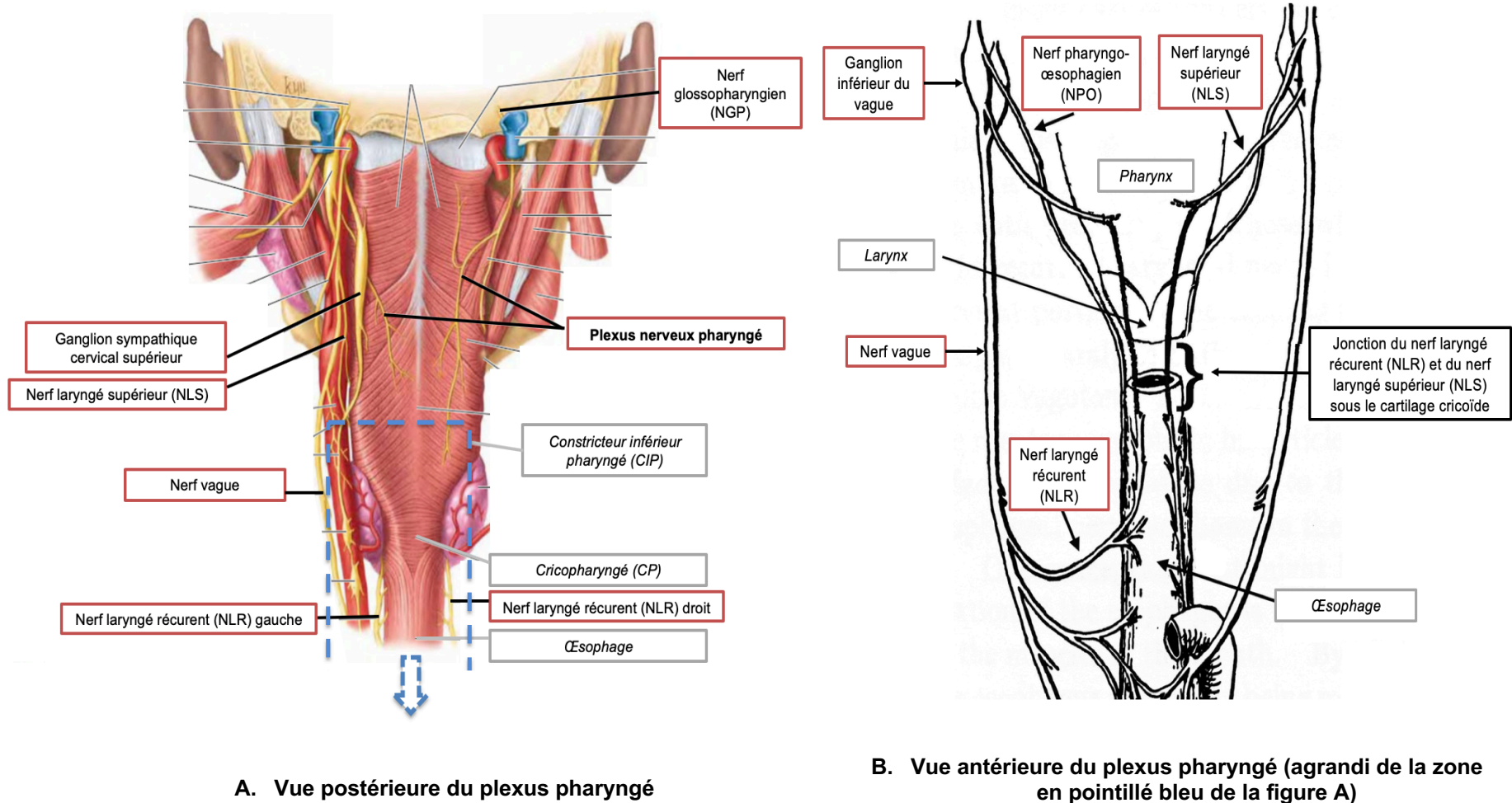


agissent de façon à élever le pharynx et à stabiliser la paroi postérieure du pharynx en produisant une tension postérieure (Lang et Shaker, 2000).

Au niveau histologique et histochimique, les muscles responsables de l'ouverture du SSO sont similaires les uns aux autres et ressemblent aux muscles des membres ; les fibres sont de grandeur uniforme, elles sont orientées de façon parallèle et il y a peu de tissu conjonctif (Vignon *et al.*, 1980). Entre 60 % et 85 % des fibres sont de type II (contraction rapide) et possèdent un diamètre variant de 20 à 40  $\mu\text{m}$ . Un des muscles responsables de l'ouverture du SSO est par contre différent des autres, soit le muscle thyro-hyoïdien qui possède plus de fibres de type I (hautement oxydatives) (Hisa *et al.*, 1990). Le muscle thyro-hyoïdien maintient une distance constante entre les cartilages thyroïde et hyoïde. Comme précisé précédemment, il constitue le lien principal entre les muscles supra-hyoïdiens et le larynx en se contractant de façon tonique (Lang et Shaker, 2000).

### ***III.1.2. Contrôle nerveux du sphincter supérieur de l'œsophage***

Le plexus pharyngé est très important dans le contrôle nerveux du sphincter supérieur de l'œsophage. Ce plexus est composé de trois nerfs principaux, soit le nerf vague, le nerf glossopharyngien (NGP) et les fibres nerveuses sympathiques du ganglion cervical supérieur. La contribution du nerf vague se fait *via* différentes branches : le nerf pharyngo-œsophagien (NPO), le nerf laryngé supérieur (NLS) et le nerf laryngé récurrent (NLR) (Lang et Shaker, 2000; Mittal, 2011; Shaker *et al.*, 1997). Tous ces nerfs forment donc le plexus pharyngé avant de pénétrer dans les fibres musculaires (figure 7). Il est intéressant de noter qu'au niveau anatomique, bien que le NLS et le NLR soient tous les deux des branches du nerf vague, ils se séparent à des endroits différents ; au niveau du ganglion inférieur du vague pour le NLS et au niveau de la cavité thoracique pour le NLR. Après être sorti du thorax, le NLR pénètre dans la région cervicale et fusionne avec les fibres du NLS sous le cartilage cricoïde (figure 7B) (Lang *et al.*, 2012; Lang *et al.*, 2014).



**Figure 7. Vue postérieure (A) et antérieure (B) du plexus pharyngé. La figure B représente un agrandi de la zone en pointillés bleus de la figure A. Adaptée de Lang *et al.* (2014).**

### III.1.2.1. Innervation sensorielle

L'innervation sensorielle du SSO implique des voies réceptrices épithéliales et musculaires. Au niveau de l'épithélium pharyngé, l'innervation est effectuée par des branches du NGP et du NLS (Wank et Neuhuber, 2001; Yoshida *et al.*, 2000). L'épithélium laryngé est quant à lui innervé par une branche du NLS (Yoshida *et al.*, 2000), tandis que l'épithélium œsophagien est innervé par le nerf vague et le NLS ou le NLR, dépendant des espèces (Brok *et al.*, 1999; Wank et Neuhuber, 2001). Le NLS est impliqué dans plusieurs réflexes de l'œsophage et du pharynx, comme la déglutition, alors que le NLR est impliqué dans la partie afférente du réflexe contractile œsophago-SSO (distension lente de l'œsophage entraînant une augmentation du tonus du SSO ; réflexe qui sera décrit dans la section traitant des fonctions physiologiques).

L'étude de (Medda *et al.*, 1994) a permis d'observer que la section transversale du NGP inhibe le réflexe de contraction pharyngo-SSO (augmentation du tonus du SSO après une légère stimulation tactile du pharynx ; réflexe qui sera également décrit dans la section traitant des fonctions physiologiques) sans affecter le réflexe de contraction œsophago-SSO. Ces observations suggèrent donc que le NGP soit impliqué dans la partie afférente des réflexes pharyngiens. La perte de la fonction sensorielle du SSO pourrait également expliquer les déficits de déglutition observés après la section transversale du NGP chez des chiens (Venker-van Haagen *et al.*, 1986).

Le CP est dépourvu de fuseaux neuromusculaires (récepteurs sensoriels) (Mu et Sanders, 2001), mais une structure particulière qui pourrait être impliquée dans le retour d'information de la tension musculaire aux motoneurones pharyngés a été retrouvée dans ce muscle (Nagai, 1991). Pour ce qui est des muscles responsables de l'ouverture du SSO, la plupart possèdent des fuseaux neuromusculaires. Les nerfs afférents qui transmettent cette information proprioceptive au système nerveux central sont les mêmes que les nerfs moteurs (Yamaoka *et al.*, 1992).

### *III.1.2.2. Contrôle central*

Les afférences vagales du CP, du CIP et de l'OC aboutissent principalement au niveau de neurones prémoteurs du noyau du tractus solitaire (NTS) (Hayakawa *et al.*, 2001). Les zones précises du NTS ne sont pas encore bien connues. Le noyau ambigu (NA) semble jouer un rôle clé dans le contrôle moteur du SSO. En effet, les motoneurones de la plupart des muscles du SSO s'y retrouvent. Cette zone est organisée de façon à retrouver au niveau le plus rostral les motoneurones liés aux muscles les plus caudaux, quoiqu'il y ait beaucoup de chevauchement (Collman *et al.*, 1993). Quelques motoneurones des muscles du SSO se retrouvent également à l'extérieur du NA, dans différents noyaux du tronc cérébral (Holstege *et al.*, 1983). Le contrôle du SSO semblerait différer selon la phase de la déglutition. En effet, l'étude de Doty *et al.* (1967) a démontré que le tronc cérébral est divisé latéralement en deux parties, chacune contrôlant la moitié ipsilatérale du CP. Une autre étude a ensuite démontré que ce sont différentes zones du NTS qui contrôlent séquentiellement le CP lors de la déglutition (axes rostrocaudale et dorsoventrale) (Lang *et al.*, 2004). Les neurones du NA ont de vastes arborisations dendritiques et les synapses de ces neurones sont excitatrices et inhibitrices (Hayakawa *et al.*, 1996).

### *III.1.2.3. Innervation motrice*

Il demeure très difficile de déterminer par dissection quels muscles pharyngés en particulier ces nerfs innervent, car ces derniers forment tous des branches qui communiquent les unes aux autres. Malgré le fait que plusieurs nerfs rejoignent le CP, il semble y avoir un consensus assez clair dans la littérature sur le fait que le NPO fournisse l'innervation motrice principale. En effet, les mêmes conclusions ont été obtenues chez l'humain (Mu et Sanders, 2001), chez le chat (Medda *et al.*, 1997), chez le rat (Kobler *et al.*, 1994), chez le chien (Levitt *et al.*, 1965), chez l'opossum (Asoh et Goyal, 1978) et chez le lapin (Fukushima *et al.*, 2003). Même si certaines différences anatomiques peuvent être observées entre les espèces au niveau du plexus pharyngé, le patron d'innervation fonctionnelle demeure assez uniforme et cohérent. À titre d'exemple, l'étude de Kobler *et al.* (1994) chez les rats a démontré qu'une stimulation électrique du NPO épuise une grande partie du glycogène des fibres musculaires du CP et entraîne une forte contraction, alors que la stimulation du NLR n'a aucun effet électrique ou contractile. Quant aux stimulations électriques du NLS et du NGP, la réponse

électrique du CP est d'environ cinq à six fois moins importante (Medda *et al.*, 1997; Venker-van Haagen *et al.*, 1989). De plus, une section transversale du NPO entraîne un déficit profond à long terme sur la déglutition et sur la pression pharyngée au repos ainsi qu'une production de potentiels de dénervation dans le CP, tandis que ce n'est pas le cas pour la section transversale du NGP ou du NLS (Venker-van Haagen *et al.*, 1989). La section transversale du NLR n'a aucun effet sur la pression au repos du CP. Quoique le NLS puisse contribuer à l'innervation motrice du CP, il n'y a aucune preuve fonctionnelle du rôle du NGP ou du NLR dans le contrôle moteur du CP. Les nerfs sympathiques, quant à eux, semblent innerver les vaisseaux sanguins et les glandes muqueuses épithéliales sans avoir de rôle dans le contrôle moteur du CP (Sasaki *et al.*, 1999).

Il faut noter qu'il existe un certain désaccord dans la littérature quant à l'implication du NLR au niveau de l'innervation motrice du CP. En effet, certains suggèrent qu'une branche spécifique du NLR innerve directement le CP. Cette proposition se base sur des observations visuelles de tracés de fibres nerveuses (Mu et Sanders, 2001) et sur des études physiologiques des effets d'une stimulation électrique du NLR sur la réponse électrique enregistrée par le CP (Brok *et al.*, 1999; Hammond *et al.*, 1997). Tout d'abord, comme mentionné précédemment, le NLR est en connexion avec le plexus pharyngé au niveau du CP et ses fibres se mélangent avec les fibres des autres nerfs du plexus ; il est donc impossible de discerner la source spécifique des fibres reliant le NLR au CP en se basant uniquement sur l'inspection visuelle de la distribution des fibres (Lang et Shaker, 2000). Ensuite, les résultats des études de la stimulation électrique du NLR causant des réponses électriques au niveau du CP pourraient être dus à la propagation du courant provenant des muscles laryngés à proximité. Un argument majeur appuyant l'hypothèse de cette propagation du courant repose sur les résultats d'une étude démontrant que la stimulation électrique du NLR entraîne des changements au niveau de l'EMG du CP, mais aucune contraction musculaire (Lang *et al.*, 1998). La localisation primaire de la réponse électrique du CP à la stimulation du NLR est au niveau de la portion antérieure du CP, qui est la partie la plus rapprochée au muscle crico-aryténoïdien postérieur (Sasaki *et al.*, 1999) ; ce muscle, qui est innervé par le NLR, pourrait donc être la source de la propagation du courant (Hydman et Mattsson, 2008). La

preuve supportant le rôle du NLR dans l'innervation motrice du CP est donc vraisemblablement manquante.

Pour ce qui est de l'innervation motrice des autres muscles du sphincter supérieur laryngé, il y a moins d'informations dans la littérature à ce sujet. Le constricteur inférieur pharyngé (CIP) serait innervé principalement par la branche pharyngée du nerf vague *via* le plexus pharyngé (Mu et Sanders, 2001) ; l'innervation et les mécanismes de contrôle seraient donc similaires à ceux du CP, quoiqu'aucune étude physiologique n'ait encore confirmé cette présomption. Pour ce qui est de l'œsophage cervical (OC), l'innervation est effectuée par le NLR (Mu et Sanders, 1996). Finalement, l'innervation motrice des muscles impliqués dans l'ouverture du SSO est énumérée dans le tableau 2.

**Tableau 2. Innervation motrice des muscles impliqués dans l'ouverture du SSO. Adapté de Lang (2006).**

<b>Muscle</b>	<b>Nerf moteur</b>
<b>Digastrique</b>	Trijumeau
<b>Mylo-hyoïdien</b>	Trijumeau
<b>Génio-hyoïdien</b>	Cervical 1
<b>Stylo-hyoïdien</b>	Facial
<b>Stylo-pharyngien</b>	Glossopharyngien
<b>Palato-pharyngien</b>	Accessoire
<b>Thyro-hyoïdien</b>	Cervicaux 1 et 2
<b>Sterno-hyoïdien</b>	Cervicaux 1 à 3
<b>Sterno-thyroïdien</b>	Cervicaux 1 à 3
<b>Omo-hyoïdien</b>	Cervicaux 1 à 3

#### *III.1.2.4. Neurotransmetteurs*

Le seul neurotransmetteur impliqué dans la contraction du SSO au niveau des muscles responsables de son ouverture ou de sa fermeture est l'acétylcholine (ACh), qui agit *via* les

récepteurs cholinergiques de type nicotinique. Par contre, de nombreux neuropeptides ont été retrouvés dans le CP : le neuropeptide Y, le peptide relié au gène calcitonine (PRGC), la tyrosine hydroxylase, la substance P, le polypeptide vasoactif (VIP) et la galanine (Tadaki *et al.*, 1995). L'importance fonctionnelle de ces neuropeptides n'est pas tout à fait claire ; ils pourraient simplement représenter l'innervation autonome des muscles puisque le PRGC, le peptide Y et la tyrosine hydroxylase sont retrouvés dans les nerfs sympathiques tandis que la substance P, le VIP et la galanine sont retrouvés dans les nerfs parasympathiques. En général, les neuropeptides sympathiques sont plus abondants que les parasympathiques. Le rôle de l'innervation sympathique ou parasympathique et des peptides demeure inconnu, mais la fonction probable est le contrôle des vaisseaux sanguins, des glandes et de la muqueuse pharyngée (Lang et Shaker, 1997).

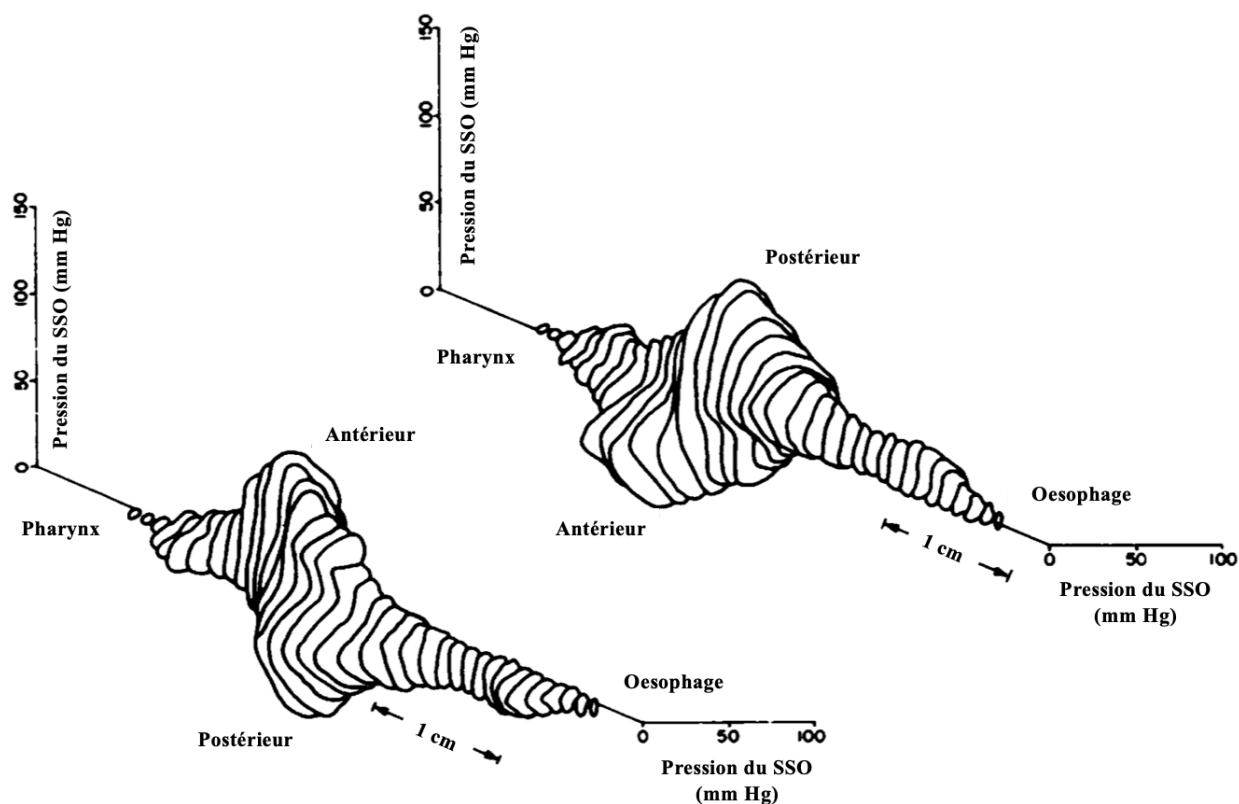
### ***III.1.3. Fonctions physiologiques du sphincter supérieur de l'œsophage***

Comme mentionné précédemment, le SSO forme une barrière entre l'œsophage et le pharynx ; il doit donc s'ouvrir et se fermer de façon intermittente lors de différents événements physiologiques.

#### *III.1.3.1. Génération du tonus du sphincter supérieur de l'œsophage*

Tout d'abord, pour accomplir sa fonction de barrière, le SSO doit être en mesure d'engendrer un tonus ; le terme « tonus » réfère à la génération constante d'une force au niveau du sphincter. Bien qu'une tension basale soit générée par les fibres élastiques de l'endomysium (facteurs passifs), une contraction musculaire active est nécessaire pour la génération de ce tonus (Sivarao et Goyal, 2000). Comme le SSO est composé de muscles striés, il n'y a pas de mécanisme intrinsèque de génération de tonus, contrairement aux muscles lisses ; le tonus provient donc de l'activation de neurones moteurs. Une étude de Grelot *et al.* (1989) a effectivement démontré chez un modèle de chat décérébré et paralysé que les motoneurones pharyngés n'entraînent pas de décharge spontanée, supportant donc l'évidence de l'absence de tonus de base du SSO.

La pression au niveau du SSO peut être mesurée de façon intraluminaire à l'aide de techniques manométriques ou de façon externe grâce à des enregistrements de l'électromyogramme (EMG) des muscles, chacune des manières ayant des avantages et des inconvénients. La manométrie peut tout d'abord fausser les mesures en provoquant une distension du CP (*via* le cathéter même) et ne permet pas de discriminer une tension active et passive. Quant à l'EMG, la limitation principale est l'absence d'information sur la tension passive. L'équipe de Welch *et al.* (1979b) a construit une représentation tridimensionnelle du profil de pression au niveau du SSO ; il est intéressant d'y noter la présence d'asymétries axiales et radiales (figure 8). Comme ces asymétries ne sont plus visibles suite à une laryngectomie, il est plausible que les cartilages rigides formant le larynx soient responsables de ces irrégularités de pression (Welch *et al.*, 1979a).



**Figure 8. Représentation tridimensionnelle de la pression au niveau du SSO humain normal. Tirée de Welch *et al.* (1979b).**



La pression du SSO peut présenter de grandes variations, dépendant des circonstances. Une étude intéressante de Kahrilas *et al.* (1987), largement citée dans la littérature, réalisée par manométrie chez des humains adultes sains, a déterminé que la pression basale du SSO en situation de repos (éveil calme) était d'environ 42 mm Hg. Lors des épisodes de sommeil non REM (NREM) profond, la pression du SSO chutait énormément jusqu'à atteindre environ 8 mm Hg. Plusieurs autres études corroborent ces résultats ; il a en effet été déterminé que la pression du SSO diminue considérablement lors du sommeil NREM (Cook *et al.*, 1989; Eastwood *et al.*, 2007), mais également lors de l'anesthésie (Asoh et Goyal, 1978; Jacob *et al.*, 1990). Quant au sommeil REM, la pression du SSO n'était pas différente que celle mesurée lors de l'éveil calme (Eastwood *et al.*, 2007). La pression résiduelle mesurée par la manométrie œsophagienne lors du sommeil NREM résulterait de la tension passive générée par les composants élastiques du SSO ; il a été démontré chez des opossums qu'une dénervation du CP éliminait la majeure partie de la pression du SSO tout en maintenant cette faible pression résiduelle (Asoh et Goyal, 1978). L'âge pourrait aussi être un facteur influençant la pression du SSO. Des études ont effectivement démontré que la pression était diminuée chez les nouveau-nés et chez les personnes âgées (Ribeiro *et al.*, 1998; Shaker et Lang, 1994). D'un autre côté, la pression de ce sphincter peut augmenter de façon importante lors de situations de stress aigu (Cook *et al.*, 1987) et lors d'un changement de posture (Pitt *et al.*, 2017).

### *III.1.3.2. Activité du sphincter supérieur de l'œsophage lors de la déglutition*

L'ouverture du SSO de façon spontanée peut survenir lors de plusieurs événements physiologiques comme la déglutition, la rumination, le vomissement, la régurgitation et l'éructation (Lang et Shaker, 1997; Sivarao et Goyal, 2000). Ce phénomène débute toujours par une relaxation des muscles du SSO, puis par une contraction des muscles responsables de l'ouverture du SSO discutés précédemment. Par souci de concision, cette section ne décrit que la séquence des événements pour une déglutition.

Une étude très intéressante de Lang *et al.* (1991) a démontré, à l'aide d'enregistrements simultanés de la pression et de l'EMG des muscles du SSO chez des chiens, que l'ouverture du SSO induite par une déglutition suit une séquence d'événements.

Tout d'abord, les muscles du CP se relâchent, puis la pression du SSO commence à diminuer pour qu'ensuite, l'ouverture du sphincter ait lieu. L'interruption d'activité du CP pourrait être due à une inhibition transitoire de neurones moteurs à activité tonique situés dans le tronc cérébral. Suite à la diminution de pression au niveau du SSO, la contraction des muscles suprahyoïdiens, qui entraîne le mouvement antérieur du larynx *via* le déplacement antérieur de l'os hyoïde, est nécessaire pour abolir la pression résiduelle et ainsi permettre l'ouverture du sphincter (Kahrilas, 1997). Simultanément à cette contraction, les muscles hyoïdiens inférieurs se relâchent complètement, permettant en conséquence à l'os hyoïde, au larynx et au SSO de se déplacer vers le haut. Les deux muscles principaux responsables de l'ouverture du SSO sont le génio-hyoïdien et le stylo-hyoïdien (Lang *et al.*, 2002). Suite à la relaxation du SSO et au passage du bolus dans l'œsophage, l'onde péristaltique formée provoque la fermeture forte et soudaine du sphincter (Kahrilas *et al.*, 1987). Le péristaltisme œsophagien qui s'ensuit sera décrit à la prochaine section.

### *III.1.3.3. Activité du sphincter supérieur de l'œsophage en phase avec la respiration*

Relativement peu de données existent dans la littérature quant à l'implication du SSO dans la respiration, mais certaines études ont effectivement démontré qu'il y a une relation entre la pression et/ou l'EMG du SSO et la respiration (Asoh et Goyal, 1978; Car et Roman, 1970; Ertekin et Aydogdu, 2002; Jacob *et al.*, 1990; Kahrilas *et al.*, 1987; Kawasaki *et al.*, 1964; Lang *et al.*, 1991; Levitt *et al.*, 1965; Venker-van Haagen *et al.*, 1989). Il faut noter qu'il existe tout de même une controverse dans la littérature quant à la phase du cycle respiratoire dans laquelle il y a présence de cette activité musculaire ; quoiqu'il apparaisse évident qu'elle varie bel et bien avec la respiration, elle peut être en phase ou hors phase avec l'inspiration (Asoh et Goyal, 1978; Ertekin et Aydogdu, 2002). Il semble par contre que lorsqu'une activité respiratoire phasique est présente, elle survient généralement durant l'inspiration ou l'expiration forcée, et moins souvent lors de l'expiration au repos (Ertekin et Aydogdu, 2002; Jacob *et al.*, 1990; Jones *et al.*, 2014; Kahrilas *et al.*, 1987; Lang et Shaker, 1997; Levitt *et al.*, 1965). La raison principale de la contraction du SSO pendant l'inspiration serait de prévenir l'entrée d'air inspirée dans l'œsophage, vers l'estomac tandis qu'à

l'expiration forcée, la contraction du SSO serait un mécanisme de protection contre les reflux pharyngo-œsophagiens (Jones *et al.*, 2014).

Certains réflexes du SSO, qui seront détaillés à la section suivante, pourraient expliquer cette activité phasique lors de la respiration. En effet, les réflexes qui pourraient générer l'activité respiratoire phasique du SSO pourraient impliquer le réflexe contractile pharyngo-SSO (Shaker *et al.*, 1997) et le réflexe contractile pulmonaire-SSO (Lang et Shaker, 1997).

#### *III.1.3.4. Réflexes impliquant le sphincter supérieur de l'œsophage*

En plus du réflexe de déglutition, le tonus du SSO peut être affecté par plusieurs autres réflexes.

Réflexe contractile pharyngo-SSO. Lorsqu'une légère stimulation mécanique du pharynx survient, ce réflexe se met en œuvre et entraîne une augmentation du tonus du SSO, principalement *via* la contraction du CP (Shaker *et al.*, 1997). Il a également été démontré que les zones les plus sensibles sont l'hypopharynx et le nasopharynx. Les mécanorécepteurs pharyngés à adaptation lente peuvent être activés par des bouffées d'air, lorsque ces dernières sont assez fortes (Lang, 2006). Hypothétiquement, ce réflexe pourrait donc survenir lors de l'inspiration et lors de l'expiration, si le volume et la vitesse de l'air sont suffisants pour stimuler les mécanorécepteurs (Lang, 2006, Medda *et al.*, 1994; Shaker *et al.*, 1997).

Réflexe contractile pulmonaire-SSO. Lorsque les poumons se distendent au-dessus du volume courant ou se vident rapidement, ce réflexe entraîne une augmentation du tonus du SSO qui est probablement médié par la contraction du CP. Les récepteurs impliqués sont les récepteurs à l'inflation des poumons à adaptation rapide. Ce réflexe pourrait donc contribuer à prévenir les insufflations œsophagiennes lors des inspirations profondes (Lang et Shaker, 1997).

Réflexe œsophago-SSO. Tout dépendant de la vitesse à laquelle l'œsophage se distend, ce réflexe peut entraîner une relaxation ou une contraction du SSO. Tout d'abord, une distension lente de l'œsophage occasionne une augmentation de la pression au niveau du

SSO qui est principalement causée par la contraction du CP. La fonction de ce réflexe serait de prévenir la remontée du contenu œsophagien dans le pharynx. Par contre, lorsque l'œsophage se distend de façon rapide, c'est une diminution de la pression du SSO qui est observée *via* la relaxation du CP. Il est probable que ce réflexe permette l'éruclation (Lang *et al.*, 2001).

Réflexe contractile vestibulo-SSO. Le changement de position de la tête active l'appareil vestibulaire entraînant ainsi une augmentation de la pression du SSO principalement par la contraction du CP. Ce réflexe pourrait contribuer à prévenir les reflux pharyngés lorsque la gravité agit contre le péristaltisme (Jacob *et al.*, 1990).

### **III.2. Corps de l'œsophage**

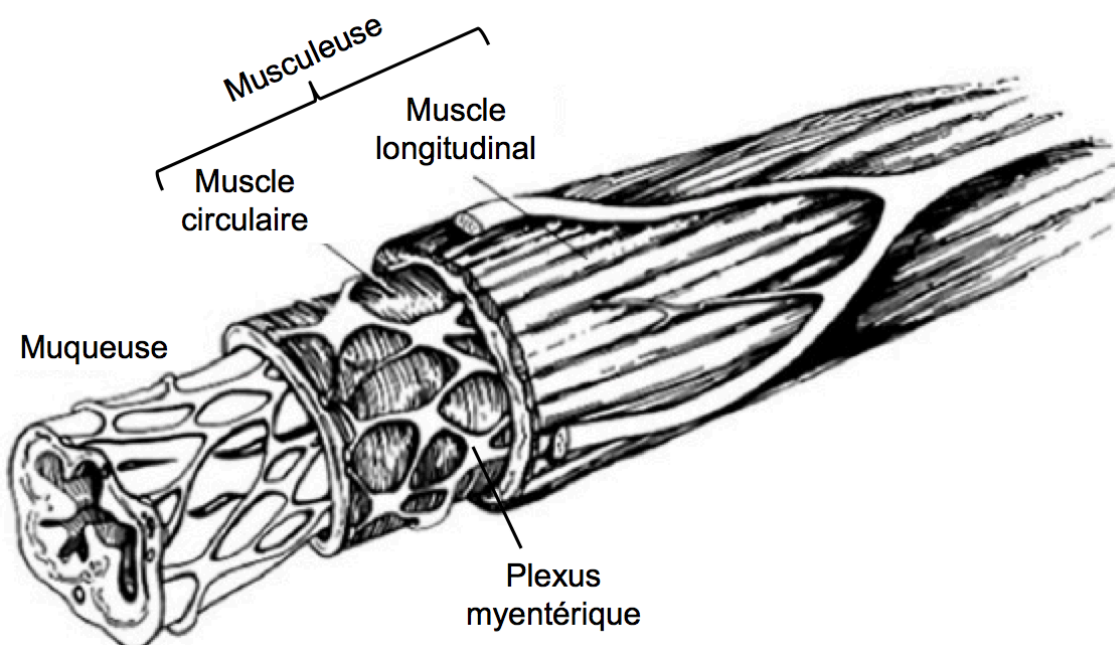
Cette section est présentée assez brièvement, étant donné que mon programme de recherche de doctorat concerne avant tout les sphincters de part et d'autre de l'œsophage. En effet, l'œsophage est délimité par deux sphincters musculaires : au niveau proximal, le sphincter supérieur de l'œsophage (SSO) qui a été décrit dans la section précédente ; et au niveau distal, le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), qui fait partie de la jonction œsophagogastrique (JOG) et qui sera décrit à la prochaine section. Il peut par contre être pertinent de comprendre la physiologie du corps de l'œsophage afin de pouvoir établir des liens avec les structures avoisinantes aux extrémités supérieure et inférieure.

#### ***III.2.1. Anatomie du corps de l'œsophage***

L'œsophage est un tube musculaire creux dans lequel la nourriture déglutie circule pour se rendre à l'estomac. Au niveau anatomique, l'œsophage est localisé derrière la trachée et le cœur, puis passe au travers du diaphragme pour se vider dans la partie proximale de l'estomac. Il est composé d'une couche interne et d'une couche externe. La couche interne est une muqueuse d'épithélium squameux et de tissu conjonctif sous-muqueux. La couche externe, appelée musculuse, est quant à elle constituée d'une membrane intérieure de fibres musculaires orientées de façon circulaire et d'une membrane extérieure de fibres musculaires orientées de façon longitudinale (Brasseur *et al.*, 2007). Entre ces deux membranes se trouve

le plexus myentérique qui effectue le contrôle moteur de ces muscles (figure 9). Chez l'humain adulte, le tiers proximal de l'œsophage est composé de muscles striés tandis que les deux tiers distaux sont composés de muscles lisses.

La portion distale de l'œsophage peut se subdiviser en trois segments. Tout d'abord, le segment thoracique supra diaphragmatique présente un diamètre qui diminue progressivement en se rapprochant du diaphragme. Ensuite, le segment diaphragmatique est quant à lui légèrement rétréci par l'empreinte de l'anneau hiatal, qui constitue l'orifice du diaphragme permettant le passage de l'œsophage. Ce hiatus œsophagien, qui est mobile avec la respiration et qui est composé de muscles contractiles (pilier droit du diaphragme), est qualifié de sphincter externe inférieur de l'œsophage. Finalement, le segment abdominal a une direction oblique et va rejoindre l'estomac sur son flanc droit (Huang, 2011).



**Figure 9. Représentation schématique des couches interne et externe de l'œsophage. Adaptée de Brasseur *et al.* (2007).**

### *III.2.2. Contrôle nerveux du corps de l'œsophage*

Comme mentionné, l'œsophage est composé de muscles striés et de muscles lisses. Ces muscles sont contrôlés de façon bien différente. En effet, l'œsophage est innervé par le

nerf vague dont les influx sont transmis soit directement aux fibres musculaires striées, soit par l'intermédiaire du plexus myentérique d'Auerbach au niveau des muscles lisses (Park et Conklin, 1999).

#### *III.2.2.1. Muscles striés de l'œsophage*

Les afférences sensibles provenant de l'œsophage rejoignent une région spécifique du noyau du tractus solitaire (NTS) appelée sous-noyau central (cen). Les corps cellulaires de ce sous-noyau se projettent directement sur les motoneurones du noyau ambigu, qui contrôle la génération des patrons au niveau des muscles de la déglutition (Altschuler *et al.*, 1989).

Les muscles striés de l'œsophage sont contrôlés par des motoneurones liés au tronc cérébral. Les zones impliquées sont principalement le noyau ambigu et le noyau moteur dorsal du vague (MDV) (Collman *et al.*, 1993). Les nerfs font synapse directement au niveau des muscles striés avec comme principal neurotransmetteur l'ACh. Il a également été démontré que ces muscles sont co-innervés par les neurones du plexus myentérique, en plus des motoneurones inférieurs. L'innervation myentérique fournirait une contrebalance inhibitrice à l'innervation excitatrice prédominante du nerf vague (Worl et Neuhuber, 2005).

#### *III.2.2.2. Muscles lisses de l'œsophage*

Les muscles lisses de l'œsophage agissent sous l'effet d'interactions complexes au niveau des systèmes nerveux central et périphérique. L'implication du système nerveux central pour amorcer le péristaltisme primaire a été démontrée par Reynolds *et al.* (1984) à l'aide d'un modèle de chat avec blocage vagal, démontrant que les fibres vagales préganglionnaires destinées aux muscles lisses sont en fait activées par un mécanisme séquentiel central et font synapse avec des fibres cholinergiques postganglionnaires. En plus d'amorcer le péristaltisme primaire, les stimulations vagales modulent également la vitesse, l'amplitude et la durée des ondes péristaltiques (Gidda et Goyal, 1984).

Quoique le nerf vague soit généralement nécessaire pour l'initiation du péristaltisme primaire, il peut aussi être induit par une distension locale et par une stimulation électrique de l'œsophage, ce qui indique l'importance des mécanismes neuromusculaires périphériques (Paterson, 2006). Des études chez les opossums ont également permis de déterminer que suite à une courte stimulation électrique des muscles lisses de l'œsophage, il y avait un relâchement de neurotransmetteurs inhibiteurs qui retarde la contraction des muscles (Serio et Daniel, 1988).

### ***III.2.3. Motilité œsophagienne***

Suite à la déglutition, la progression du bolus alimentaire à partir de l'œsophage jusqu'à l'estomac a lieu grâce au péristaltisme. Ce phénomène débute lorsque le bolus atteint l'œsophage, soit immédiatement après une relaxation du SSO. Le péristaltisme se produit selon un principe de contractions et de relaxations séquentielles des muscles circulaires de l'œsophage, formant ainsi des ondes péristaltiques qui propulsent le bolus vers l'estomac. La dernière phase du péristaltisme œsophagien implique la relaxation (ouverture) du SIO, qui débute peu de temps après la déglutition et qui demeure relaxé jusqu'à ce que l'onde péristaltique l'atteigne (Paterson, 2006). On appelle péristaltisme primaire le péristaltisme induit par la déglutition et péristaltisme secondaire le péristaltisme induit par la distension locale de l'œsophage.

Considérant que la masse musculaire des muscles circulaires et longitudinaux de l'œsophage est environ la même (Dai *et al.*, 2006), il est important également de bien comprendre la fonction des muscles longitudinaux. Selon Brasseur *et al.* (2007), la présence de ces muscles réduit de façon substantielle le nombre de fibres musculaires circulaires requises pour le péristaltisme ainsi que l'énergie qui est requise pour ce processus. En effet, en produisant une onde locale de contractions musculaires longitudinales coordonnée avec la contraction des muscles circulaires, la couche de muscles longitudinale génère des mouvements axiaux contrôlés de la surface muqueuse, ce qui affecte la friction et la pression dans les replis de la muqueuse. Les conséquences sont de réduire d'environ deux tiers la pression nécessaire pour effectuer le péristaltisme, ce qui diminue la force requise pour chaque fibre circulaire. Il a également été démontré que la contraction des deux types de

muscles se produit en parfaite harmonie ; ils sont précisément coordonnés (Mittal et Goyal, 2006).

La vitesse de propagation ainsi que la pression des ondes péristaltiques peuvent être influencées par de nombreux facteurs, incluant la grosseur du bolus, sa viscosité, la position du patient (debout ou couché) et la température du bolus (Ren *et al.*, 1993). Un bolus de grosse taille requiert des contractions péristaltiques plus fortes et la vitesse de propagation vers l'estomac est moins rapide qu'avec un bolus de petite taille. Une augmentation de la pression intra abdominale diminue la vélocité du péristaltisme. Un bolus de température plus élevée augmenterait l'amplitude des contractions péristaltiques. Ces altérations sont médiées par des réflexes vagues et par des réflexes neuromusculaires. De plus, la nature du stimulus qui déclenche la déglutition peut affecter l'amplitude des contractions péristaltiques (Paterson, 1999). Il est intéressant de noter que lorsque plusieurs déglutitions sont effectuées en succession rapide, l'activité œsophagienne est inhibée jusqu'à la dernière déglutition de la série (Paterson, 2006).

### **III.3. Jonction œsophagogastrique**

La jonction œsophagogastrique (JOG) est difficile à définir précisément, car concrètement, elle représente une zone de haute pression asymétrique qui est assurée par l'interaction de plusieurs éléments, directement ou indirectement. Cette zone de haute pression confère à la JOG sa principale fonction, qui est en fait d'agir en tant que barrière entre l'estomac et l'œsophage distal pour éviter les reflux gastro-œsophagiens, qui seront décrits à la prochaine section.

La JOG est effectivement une région anatomique très complexe et les auteurs ont bien de la difficulté à s'entendre sur une définition exacte. En occident, il est généralement accepté que le critère endoscopique principal pour repérer la JOG soit déterminé comme étant l'extrémité proximale des replis gastriques longitudinaux (Wallner, 2009). Dans les pays orientaux, le critère de reconnaissance de la JOG est plutôt déterminé comme étant l'extrémité distale des vaisseaux palissadiques de l'œsophage (Huang, 2011). Cette section fera abstraction des critères endoscopiques; ce sont les concepts physiologiques de la JOG



qui seront approfondis, avec une insistance sur les structures qui sont à l'origine de la zone de haute pression.

### ***III.3.1. Structures impliquées dans la jonction œsophagogastrique***

Quoiqu'il n'existe aucune norme universelle dans la littérature pour qualifier de façon précise la JOG, des études récentes ont permis de mieux la caractériser et de déterminer la nature des structures impliquées dans la génération de la zone de haute pression.

Tout d'abord, l'étude de Miller *et al.* (2011) a confirmé que plus d'un composant individuel était responsable d'engendrer la pression observable au niveau de la JOG : le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), qui implique en fait plusieurs types de fibres musculaires lisses et le muscle squelettique du diaphragme crural. Les résultats obtenus dans cette étude ont permis de quantifier concrètement la contribution des muscles squelettiques et lisses à la JOG. Bien que le SIO et le diaphragme crural soient reconnus pour être les plus importantes structures dans la génération de la zone de haute pression de la JOG, des études ont également démontré que d'autres éléments pouvaient jouer un rôle non négligeable. En effet, les muscles longitudinaux de l'œsophage, qui ont été présentés dans la section précédente, seraient impliqués dans l'ouverture de la JOG (Mittal *et al.*, 2013; Pandolfino *et al.*, 2006). De plus, l'angle de His, qui est limité par le bord gauche de l'œsophage distal et la grosse tubérosité gastrique et qui est en étroite relation avec les fibres « sling » du SIO, contribue aussi au rôle physiologique de la JOG (Hershcovici *et al.*, 2011).

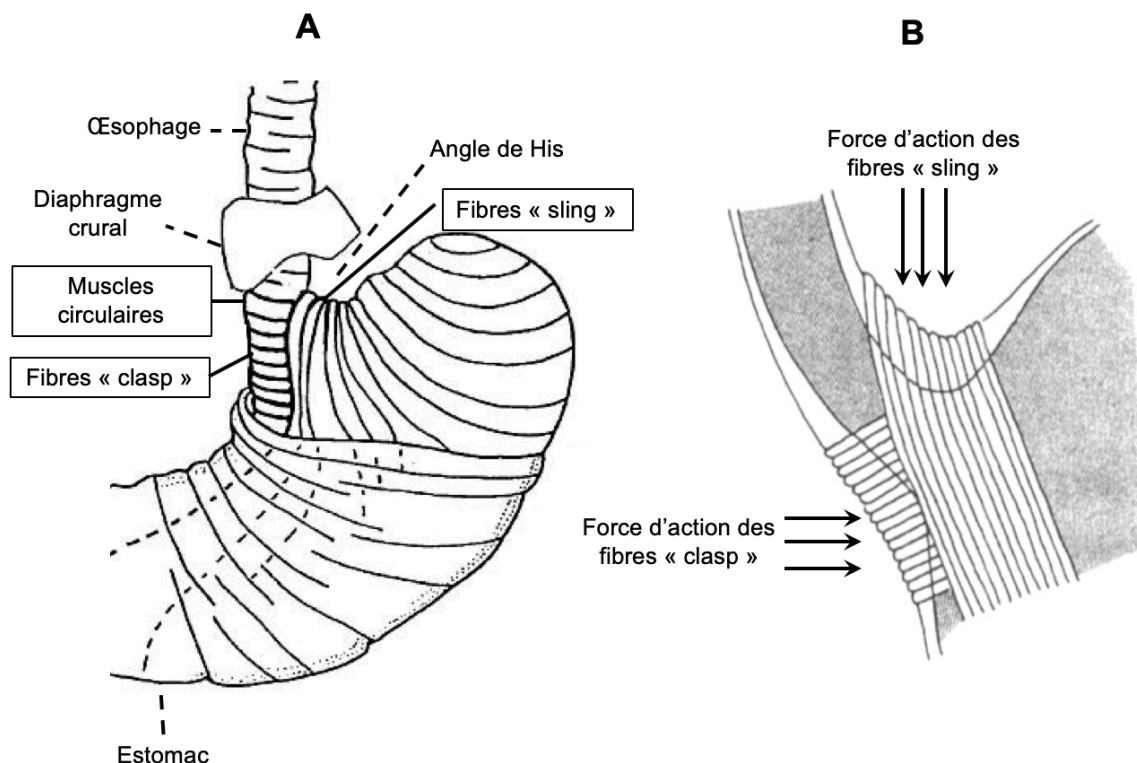
#### ***III.3.1.1. Sphincter inférieur de l'œsophage***

Le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) joue un rôle fondamental dans la génération de la zone de haute pression au niveau de la JOG. Au niveau anatomique, les muscles lisses qui le composent sont comparables aux muscles circulaires et longitudinaux de l'œsophage. Le SIO est en fait le prolongement de ces muscles œsophagiens (Hershcovici *et al.*, 2011). Des spécimens étudiés en autopsie ont pu témoigner que le SIO n'est pas plus épais que le reste de l'œsophage (Higgs *et al.*, 1965), mais il a par la suite été démontré par imagerie ultrasonore que son épaisseur varie de façon dynamique lors d'une modification de

tonus (Liu *et al.*, 1997). En effet, lorsque la pression au niveau du SIO augmente, son épaisseur augmente également, et *vice versa*. Il est donc évidemment plus adéquat d'étudier ce sphincter lors de conditions fonctionnelles, car la perte de tonus lors d'une autopsie empêche de le distinguer adéquatement.

Au niveau proximal du SIO, les muscles lisses circulaires sont fortement attachés au diaphragme crural par les ligaments phrénœsophagiens (Miller *et al.*, 2011). Des études ont permis de confirmer qu'au niveau distal du SIO, les cellules musculaires n'étaient pas tout à fait circulaires, mais qu'elles étaient plutôt en forme de « C » et qu'elles formaient des boucles les unes avec les autres ; ces cellules musculaires sont appelées les fibres « clasp » (Mittal et Goyal, 2006). Principalement du côté gauche du SIO, ces fibres se mélangent à des fibres gastriques appelées « sling ». Ces dernières forment une structure musculaire qui agit comme une courroie en recouvrant la paroi antérieure et postérieure de l'estomac (Huang, 2011). Elles jouent un rôle important dans la formation et la modulation de l'angle de His (Brookes *et al.*, 1996; Preiksaitis et Diamant, 1997). Comme illustré à la figure 10A, le SIO n'est pas un sphincter annulaire, mais il est plutôt formé par des faisceaux de muscles qui agissent de façon complémentaire : les fibres « clasp », les fibres « sling » et les fibres circulaires proximales.

Les fibres musculaires « sling » et « clasp », qui agissent en tant que première ligne de défense contre la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage, ont un rôle particulièrement important (Miller *et al.*, 2011). Ces fibres œuvrent en harmonie afin d'appliquer des forces perpendiculaires qui assurent la génération d'une pression au niveau de l'œsophage distal (figure 10B). Grâce à cette organisation musculaire unique, la contraction de l'un ou des deux types de fibres aura comme conséquence d'entraîner une fermeture mécanique du SIO, tandis qu'un relâchement occasionnera une ouverture (Tian *et al.*, 2004). Il a été proposé que le terme « sphincter gastrique supérieur » soit utilisé pour décrire la combinaison de ce complexe de fibres musculaires (Miller *et al.*, 2016).

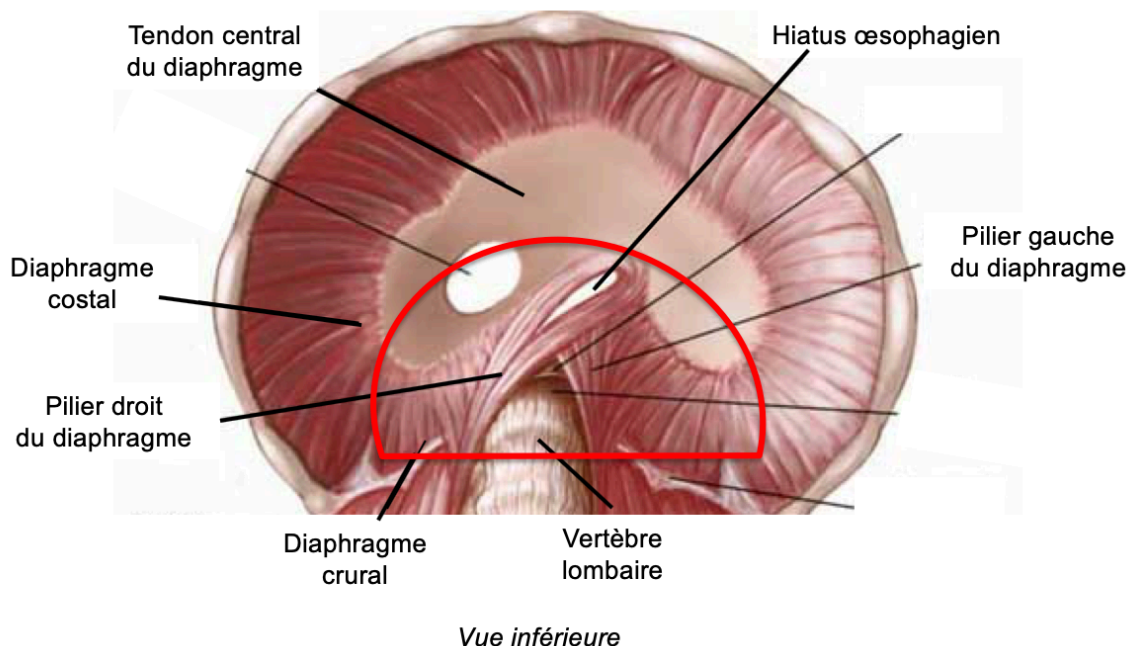


**Figure 10. Structures formant le sphincter inférieur de l'œsophage (A) et conceptualisation des forces d'action des fibres «sling» et «clasp» permettant la génération de pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Adaptée de Korn *et al.* (1997).**

### III.3.1.2. Diaphragme crural

Le diaphragme est sans contredit le muscle principal de la respiration, comme décrit précédemment. Par contre, de plus en plus de groupes de recherche s'intéressent à la fonction gastro-intestinale de ce muscle, qui devrait en fait être considéré comme deux muscles distincts : le diaphragme crural et le diaphragme costal (Pickering et Jones, 2002). Le diaphragme crural a évidemment une fonction ventilatoire, mais ce muscle squelettique agit aussi à titre de sphincter de l'œsophage. En effet, il est maintenant considéré comme la composante extrinsèque de la JOG, plus particulièrement sa partie qui entoure l'œsophage abdominal, appelée le pilier droit (Mittal et Goyal, 2006). Le pilier droit du diaphragme, qui est attaché à la surface inférieure du diaphragme costal sur le dessus et à la colonne vertébrale sur le dessous, enveloppe l'œsophage abdominal à la façon d'une sangle (Brasseur *et al.*, 2007). C'est en fait ce pilier qui forme principalement le hiatus œsophagien (Delattre *et al.*,

2000). Le pilier droit du diaphragme comporte deux types de fibres musculaires : des fibres centrales qui ont un arrangement circulaire, et des fibres périphériques qui sont orientées de façon craniocaudale. Cet arrangement particulier des fibres permet, lors de la contraction, de déplacer l'œsophage dans la direction craniocaudale et de causer une compression circonférentielle (Mittal et Goyal, 2006). La figure 11 illustre le diaphragme, avec mise en évidence du diaphragme crural.



**Figure 11. Vue inférieure du diaphragme et des structures avoisinantes. Le demi-cercle rouge représente la partie crurale du diaphragme.**

Quoique la majorité de la pression au niveau de la JOG provienne des muscles lisses du SIO, cette pression varie en fonction de la respiration sous l'effet du diaphragme crural. Une augmentation de la pression est effectivement observée lors de l'inspiration, grâce à la contraction du diaphragme crural (Mittal, 2011). Cette observation a par contre été ardue à démontrer, parce que comme il a été mentionné, le hiatus œsophagien se déplace dans la direction craniocaudale lors de la respiration, donc il est difficile de bien positionner le capteur de pression. De plus, comme le SIO et le diaphragme crural sont anatomiquement superposés l'un sur l'autre (attachés par le ligament phrénœsophagien), les données enregistrées ont souvent été l'effet des deux structures ensemble, et non du diaphragme crural seulement. C'est le groupe de Boyle *et al.* (1985) qui a réussi pour la première fois à

déterminer la contribution du diaphragme crural à la JOG en épinglant un cathéter de manométrie au SIO de chats afin d'éviter tout déplacement relatif et en administrant par la suite un agent paralysant des muscles squelettiques pour confirmer l'implication du diaphragme crural. Une autre étude a également étudié la JOG de patients ayant subi une ablation du SIO pour différentes raisons médicales et a déterminé que le diaphragme crural entraînait une pression tonique (fin expiratoire) et phasique avec la respiration (Klein *et al.*, 1993).

### *III.3.1.3. Muscles longitudinaux de l'œsophage*

Comme discuté dans la section sur le péristaltisme œsophagien, l'œsophage comporte une couche de muscles circulaires (interne) et une de muscles longitudinaux (externe). Au niveau caudal de l'œsophage, les fibres musculaires longitudinales continuent jusque dans l'estomac et s'insèrent dans les muscles circulaires du SIO. Comme les études manométriques ne permettent pas de déterminer adéquatement la pression qu'ils exercent (Mittal *et al.*, 2013), l'étude des muscles longitudinaux de l'œsophage se fait principalement par la technique d'imagerie par ultrasons (Patel *et al.*, 2015). En effet, contrairement aux muscles circulaires qui peuvent être étudiés par manométrie, la contraction des muscles longitudinaux entraîne plutôt un raccourcissement axial de l'œsophage. L'imagerie par ultrasons permet donc l'étude de ces muscles en offrant la possibilité de visualiser, grâce à la loi de la conservation de la masse, l'augmentation de l'épaisseur de l'œsophage suite à la contraction musculaire (Mittal et Liu, 2005).

Le patron de contraction des muscles longitudinaux au niveau de l'œsophage distal (près de la JOG) est différent de celui de ces muscles lors du péristaltisme œsophagien, qui a précédemment été décrit. En effet, contrairement à une contraction coordonnée dans l'espace et dans le temps avec les muscles circulaires lors du péristaltisme primaire, les muscles longitudinaux près de la JOG se contractent de façon indépendante des muscles circulaires. Les contractions progressent de la partie caudale vers la partie orale, et sont d'une amplitude plus élevée et d'une durée plus longue que les muscles longitudinaux du corps de l'œsophage (Babaei *et al.*, 2008; Pandolfino *et al.*, 2006). La contraction de ces muscles longitudinaux entraîne un déplacement du SIO dans la direction orale, ce qui est reconnu

pour provoquer une relaxation du SIO (Jiang *et al.*, 2009). Ces relaxations seront décrites plus en détail dans la section sur le rôle physiologique de la JOG.

#### *III.3.1.4. Angle de His*

Au niveau de la JOG, le côté droit de l'œsophage se prolonge pour former la petite courbure gastrique et le côté gauche s'appuie contre la grosse tubérosité de l'estomac, formant ainsi un angle aigu : l'angle de His. Cet angle agit comme une valve qui prévient la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage (Hershcovici *et al.*, 2011). Le degré de l'angle de His varie en fonction de l'état de remplissage de l'estomac selon un principe physique : plus l'estomac se remplit (nourriture ou air), plus la grosse tubérosité de l'estomac remonte et plus l'angle devient aigu. Un angle de His plus aigu est reconnu pour augmenter la compétence de rétention du contenu gastrique par transmission extrinsèque de la pression du fundus au SIO (Hill *et al.*, 1996). Il a récemment été démontré de façon très claire, à l'aide d'une reconstruction tridimensionnelle de la JOG humaine, qu'au niveau de l'angle de His, les fibres des muscles circulaires de l'œsophage distal traversent la ligne médiane pour ainsi poursuivre sous la forme de fibres musculaires « sling » du SIO (Zifan *et al.*, 2017).

#### ***III.3.2. Contrôle nerveux de la jonction œsophagogastrique***

Cette section présente les concepts principaux en lien avec le contrôle nerveux des deux sphincters de la jonction œsophagogastrique : le SIO (sphincter intrinsèque) et le pilier droit du diaphragme crural (sphincter extrinsèque). Pour chacune des parties, une attention sera en premier lieu portée au contrôle nerveux permettant la génération du tonus de base qui octroie à la JOG sa fonction principale de barrière contre les reflux gastro-œsophagiens, puis le contrôle nerveux des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (RTSIO) sera détaillé. Les RTSIO sont fortement associées aux reflux gastro-œsophagiens, qui seront abordés au prochain chapitre. Par souci de concision, le contrôle nerveux des autres structures impliquées dans la JOG et des autres fonctions physiologiques (déglutition, éructation, etc.) ne sera pas détaillé dans cette section.

### III.3.2.1. Contrôle nerveux du sphincter inférieur de l'œsophage

Tonus de base. Tout d'abord, il est important de noter que le SIO possède son propre tonus myogénique de base ; cette caractéristique permet donc de maintenir une zone de haute pression afin d'éviter la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage (Mashimo et Goyal, 2006). En effet, une étude *in vitro* de bandes musculaires du SIO sans innervation extrinsèque a démontré des caractéristiques de tension plus importante que les bandes musculaires adjacentes au niveau du corps de l'œsophage (Biancani *et al.*, 1973). De plus, une étude *in vivo* a permis de mettre en évidence que la tétródotoxine, qui abolit l'activité neurale intrinsèque, n'altère pas le tonus du SIO (Goyal et Rattan, 1976). Quoique le mécanisme cellulaire responsable de ce tonus myogénique ne soit pas encore très clair, il a été démontré que les muscles du SIO sont normalement dans un état dépolarisé et présentent des pics spontanés d'activité, entraînant un flux d'ions calcium en continu (Mashimo et Goyal, 2006).

De façon plus précise, ce sont les fibres « clasp » du SIO qui sont surtout responsables du tonus myogénique ; ces dernières sont innervées principalement par des neurones inhibiteurs situés dans le corps de l'œsophage (Preiksaitis *et al.*, 1994). Quant aux fibres « sling », elles sont innervées par les neurones excitateurs au niveau de l'estomac et sont plus enclines à répondre vivement aux agonistes cholinergiques, qui contribuent aussi en partie au tonus de base du SIO (L'Heureux *et al.*, 2006)a. Il a en effet été démontré chez l'humain que l'atropine, qui réduit la commande cholinergique neurale excitatrice, peut diminuer jusqu'à 70 % la pression au niveau du SIO (Mittal *et al.*, 1990).

Relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage (RTSIO). Les RTSIO, contrairement aux relaxations du SIO induites par une déglutition, sont indépendantes de l'activité motrice du corps de l'œsophage (Mittal *et al.*, 1995). Quoique les mécanismes précis responsables des RTSIO soient encore controversés, il semblerait que le nerf vague soit impliqué dans une boucle de rétroaction neurale et que la réponse soit déclenchée par la distension de l'estomac proximal (Blackshaw, 2008; Kuo *et al.*, 2013). Une étude intéressante chez le chien a démontré pour la première fois que le blocage du nerf vague entraînait une abolition des RTSIO normalement déclenchées par l'activation des mécanorécepteurs gastriques vagues (Martin *et al.*, 1986). En observant l'inhibition des

RTSIO lors de l'anesthésie, il a par la suite été démontré que le mécanisme était central (Cox *et al.*, 1988). Toujours chez le même modèle de chien, il a été déterminé que l'effet sur la pression du SIO dépend de la région de l'estomac dilatée ; en effet, la distension de la région proximale de l'estomac est principalement responsable du déclenchement des RTSIO (Franzi *et al.*, 1990). Bref, plusieurs études ont confirmé chez différents modèles d'animaux et chez les humains que le nerf vague a une influence inhibitrice sur la pression exercée par le SIO (Massey *et al.*, 2006; Yamato *et al.*, 1992; Yuan *et al.*, 1998). Il semblerait également que les mécanorécepteurs gastriques responsables du déclenchement des RTSIO soient sensibles à l'étirement plutôt qu'à la tension (Penagini *et al.*, 2004).

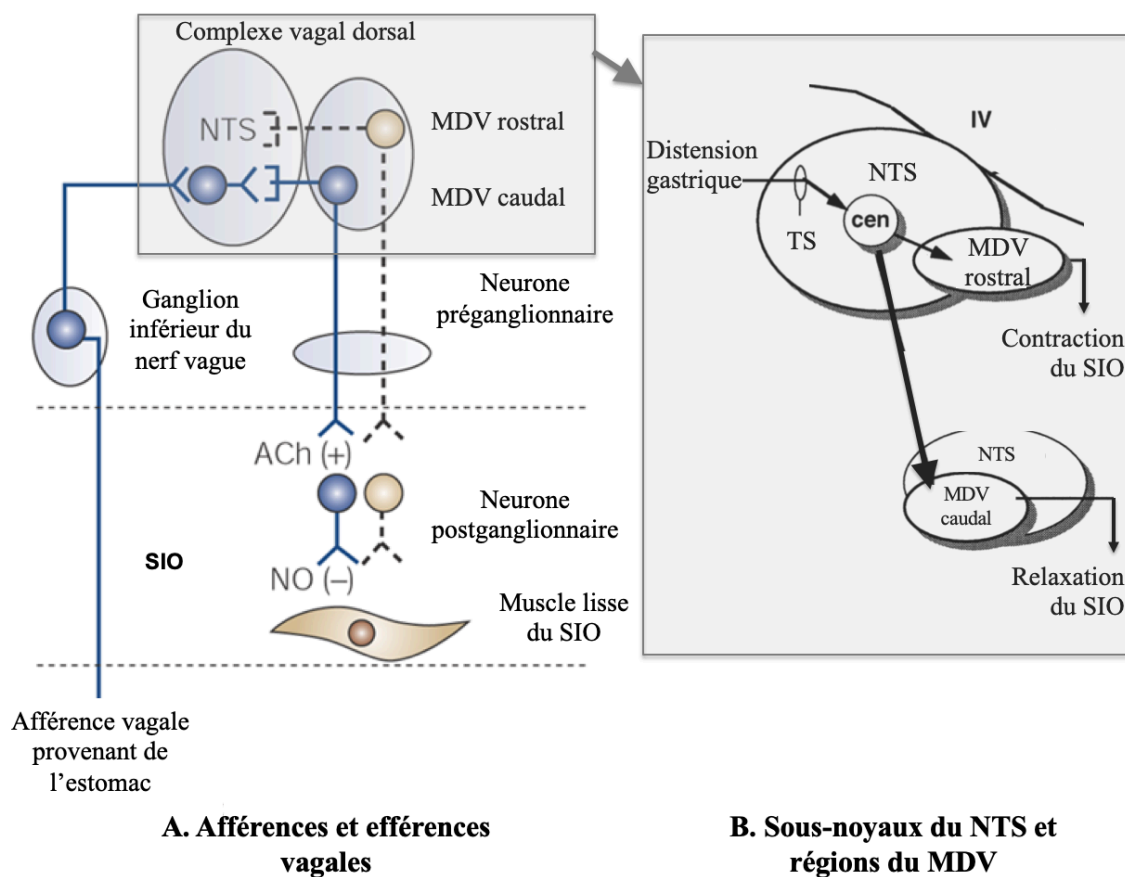
Les mécanorécepteurs activés par la distension gastrique transmettent l'information sensitive à l'encéphale *via* les nerfs sympathiques et vagues. Les afférences sympathiques du SIO, qui transmettent principalement les informations de douleur, possèdent des corps cellulaires dans les ganglions de la racine dorsale et des terminaisons au niveau de la moelle épinière thoracique et lombaire (Collman *et al.*, 1992). Au niveau des afférences vagues, qui transmettent principalement des informations non douloureuses comme la distension modérée, les corps cellulaires sont retrouvés dans les ganglions inférieurs du nerf vague et les terminaisons centrales sont au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS) (Hornby et Abrahams, 2000). Au niveau moteur, l'innervation jusqu'aux muscles lisses du SIO passe principalement par le nerf vague parasympathique. La figure 12A illustre le circuit neural des RTSIO, en partant des mécanorécepteurs gastriques jusqu'aux muscles lisses du SIO, en passant par les centres d'intégration de l'encéphale.

Les afférences vagues provenant des mécanorécepteurs de l'estomac sont intégrées au niveau central dans le complexe dorsal vagal situé dans le bulbe rachidien dorsomédial (Hornby et Abrahams, 2000). Le nerf vague peut augmenter ou diminuer la pression du SIO par l'entremise des neurones postganglionnaires qui libèrent des neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs au niveau des muscles lisses (Blackshaw *et al.*, 1999). Les neurones préganglionnaires qui sont responsables de ces stimulations sont localisés dans le complexe dorsal vagal, qui comprend en fait deux noyaux principaux : le noyau du tractus solitaire (NTS) et le noyau moteur dorsal du vague (MDV). Le NTS reçoit l'influx sensitif des



viscères tandis que le MDV contient les neurones préganglionnaires envoyant l'influx aux viscères (Rossiter *et al.*, 1990). Les sous-noyaux du complexe vagal dorsal s'étendent de la moelle épinière jusqu'au quatrième ventricule et comprennent plusieurs neurones fortement interconnectés. L'information sensorielle qui est captée par les mécanorécepteurs de l'estomac rejoint une zone spécifique du NTS : le tractus solitaire (TS). Le sous-noyau central (cen) agirait en tant que relais des informations de la distension gastrique vers le MDV. Les neurones préganglionnaires du MDV sont organisés fonctionnellement le long d'une colonne (du niveau caudal à rostral). En effet, une stimulation du MDV au niveau caudal entraîne une relaxation du SIO *via* le relâchement d'oxyde nitrique (NO), tandis qu'une stimulation au niveau rostral entraîne une contraction. Une relaxation partielle est également observée après une stimulation au niveau intermédiaire du MDV (Abrahams *et al.*, 2002; Niedringhaus *et al.*, 2008). Les réflexes engendrés sont ensuite médiés par des motoneurones vagues qui ciblent principalement le SIO pour produire leur effet de contraction ou de relaxation (Hornby et Abrahams, 2000). Les sous-noyaux du NTS et les régions du MDV sont illustrés à la figure 12B.

Il semblerait que les neurones du MDV aient une prédominance inhibitrice ; les deux tiers caudal/intermédiaire sont inhibiteurs et le tiers rostral est excitateur (Abrahams *et al.*, 2002). Cette observation est entre autres supportée par une étude chez des chats ayant subi une vagotomie ; la pression au niveau du SIO était considérablement augmentée, suggérant ainsi que le tonus vagal était principalement inhibiteur (Barone *et al.*, 1984). De plus, il a été démontré chez le cochon d'Inde (Yuan *et al.*, 1998) et chez l'opossum (Yamato *et al.*, 1992) qu'une stimulation vagale entraîne une inhibition du SIO. Comme le rôle du SIO est de provoquer une zone de haute pression entre l'estomac et l'œsophage, sauf dans le cas d'événements spéciaux (RTSIO, déglutition, éructations, etc.), il est cohérent de penser que le tonus myogénique procure cette fonction barrière, et que seulement une forte inhibition vagale pourrait entraîner l'inhibition du SIO (Hornby et Abrahams, 2000).



**Figure 12. Circuit neural des RTSIO de l'estomac jusqu'aux muscles lisses du SIO (A) et détails sur le complexe vagal dorsal (B). MDV : noyau moteur dorsal du vague ; NTS : noyau du tractus solitaire ; TS : tractus solitaire ; cen : sous-noyau central. Adaptée de Hornby et Abrahams (2000) et de Mashimo et Goyal (2006).**

Au niveau des neurotransmetteurs, la distension gastrique entraîne tout d'abord le relâchement de glutamate (excitateur), qui active les neurones inhibiteurs du NTS avec des récepteurs GABA (Smith *et al.*, 1998). La présence d'un interneurone inhibiteur entre le NTS et le MDV est bien acceptée ; la stimulation de l'estomac entraîne l'excitation des neurones du NTS et l'inhibition des neurones du MDV, tandis que la stimulation du NTS entraîne une relaxation du SIO et la stimulation du MDV en provoque la contraction (Hornby et Abrahams, 2000). Ces deux noyaux sont donc étroitement liés. Quoique les neurones moteurs préganglionnaires du MDV soient principalement cholinergiques, plusieurs peuvent également contenir d'autres neurotransmetteurs. La dopamine est effectivement présente dans ces neurones (Kawahara *et al.*, 1997). Les neurones postganglionnaires du MDV qui

innervent le SIO expriment l'oxyde nitrique synthase, donc ils sont nitrergiques (Hyland *et al.*, 2001).

Il faut noter qu'une stimulation pharyngée (comme une intubation ou d'infimes quantités d'eau sur l'hypopharynx) peut également induire une RTSIO (Mittal *et al.*, 1996; Mittal *et al.*, 1992). Il a été déterminé que ce réflexe dépend de fibres nerveuses afférentes qui prennent origine dans le pharynx ou dans le larynx, puis qui se rendent jusqu'au nerf vague pour rejoindre le NTS (Mittal et Goyal, 2006). Une étude a également pu démontrer que l'activité du SIO est aussi modulée par les déglutitions, avec une activité maximale lors de l'ingestion de bolus solide (Sanmiguel *et al.*, 2009). Finalement, il faut également noter que l'activation du nerf splanchnique peut également contribuer à la relaxation du SIO (Kawahara *et al.*, 1994), quoique la voie vagale soit indispensable à la relaxation réflexe (Hornby et Abrahams, 2000).

#### *III.3.2.2. Contrôle nerveux du diaphragme crural*

Tonus de base. Contrairement au diaphragme costal qui n'est innervé que par le nerf phrénique (pour la respiration), le diaphragme crural (DC) est également innervé par le nerf vague. L'innervation du DC par les nerfs vague et phrénique lui permet d'avoir sa double fonction ; respiratoire et anti-reflux (Pickering et Jones, 2002). Une caractéristique unique à la fonction œsophagienne du DC est son inhibition sélective stimulée par la distension de l'œsophage, probablement *via* une voie réflexe au niveau des motoneurones spinaux (Liu *et al.*, 2000). Comme discuté précédemment, un groupe de neurones moteurs vagues uniquement nitrergiques et situés au niveau du noyau moteur dorsal du vague (MDV) innervent directement le SIO (Hyland *et al.*, 2001). Les neurones moteurs vagues du DC sont quant à eux exclusivement cholinergiques et sont par conséquent excitateurs. Ces neurones sont principalement responsables de la pression basale et de l'activité tonique du DC, et ils sont indépendants de l'activité cardiaque ou respiratoire (Young *et al.*, 2010).

Tel que mentionné précédemment, le diaphragme costal (fonction respiratoire) et le DC (fonctions respiratoire et digestive) peuvent agir comme deux muscles différents. En situation clinique, plusieurs circonstances peuvent influencer la génération de la commande

neurale de ces deux segments du diaphragme. Il est donc possible qu'un patron neural distinct existe entre ces deux parties. Cette hypothèse rendrait difficile l'interprétation du signal unique de l'EMG du DC pour déduire l'activité respiratoire (Tagliabue *et al.*, 2019). Pour obtenir l'activité respiratoire du diaphragme, il serait donc nécessaire de recueillir l'activité de sa partie costale, comme celle de la partie crurale seulement peut être difficile à interpréter.

Relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage (RTSIO). Lors d'une RTSIO, une inhibition sélective du DC se produit. Il semblerait que cette inhibition soit coordonnée au niveau du tronc cérébral, mais la localisation précise n'est pas claire. Le NTS, qui contrôle la respiration rythmique principalement par l'intermédiaire des neurones du groupe respiratoire dorsal *via* l'activation des neurones moteurs diaphragmatiques de la corne ventrale de la moelle épinière cervicale, est également la destination des afférences provenant des nerfs vague et glossopharyngien (Mittal *et al.*, 1995). Il a donc été suggéré que le NTS soit un site potentiel pour l'intégration du contrôle neural de l'inhibition de la respiration lors de la déglutition. Par contre, l'inhibition du DC lors d'une RTSIO ne semble pas être liée à l'inhibition des neurones inspiratoires du centre respiratoire, mais aurait plutôt lieu grâce à une voie neurale indépendante qui n'a pas encore été clairement identifiée (Mittal *et al.*, 1995; Pickering et Jones, 2002). Il a en fait été suggéré qu'une voie neurale périphérique existerait entre l'œsophage et le DC, permettant ainsi l'inhibition du DC lors d'une RTSIO (Liu *et al.*, 2000). Suite à une étude histologique démontrant que des neurones myentériques innervant les muscles squelettiques de l'œsophage présentaient de l'oxyde nitrique, qui est connu pour bloquer la neurotransmission à travers les jonctions neuromusculaires squelettiques (Neuhuber *et al.*, 1994), Pickering et Jones (2002) ont émis l'hypothèse que ces neurones entériques nitrergiques pourraient innover et inhiber le DC.

Il a été démontré chez des furets que des mécanorécepteurs vagues spécialisés sont présents dans les muscles du DC et dans les ligaments phrénocœsophagiens (Young *et al.*, 2010). Dans cette étude, les afférences vagues au niveau des ganglions inférieurs du nerf vague, qui reçoivent entre autres les influx sensitifs de l'œsophage et de l'estomac, étaient la plupart du temps identifiées comme provenant du DC et du SIO. Il est donc intéressant de supposer que ces afférences vagues uniques peuvent recevoir des influx sensitifs de deux

organes différents, soient du DC et du SIO. Des études *in vitro* ont permis de déterminer que ces mécanorécepteurs sont sensibles à la distension axiale du SIO et à l'étirement du ligament phrénocœsophagien (Page et Blackshaw, 1998; Young *et al.*, 2010). Finalement, au niveau moteur, il est probable qu'une RTSIO implique une double inhibition centrale de la contribution vagale excitatrice au DC et au SIO. Cette inhibition devrait survenir simultanément avec l'inhibition de l'apport moteur du nerf phrénique au DC et avec l'activation de la réponse inhibitrice vagale au SIO (Pandolfino *et al.*, 2006).

### ***III.3.3. Fonctions physiologiques de la jonction œsophagogastrique***

Comme mentionné dans les sections précédentes, la jonction œsophagogastrique est composée de plusieurs éléments qui constituent un ensemble anatomique et fonctionnel complexe. L'interaction des différentes structures permet à la JOG d'accomplir son rôle principal, qui est d'empêcher la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage (Huang, 2011). En effet, un gradient positif de pression est présent entre l'abdomen et le thorax et sans cette barrière physiologique située entre la portion distale de l'œsophage et la portion proximale de l'estomac, les reflux gastro-œsophagiens (RGO) pourraient continuellement survenir (Hornby et Abrahams, 2000).

Lors d'une déglutition, la JOG doit s'ouvrir pour permettre au bolus qui est descendu le long de l'œsophage grâce aux ondes péristaltiques de pénétrer dans l'estomac. De manière générale, la relaxation du SIO survient dans les deux secondes suivant la déglutition et peut durer jusqu'à 10 secondes avant de se contracter de nouveau (Mashimo et Goyal, 2006). Par souci de concision, ces relaxations du SIO induites par la déglutition ne seront pas détaillées afin de laisser la place aux relaxations transitoires du SIO (RTSIO). Ces dernières sont très importantes, car elles représentent sans équivoque le mécanisme physiologique principal responsable des RGO (Czinn et Blanchard, 2013; Mittal et Liu, 2005; Shepherd *et al.*, 2007), quoique leur fonction physiologique de base est de permettre l'évacuation des gaz de l'estomac (éruption) (Wyman *et al.*, 1990). Il est important de noter que le terme RTSIO est probablement trop restrictif, malgré le fait qu'il soit bien accepté en général dans la littérature. En effet, une RTSIO est accompagnée d'une inhibition du diaphragme crural, qui pourrait être aussi importante que la relaxation du SIO en ce qui a trait aux RGO (Mittal *et*

*al.*, 1995). Théoriquement, il serait donc plus adéquat d'utiliser le terme « relaxation transitoire de la jonction œsophagogastrique », mais pour éviter toute confusion, le terme traditionnel « RTSIO » sera retenu.

### *III.3.3.1. Définition de relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage*

Les toutes premières observations de RTSIO associées aux RGO ont eu lieu en 1980; elles étaient appelées relaxations « inappropriées » parce qu'elles n'étaient pas associées au péristaltisme primaire ou secondaire (Dent *et al.*, 1980). Quelques années plus tard, ce terme a été abandonné, car il a été reconnu que ces événements survenaient chez des sujets en santé et qu'ils étaient à l'origine du mécanisme physiologique normal d'éructation (Kahrilas *et al.*, 1986). Au fil des années, les critères manométriques définissant une RTSIO ont varié de façon considérable selon les auteurs. En effet, les limites des variables étaient plutôt fixées de façon arbitraire; ces variables incluaient généralement la relation entre la déglutition et le début de la relaxation du SIO, la fréquence et l'amplitude des diminutions de pression au niveau du SIO et la durée de la relaxation du SIO (Mittal *et al.*, 1995). Cette absence d'officialisation de la définition d'une RTSIO pourrait en grande partie expliquer la divergence de certaines conclusions scientifiques obtenues par différents chercheurs au fil du temps.

Des critères diagnostiques pour reconnaître les RTSIO ont été établis pour la première fois en 1995. Une RTSIO associée aux RGO a donc été définie en fonction des critères suivants : 1- une absence de déglutition pendant quatre secondes avant et pendant deux secondes après le début de la relaxation du SIO, 2- une relaxation d'au moins un mm Hg, 3- une durée de 10 secondes entre le début et la fin de la relaxation et 4- une pression nadir (= pression la plus basse) d'au plus deux mm Hg (Holloway *et al.*, 1995). Plus récemment, deux éléments importants ont été ajoutés aux critères diagnostiques d'une RTSIO : une inhibition du diaphragme crural et une contraction post-RTSIO (Holloway *et al.*, 2012). Cette définition est largement acceptée dans la communauté scientifique et plusieurs auteurs y font référence pour des études manométriques.

Depuis quelques années, le développement et l'application clinique de la manométrie à haute résolution (MHR) a révolutionné le domaine de la motilité œsophagienne et est devenu la méthode de prédilection pour évaluer les RTSIO (Kahrilas *et al.*, 2015). Cette technique permet d'étudier les contractions œsophagiennes de façon spatio-temporelle de façon continue. Un consensus scientifique international impliquant 17 experts a récemment été réalisé afin de confirmer les critères diagnostiques pour l'étude des RTSIO par MHR (Roman *et al.*, 2017). Leur conclusion sur la définition d'une RTSIO par cette technique novatrice coïncide en grande partie avec les critères précédemment établis par Holloway *et al.* (2012). En effet, le groupe d'experts a conclu que la combinaison des éléments suivants représentait par définition une RTSIO : 1- une relaxation du SIO en l'absence de déglutition pendant quatre secondes avant et deux secondes après le début de la relaxation, 2- une inhibition du diaphragme crural, et 3- une relaxation du SIO de plus de 10 secondes. Lorsqu'un des critères précédents ne peut pas être identifié, les critères alternatifs suivants peuvent être utilisés : un épisode de RGO (impédance), un raccourcissement de l'œsophage et une relaxation du SIO sans déglutition ni péristaltisme secondaire. Il faut noter que la pression nadir du SIO et le pourcentage de relaxation du SIO n'ont pas été considérés comme étant des critères majeurs (Roman *et al.*, 2017).

### *III.3.3.2. Mécanismes d'ouverture de la jonction œsophagogastrique*

Dans la dernière section, les critères permettant de reconnaître de façon expérimentale une RTSIO ont été présentés; cette section décrira donc les mécanismes qui permettent précisément à la JOG de s'ouvrir lors d'un tel événement. Grâce à une étude combinant la manométrie à haute résolution et la fluoroscopie, il a été démontré que trois éléments principaux sont responsables de l'ouverture physiologique de la JOG : une relaxation du SIO, une inhibition du diaphragme crural et une contraction des muscles longitudinaux distaux de l'œsophage (Pandolfino *et al.*, 2006). Ce dernier élément (contraction des muscles longitudinaux) est responsable du « raccourcissement de l'œsophage » dont il est souvent mentionné dans la littérature (Mittal *et al.*, 2012). Même si les trois prérequis sont rencontrés, il est possible que la JOG ne s'ouvre pas toujours. Un quatrième critère est effectivement nécessaire à l'ouverture de la JOG : la présence d'un gradient de pression positif entre l'estomac et le côté proximal de la JOG. Le développement de ce gradient de pression

pourrait être causé par une tension abdominale, par un mouvement axial de la JOG au-dessus du DC ou par l'inspiration (Pandolfino *et al.*, 2006).

### *III.3.3.3. Facteurs influençant la pression de la jonction œsophagogastrique*

Tout d'abord, il faut noter que tout comme le sphincter supérieur de l'œsophage, la JOG présente une pression avec une asymétrie axiale et circonférentielle, qui complique les études manométriques. Il a été démontré que l'asymétrie axiale est attribuable au fait que les muscles circulaires et longitudinaux du SIO sont plus épais dans la partie centrale (Liu *et al.*, 1997), et que l'asymétrie circonférentielle est due à la pression exercée par le hiatus œsophagien (Nicodeme *et al.*, 2013).

Comme il a été mentionné précédemment, la distension gastrique est le facteur principal responsable des RTSIO, et par conséquent de l'ouverture de la JOG. Une étude chez des humains adultes a en effet démontré qu'une augmentation du volume gastrique de 750 à 1000 ml provoque une multiplication par quatre du taux d'ouverture de la JOG dans les 10 minutes qui suivent (Kahrilas *et al.*, 2000). Plusieurs autres facteurs peuvent influencer la pression au niveau de la JOG. Tout d'abord, la position du corps peut avoir une influence considérable. Il a été démontré chez des chiens et des humains sains que les RTSIO induites par la distension gastrique sont presque complètement absentes en position couchée (Ireland *et al.*, 1999). Une autre étude chez des patients présentant beaucoup de RGO a également confirmé que les RTSIO sont moins fréquentes en position couchée sur le côté comparativement à en position assise (Freidin *et al.*, 1991b). De plus, les stades de conscience peuvent avoir un effet sur la JOG; les RTSIO ne se produisent pas lors du sommeil stable, mais plutôt lors de courtes périodes d'éveil durant le sommeil (Freidin *et al.*, 1991a). L'anesthésie a également un puissant effet inhibiteur sur les RTSIO (Cox *et al.*, 1988), mais une étude chez des chats anesthésiés a démontré qu'elle peut tout de même occasionner des RTSIO (Mittal *et al.*, 1993). Il a aussi été démontré que le stress dû au froid peut aussi réduire la fréquence des RTSIO (Penagini *et al.*, 1992). Finalement, il a été confirmé que la vieillesse est associée à une dégradation progressive de la JOG, provoquant ainsi une augmentation de la durée d'exposition de l'œsophage à des RGO (Lee *et al.*, 2007).



#### *III.3.3.4. Implication clinique : jonction œsophagogastrique et reflux gastro-œsophagiens pathologiques*

Une condition médicale particulière, les reflux gastro-œsophagiens pathologiques, est caractérisée par différents types de symptômes incommodes qui sont causés par des RGO (Badillo et Francis, 2014). Ces symptômes seront plutôt discutés au prochain chapitre; cette section présentera en fait le rôle important que joue l'ouverture de la JOG dans l'étiologie de cette condition.

Compte tenu des notions présentées jusqu'à maintenant, il serait intuitif de croire que la faiblesse du SIO et du DC seraient à l'origine des RGO pathologiques, car ces muscles agissent en tant que barrière anti reflux. Par contre, il est bien connu que les personnes souffrant de cette condition présentent majoritairement une pression normale du SIO et du DC, quoique l'un et/ou l'autre de ces deux muscles soit plus faible chez certains patients (Mittal et Goyal, 2006). En fait, comme il a été mentionné précédemment, les RTSIO sont un processus physiologique normal qui permet le mouvement rétrograde du contenu gastrique dans l'œsophage; elles surviennent chez les individus sains pour permettre l'éructation et les RGO (Mittal *et al.*, 1995). Il faut comprendre que le mécanisme des RGO est le même chez les individus avec des RGO pathologiques que chez les individus en santé : les RGO sont causés par les RTSIO, qui rappelons-le englobent l'inhibition du DC. En effet, plusieurs études stipulent que ces deux groupes de sujets présentent en réalité la même proportion de RTSIO (Iwakiri *et al.*, 2005; Trudgill et Riley, 2001), quoique d'autres évoquent que la fréquence des RTSIO est jusqu'à deux fois plus élevée chez les patients souffrant de RGO pathologiques (Schneider *et al.*, 2010). Par contre, cette dernière étude a été réalisée chez des groupes de cinq individus seulement à l'aide de manométrie conventionnelle. Une étude plus récente a apporté un élément important à ce débat en démontrant que le nombre et la durée des RTSIO étaient effectivement les mêmes entre les deux groupes grâce à la technique de manométrie à haute résolution, qui est beaucoup plus fiable (Kim *et al.*, 2013).

Qu'est-ce qui provoque alors les RGO pathologiques ? Les éléments de réponse à cette question sont très controversés dans la littérature et il ne semble pas y avoir de

consensus clair. Il a été suggéré que lors des RTSIO, les patients souffrant de RGO pathologiques présentent des reflux qui sont plus acides que les personnes saines, ce qui pourrait provoquer des symptômes incommodes (Hershcovici *et al.*, 2011; Trudgill et Riley, 2001). Certaines hypothèses tentent d'expliquer pourquoi ces patients présenteraient des RGO plus acides : la barrière anti reflux pourrait avoir une dysfonction sélective au contenu plus acide, ou des différences pourraient exister au niveau du degré de mélange dans l'estomac en provoquant une distribution inadéquate du contenu acide (Sifrim *et al.*, 2001). D'un autre côté, il a été démontré que la sécrétion d'acide par l'estomac entre les deux groupes d'individus était similaire (Hirschowitz, 1991). Un autre élément de réponse repose sur le fait que, suite à une RTSIO, les patients souffrant de RGO pathologiques présentent une réponse motrice œsophagienne plus faible que les personnes saines, ce qui pourrait diminuer la clairance œsophagienne et donc occasionner un temps d'exposition de l'œsophage aux RGO plus important (Kim *et al.*, 2013). De plus, une étude récente a déterminé par manométrie à haute résolution que la pression basale du SIO était le facteur le plus important qui entraînait des reflux acides chez les sujets avec RGO pathologiques (Jain *et al.*, 2018). Supportant ce résultat, il a été démontré chez ces patients que le seuil de pression nécessaire à l'ouverture de la JOG est plus bas que chez les individus sains (Vegasna *et al.*, 2010). Une autre étude récente expose que la différence de pression entre l'estomac (positive) et l'œsophage (négative) chez les patients avec RGO pathologiques pourrait excéder la pression de la JOG, particulièrement en cas d'obésité ou de maladie pulmonaire chronique (Del Grande *et al.*, 2018). Ce phénomène pourrait donc entraîner un plus grand nombre de RGO lors des RTSIO. Bref, il existe de multiples hypothèses intéressantes expliquant la raison pour laquelle les patients souffrant de RGO pathologiques présentent des symptômes incommodes sans présenter d'augmentation du nombre de RTSIO, mais il n'existe à ce jour aucune conclusion définitive sur la question.

## **CHAPITRE IV. Voies aérodigestives supérieures**

Jusqu'à présent, nous avons discuté de la physiologie du système respiratoire (chapitre I), de différents modes de support respiratoire et de leur importance en période néonatale (chapitre II) ainsi que de la physiologie de l'œsophage, avec une emphase sur ses sphincters supérieur et inférieur (chapitre III). Ce court chapitre est donc très important pour bien mettre en évidence la relation entre ces différentes notions.

Tout d'abord, les voies aérodigestives supérieures représentent la zone partagée par les systèmes respiratoire et digestif; elles permettent donc l'alimentation et la respiration, qui sont deux fonctions vitales. Elles incluent le nez, les lèvres, le pharynx, la cavité orale et la langue, le larynx, l'œsophage cervical ainsi que la trachée cervicale. Une zone particulièrement importante des voies aérodigestives supérieures est le carrefour aérodigestif, ou pharynx, qui est le point de confluence entre les voies respiratoires et les voies digestives. En effet, ce conduit musculaire est localisé anatomiquement immédiatement au-dessus du larynx et du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO), qui représentent respectivement l'entrée vers la trachée et vers l'œsophage. Le pharynx est une zone particulièrement importante, car il est le lieu d'origine de plusieurs réflexes de protection des voies aériennes inférieures qui sont essentiels à la survie, en plus d'être associé au risque d'aspiration pulmonaire (Hasenstab *et al.*, 2019; Jadcherla *et al.*, 2010; Praud, 2010; Thach, 2001). La coordination de nombreux muscles du pharynx, du larynx et de l'œsophage est donc très importante lors de l'accomplissement de diverses fonctions, comme la respiration et la déglutition, pour éviter des complications liées à l'aérophagie, aux reflux gastro-œsophagiens ainsi qu'à l'aspiration pulmonaire. Cette section décrit donc les conséquences physiologiques potentielles de tels événements, qui sont étroitement liées.

### **IV.1. Aérophagie**

L'aérophagie est définie comme étant le passage d'air dans l'œsophage se rendant à l'estomac. La principale conséquence de l'aérophagie est une distension gastrique inconfortable, occasionnant souvent des éructations et des flatulences (Watson et Mystkowski, 2008). Tel que mentionné précédemment, la distension gastrique est le mécanisme principal à l'origine des relaxations transitoires du sphincter inférieur de

l'œsophage (RTSIO). Quoique ces dernières soient indispensables pour permettre l'évacuation du gaz de l'estomac, elles sont également responsables de la remontée du contenu liquide dans l'œsophage (Bredenoord *et al.*, 2006); ces reflux gastro-œsophagiens (RGO) seront décrits à la prochaine section.

La structure principale responsable de prévenir l'aérophagie est le SSO, qui agit en tant que barrière sélective. Une de ses nombreuses fonctions est donc d'empêcher le passage d'air dans les voies digestives; il accomplit ce rôle en étant fermé à l'état basal grâce à ses composants élastiques et musculaires (Sivarao et Goyal, 2000). Certaines situations peuvent par contre influencer son efficacité. En effet, l'application d'une pression positive au niveau des voies aériennes supérieures, comme lors des différents modes de support respiratoire non-invasif présentés au chapitre II, peut favoriser le passage d'air dans l'œsophage (Bredenoord *et al.*, 2006; Shepherd *et al.*, 2013; Watson et Mystkowski, 2008). Ce phénomène est particulièrement important chez les nouveau-nés prématurés (Jaile *et al.*, 1992; Yoder *et al.*, 2017), probablement à cause de l'immaturation de leur SSO (Jadcherla *et al.*, 2005). En effet, il a été démontré que chez ces nourrissons, la pression basale du SSO est d'environ 23 cmH<sub>2</sub>O; à titre comparatif, celle des nouveau-nés à terme est d'environ 35 cmH<sub>2</sub>O (Jadcherla *et al.*, 2005).

Lorsque l'air traverse le SSO et voyage dans l'œsophage, deux mécanismes principaux reliés à la stimulation des mécanorécepteurs œsophagiens suite à la distension de l'œsophage permettent son passage dans l'estomac. Tout d'abord, l'activation du réflexe contractile œsophago-SSO augmente la pression de fermeture du SSO et empêche l'air de retourner dans le pharynx. De plus, le péristaltisme œsophagien secondaire propulse l'air le long de l'œsophage et entraîne une relaxation réflexe du SIO qui permet au gaz de pénétrer dans l'estomac (Shepherd *et al.*, 2013).

#### **IV.2. Reflux gastro-œsophagien**

Par définition, un RGO est un retour involontaire et sans effort du contenu gastrique dans l'œsophage (Sherman *et al.*, 2009). Tel que mentionné précédemment, le SIO joue un rôle très important dans le processus physiologique des RGO. L'ouverture et la fermeture du

SIO sont normalement coordonnées avec la contraction/relaxation des autres muscles de la déglutition pour permettre le passage du bolus alimentaire dans l'estomac lors du péristaltisme primaire. En dehors des périodes de déglutition, la pression constante (= fermeture) exercée par le SIO est très importante physiologiquement dans la fonction de barrière anti-reflux de la jonction œsophagogastrique. Par contre, des RTSIO sont normalement observées; elles représentent le mécanisme principal responsable de la remontée dans l'œsophage du contenu gastrique (Czinn et Blanchard, 2013). Finalement, un autre aspect important à prendre en considération est le gradient de pression entre l'estomac et l'œsophage. Lorsque ce gradient est positif (donc quand la pression de l'estomac est plus élevée que celle de l'œsophage), le passage du contenu gastrique dans l'œsophage est facilité. Si le gradient est négatif, le contenu gastrique a tendance à demeurer dans l'estomac (Tamanna *et al.*, 2016).

Les RGO sont des processus physiologiques normaux qui sont universels chez tous les individus, et leur fréquence est particulièrement élevée chez les nouveau-nés; ils sont généralement sans conséquence clinique (Lightdale *et al.*, 2013). Il existe plusieurs raisons qui expliquent pourquoi les nouveau-nés ont une prévalence élevée de RGO. Premièrement, leur SIO n'est pas encore mature, donc il pourrait y avoir davantage de relaxations transitoires permettant la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage (Solana Garcia *et al.*, 2013). Les nouveau-nés ingèrent également de grandes quantités de liquide (entre 100 et 150 ml/kg par jour, comparativement à entre 30 et 50 ml/kg chez l'adulte); ces grands volumes de liquide peuvent donc induire des distensions gastriques et des RGO (Cezard, 2004). Les nouveau-nés dorment beaucoup, et une position couchée augmente les probabilités de RGO; en position debout, la gravité contribue à conserver le contenu liquide dans l'estomac, alors que ce n'est pas le cas dans la position couchée (Sullivan et Sundaram, 2012).

Bien que les RGO soient un phénomène commun et normal chez tous les nouveau-nés, ils peuvent parfois entraîner des complications importantes : œsophagite, irritabilité, pleurs excessifs, refus d'alimentation, absence de prise de poids, etc. Dans ce cas, il s'agit de *RGO pathologiques*. Une complication particulière des RGO pathologiques survient lorsque la remontée du contenu gastrique atteint les voies aérodigestives supérieures, après avoir

traversé le SSO; ce type de reflux est appelé *reflux laryngopharyngé (RLP)*. Les RLP sont particulièrement dangereux chez les nourrissons présentant une immaturité des réflexes de protection des voies aériennes supérieures, comme les prématurés (El-Mahdy *et al.*, 2017). Ces nouveau-nés sont en effet exposés à un risque élevé d'aspiration pulmonaire, phénomène qui sera décrit plus en détails à la prochaine section.

En plus du risque d'aspiration pulmonaire, les RLP entraînent le déclenchement des chémoréflexes laryngés (CRL) *via* la stimulation des chémorécepteurs de la muqueuse laryngée (Praud, 2010). Dans le cas de CRL matures, comme chez la majorité des nouveau-nés à terme, les conséquences sont bénéfiques en évitant l'aspiration trachéale. Mais chez le nouveau-né prématuré, les CRL immatures sont de type fœtal (ou vagal) et incluent des apnées, des bradycardies et des désaturations significatives. Dans certains cas, ces CRL immatures peuvent contribuer aux apnées/bradycardies du prématuré, au malaise grave inopiné du nourrisson et probablement à certains cas de syndrome de mort subite du nourrisson (Praud, 2010; St-Hilaire *et al.*, 2007; Thach, 2000).

Il a été démontré que différents modes de support respiratoire non-invasif inhibent les RGO en période néonatale (Cantin *et al.*, 2018; Djeddi *et al.*, 2014), comme chez les sujets adultes (Kerr *et al.*, 1993; Shepherd *et al.*, 2007; Tamanna *et al.*, 2016), réduisant par conséquent la prévalence des RLP et de leurs conséquences néfastes. Il a par ailleurs été démontré que la PPCn atténue significativement les événements cardiorespiratoires induits par les CRL (Boudaa *et al.*, 2013). L'effet du support respiratoire non-invasif sur les RGO sera élaboré plus en profondeur dans la discussion de cette thèse.

### **IV.3. Aspiration pulmonaire**

Un épisode de RLP peut entraîner des micro-aspirations trachéales du contenu gastrique, qui entraînent potentiellement une toux chronique, un bronchospasme, une bronchite et/ou l'amplification des symptômes de l'asthme. Les aspirations trachéales du contenu gastrique peuvent également entraîner des pneumonies chimiques ou bactériennes (DiBardino et Wunderink, 2015). Les nouveau-nés prématurés, qui souffrent souvent d'une insuffisance respiratoire chronique en lien avec une dysplasie bronchopulmonaire (DBP)

(Principi *et al.*, 2018), sont plus à risque compte tenu de l'immaturation de leur système digestif et de leurs réflexes de protection des voies aériennes inférieures (El-Mahdy *et al.*, 2017; Gulati et Jadcherla, 2019). En plus de contribuer aux événements cardiorespiratoires néfastes, l'aspiration pulmonaire peut donc également aggraver les symptômes de la DBP.

## **CHAPITRE V. Objectifs de mes études doctorales**

Les objectifs de mes études doctorales se divisent en trois parties principales, qui correspondent à mes trois projets de recherche (chapitres VI, VII et VIII).

Afin d'appuyer les résultats de mon mémoire de maîtrise concernant l'inhibition des RGO par la ventilation à pression positive intermittente nasale (aide inspiratoire nasale et neuro-asservissement de la ventilation assistée par voie nasale), l'objectif principal de la première partie de cette thèse consiste à confirmer l'hypothèse que la VOHFn inhibe également les RGO en période néonatale, comme tous les modes de support respiratoire non-invasif à pression positive testés jusqu'à maintenant. Ensuite, nous voulons confirmer que cette inhibition des RGO par la VOHFn survient malgré une augmentation des passages d'air dans l'œsophage qui peuvent entraîner une distension gastrique.

L'objectif de la deuxième partie de cette thèse est de mettre au point une technique pour étudier le comportement du SSO *via* l'activité électrique de son muscle principal (le muscle cricopharyngé) chez les agneaux nouveau-nés, puis de décrire précisément son activité respiratoire phasique avec la respiration spontanée et lors des apnées.

La troisième partie est en continuité avec l'étude de l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé; l'objectif est de caractériser l'effet de l'application d'une PPCn sur cette activité, puis sur les passages d'air dans l'œsophage en période néonatale.



## **MATÉRIEL ET MÉTHODES / RÉSULTATS**

## **CHAPITRE VI. Publication scientifique : La ventilation par oscillations à haute fréquence inhibe les reflux gastro-œsophagiens en période néonatale**

### **VI.1. Avant-propos de l'article**

Titre : Nasal High-Frequency Oscillatory Ventilation Inhibits Gastroesophageal Reflux in the Neonatal Period.

Auteurs : Danny Cantin; Djamal Djeddi; Nathalie Samson; Charlène Nadeau; Jean-Paul Praud.

Statut de l'article : Publié.

Journal : Respiratory Physiology & Neurobiology, 2018, volume 251, pages 28-33.

Contributions : Sous la supervision de mon directeur de recherche Dr Jean-Paul Praud, j'ai réalisé les expérimentations, les chirurgies, les analyses, la rédaction de l'article et j'ai participé à la conception de l'étude. Djamal Djeddi et Nathalie Samson ont participé à la conception l'étude et à la rédaction de l'article. Charlène Nadeau a participé aux expérimentations et aux chirurgies.

## VI.2. Résumé de l'article

La ventilation par oscillations à haute fréquence nasale (VOHFn) est de plus en plus utilisée chez les nouveau-nés en raison de l'amélioration de la ventilation alvéolaire, de la non-nécessité de synchronisation patient-ventilateur et de la diminution des lésions pulmonaires induites par le ventilateur. Bien que tout type de support respiratoire non-invasif puisse provoquer une distension gastrique par le passage d'air dans l'œsophage et ainsi favoriser les reflux gastro-œsophagiens (RGO), nous avons montré que la pression positive continue nasale (PPCn; 6 cmH<sub>2</sub>O) et la ventilation à pression positive intermittente (15/4 cmH<sub>2</sub>O) inhibent au contraire les RGO chez les agneaux. L'objectif de l'étude était de vérifier l'hypothèse selon laquelle la VOHFn inhiberait également les RGO en comparaison à la ventilation spontanée sans assistance respiratoire. Huit agneaux ont été soumis à cinq heures d'enregistrement polysomnographique et d'impédance intraluminale multicanale couplée à la pH-métrie œsophagienne pour évaluer les RGO et les passages d'air dans l'œsophage, avec et sans VOHFn (pression moyenne dans les voies aériennes = 8 cmH<sub>2</sub>O, fréquence d'oscillations = 8 Hz, amplitude  $\approx$  20 cmH<sub>2</sub>O et I:E = 1:2). Les résultats ont révélé que les RGO étaient diminués avec l'application de la VOHFn ( $p = 0,03$ ), malgré une augmentation des déglutitions contenant de l'air ( $p = 0,01$ ). En conclusion, à l'instar de la PPC nasale et de la ventilation à pression positive intermittente, la VOHFn inhibe les RGO chez les agneaux nouveau-nés.

### VI.3. Article (manuscript)

#### Nasal High-Frequency Oscillatory Ventilation Inhibits

#### Gastroesophageal Reflux in the Neonatal Period

Danny Cantin<sup>a</sup>; Djamal Djeddi<sup>a, b</sup>; Nathalie Samson<sup>a</sup>;

Charlène Nadeau<sup>a</sup>; Jean-Paul Praud<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Neonatal Respiratory Research Unit, Departments of Pediatrics and Physiology, Université de Sherbrooke, QC, Canada.

<sup>b</sup>Department of Pediatrics, Université Picardie Jules Verne, Amiens, France.

#### **Address for correspondence and proofs:**

Jean-Paul Praud MD PhD

Departments of Pediatrics and Physiology

Université de Sherbrooke

J1H 5N4, QC – Canada

No reprints will be ordered

#### **Conflicts of Interest and Source of Funding:**

D Cantin was supported by a PhD training scholarship from the *Fonds de la recherche du Québec – Santé*. J-P Praud is the holder of the Canada Research Chair in Neonatal Respiratory Physiology. The study was funded by the Canadian Institutes of Health Research allocated to J-P Praud (FRN 15558). J-P Praud is a member of the University of Sherbrooke Hospital Research Center. The authors certify that they do not have any conflict of interest to disclose with regard to the content of this publication.

**ABSTRACT**

Nasal high-frequency oscillatory ventilation (nHFOV) in neonates is increasingly considered due to enhanced alveolar ventilation, absence of patient-ventilator asynchrony and lessened ventilator-induced lung injury. Although any type of non-invasive respiratory support can lead to gastric distension *via* esophageal air passage and thus promote gastroesophageal refluxes (GERs), we have shown that nasal continuous positive airway pressure (CPAP; 6 cmH<sub>2</sub>O) and intermittent positive pressure ventilation (15/4 cmH<sub>2</sub>O) conversely inhibit GERs in lambs. The current objective was to test the hypothesis that nHFOV also inhibits GERs compared to spontaneous ventilation without respiratory support. Eight lambs underwent five hours of polysomnographic and esophageal multichannel intraluminal impedance pHmetry recordings to assess GERs and air passage into the esophagus, with and without nHFOV (mean airway pressure = 8 cmH<sub>2</sub>O, oscillation frequency = 8 Hz, amplitude  $\approx$  20 cmH<sub>2</sub>O and I:E = 1:2). Results revealed that GERs were decreased with nHFOV ( $p = 0.03$ ), despite an increase in gas-containing swallows ( $p = 0.01$ ). In conclusion, similarly to nasal CPAP and intermittent positive pressure ventilation, nHFOV inhibits GERs in newborn lambs.

**Keywords:** nasal high-frequency oscillatory ventilation, gastroesophageal reflux, swallowing, newborn lamb, polysomnography

## INTRODUCTION

The use of non-invasive respiratory support has markedly increased in pediatrics over the last years. This is especially true in neonates, in an effort to counter the complications caused by endotracheal mechanical ventilation, such as bronchopulmonary dysplasia (BPD) (Davidson and Berkelhamer, 2017). Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP), in particular, has become the standard initial care for preterm infants at birth (De Luca and Dell'Orto, 2016; Sweet et al., 2017). However, nCPAP often fails to prevent endotracheal ventilation in the most premature newborns at birth (Cummings et al., 2016) and is not always successful after endotracheal extubation in convalescing preterm infants (Lemyre et al., 2017).

Several non-invasive positive pressure ventilation modalities have been assessed in recent years in neonates, having as objective to improve the efficiency of alveolar ventilation without incurring deleterious effects on the lung. One significant addition to the respiratory support armamentarium consists in nasal high frequency oscillatory ventilation (nHFOV). Recent reviews have highlighted the advantages of nHFOV in human neonates and animals (De Luca and Dell'Orto, 2016; Mukerji and Dunn, 2016; Yoder et al., 2016), including increased alveolar ventilation and absence of patient-ventilator asynchrony. While mostly anecdotal, the use of nHFOV has also been reported in full-term newborns at birth (Dumas De La Roque et al., 2011; Yoder et al., 2016) and beyond (De Luca et al., 2016; Del Torre et al., 2014; Gregoretto et al., 2016), as well as in adult humans (Feltracco et al., 2012; Oгна et al., 2017).

Non-invasive respiratory support, regardless of the modality, can lead to abdominal distension *via* air passage into the esophagus (DiBlasi, 2011; Shepherd et al., 2013); this also includes under nHFOV (Fischer et al., 2015). The resulting adverse events in neonates are currently much less dramatic than initially reported (Garland et al., 1985) and mainly consist in abdominal distension with or without feeding intolerance (Jaile et al., 1992; Jeon, 2016). Notwithstanding, gastric distension is nonetheless an important trigger of transient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES), which is the main mechanism responsible for gastroesophageal refluxes (GERs) in newborns (Davidson, 2003; Omari et al., 2002).

Deleterious cardiorespiratory events can ensue in the immature newborn, especially when laryngopharyngeal refluxes trigger laryngeal chemoreflexes (Pickens et al., 1988; Praud, 2010; Thach, 1997). Of importance, we have recently shown that both nCPAP (6 cmH<sub>2</sub>O) and nasal intermittent positive pressure ventilation at levels which do not induce significant gastric distension (15/4 cmH<sub>2</sub>O), have a strong inhibitory effect on GERs in newborn lambs (Cantin et al., 2016; Djeddi et al., 2014). These unique results in the neonatal period are in agreement with previous results in adult humans with nCPAP, whether in healthy individuals (Kerr et al., 1993; Shepherd et al., 2007) or in the presence of obstructive sleep apnea syndrome (Tamanna et al., 2016; Tawk et al., 2006). In light of the above, the present physiological study pursues our exploration of the effect of non-invasive respiratory support on GERs, with the aim of providing the proof of concept that nHFOV can also inhibit GER.

## **MATERIALS AND METHODS**

Eight full-term lambs aged 4 to 5 days and weighing  $3.8 \pm 0.4$  kg (mean  $\pm$  SD) were involved in the study. The Ethics Committee for Animal Care and Experimentation of the Université de Sherbrooke approved the study (protocol # 283-11). The care and handling of the animals were in accord with the Canadian Council on Animal Care.

### **1. Chronic Instrumentation and Experimental Equipment**

Chronic surgical instrumentation was performed under general anesthesia and included insertion of i) custom-built bipolar electrodes into both thyroarytenoid (ta, a laryngeal constrictor) muscles for recording swallowing activity, ii) a catheter into the left carotid artery for blood gas analysis and iii) a transcutaneous catheter between the fourth and fifth tracheal ring to monitor tracheal pressure (Carriere et al., 2015).

Lamb instrumentation was completed immediately before the recordings. Needle electrodes were inserted subcutaneously for electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG) and electrocardiogram (ECG) recordings. Elastic bands were installed on the chest and abdomen to record lung volume variations *via* respiratory inductance plethysmography (Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY). Continuous monitoring of oxygen hemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>) was performed using a pulse oximeter probe (LNOP YI reflectance sensor, Masimo Radical, Irvine, CA) at the tail base (Carriere et al., 2015).

Nasal HFOV was delivered using a high-frequency oscillatory ventilator (SensorMedics 3100a, Cardinal Health, Canada) with heated and humidified air through a plastic nasal mask custom-tailored for newborn lambs (Hadj-Ahmed et al., 2015). The mask was filled with dental paste to decrease the dead space and prevent leaks. The nasal mask was not installed for the control condition (= spontaneous breathing). Finally, both GERs and swallows were continuously assessed *via* a MII-pH catheter (Unisensor, Portsmouth, USA) inserted transnasally, its position being confirmed by radiography and secured with sutures (Djeddi et al., 2012).



Physiological signals were transmitted wirelessly and recorded on a PC (Samson et al., 2011). The entire recording period was also filmed with a webcam, and an experimenter was present throughout the recordings.

Blood gases (GEM Premier 3000 PAK, Instrumentation Laboratory, Lexington, MA) and temperature were measured before, in the mid-portion, and at the end of the recording. The abdominal perimeter was measured before and at the end of the recording to grossly assess gastric distension.

## **2. Design of the Study**

Chronic instrumentation was performed on the day of arrival of the lamb in our animal quarters. Forty-eight hours later, five-hour polysomnographic recordings were performed without sedation during nHFOV and control conditions, on two successive days in each lamb, according to a cross-over design. The order of the recordings was randomized such that nHFOV was applied on the first day in half of the lambs. Lambs were bottle-fed one hour prior to recordings with 15 ml/kg of reconstituted ewe milk (corresponding to the usual amount ingested from a bottle by a full-term newborn lamb). They were not fed during the recordings. For nHFOV, the same settings as in our previous study in lambs were used, namely an oscillation frequency of 8 Hz, a mean airway pressure (MAP) of 8 cmH<sub>2</sub>O, an I:E ratio of 1:2 and an oscillation amplitude (delta P) level when visible abdominal wall oscillations were present, i.e. 17-20 cmH<sub>2</sub>O in the present study (Hadj-Ahmed et al., 2015). At the time of the study, these settings were chosen so as to correspond to the settings most often reported in previous clinical studies in preterm infants (Fischer et al., 2015; Mukerji and Dunn, 2016; Yoder et al., 2016). Lambs were placed in a sling and able to sleep ad libitum throughout the five-hour sessions.

## **3. Data Analysis**

### **3.1 States of alertness**

Standard electrophysiological and behavioral criteria were used to define quiet and active wakefulness, as well as non REM (NREM) and REM sleep (REM) (Renolleau et al., 1999).

### **3.2 Effect of nasal high-frequency oscillatory ventilation on gastroesophageal refluxes**

MII-pH recordings were automatically analyzed with the MMS software (Medical Measurement Systems USA, Dover, NH) and visually verified. The total number of GERs during five hours, as well as the number of GERs per hour of recording and per hour of each state of alertness were calculated. Characterization of GERs as liquid, purely gaseous or mixed, as well as their pH, was performed according to published criteria (Djeddi et al., 2012).

### **3.3 Effect of nasal high-frequency oscillatory ventilation on swallowing**

#### **3.3.1 Gas-containing swallows**

Calculation of gas-containing swallows was performed to assess whether nHFOV increased air passage into the esophagus/stomach. MII-pH recordings were used to count the total number of gas-containing swallows and to calculate the gas-containing swallows index (number of gas-containing swallows per hour). The effect of the state of alertness on gas-containing swallows was also assessed. A gas-containing swallow was defined as a short and high-amplitude burst of laryngeal constrictor muscle activity (= swallow) together with an increased esophageal impedance of at least 1000 Ohms on at least four of the six impedance channels. Gas-containing swallows were then sorted as complete (the increased impedance reached the lowest channel) or partial (the increased impedance did not reach the lowest channel). A complete gas swallow was deemed particularly relevant since it could cause gastric distension. Of note, the swallowing assessment did not allow quantifying the amount of air swallowed.

#### **3.3.2 Non-nutritive swallows in NREM**

Non-nutritive swallows, i.e. swallows unrelated to feeding, corresponding to the sum of gas-containing swallows and purely liquid swallows were computed in NREM only. Non-nutritive swallows were defined in the present study as a burst of laryngeal constrictor muscle activity together with a decrease of at least 1000 Ohms on at least four of the six impedance channels. Comparison of the non-nutritive swallow index during nHFOV and control condition allowed assessing whether nHFOV has a similar inhibiting effect on non-nutritive swallows as nCPAP in NREM (Samson et al., 2005).

#### **4. Statistical Analysis**

All statistical tests were performed under the close supervision of the biostatistician of our research center. Normality was systematically tested using the Shapiro-Wilk test, which revealed that distributions were not normal. All data are expressed as median and interquartile range (Q1, Q3). Statistical analyses were performed on raw data. Comparisons between control and nHFOV conditions were carried out using the Wilcoxon signed-rank test for all variables. The Friedman test completed by the Wilcoxon signed-rank test was used to assess the effects of the states of alertness. A p value < 0.05 was deemed significant. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 22, Chicago, IL, USA).

## RESULTS

### 1. Effect of nasal high-frequency oscillatory ventilation on gastroesophageal refluxes

GERs were strongly inhibited by nHFOV [0 (0, 1)] compared to control condition [7 (3, 20)] ( $p = 0.03$ ). Moreover, GER frequency was lower during nHFOV compared to control condition in active wakefulness, quiet wakefulness and NREM ( $p < 0.05$ ) (Table 1). REM sleep could not be considered due to the very limited time spent in this sleep state. Of note, the total number of GERs was higher during the first two hours in control condition ( $p = 0.03$  for the first hour) (Figure 1).

### 2. Effect of nasal high-frequency oscillatory ventilation on swallowing

The total number of gas-containing swallows was higher in nHFOV [292 (214, 425)] compared to control condition [121 (64, 183)] ( $p = 0.01$ ). In addition, complete gas-containing swallows were more frequent during nHFOV [273 (163, 423)] compared to control condition [101 (44, 164)] ( $p = 0.01$ ). Conversely, no difference was observed for partial gas-containing swallows. Note that for both conditions, 90% of the gas-containing swallows were complete (change in impedance down to the lower esophageal channel).

The total number and index of non-nutritive swallows in nHFOV did not differ relative to control condition during NREM (Figure 2). However, the number and index of liquid swallows was decreased during nHFOV ( $p = 0.01$  for both) while the number and index of gas-containing swallows was higher in nHFOV ( $p = 0.01$  for both) (Figure 2).

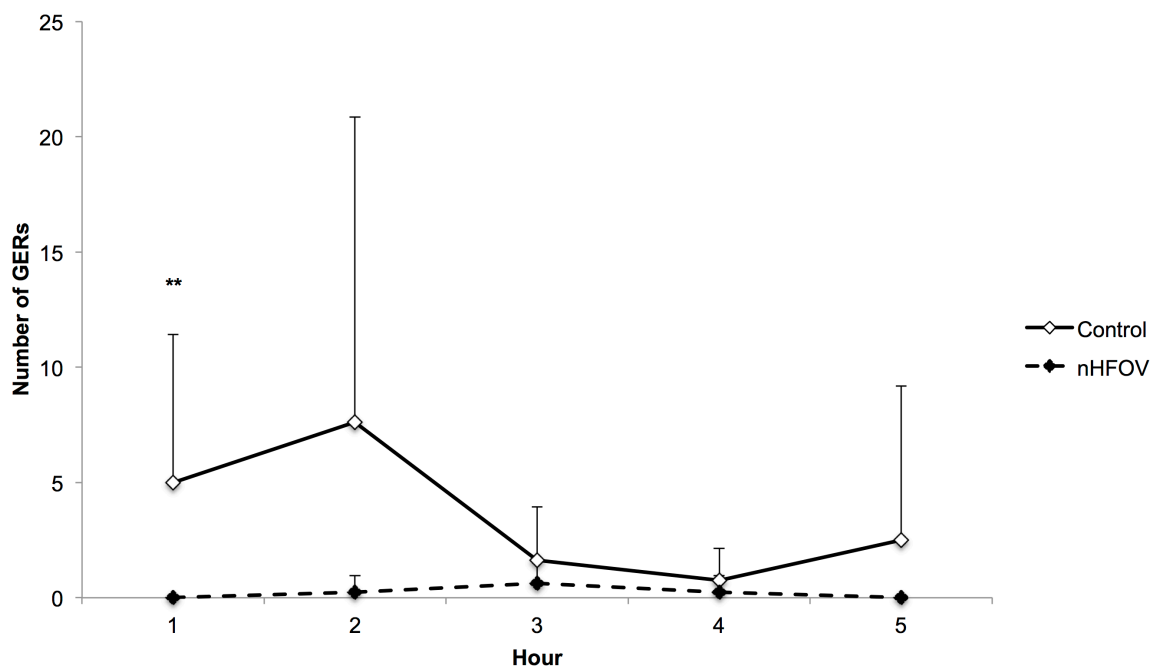
### 3. States of alertness

Compared to control condition, a higher percentage of time was spent in quiet wakefulness in nHFOV [62 (61, 67) % vs. 56 (52, 59) %,  $p = 0.02$ ], while there was no difference in time spent in active wakefulness [5 (3, 8) % vs. 12 (10, 13) %] and NREM [26 (22, 34) % vs. 20 (25, 33) %]. The time spent in REM was insufficient to enable comparison.

**Table 1. Effect of states of alertness on gastroesophageal reflux occurrence in control and in nasal high-frequency oscillatory ventilation conditions.**

Number of GERs over 5h						
Condition	Control			nHFOV		
	AW	QW	NREM	AW	QW	NREM
Maximum	5	40	15	0	3	2
Q3	2	12	2	0	0	0
Median	1	5	1	0	0	0
Q1	0	0	1	0	0	0
Minimum	0	0	0	0	0	0
GER index (h <sup>-1</sup> )						
Maximum	10	14	9	0	1	1
Q3	3	4	1	0	0	0
Median	1	1	1	0	0	0
Q1	0	0	1	0	0	0
Minimum	0	0	0	0	0	0

The total number of gastroesophageal refluxes (top portion) and the gastroesophageal reflux index (bottom portion) are shown in control and nasal high-frequency oscillatory ventilation conditions for each state of alertness. REM sleep periods were not analyzed due to minimal time spent in this state. AW: active wakefulness, QW: quiet wakefulness, NREM: non REM sleep.

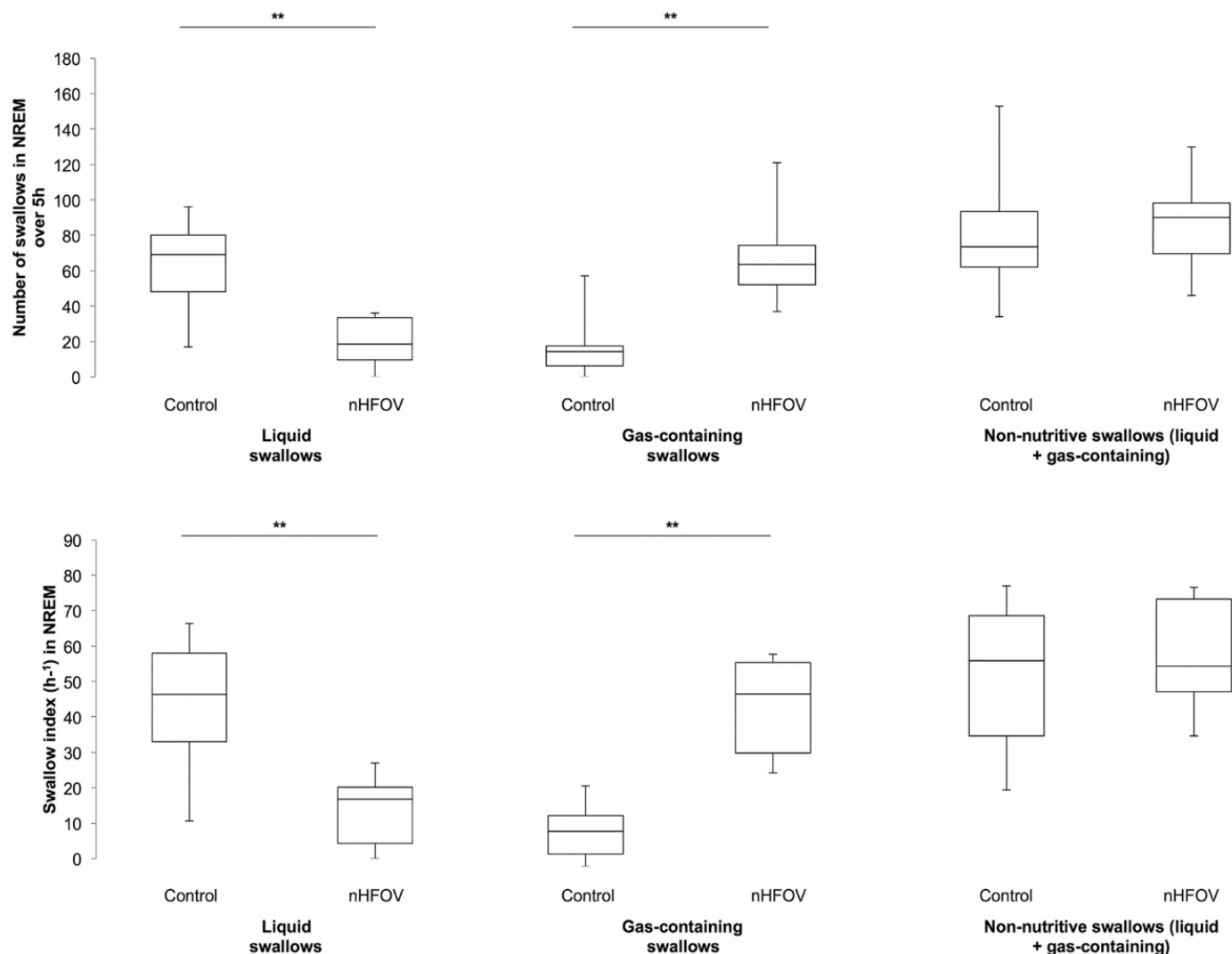


**Figure 1. Time course of the number of gastroesophageal refluxes in control and nasal high-frequency oscillatory ventilation conditions during the five-hour recording.**

In control condition, the number of gastroesophageal refluxes was higher during the first two hours of the recording period ( $p = 0.028$  during the first hour and  $p = 0.1$  during the second hour) while no differences were observed during the last three hours. Solid line = control condition, dotted line = nasal high-frequency oscillatory ventilation condition. \*\*:  $p < 0.05$

#### 4. Abdominal circumference

The increase in abdominal circumference was significantly greater during nHFOV compared to control condition [median = + 1.8 (0.5, 3.0) cm vs. - 0.8 (-1.0, -0.5) cm,  $p = 0.02$ ].



**Figure 2. Non-nutritive swallow occurring in non REM sleep in control and nasal high-frequency oscillatory ventilation conditions.**

The number over five-hours (top graphs) and the index (bottom graphs) of purely liquid swallows, gas-containing swallows and non-nutritive swallows (sum of gas-containing swallows and purely liquid swallows) are illustrated in control and nasal high-frequency oscillatory ventilation conditions. Note that the total number and index of liquid swallows are higher during control condition, while the reverse is observed for gas-containing swallows. Consequently, no difference was present between control and nasal high-frequency oscillatory ventilation conditions for non-nutritive swallows in non REM sleep.

\*\* :  $p < 0.05$ .

## **DISCUSSION**

This novel physiological study demonstrates that nasal high-frequency oscillatory ventilation, with an oscillation frequency of 8 Hz, an I:E ratio of 1:2, an oscillation amplitude nearing 20 cmH<sub>2</sub>O and a mean airway pressure of 8 cmH<sub>2</sub>O, inhibits gastroesophageal reflux in newborn lambs.

### **1. The newborn lamb model for studying nasal respiratory support and gastroesophageal refluxes**

Over the past ten years, we have gained a unique and extensive expertise in non-invasive ventilatory support in lambs (Cantin et al., 2016; Djeddi et al., 2014; Hadj-Ahmed et al., 2012; Hadj-Ahmed et al., 2015; Moreau-Bussiere et al., 2007) as well as headlined studies using GER recordings in the newborn full-term lamb in which GERs can be readily characterized using MII-pH in non-sedated conditions (Djeddi et al., 2012). The primuminant, monogastric newborn lamb has a well-defined lower esophageal sphincter and presents spontaneous GERs, which bear several similar features to those of the human infant. Moreover, the lamb offers a unique means to perform a prospective study where nasal respiratory support conditions can be strictly controlled and randomized in the same subject. This allows gaining unique physiological knowledge, paving the way for the design of clinical studies in neonates.

Due to its different size and maturation, the full-term lamb however cannot pretend to mimic the very low birth weight infant, in whom nHFOV has been mostly used clinically. Forthcoming studies using our unique preterm lamb model (Samson et al., 2018), despite not being as immature as a very low birth weight infant, will nonetheless help determine whether prematurity affects the results obtained in the present study. Aside from the current high interest of using nHFOV in premature infants, the potential usefulness of nHFOV in full-term newborns (Dumas De La Roque et al., 2011) as well as beyond the neonatal period (De Luca et al., 2016; Del Torre et al., 2014; Gregoretto et al., 2016) further highlights the relevance of our present study for human infants.



## **2. Decrease in gastroesophageal refluxes during nasal high-frequency oscillatory ventilation**

With nHFOV, as with any other nasal respiratory support, the gas applied at positive pressure into the upper aerodigestive tract can be deviated into the esophagus. This in turn can cause gastric distension, whose consequences include GERs (DiBlasi, 2011; Shepherd et al., 2013). The high prevalence of the latter, as well as GER disease in the neonatal period (Vandenplas et al., 2009), underlines the importance of our results showing that nHFOV, on the contrary, can decrease GERs. Interestingly, a decrease in refluxes during nHFOV occurred despite a significantly greater abdominal distension compared to the control condition.

The present findings complement our previous observations in newborn lambs that GERs are inhibited by nCPAP at 6 cmH<sub>2</sub>O (Djeddi et al., 2014) as well as by two different modes of nasal intermittent positive pressure ventilation at 15/4 cmH<sub>2</sub>O (Cantin et al., 2016). As a whole, our results in lambs thus extend similar reports of GER inhibition with nCPAP in adult humans (Kerr et al., 1993; Shepherd et al., 2007; Tamanna et al., 2016; Tawk et al., 2006) to the neonatal period and to all types of non-invasive positive airway pressure support tested.

The mechanisms by which nHFOV inhibits GER still remains to be fully elucidated. Beyond decreasing the thoraco-abdominal pressure gradient, which drives GER through the LES, it is suggested that nCPAP primarily acts by decreasing the duration and depth of LES relaxations (Shepherd et al., 2007), the latter of which are the principal mechanism responsible for GER. Our previous results also supported this hypothesis, by showing that nCPAP decreased the duration and depth of swallow-induced LES relaxation in lambs (Djeddi et al., 2014). Another proposed mechanism stems from the fact that transient LES relaxations are initiated by a longitudinal contraction of the esophagus, which displaces the LES orally. By displacing the diaphragm and the mediastinum caudally, hence increasing esophagus length, the nasally applied positive pressure thereby putatively increase the preload of the longitudinal esophageal muscle. This would decrease its ability to displace the LES and in turn impede LES relaxation (Shepherd et al., 2007). Regardless of the

mechanism(s) inhibiting GER during nCPAP, the similar findings previously obtained with nasal intermittent positive pressure (Cantin et al., 2016) and now with nHFOV substantiate the universal effect nasal positive airway pressure support can have on GER.

### **3. Swallows**

Our present observations further show that the number of gas-containing swallows was significantly increased with nHFOV. In addition, the vast majority of gas-containing swallows traveled along the length of the esophagus. These results were expected as both nCPAP and nIPPV are known to increase air passage into the esophagus (Cantin et al., 2016; Mahmoud et al., 2011). Our findings are however the first, to our knowledge, to record gas-containing swallows in nHFOV.

We have previously shown that nCPAP decreases the number of non-nutritive swallows (purely liquid swallows + gas-containing swallows) in NREM (Samson et al., 2005). Moreover, we have shown that this inhibition is mediated by stimulation of bronchopulmonary receptors (most likely the slowly adapting stretch receptors) and can also be mediated by stimulation of upper airway reflexes in certain situations (Samson et al., 2008). The present results show that, conversely to nCPAP, nHFOV did not decrease non-nutritive swallows. However, nHFOV decreased the purely liquid swallows whereas the gas-containing swallows were increased. These differences may be related to the presence of oscillations in nHFOV compared to nCPAP.

### **4. Study Limitations**

Given that lambs did not wear the nasal mask during the control condition, we cannot exclude that some of the effects on GER and swallowing ascribed to nHFOV may be partly related to the mask itself. Moreover, the effects of nHFOV on GER occurrence and swallowing were tested using fixed settings adapted to non-sedated, healthy full-term lambs without respiratory difficulties. Review of the literature shows that different settings, especially higher oscillation frequency, mean airway pressure, oscillation amplitude and I:E ratio are necessary in infants in need of high-level respiratory support (see reviews in De Luca and Dell'Orto, 2016; Mukerji et al., 2017; Yoder et al., 2016). We acknowledge that the

effects of nHFOV may be different with such higher settings. The settings used herein remain however within or close to the lower end of the range of values used or suggested in recent publications on the clinical use of nHFOV (De Luca and Dell'Orto, 2016; Mukerji et al., 2017; Yoder et al., 2016; Zhu et al., 2017). In addition, application of nHFOV with higher settings for several hours could lead to lamb discomfort and thus important alterations in breathing (Hadj-Ahmed et al., 2015), which in themselves could add unwanted effects on the results. Moreover, from a clinical standpoint, the study was conducted in healthy lambs for only 5 hours, while patients requiring respiratory support may need such support for several days or more, in a setting marked by increased inspiratory efforts. Lastly, as already alluded to, our full-term lamb model cannot pretend to mimic very low birth weight infants with respiratory distress, who currently represent the main clinical indication of nHFOV. Preterm infants may be more prone to air passage into the esophagus and consequently to more frequent complications related to gastric distension (Fischer et al., 2015; Garland et al., 1985). Our forthcoming studies on non-invasive positive pressure respiratory support in general, and on nHFOV in particular, will involve preterm lambs. We will investigate, among others, the effect of prematurity on air passage into the esophagus, on lower esophageal sphincter physiology and on GER occurrence; results from the present study will thus serve as comparison to infer the effect of prematurity. Overall, despite the above limitations, our results constitute a unique proof of concept that nHFOV can inhibit GER in the neonatal period.

**CONCLUSION**

Results from the present physiological study and previous knowledge show that all types of non-invasive positive pressure respiratory support tested, including nHFOV, efficiently inhibit GERs in full-term newborn lambs, at least in the absence of important gastric distension. Pending similar observations in humans, we propose that the present observations may be of significant clinical importance in infants under nHFOV.

## REFERENCES

Cantin, D., Djeddi, D., Carriere, V., Samson, N., Nault, S., Jia, W.L., Beck, J., Praud, J.P., 2016. Inhibitory Effect of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation on Gastroesophageal Reflux. *PloS one* 11, e0146742.

Carriere, V., Cantin, D., Nault, S., Nadeau, C., Samson, N., Beck, J., Praud, J.P., 2015. Effects of Inspiratory Pressure Rise Time and Hypoxic or Hypercapnic Breathing on Inspiratory Laryngeal Constrictor Muscle Activity During Nasal Pressure Support Ventilation. *Crit Care Med* 43, e296-e303.

Cummings, J.J., Polin, R.A., Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, 2016. Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics* 137, 1.

Davidson, G., 2003. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37 Suppl 1, S17-S22.

Davidson, L.M., Berkelhamer, S.K., 2017. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med* 6, 4.

De Luca, D., Costa, R., Visconti, F., Piastra, M., Conti, G., 2016. Oscillation transmission and volume delivery during face mask-delivered HFOV in infants: Bench and in vivo study. *Pediatr Pulmonol* 51, 705-712.

De Luca, D., Dell'Orto, V., 2016. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 101, F565-F570.

Del Torre, S., Gregorutti, V., Cattarossi, L., 2014. Non invasive nasal high frequency ventilation in the course of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Case Rep Perinat Med* 3, 163-165.

DiBlasi, R.M., 2011. Neonatal noninvasive ventilation techniques: do we really need to intubate? *Respir Care* 56, 1273-1297.

Djeddi, D., Cantin, D., Samson, N., Praud, J.P., 2014. Nasal continuous positive airway pressure inhibits gastroesophageal reflux in newborn lambs. *PloS one* 9, e107736.

Djeddi, D., Samson, N., Boudaa, N., Praud, J.P., 2012. Newborn lamb as a new model for studying gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55, 745-746.

Dumas De La Roque, E., Bertrand, C., Tandonnet, O., Rebola, M., Roquand, E., Renesme, L., Elleau, C., 2011. Nasal high frequency percussive ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in transient tachypnea of the newborn: a pilot randomized controlled trial (NCT00556738). *Pediatr Pulmonol* 46, 218-223.

Feltracco, P., Serra, E., Barbieri, S., Milevoj, M., Michieletto, E., Carollo, C., Rea, F., Zanus, G., Boetto, R., Ori, C., 2012. Noninvasive high-frequency percussive ventilation in the prone position after lung transplantation. *Transplant Proc* 44, 2016-2021.

Fischer, H.S., Bohlin, K., Buhner, C., Schmalisch, G., Cremer, M., Reiss, I., Czernik, C., 2015. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries. *Eur J Pediatr* 174, 465-471.

Garland, J.S., Nelson, D.B., Rice, T., Neu, J., 1985. Increased risk of gastrointestinal perforations in neonates mechanically ventilated with either face mask or nasal prongs. *Pediatrics* 76, 406-410.

Gregoretto, C., Cortegiani, A., Maggiore, S.M., 2016. Noninvasive oscillatory ventilation (NHFOV) in infants: Another brick in the wall of paediatric noninvasive ventilation? *Pediatr Pulmonol* 51, 663-664.

Hadj-Ahmed, M.A., Samson, N., Bussieres, M., Beck, J., Praud, J.P., 2012. Absence of inspiratory laryngeal constrictor muscle activity during nasal neurally adjusted ventilatory assist in newborn lambs. *J Appl Physiol* 113, 63-70.

Hadj-Ahmed, M.A., Samson, N., Nadeau, C., Boudaa, N., Praud, J.P., 2015. Laryngeal muscle activity during nasal high-frequency oscillatory ventilation in nonsedated newborn lambs. *Neonatology* 107, 199-205.

Jaile, J.C., Levin, T., Wung, J.T., Abramson, S.J., Ruzal-Shapiro, C., Berdon, W.E., 1992. Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am J Roentgenol* 158, 125-127.

Jeon, G.W., 2016. Respiratory support with heated humidified high flow nasal cannula in preterm infants. *Korean J Pediatr* 59, 389-394.

Kerr, P., Shoenut, J.P., Steens, R.D., Millar, T., Micflikier, A.B., Kryger, M.H., 1993. Nasal continuous positive airway pressure. A new treatment for nocturnal gastroesophageal reflux? *J Clin Gastroenterol* 17, 276-280.

Lemyre, B., Davis, P.G., De Paoli, A.G., Kirpalani, H., 2017. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD003212.

Mahmoud, R.A., Roehr, C.C., Schmalisch, G., 2011. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev* 12, 196-205.

Moreau-Bussiere, F., Samson, N., St-Hilaire, M., Reix, P., Lafond, J.R., Nsegbe, E., Praud, J.P., 2007. Laryngeal response to nasal ventilation in nonsedated newborn lambs. *J Appl Physiol* 102, 2149-2157.

Mukerji, A., Dunn, M., 2016. High-Frequency Ventilation as a Mode of Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol* 43, 725-740.

Mukerji, A., Sarmiento, K., Lee, B., Hassall, K., Shah, V., 2017. Non-invasive high-frequency ventilation versus bi-phasic continuous positive airway pressure (BP-CPAP) following CPAP failure in infants <1250 g: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol* 37, 49-53.

Ogna, A., Bernasconi, M., Belmondo, B., Long, O., Simons, J., Peguret, N., Heinzer, R., Nicod, L.P., Bourhis, J., Lovis, A., 2017. Prolonged Apnea Supported by High-Frequency Noninvasive Ventilation: A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195, 958-960.

Omari, T.I., Barnett, C.P., Benninga, M.A., Lontis, R., Goodchild, L., Haslam, R.R., Dent, J., Davidson, G.P., 2002. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 51, 475-479.

Pickens, D.L., Schefft, G., Thach, B.T., 1988. Prolonged apnea associated with upper airway protective reflexes in apnea of prematurity. *Am Rev Respir Dis* 137, 113-118.

Praud, J.P., 2010. Upper airway reflexes in response to gastric reflux. *Paediatr Respir Rev* 11, 208-212.

Renolleau, S., Letourneau, P., Niyonsenga, T., Praud, J.P., Gagne, B., 1999. Thyroarytenoid muscle electrical activity during spontaneous apneas in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 1396-1404.

Samson, N., Dumont, S., Specq, M.L., Praud, J.P., 2011. Radio telemetry devices to monitor breathing in non-sedated animals. *Respir Physiol Neurobiol* 179, 111-118.

Samson, N., Fortin-Pellerin, E., Praud, J.P., 2018. The contribution of ovine models to perinatal respiratory physiology. *Front Biosci (Landmark Ed)* 23, 1195-1219.

Samson, N., Roy, B., Ouimet, A., Moreau-Bussiere, F., Dorion, D., Mayer, S., Praud, J.P., 2008. Origins of the inhibiting effects of nasal CPAP on nonnutritive swallowing in newborn lambs. *J Appl Physiol* 105, 1083-1090.

Samson, N., St-Hilaire, M., Nsegbe, E., Reix, P., Moreau-Bussiere, F., Praud, J.P., 2005. Effect of nasal continuous or intermittent positive airway pressure on nonnutritive swallowing in the newborn lamb. *J Appl Physiol* 99, 1636-1642.

Shepherd, K., Hillman, D., Eastwood, P., 2013. Symptoms of aerophagia are common in patients on continuous positive airway pressure therapy and are related to the presence of nighttime gastroesophageal reflux. *J Clin Sleep Med* 9, 13-17.

Shepherd, K.L., Holloway, R.H., Hillman, D.R., Eastwood, P.R., 2007. The impact of continuous positive airway pressure on the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292, G1200-G1205.

Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., Saugstad, O.D., Simeoni, U., Speer, C.P., Vento, M., Visser, G.H., Halliday, H.L., 2017. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 111, 107-125.

Tamanna, S., Campbell, D., Warren, R., Ullah, M.I., 2016. Effect of CPAP Therapy on Symptoms of Nocturnal Gastroesophageal Reflux among Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 12, 1257-1261.

Tawk, M., Goodrich, S., Kinasewitz, G., Orr, W., 2006. The effect of 1 week of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with concomitant gastroesophageal reflux. *Chest* 130, 1003-1008.

Thach, B.T., 1997. Reflux associated apnea in infants: evidence for a laryngeal chemoreflex. *Am J Med* 103, 120S-124S.

Vandenplas, Y., Rudolph, C.D., Di Lorenzo, C., Hassall, E., Liptak, G., Mazur, L., Sondheimer, J., Staiano, A., Thomson, M., Veereman-Wauters, G., Wenzl, T.G., North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, 2009. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN)



and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49, 498-547.

Yoder, B.A., Albertine, K.H., Null, D.M., Jr., 2016. High-frequency ventilation for non-invasive respiratory support of neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 21, 162-173.

Zhu, X.W., Zhao, J.N., Tang, S.F., Yan, J., Shi, Y., 2017. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: A preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 52, 1038-1042.

## CHAPITRE VII. Activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé lors de la respiration et des apnées en situation contrôlée

### VII.1. Introduction

Chaque année, environ 15 millions de nouveau-nés prématurés naissent dans le monde. Ces derniers présentent fréquemment une instabilité du système cardiorespiratoire générant des événements cardiorespiratoires répétés (apnées, bradycardies et désaturations) (Joshi *et al.*, 2016) et une insuffisance respiratoire chronique en rapport avec une dysplasie bronchopulmonaire (Principi *et al.*, 2018). Le système digestif de ces nouveau-nés est également immature et responsable de troubles de déglutition et d'épisodes de reflux gastro-œsophagien fréquents (Gulati et Jadcherla, 2019). Cette immaturité du système digestif peut non seulement augmenter les événements cardiorespiratoires en raison de réflexes de protection des voies aériennes inférieures de type fœtal (apnées, bradycardies) chez les nouveau-nés prématurés (Boudaa *et al.*, 2013; Nault *et al.*, 2017; St-Hilaire *et al.*, 2007), mais aussi aggraver l'insuffisance respiratoire chronique *via* des aspirations pulmonaires.

Les réflexes vitaux de protection des voies aériennes inférieures prennent origine au niveau du carrefour aérodigestif supérieur, qui est une zone associée à un risque d'aspiration pulmonaire (Hasenstab *et al.*, 2019; Jadcherla *et al.*, 2010; Praud, 2010; Thach, 2001). Pour empêcher celle-ci, la coordination des nombreux muscles du larynx, du pharynx et de l'œsophage (liés à la succion, la déglutition et la respiration) est cruciale (Lau, 2015). Le sphincter supérieur de l'œsophage (SSO) joue un rôle particulièrement important en protégeant le pharynx de la remontée du contenu gastrique non gazeux (Sivarao et Goyal, 2000). L'immaturité neurologique caractéristique de la période néonatale, surtout chez les prématurés, représente donc un défi de taille.

Pour bien comprendre les mécanismes en place au niveau du carrefour aérodigestif supérieur, il est important de considérer les muscles impliqués dans les différentes fonctions de ce carrefour, en particulier la respiration. Ces muscles peuvent se contracter en phase avec l'inspiration, la post-inspiration ou l'expiration. Il est bien accepté qu'en période néonatale, le larynx se ferme en post-inspiration *via* la contraction des muscles constricteurs laryngés

(ex : les muscles thyroaryténoïdiens, TA) et s'ouvre en inspiration *via* la contraction des muscles dilatateurs laryngés (muscles cricoaryténoïdiens postérieurs) (Samson *et al.*, 2007). Au niveau du SSO, quoique la présence d'une activité respiratoire phasique semble évidente chez des sujets adultes (humains et animaux), très peu d'auteurs ont étudié de façon précise la phase du cycle respiratoire où l'activité a lieu. Quelques études ont démontré que l'activité du muscle cricopharyngé (composant principal du SSO) pouvait survenir parfois en inspiration, parfois en expiration (Car et Roman, 1970; Jacob *et al.*, 1990; Lang *et al.*, 1991; Venker-van Haagen *et al.*, 1989). D'autres études ont démontré qu'elle avait lieu en inspiration (Kahrilas *et al.*, 1987; Kawasaki *et al.*, 1964) ou en expiration forcée (Jones *et al.*, 2014; Levitt *et al.*, 1965). À notre connaissance, aucune information n'est disponible en période néonatale.

L'objectif de cette étude est donc de décrire précisément l'activité du muscle cricopharyngé en période néonatale lors de la respiration spontanée (activité phasique). L'activité musculaire lors des apnées, qui sont très fréquentes chez les nouveau-nés, sera également décrite.

## VII.2. Matériel et méthodes

Les expériences ont été réalisées sans sédation sur 11 agneaux mâles nés à terme, âgés de 4 à 5 jours de vie et pesant  $3.5 \pm 0.6$  kg (moyenne  $\pm$  écart type). Le Comité Institutionnel de Protection des Animaux de l'Université de Sherbrooke a approuvé l'étude (protocole n° 283-11). Les soins et la manipulation des animaux étaient en régularité avec le Conseil Canadien de Protection des Animaux.

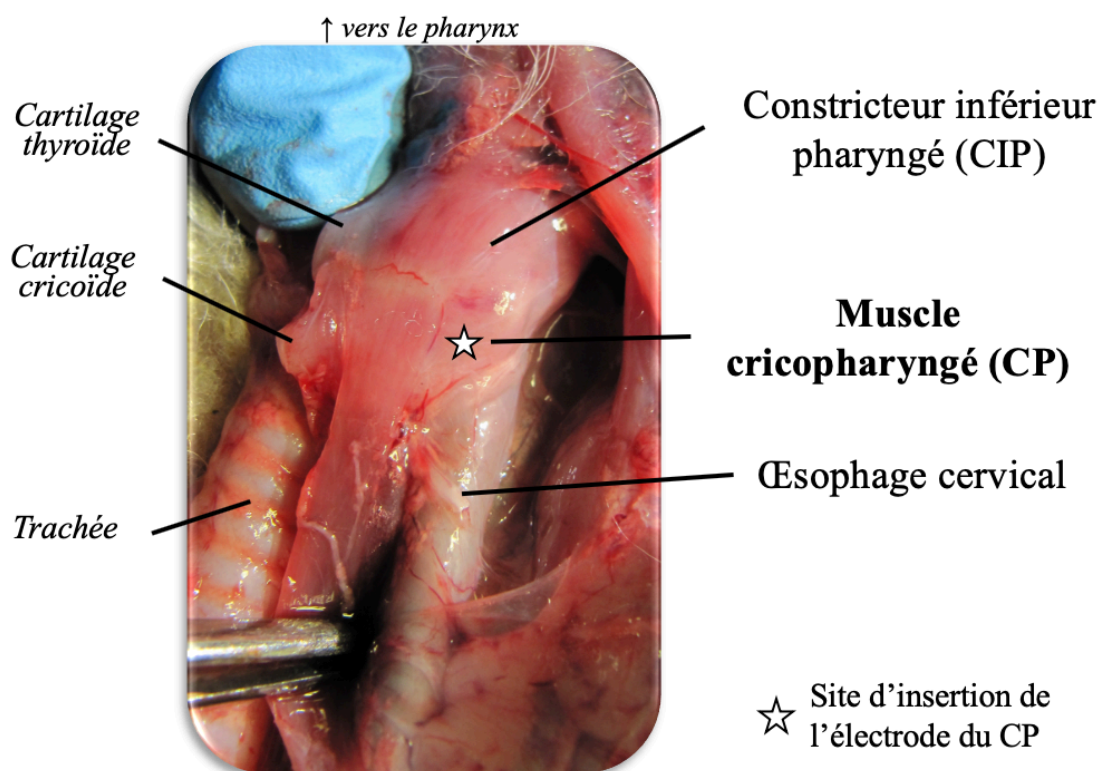
### Équipement expérimental

#### *Instrumentation chirurgicale*

Une intervention chirurgicale sous anesthésie générale a été réalisée afin d'implanter des électrodes bipolaires fabriqués sur mesure pour enregistrer l'activité électromyographique des muscles thyroaryténoïdiens (constricteurs laryngés; EA<sub>ta</sub>) et du muscle cricopharyngé (muscle principal du sphincter supérieur de l'œsophage; EA<sub>cp</sub>). Les détails concernant l'insertion des électrodes dans les muscles thyroaryténoïdiens (TA) ont été décrits précédemment (Praud *et al.*, 1995). Pour le muscle cricopharyngé (CP), une incision cutanée longitudinale a été faite de la partie rostrale du cartilage thyroïdien jusqu'au quatrième anneau de la trachée. Après une dissection soignée des tissus profonds, le larynx a été tourné de façon à exposer la face latérale et postérieure de l'hypopharynx et les fibres horizontales du CP ont été identifiées au niveau du cartilage cricoïde. Les électrodes ont été fixées avec de la colle Vetbond et suturées de chaque côté du CP, aussi postérieurement que possible, entre le muscle constricteur inférieur pharyngé (CIP) rostralement et l'œsophage proximal caudalement. Les fils des électrodes ont été tunnelisés par voie sous-cutanée afin qu'ils émergent au niveau du dos de l'animal. Le placement des électrodes a été confirmé par une nécropsie après les expériences. La figure 13 représente une photo du carrefour aérodigestif d'un agneau lors d'une chirurgie avec le site d'insertion des électrodes sur le CP en évidence.

Deux cristaux de sonomicrométrie ont aussi été implantés chez l'un des agneaux afin d'établir la preuve de concept que l'activité électromyographique du CP correspond effectivement à une diminution de longueur des fibres musculaires du CP, c'est-à-dire à une fermeture du SSO. La mise en place chirurgicale des cristaux a été réalisée exactement

comme décrit ci-dessus pour l'insertion des électrodes du CP. Deux cristaux piézo-électriques transducteurs de 1 mm (Sonometrics Corporation, London, Ontario, Canada) ont été fixés sur le CP avec de la colle Vetbond à une distance de 2 mm les uns des autres. Les fils provenant des cristaux étaient tunnelisés et reliés à l'équipement de sonomicrométrie qui mesurait de façon continue les distances entre ces transducteurs.



**Figure 13. Photographie du carrefour aérodigestif d'un des agneaux lors de la chirurgie, montrant le site d'insertion de l'électrode sur le muscle cricopharyngé.**

#### *Instrumentation non chirurgicale*

Deux jours après la chirurgie, immédiatement avant l'enregistrement, les agneaux ont été instrumentés comme précédemment décrit au chapitre VI (Cantin *et al.*, 2018). Des aiguilles-électrodes sous-cutanées ont été insérées pour pouvoir déterminer les stades de conscience (électroencéphalogramme et électro-oculogramme). Les variations du volume pulmonaire ont été évaluées de manière semi-quantitative à l'aide de bandes élastiques thoraciques et abdominales de pléthysmographie respiratoire par inductance. La saturation en oxygène de l'hémoglobine a été contrôlée en continu à l'aide d'une sonde placée à la base

de la queue. Finalement, une vidéo a été enregistrée en continu à l'aide d'une webcam et un expérimentateur était présent tout au long de l'enregistrement.

#### *Acquisition des données*

Les variables physiologiques (sauf la sonomicrométrie) ont été transmises sans fil *via* un système de radio télémétrie fabriqué sur mesure (Samson *et al.*, 2011) et enregistrées en continu sur un PC avec le logiciel Acqknowledge (version 4.1, Biopac, Montréal, Canada). Pour ce qui est de la sonomicrométrie, les signaux ont été enregistrés en continu sur un PC avec le logiciel Sonolab DS3 (Digital Ultrasonic Measurement System, Sonometrics).

### **Conception de l'étude**

Quarante-huit heures après la chirurgie, des enregistrements polysomnographiques de six heures ont été réalisés sans sédation lors de la respiration spontanée. Les agneaux ont été placés dans un hamac et pouvaient dormir *ad libitum*. Ils ont été nourris au biberon une heure avant les enregistrements avec 15 ml/kg de lait de brebis reconstitué, ce qui correspond à la quantité habituellement ingérée dans un biberon par un agneau nouveau-né à terme.

### **Analyse des données**

#### *Stades de conscience*

Les critères électrophysiologiques et comportementaux standards ont été utilisés pour définir l'éveil calme et actif, ainsi que le sommeil non REM (NREM) et le sommeil paradoxal (REM) (Renolleau *et al.*, 1999).

#### *Activité électrique du muscle cricopharyngé*

Les signaux EAcp bruts ont été échantillonnés à 250 Hz, filtrés avec une bande passante de 10-100 Hz, rectifiés et transformés en moyenne mobile (temps de moyennage = 25 ms).

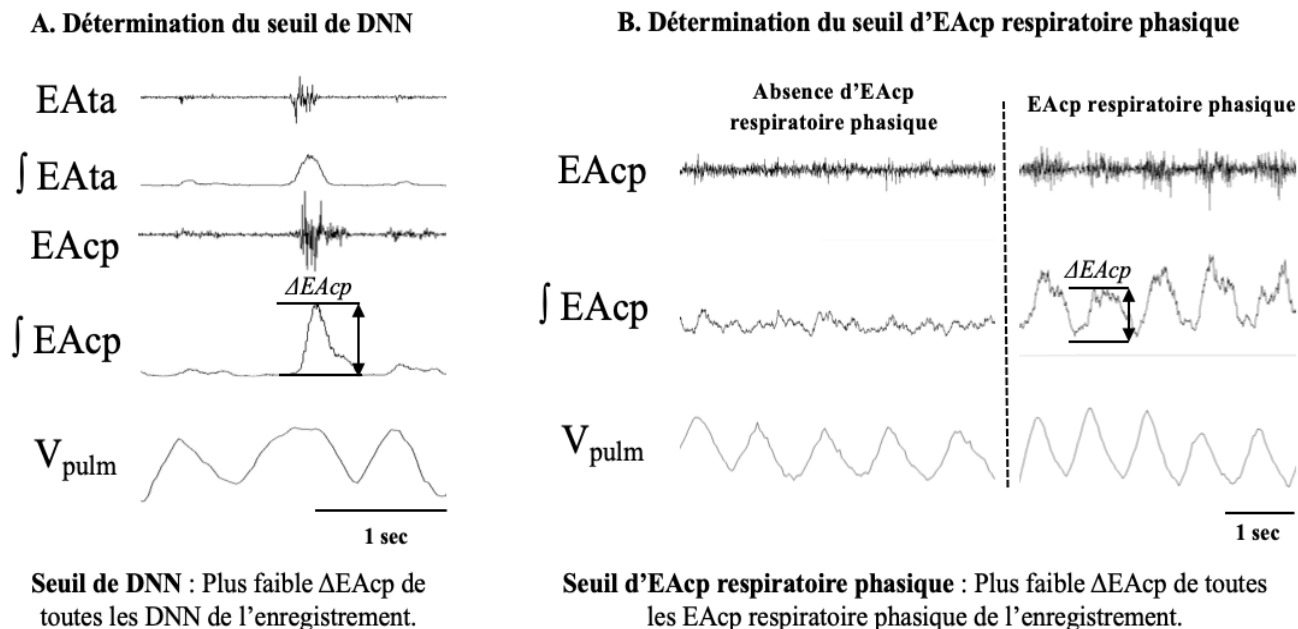
Pour chaque stade de conscience étudié (éveil calme, NREM et REM), un objectif de sélection au hasard de neuf périodes de 30 secondes (trois dans chacun des premier, deuxième et dernier tiers de l'enregistrement) a été établi. L'EAcp respiratoire phasique a ensuite été

évaluée comme suit à partir du signal de moyenne mobile. Tout d'abord, chaque déglutition non nutritive (DNN) a été reconnue par une brève bouffée d'EAta de forte amplitude avec interruption de la respiration (Reix *et al.*, 2003). La qualité du signal EAcp a ensuite été confirmée par l'observation simultanée d'une brève bouffée d'EAcp de forte amplitude. Le seuil de DNN pour l'EAcp a ensuite été déterminé à partir de l'observation de toutes les DNN de l'enregistrement; ce seuil représente la différence entre l'amplitude maximale et basale ( $\Delta EAcp$ , en volts) de la vraie DNN avec la plus faible  $\Delta EAcp$  (figure 14A). Par la suite, le seuil d'EAcp respiratoire phasique a été déterminé à partir de toutes les EAcp respiratoires phasiques de l'enregistrement; ce seuil représente quant à lui la  $\Delta EAcp$  de la vraie EAcp respiratoire phasique avec la plus faible  $\Delta EAcp$  (figure 14B). Les seuils, propres à chacun des agneaux, ont été déterminés par observation visuelle des signaux EAta et EAcp. La valeur de l'amplitude basale utilisée pour le calcul des seuils inclut l'EMG tonique ainsi que le bruit de fond électrique.

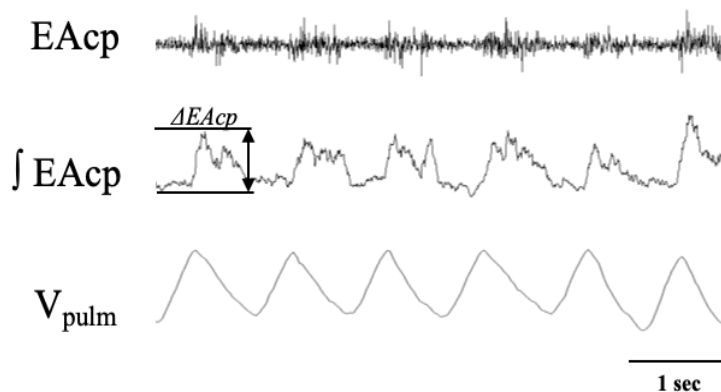
Pour chaque cycle respiratoire compris dans les périodes d'enregistrement de 30 secondes présélectionnées, les valeurs de  $\Delta EAcp$  ont été collectées. Une EAcp respiratoire phasique a été constatée lorsque la  $\Delta EAcp$  était supérieure ou égale au seuil d'EAcp respiratoire phasique, mais inférieure au seuil de DNN préalablement déterminé (figure 14C). Cette analyse a été effectuée de manière semi-automatique et une confirmation visuelle a été réalisée si la différence établie était inférieure à 15% du seuil d'EAcp respiratoire phasique prédéterminé.

Enfin, toutes les EAcp respiratoires phasiques ont été caractérisées en EAcp inspiratoire (I), post-inspiratoire (PI) ou expiratoire (E), correspondant aux phases classiques du cycle respiratoire (Del Negro *et al.*, 2018). Chacune de ces dernières ont été rapportées en pourcentage du nombre total de cycles respiratoires observés au cours des périodes de 30 secondes. Pour l'EAcp respiratoire phasique classée PI ou E, nous avons en outre précisé si elle se produisait i) en deux bouffées distinctes incluant une PI et une seconde E (PI+E); ii) en une bouffée prolongée englobant les phases PI et E (PI-E); iii) en une seule bouffée PI; et iv) en une seule bouffée E.

Nous n'avons pas réalisé de mesure de l'EAcP tonique en raison du bruit de fond variable présent pendant les enregistrements prolongés.



**C. Confirmation de l'EAcP respiratoire phasique pour chaque cycle respiratoire**



Seuil d'EAcP respiratoire phasique  $\leq \Delta EAcp$  du cycle respiratoire < Seuil de DNN

**Figure 14.** Étapes de la procédure d'analyse de l'EAcP respiratoire phasique. EAta, activité électrique du muscle thyroaryténoïdien;  $\int$  EAta, moyenne mobile de l'activité électrique du muscle thyroaryténoïdien; EAcp, activité électrique du muscle cricopharyngé;  $\int$  EAcp, moyenne mobile de l'activité électrique du muscle cricopharyngé;  $V_{pulm}$ , variations du volume pulmonaire; DNN, déglutition non nutritive;  $\Delta EAcp$ , différence entre l'amplitude maximale et basale (EMG tonique + bruit de fond électrique) de l'EAcP.



### *Activité électrique des muscles thyroaryténoïdiens*

Les signaux EAta bruts ont été échantillonnés à 250 Hz, filtrés avec une bande passante de 10-100 Hz, rectifiés et transformés en moyenne mobile (temps de moyennage = 25 ms). Pour chacun des agneaux qui a présenté une EAcp respiratoire phasique, l'analyse de l'EAta a été réalisée pour les mêmes périodes de 30 secondes et de la même façon que pour l'EAcp.

### *Caractérisation des apnées et des soupirs*

Les apnées centrales ont été définies comme une interruption des mouvements respiratoires pour une durée égale à au moins deux respirations de base consécutives (Specq *et al.*, 2016). Pour chaque apnée, la présence d'un soupir a également été notée. Un soupir a été défini comme une augmentation d'au moins deux fois l'amplitude maximale des mouvements respiratoires des trois respirations précédentes (Samson *et al.*, 2007).

### *Sonomicrométrie*

Une analyse visuelle du tracé de sonomicrométrie a été réalisée pour établir la preuve de concept que l'augmentation de l'EAcp entraîne effectivement une fermeture du SSO *via* le rapprochement des cristaux piézo-électriques posés sur le CP (le signal de sonomicrométrie se dirige vers le bas).

### **Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été effectuées sur les données brutes et sont exprimées en médianes [quartile 1 (Q1), quartile 3 (Q3)]. Le test de Kruskal-Wallis, complété par le test U de Mann-Whitney, a été utilisé pour vérifier l'hypothèse nulle que la fréquence de survenue de l'EAcp est identique pour les différents types d'activité respiratoire phasique (I, PI+E, PI-E, PI et E), sans prendre en compte le stade de conscience. La même analyse a été effectuée pour vérifier l'hypothèse nulle que la fréquence de survenue de l'EAta est identique pour l'activité respiratoire lors des phases I, PI et E. L'effet des stades de conscience sur l'EAcp et sur l'EAta a été analysé à l'aide du test de Wilcoxon pour comparer l'éveil calme et le sommeil NREM. Les données recueillies n'étaient pas suffisantes pour analyser le sommeil

REM. Une valeur de  $p < 0.05$  a été jugée significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 25, Chicago, Illinois, États-Unis).

### VII.3. Résultats

#### Activité électrique respiratoire phasique des muscles cricopharyngé et thyroaryténoïdiens

Globalement, cinq agneaux sur onze ont présenté très peu ou pas du tout d'EAcP respiratoire phasique (0 à 5% des cycles respiratoires). Inversement, une EAcP respiratoire phasique a été observée lors d'au moins 30% des cycles respiratoires des six autres agneaux, dont les résultats seront détaillés dans les sections qui suivent. Pour ces agneaux, un total de 54 périodes de 30 secondes a été sélectionné au hasard et analysé en éveil calme ainsi qu'en sommeil NREM. Seulement trois agneaux ont présenté quelques rares épisodes de sommeil REM, ce qui n'a pas permis de réaliser d'analyse de l'effet du sommeil REM. Au total, sur les six agneaux avec une EAcP respiratoire phasique, un total de 31h d'EAcP a été enregistré.

Trois agneaux parmi les six qui ont présenté une EAcP respiratoire phasique ont également présenté une EAta respiratoire phasique. Les trois autres ont présenté une EAta lors des déglutitions non nutritives seulement. Pour les agneaux avec une EAta respiratoire phasique, un total de 27 périodes de 30 secondes a été sélectionné au hasard et analysé en éveil calme ainsi qu'en sommeil NREM. Le peu de données disponibles en sommeil REM n'a pas permis d'analyse. Un total de 18h d'EAta a été enregistré chez ces trois agneaux.

#### *Phase du cycle respiratoire*

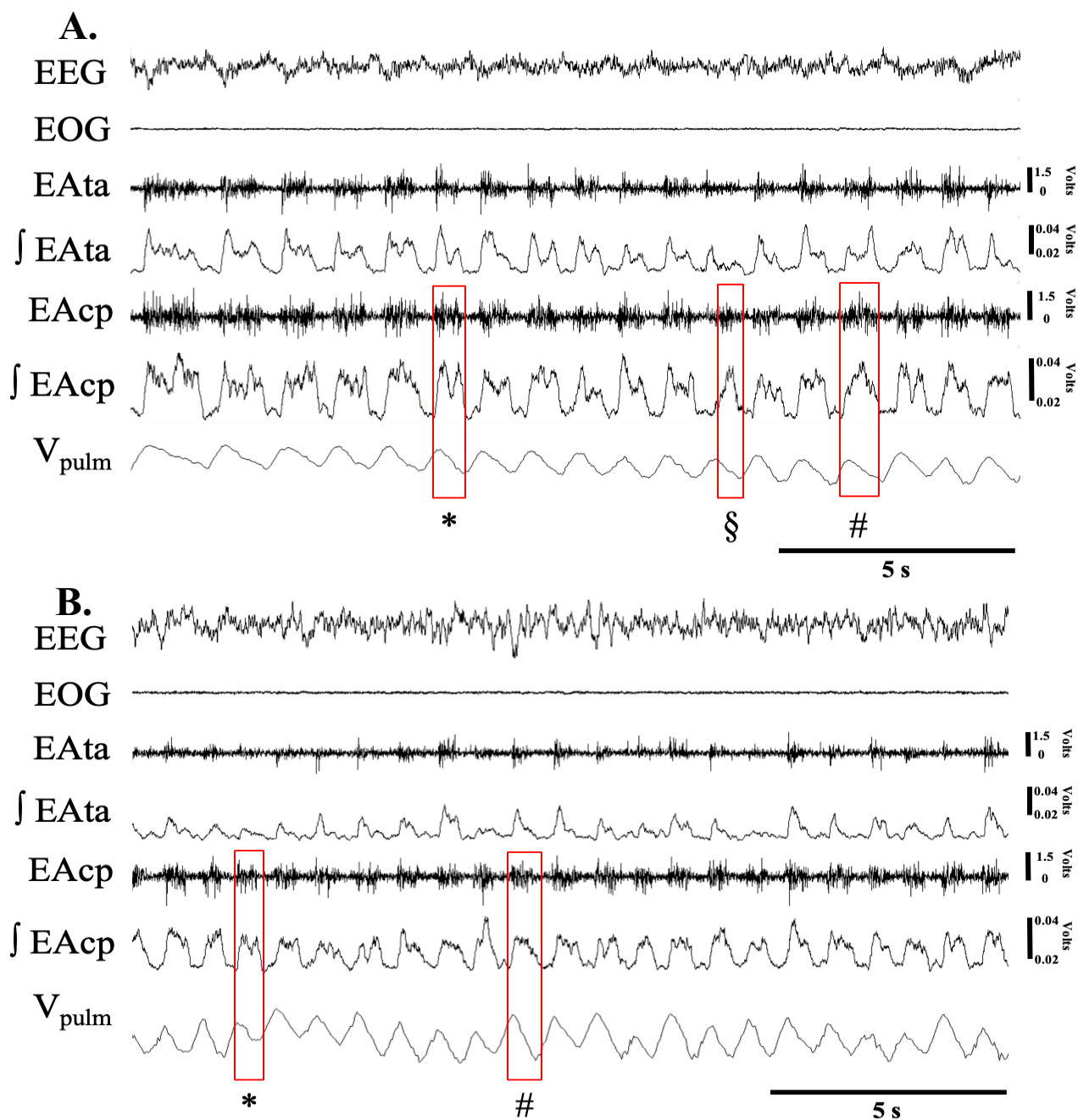
Le pourcentage de cycles respiratoires avec EAcP phasique était de [81 (64, 87) %] en éveil calme et de [70 (50, 88) %] en sommeil NREM. Lorsque présente, l'EAcP respiratoire phasique n'était pratiquement observée que pendant la phase post-inspiratoire (PI) et/ou expiratoire (E), comme le démontre le tableau 3. Plus précisément, environ les deux tiers de l'EAcP respiratoire phasique présentaient en réalité deux bouffées distinctes; l'une en phase PI et l'autre en phase E (PI+E). Aucune différence significative n'a été observée entre l'éveil calme et le sommeil NREM. En ce qui concerne les données très limitées disponibles pour le sommeil REM, aucune EAcP respiratoire phasique n'a été observée.

**Tableau 3. Pourcentage de cycles respiratoires avec activité électrique phasique du muscle cricopharyngé lors des phases inspiratoire (I), post-inspiratoire (PI) et/ou expiratoire (E). I, une bouffée d'EAcP pendant la phase I; PI+E, deux bouffées distinctes incluant une lors de la phase PI et une seconde lors de la phase E; PI-E, une bouffée prolongée englobant les phases PI et E; PI, une bouffée pendant la phase PI seulement; E, une bouffée pendant la phase E seulement; a, différence significative avec I; b, différence significative avec PI; c, différence significative avec PI-E; \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .**

Agneau	Éveil calme					Sommeil NREM				
	I	PI+E	PI-E	PI	E	I	PI+E	PI-E	PI	E
1	0%	65%	20%	0%	15%	1%	69%	19%	0%	11%
2	1%	75%	8%	0%	16%	0%	63%	8%	2%	27%
3	0%	81%	7%	0%	12%	0%	81%	6%	0%	13%
4	0%	86%	12%	0%	2%	0%	79%	10%	0%	11%
5	0%	62%	5%	1%	32%	0%	63%	1%	1%	35%
6	0%	60%	22%	1%	17%	0%	61%	24%	0%	15%
<b>Médiane</b>	<b>0%</b>	<b>70%<sup>a**,b**</sup></b>	<b>10%<sup>a*,b*</sup></b>	<b>0%</b>	<b>16%<sup>a**,b*</sup></b>	<b>0%</b>	<b>66%<sup>a**,b**,c*</sup></b>	<b>9%<sup>a*</sup></b>	<b>0%</b>	<b>14%<sup>a**,b**</sup></b>

Pour les trois agneaux qui ont présenté une EA<sub>ta</sub> respiratoire phasique, le pourcentage de cycles respiratoires avec EA<sub>ta</sub> phasique était de [64 (41, 82) %] en éveil calme et de [60 (45, 81) %] en sommeil NREM. Lorsque présente, en éveil calme, l'EA<sub>ta</sub> respiratoire phasique était observée presque exclusivement dans la phase PI [100 (81, 100) %] par rapport à [0 (0, 9) %] lors des phases inspiratoire (I) et E ( $p < 0.01$  pour les deux). Lors du sommeil NREM, l'EA<sub>ta</sub> respiratoire phasique a également été observée presque exclusivement dans la phase PI [99 (96, 99) %] par rapport à [1 (1, 4) %] dans la phase I et à [0 (0, 1) %] dans la phase E ( $p < 0.01$  pour les deux). Aucune différence significative n'a été observée entre l'éveil calme et le sommeil NREM.

La figure 15 illustre les différents types de bouffées d'EAcP et l'EA<sub>ta</sub> respiratoire phasique observées en éveil calme (figure 15A) et en sommeil NREM (figure 15B).



**Figure 15.** Enregistrements polysomnographiques d'un agneau montrant l'activité électrique respiratoire phasique du muscle cricopharyngé pendant (A) l'éveil calme et (B) le sommeil NREM. De haut en bas : EEG, électroencéphalogramme; EOG, électro-oculogramme; EAta, activité électrique du muscle thyroaryténoïdien;  $\int$  EAta, moyenne mobile de l'EAta; EAcP, activité électrique du muscle cricopharyngé;  $\int$  EAcP, moyenne mobile de l'EAcP;  $V_{\text{pulm}}$ , variations du volume pulmonaire. Les rectangles verticaux rouges représentent différents types d'EAcP : \*, deux bouffées distinctes d'EAcP (une en phase PI et une en phase E); #, une bouffée prolongée d'EAcP englobant les phases PI et E; §, une bouffée d'EAcP en phase E uniquement.

### *Apnées centrales*

Un total de 87 apnées a été noté pendant la totalité de la période d'enregistrement chez les six agneaux. Les apnées étaient toutes des apnées post-soupir et la majorité s'est produite en éveil calme (78/87). La durée des apnées était de  $8.5 \pm 2.2$  secondes (moyenne  $\pm$  DS). Il est intéressant de noter qu'une nette bouffée d'EAcP inspiratoire était présente lors de la quasi-totalité des soupirs avant les apnées (82/87).

Globalement, une EAcP tonique ( $\neq$  phasique, mais persistante pendant quelques secondes) était présente lors de 29/87 apnées et avait une durée de  $3.7 \pm 1.4$  secondes (moyenne  $\pm$  DS). Plus précisément, l'EAcP tonique s'est produite 13 fois au cours du premier tiers seulement de l'apnée, 10 fois au cours des deux premiers tiers et 6 fois au cours de plus des deux premiers tiers.

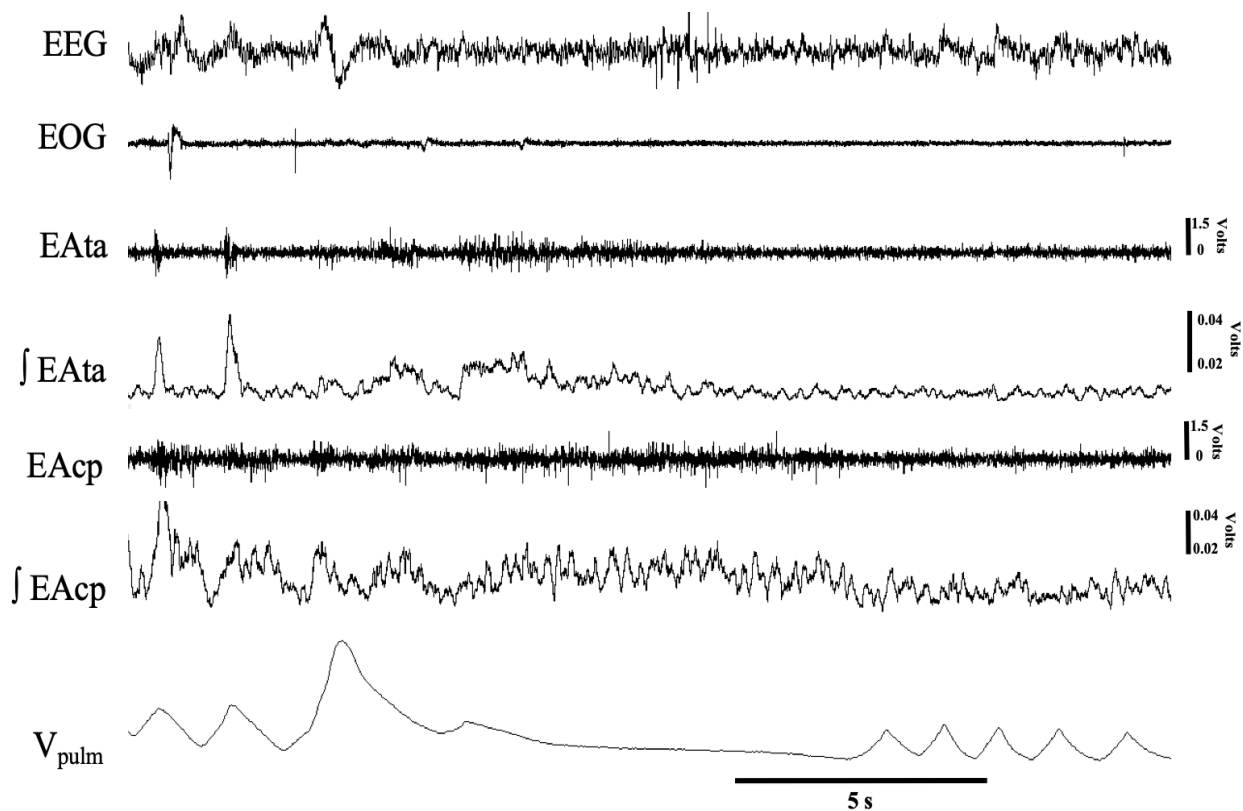
Les trois agneaux avec une EAta respiratoire phasique ont présenté un total de 49 apnées. Chez ces agneaux, une EAta tonique était présente lors de 39/49 apnées et avait une durée de  $3.7 \pm 1.5$  secondes (moyenne  $\pm$  DS). Plus précisément, l'EAta tonique s'est produite 12 fois au cours du premier tiers seulement de l'apnée, 23 fois au cours des deux premiers tiers et 4 fois au cours de plus des deux premiers tiers.

Neuf apnées ont présenté simultanément une EAcP et une EAta toniques.

La figure 16 illustre un soupir avec une bouffée claire d'EAcP inspiratoire, suivie d'une apnée avec EAcP et EAta toniques pendant une période d'éveil calme. Le tableau 4 résumé les différentes données recueillies sur les apnées.

### **Sonomicrométrie**

Les résultats préliminaires de l'analyse par sonomicrométrie réalisée chez un agneau permettent d'établir la preuve de concept qu'une EAcP entraîne effectivement une fermeture du SSO.



**Figure 16. Enregistrement polysomnographique d'un agneau montrant un soupir avec une bouffée d'activité électrique du muscle cricopharyngé pendant l'inspiration, suivie d'une apnée avec une activité électrique tonique des muscles cricopharyngé et thyroaryténoïdiens. De haut en bas : EEG, électroencéphalogramme; EOG, électrooculogramme; EAta, activité électrique du muscle thyroaryténoïdien;  $\int$  EAta, moyenne mobile de l'EAta; EAcp, activité électrique du muscle cricopharyngé;  $\int$  EAcp, moyenne mobile de l'EAcp;  $V_{\text{pulm}}$ , variations du volume pulmonaire.**

La figure 17 illustre les tracés de sonomicrométrie lors d'une déglutition non nutritive (figure 17A) et lors de la respiration spontanée (figure 17B). Une augmentation du signal de sonomicrométrie représente un éloignement des cristaux (ouverture du SSO), tandis qu'une diminution du signal représente un rapprochement des cristaux (fermeture du SSO).

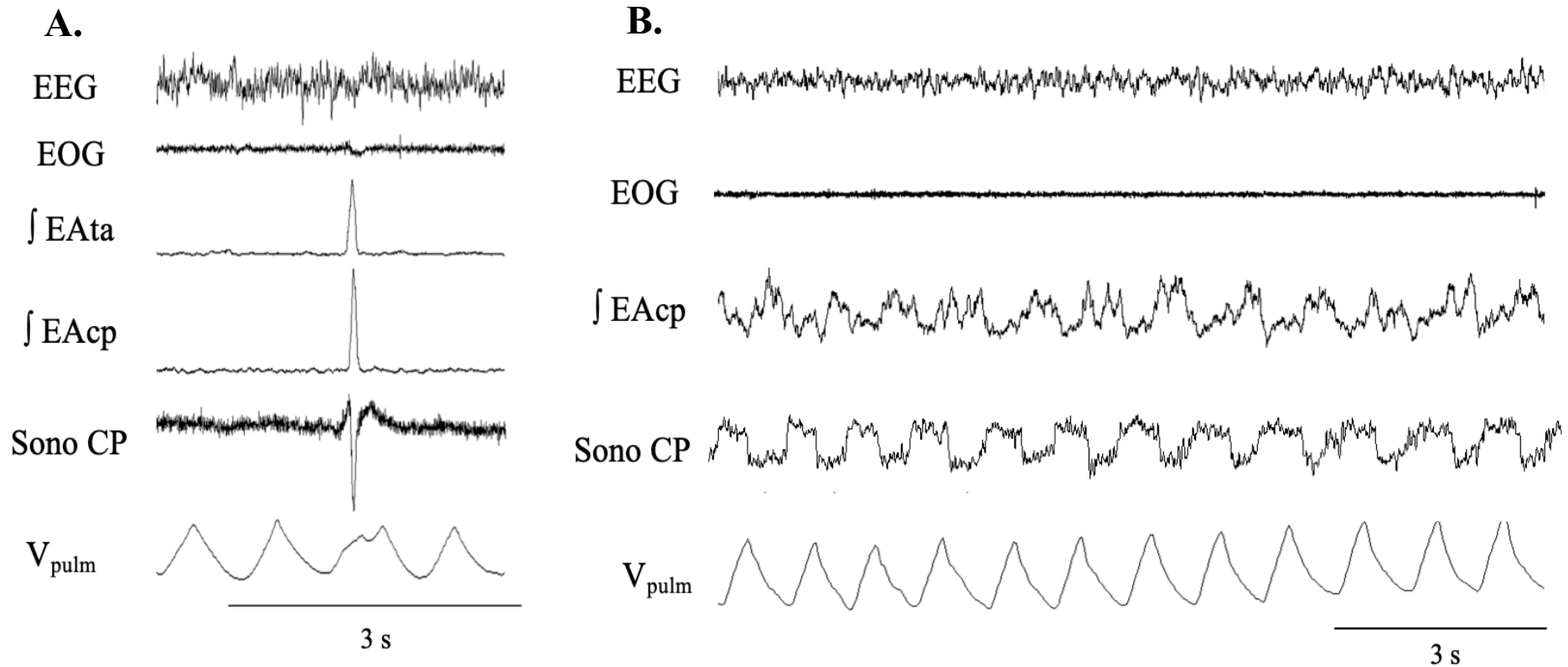
Tel qu'illustré à la figure 17A, la déglutition non nutritive (DNN), qui est confirmée par une brève bouffée d'EAta de forte amplitude avec arrêt de la respiration, est caractérisée par une légère augmentation du signal de sonomicrométrie en début de DNN (ouverture du SSO), suivie par une forte diminution du signal après la DNN (fermeture du SSO). Le pic très clair d'EAcp (qui représente une contraction du CP) correspond exactement à la diminution du signal de sonomicrométrie.

La figure 17B permet d'illustrer la dynamique du SSO lorsqu'il y a présence d'EAcP respiratoire phasique. En effet, une diminution du signal de sonomicrométrie (fermeture du SSO) est observable lors de chaque augmentation de l'EAcP expiratoire/post-inspiratoire (représentant une contraction du CP).



**Tableau 4. Données recueillies lors des apnées et détails sur l'activité électrique tonique des muscles cricopharyngé et thyroaryténoïdiens en fonction des stades de conscience.**

		Sommeil NREM	Sommeil NREM avec réaction d'éveil pendant l'apnée	Éveil calme	Léger mouvement avant l'apnée (éveil calme pendant l'apnée)	Éveil agité avant l'apnée (éveil calme pendant l'apnée)
<b>Apnées et soupirs</b>	Nombre d'apnées	9	3	53	6	16
	Nombre d'apnées post-soupir	9	3	53	6	16
	Nombre d'apnées avec une EAcp inspiratoire lors du soupir	8	3	50	6	15
	Durée moyenne de l'apnée (en secondes)	8.7	7.2	9.3	8.0	9.4
	Déviations standard de la durée de l'apnée (en secondes)	3.7	0.3	1.8	2.5	2.7
<b>EAcp tonique</b>	Nombre d'apnées avec une EAcp tonique	1	2	15	2	9
	Durée moyenne de l'EAcp tonique pendant l'apnée	3.4	4.1	3.8	3.1	4.3
	Déviations standard de la durée de l'EAcp tonique pendant l'apnée	N/A	2.1	1.1	0.8	1.6
<b>EAta tonique</b>	Nombre d'apnées avec une EAta tonique	3	3	28	4	1
	Durée moyenne de l'EAta tonique pendant l'apnée	3.4	3.2	3.3	3.3	5.4
	Déviations standard de la durée de l'EAta tonique pendant l'apnée	1.8	2.2	1.3	0.7	N/A



**Figure 17.** Enregistrements de sonomicrométrie lors (A) d'une déglutition non nutritive et lors (B) de la respiration spontanée. De haut en bas : EEG, électroencéphalogramme; EOG, électro-oculogramme; ∫ EA<sub>ta</sub>, moyenne mobile de l'activité électrique du muscle thyroaryténoïdien; ∫ EA<sub>cp</sub>, moyenne mobile de l'activité électrique du muscle cricopharyngé; Sono CP, signal de sonomicrométrie des cristaux placés sur le muscle CP; V<sub>pulm</sub>, variations du volume pulmonaire.

## CHAPITRE VIII. Effet de la pression positive continue nasale sur l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé et sur les passages d'air dans l'œsophage

### VIII.1. Introduction

La pression positive continue nasale (PPCn) est sans contredit le mode de support respiratoire privilégié pour traiter le syndrome de détresse respiratoire en période néonatale (Hughes, 2018). De plus, la PPCn est couramment utilisée chez les nouveau-nés prématurés en convalescence pour faire la transition entre l'intubation endotrachéale et la respiration spontanée (Lemyre *et al.*, 2017), ainsi que dans les cas d'apnées du prématuré résistant au traitement par la caféine (Abdel-Hady *et al.*, 2015).

Cependant, l'administration d'une pression positive continue au niveau des voies aériennes supérieures est bien connue pour entraîner l'aérophagie, c'est-à-dire une augmentation de l'air dans l'estomac qui est entrée soit lors d'une déglutition, soit lors d'un passage forcé par une pression positive à travers le SSO. Ce phénomène est spécialement important chez les nouveau-nés prématurés (Jaile *et al.*, 1992) qui ont un SSO immature (Jadcherla *et al.*, 2003). En effet, l'air insufflé avec une pression positive se dirige où il y a le moins de résistance; au lieu de se rendre aux poumons *via* la trachée, l'air peut donc passer dans l'œsophage et se rendre dans l'estomac.

Tout d'abord, une des conséquences de l'entrée d'air dans le tractus digestif est une distension gastrique, qui augmente considérablement les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (RTSIO), le mécanisme principal à l'origine des RGO (DiBlasi, 2011; Kim *et al.*, 2013). Une étude a d'ailleurs déterminé que la PPCn augmentait de façon considérable l'aérophagie chez des patients avec le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (Shepherd *et al.*, 2013). Par contre, il a bien été démontré que la PPCn a un fort effet inhibiteur sur les RGO chez les agneaux nouveau-nés (Djeddi *et al.*, 2014), tout comme chez les humains sains (Shepherd *et al.*, 2007) et avec SAOS (Tamanna *et al.*, 2016). De plus, nous avons démontré qu'un autre mode de support respiratoire à pression positive

non invasif, la ventilation par oscillations à haute fréquence nasale (VOHF<sub>n</sub>), inhibe également les RGO en période néonatale malgré une augmentation des passages d'air dans l'œsophage (Cantin *et al.*, 2018).

L'objectif de cette présente étude est donc de caractériser l'effet de l'application d'une PPC<sub>n</sub> sur les déglutitions contenant du gaz et sur l'activité du muscle cricopharyngé (muscle principal du SSO) en phase avec la respiration en période néonatale.

## VIII.2. Matériel et méthodes

Les expérimentations se sont déroulées sans sédation sur 6 agneaux mâles nés à terme, âgés de 4 à 5 jours de vie et pesant  $2.9 \pm 0.3$  kg (moyenne  $\pm$  écart type). Le Comité Institutionnel de Protection des Animaux de l'Université de Sherbrooke a approuvé l'étude (protocole n° 283-11). Les soins et la manipulation des animaux étaient en régularité avec le Conseil Canadien de Protection des Animaux.

### Équipement expérimental

#### *Instrumentation chirurgicale*

Une chirurgie sous anesthésie chirurgicale a été réalisée afin d'implanter des électrodes bipolaires fabriquées sur mesure pour enregistrer l'activité électromyographique du muscle cricopharyngé (EAcp), comme décrit précédemment au chapitre VII. Des électrodes ont également été implantées pour recueillir l'activité des muscles thyroaryténoïdiens (EAta) (Praud *et al.*, 1995).

#### *Instrumentation non chirurgicale*

L'instrumentation a été complétée deux jours après la chirurgie, immédiatement avant l'enregistrement. La procédure est exactement la même que celle qui a été décrite au chapitre VII et qui a été détaillée précédemment (Cantin *et al.*, 2018); les signaux recueillis incluent donc les stades de conscience, les variations du volume pulmonaire et la saturation en oxygène. De plus, pour la condition PPCn, les valeurs de la pression au niveau du masque nasal ont été enregistrées en continu (transducteur de pression RX104A, Biopac Systems, Goleta, CA). Les signaux physiologiques ont été transmis sans fil (Samson *et al.*, 2011), puis enregistrés sur un PC à l'aide du logiciel AcqKnowledge, comme décrit au chapitre VII. Un expérimentateur était présent pendant toute la durée de l'enregistrement, qui a été filmé en continu à l'aide d'une webcam, afin de noter le comportement des agneaux.

Un enregistrement d'impédance œsophagienne intraluminale multicanale couplée à la pH-métrie (MII-pH) a été réalisé chez les agneaux afin de caractériser en continu les déglutitions contenant du gaz. Le cathéter MII-pH (diamètre = 2 mm, Unisensor, Portsmouth, É-U) a été inséré dans l'œsophage par voie trans-nasale et attaché à la peau avec

des fils de suture; sa position a été confirmée par radiographie (Djeddi *et al.*, 2012). Les signaux MII-pH ont été enregistrés sur un PC à l'aide du logiciel MMS (version 8.2, Enschede, Hollande).

### *Équipement ventilatoire*

Une pression positive continue nasale (PPCn) a été administrée à l'aide du système Infant Flow (Cardinal Health, Dublin, OH) avec de l'air humidifié chauffé. Le niveau de la PPCn était de 6 cmH<sub>2</sub>O; ce niveau a été choisi sur la base de ce qui est fréquemment utilisé en pratique clinique (Roehr *et al.*, 2007). Un masque nasal en polyéthylène, conçu spécifiquement pour les agneaux (Hadj-Ahmed *et al.*, 2015), a été installé sur le museau de l'agneau pour l'administration de la PPCn, de manière à ce que l'agneau puisse ouvrir la bouche à volonté et boire au biberon (Samson *et al.*, 2005). Le masque était rempli de pâte dentaire pour diminuer l'espace mort et éviter les fuites. Pour la condition contrôle, il n'a pas été installé (= respiration spontanée).

### **Conception de l'étude**

Quarante-huit heures après la chirurgie, des enregistrements polysomnographiques de six heures ont été réalisés chez chaque agneau sans sédation en conditions PPCn et contrôle, sur deux journées consécutives et selon un devis croisé. L'ordre des enregistrements a été randomisé de façon à ce que la PPCn soit appliquée la première journée pour la moitié des agneaux. Les agneaux ont été placés dans un hamac et nourris au biberon une heure avant les enregistrements, comme décrit au chapitre VII.

### **Analyse des données**

L'analyse des stades de conscience et de l'activité électrique du muscle cricopharyngé (EAcP) a été effectuée exactement comme décrit au chapitre VII.

### *Déglutitions contenant du gaz*

Les enregistrements MII-pH ont permis de déterminer le nombre total de déglutitions contenant du gaz. Une déglutition contenant du gaz a été définie en tant que brève bouffée de forte amplitude d'activité du muscle constricteur laryngé (= déglutition) avec une

augmentation de l'impédance œsophagienne d'au moins 1000 ohm sur au moins quatre des six canaux d'impédance (Cantin *et al.*, 2018). Les déglutitions contenant du gaz ont par la suite été classées comme étant complètes (l'augmentation d'impédance atteint le canal le plus bas) ou partielles (l'augmentation d'impédance n'atteint pas le canal le plus bas) (Cantin *et al.*, 2018). Les déglutitions contenant du gaz complètes ont été jugées particulièrement importantes parce qu'elles se rendent jusqu'à l'estomac et peuvent donc entraîner une distension gastrique. La quantité précise d'air déglutie n'a pas pu être quantifiée.

### *Analyse statistique*

Les analyses statistiques ont été effectuées sur les données brutes et sont exprimées en médianes [quartile 1 (Q1), quartile 3 (Q3)]. Les analyses statistiques de l'EAcP ont été effectuées exactement comme décrit au chapitre VII. Pour ce qui est des déglutitions contenant du gaz, les comparaisons entre les conditions contrôle et PPCn ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon. Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 25, Chicago, Illinois, États-Unis).

### VIII.3. Résultats

#### Activité électrique respiratoire phasique du muscle cricopharyngé

Parmi les six agneaux à l'étude, deux ont présenté très peu ou pas du tout d'EAcP respiratoire phasique (0 à 5% des cycles respiratoires) et un agneau a été exclu de l'étude à cause d'un problème technique avec les électrodes du CP. De plus, le même problème technique nous a empêché d'étudier l'EAcP respiratoire phasique chez tous les agneaux avec EAcP respiratoire phasique en condition contrôle. Une EAcP respiratoire phasique a donc été observée lors d'au moins 30% des cycles respiratoires de trois agneaux en condition PPCn; ces résultats sont présentés dans la présente section. Au total, 27 périodes de 30 secondes ont été sélectionnées aléatoirement et analysées en éveil calme et en sommeil NREM. Seulement trois périodes de 10 secondes ont été identifiées en sommeil REM; l'analyse dans cet état n'a donc pas pu être réalisée. Le temps d'enregistrement total pour les agneaux présentant une EAcP respiratoire phasique était de 18h.

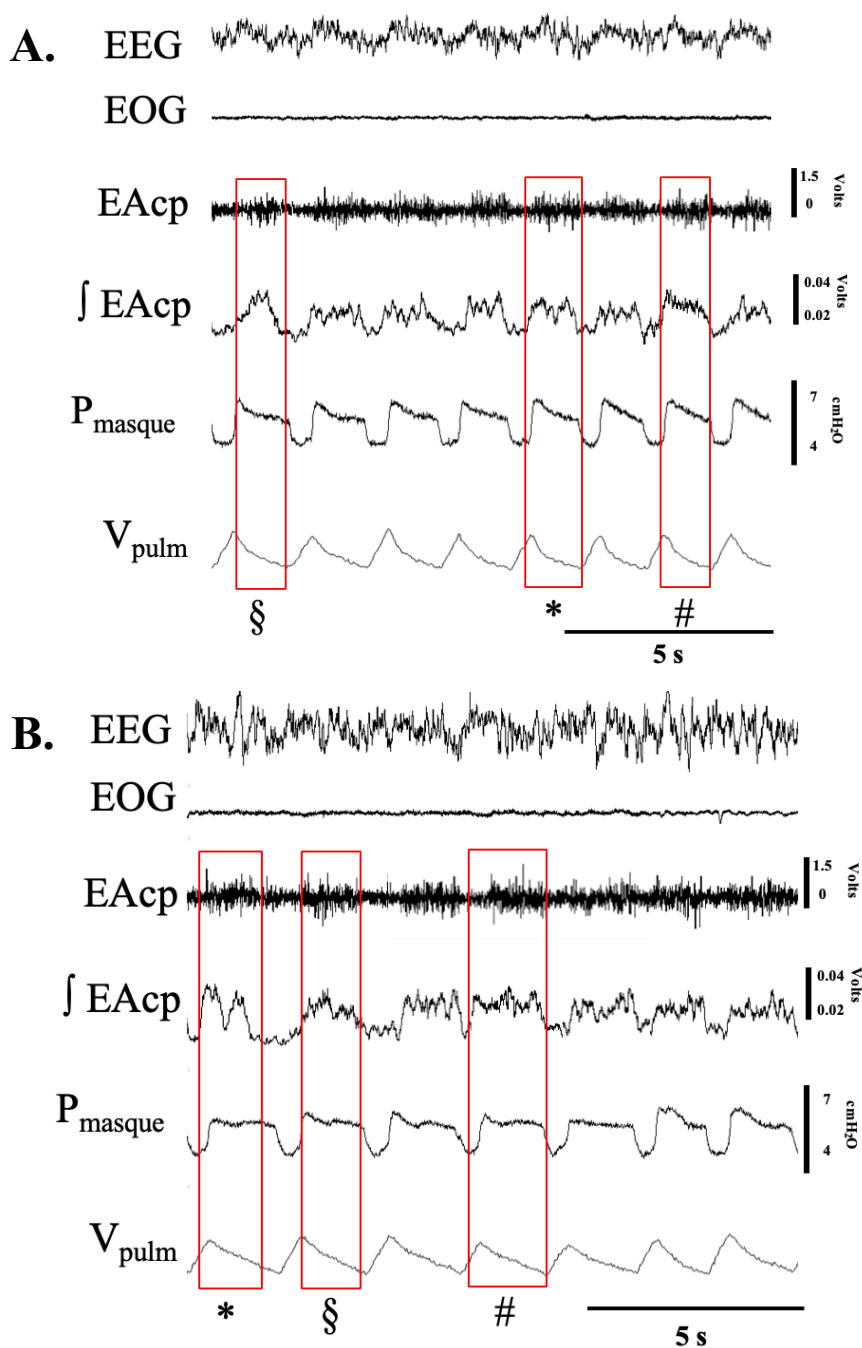
Le pourcentage de cycles respiratoires avec EAcP phasique était de [36 (35, 38) %] en éveil calme et de [32 (25, 50) %] en sommeil NREM pour les trois agneaux qui en présentaient. Comme le démontre le tableau 5, cette EAcP respiratoire phasique n'a été observée que pendant la phase post-inspiratoire (PI) et/ou expiratoire (E). En fait, environ les deux tiers de l'EAcP respiratoire phasique présentaient en réalité deux bouffées distinctes; l'une en phase PI et l'autre en phase E (PI+E). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux stades de conscience. Pour ce qui est du sommeil REM, aucune EAcP respiratoire phasique n'a été observée pour les données limitées qui étaient disponibles.

La figure 18 illustre les différents types de bouffées d'EAcP respiratoire phasique observées lors de la PPCn en éveil calme (figure 18A) et en sommeil NREM (figure 18B).



**Tableau 5. Pourcentage de cycles respiratoires avec activité électrique phasique du muscle cricopharyngé lors des phases inspiratoire (I), post-inspiratoire (PI) et/ou expiratoire (E). I, une bouffée d'EAcP pendant la phase I; PI+E, deux bouffées distinctes incluant une lors de la phase PI et une seconde lors de la phase E; PI-E, une bouffée prolongée englobant les phases PI et E; PI, une bouffée pendant la phase PI seulement; E, une bouffée pendant la phase E seulement; a, différence significative avec I; b, différence significative avec PI; \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .**

Agneau	Éveil calme					Sommeil NREM				
	I	PI+E	PI-E	PI	E	I	PI+E	PI-E	PI	E
<b>1</b>	0%	43%	13%	0%	44%	0%	32%	8%	0%	59%
<b>2</b>	0%	59%	7%	0%	33%	0%	62%	3%	0%	35%
<b>3</b>	0%	61%	12%	0%	28%	0%	59%	14%	0%	27%
<b>Médiane</b>	<b>0%</b>	<b>59%<sup>a**,b**</sup></b>	<b>12%</b>	<b>0%</b>	<b>33%<sup>a*,b*</sup></b>	<b>0%</b>	<b>59%<sup>a**,b**</sup></b>	<b>8%</b>	<b>0%</b>	<b>35%<sup>a*,b*</sup></b>



**Figure 18.** Enregistrements polysomnographiques d'un agneau en situation PPCn montrant l'activité électrique respiratoire phasique du muscle cricopharyngé pendant (A) l'éveil calme et (B) le sommeil NREM. De haut en bas : EEG, électroencéphalogramme; EOG, électro-oculogramme; EAcP, activité électrique du muscle cricopharyngé;  $\int$  EAcP, moyenne mobile de l'EAcP;  $P_{\text{masque}}$ , pression au niveau du masque nasal;  $V_{\text{pulm}}$ , variations du volume pulmonaire. Les rectangles verticaux rouges représentent différents types d'EAcP : \*, deux bouffées distinctes d'EAcP (une en phase PI et une en phase E); #, une bouffée prolongée d'EAcP englobant les phases PI et E; §, une bouffée d'EAcP en phase E uniquement.

### Déglutitions contenant du gaz

En ce qui concerne les déglutitions contenant du gaz, les six agneaux à l'étude ont pu être comparés en situations contrôle et PPCn. Le nombre total de déglutitions contenant du gaz était plus élevé en PPCn [216 (138, 277)] en comparaison à la situation contrôle [54 (16, 154)] ( $p < 0.01$ ) (figure 19). De plus, les déglutitions contenant du gaz complètes étaient plus fréquentes en PPCn [209 (131, 271)] en comparaison à la situation contrôle [50 (14, 152)] ( $p = 0.01$ ). Aucune différence n'a été observée pour les déglutitions contenant du gaz partielles. Pour chacune des conditions, plus de 90% des déglutitions contenant du gaz étaient complètes.

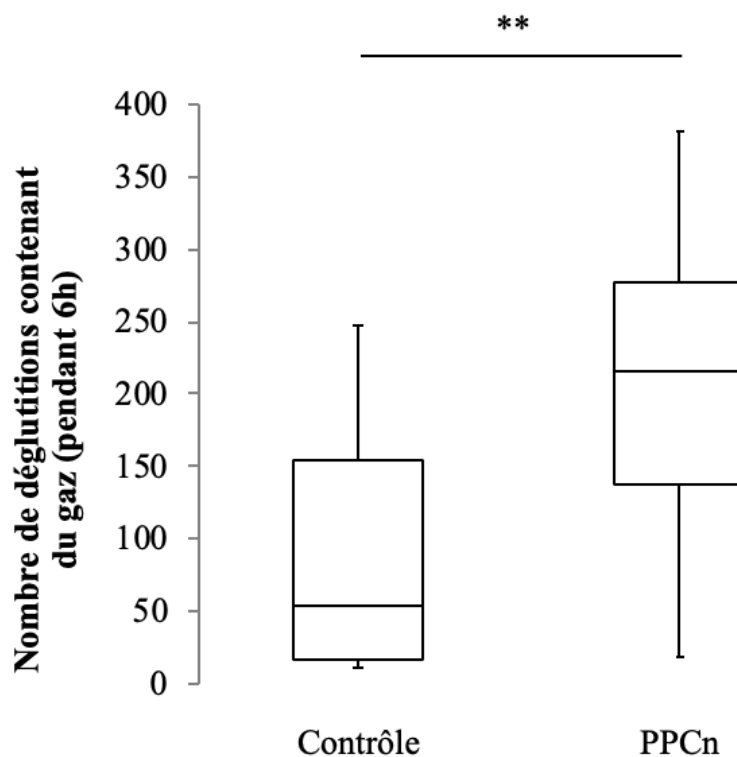


Figure 19. Nombre total de déglutitions contenant du gaz en situations contrôle et PPCn. \*\*,  $p < 0.01$ .

## **DISCUSSION**

Les principaux résultats de cette thèse démontrent pour la première fois l'absence de contraction inspiratoire phasique du muscle cricopharyngé (muscle principal du SSO) en période néonatale, autant en respiration spontanée qu'avec l'application d'une PPCn. De plus, nous avons confirmé l'effet inhibiteur des RGO d'un mode de support respiratoire non-invasif à pression positive qui gagne en popularité chez les nouveau-nés, soit la VOHF<sub>n</sub>, et ce malgré une augmentation notable des déglutitions contenant du gaz. Ces résultats importants supportent le principe que tous les modes de support respiratoire non-invasif à pression positive peuvent diminuer les RGO en période néonatale.

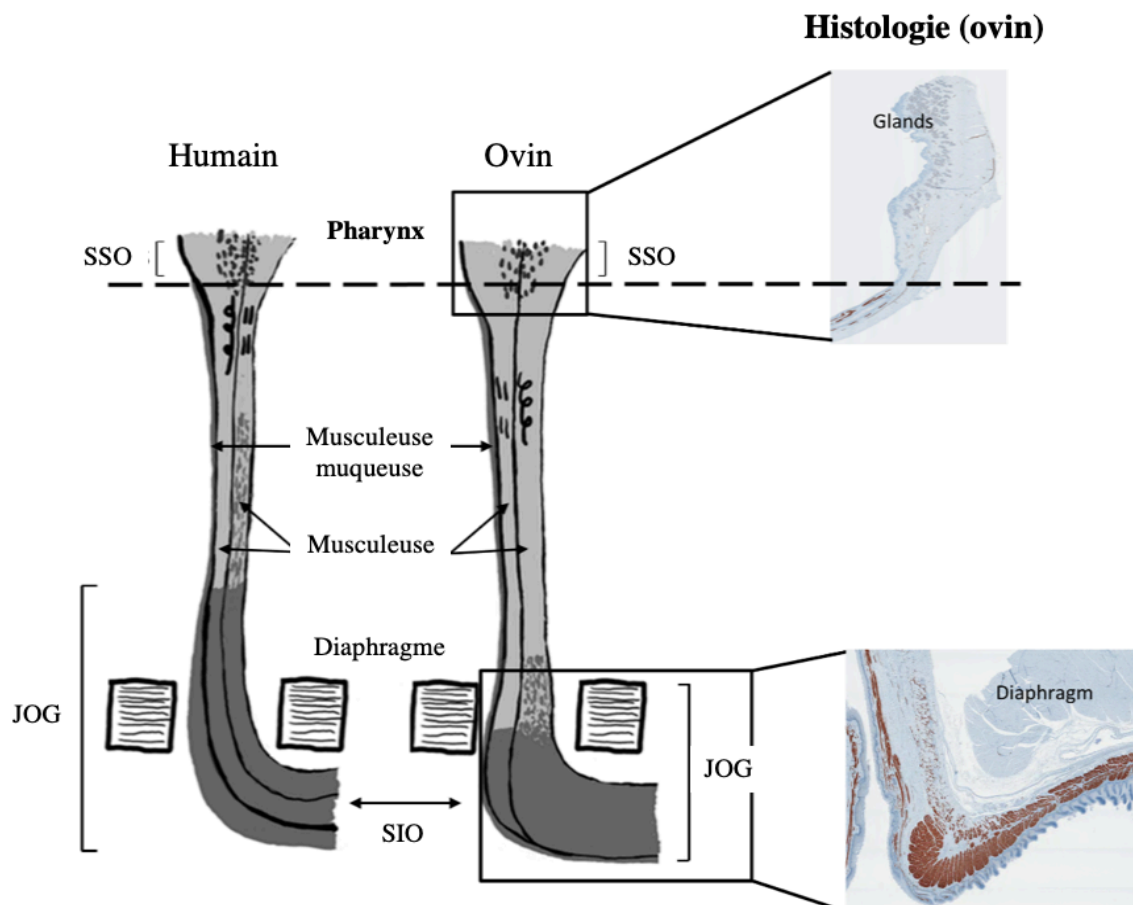
## **CHAPITRE IX. L'agneau nouveau-né pour l'étude de l'effet du support respiratoire non-invasif sur la fonction œsophagienne**

Au cours de la dernière décennie, notre laboratoire a acquis une expertise unique pour le support respiratoire non-invasif chez les agneaux nouveau-nés (Cantin *et al.*, 2016; Cantin *et al.*, 2018; Djeddi *et al.*, 2014; Hadj-Ahmed *et al.*, 2012; Hadj-Ahmed *et al.*, 2015; Moreau-Bussiere *et al.*, 2007). Nous avons par ailleurs mis au point le premier modèle animal néonatal sans sédation, à notre connaissance, pour la quantification et la caractérisation des RGO, grâce à la MII-pH (Djeddi *et al.*, 2012). Cette technique nous a également permis d'établir pour la toute première fois une définition précise pour discerner une déglutition contenant du gaz (Cantin *et al.*, 2018) ou une insufflation d'air dans l'œsophage (Cantin *et al.*, 2016) chez l'agneau.

### **IX.1. Similitudes avec l'humain**

Nous pensons que notre modèle ovin néonatal est un très bon modèle animal parce qu'il présente des ressemblances importantes avec le nouveau-né humain. Le poids à la naissance est similaire (environ 4.1 kg et 3.4 kg, respectivement) et la durée de gestation prolongée se rapproche de celle des humains (22 semaines et 40 semaines, respectivement) comparativement à d'autres espèces animales comme les rongeurs. Les mécanismes de protection des voies aériennes inférieures sont aussi semblables. En effet, les deux espèces possèdent un tractus aérodigestif supérieur divisé en deux voies, une pour l'air et une pour l'alimentation, par l'épiglotte et le palais mou qui se chevauchent. Le larynx ovin est

d'ailleurs souvent utilisé lors de formations en chirurgie laryngée humaine en raison de sa structure générale similaire (Ianacone *et al.*, 2016; Isaacson *et al.*, 2016). Au niveau du système digestif, l'agneau nouveau-né, qui est monogastrique et non-ruminant lors des deux premières semaines post-natales (Djeddi *et al.*, 2012), possède une JOG avec deux composants principaux bien définis, soit le SIO et le pilier droit du diaphragme, tout comme le nouveau-né humain. Chez les deux espèces, le muscle cricopharyngé, qui est situé dans la partie inférieure du pharynx et composé de muscles striés, est le composant principal du SSO. Le SIO est quant à lui composé de muscles lisses chez les deux espèces (figure 20). Le SIO et le SSO présentent également une activité tonique autant chez l'agneau que chez l'humain nouveau-né, avec des relaxations transitoires coordonnées des deux sphincters lors de la déglutition et des relaxations transitoires du SIO lors des épisodes de RGO (Djeddi *et al.*, 2012). Cependant, à l'inverse de l'humain, la couche musculuse de l'œsophage est composée de muscle strié avec une couche interne longitudinale et une couche externe circulaire chez l'agneau.



**Figure 20. Représentation schématique de l'œsophage humain (gauche) et ovin (droite). L'histologie des sphincters supérieur et inférieur de l'œsophage ovin est représenté à droite complètement (anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine de couleur brun foncé). | : fibres longitudinales; ¶ : fibres circulaires; ■ : muscle lisse; ■ : muscle strié; • : glandes; JOG : jonction œsophagogastrique; SIO : sphincter inférieur de l'œsophage; SSO : sphincter supérieur de l'œsophage.**

## IX.2. Instrumentation expérimentale

De plus, la taille et le tempérament calme des ovins permettent de pouvoir facilement les instrumenter de façon chronique, sans anesthésie, sur des périodes de plusieurs jours. L'utilisation de notre système de radio-télémetrie fabriqué sur mesure chez ces animaux représente également un atout majeur pour les diverses études, car il permet aux sujets non sédatisés d'être libres de leurs mouvements (Samson *et al.*, 2011). Un autre avantage du modèle ovin néonatal est de pouvoir utiliser une interface de masque nasal pour l'administration du support respiratoire non-invasif. Nous avons effectivement mis au point un masque nasal conçu spécifiquement pour le museau des agneaux. Ce dernier a été fabriqué

à l'aide d'un plastique rigide avec deux courtes canules nasales, puis rempli de pâte dentaire afin qu'il s'adapte au museau de chaque agneau pour ainsi éviter les fuites non intentionnelles et réduire l'espace mort. Le masque a été installé sur le museau des agneaux de façon à ce qu'ils puissent ouvrir la bouche (Samson *et al.*, 2017). La figure 21 illustre un agneau sous support respiratoire non-invasif avec ce masque nasal, avant l'application de la pâte dentaire entre le museau et les faces latérales du museau de l'agneau.



**Figure 21. Agneau portant le masque nasal fabriqué sur mesure pour l'administration du support respiratoire non-invasif.**

Finalement, le modèle d'agneau offre l'opportunité unique de réaliser des études prospectives dans lesquelles les conditions de support respiratoire non-invasif peuvent être strictement contrôlées et randomisées chez le même sujet, permettant ainsi d'acquérir d'importantes connaissances physiologiques et d'ouvrir la voie à la conception d'études cliniques chez le nouveau-né humain.



## CHAPITRE X. Effet du support respiratoire non-invasif à pression positive sur les RGO

Lors de l'administration de gaz avec une pression positive *via* une interface non-invasive, comme c'est le cas pour la VOHF<sub>n</sub> et tous les autres modes de support respiratoire nasal, l'air insufflé peut être dévié dans l'œsophage au lieu de se diriger dans la trachée. Cette aérophagie peut alors entraîner une distension gastrique, qui est un facteur majeur associé aux RTSIO. Ces derniers représentent le mécanisme principal responsable des RGO (DiBlasi, 2011; Shepherd *et al.*, 2013). Compte tenu de la prévalence élevée des RGO en période néonatale (Rosen *et al.*, 2018), des conséquences cardiorespiratoires néfastes qu'ils peuvent causer (Rybak *et al.*, 2017) et de l'utilisation accrue du support respiratoire non-invasif à pression positive chez les nouveau-nés, les résultats que nous avons obtenus au chapitre VI (Cantin *et al.*, 2018) sont d'une pertinence clinique très significative. En effet, nous avons démontré que la VOHF<sub>n</sub>, avec une fréquence d'oscillations à 8 Hz, un ratio I:E de 1:2, une amplitude des oscillations d'environ 20 cmH<sub>2</sub>O et une pression moyenne dans les voies respiratoires de 8 cmH<sub>2</sub>O, inhibe les RGO chez les agneaux nouveau-nés, malgré une (légère) augmentation significative de la distension abdominale en comparaison à la condition contrôle. Nous avons également démontré une augmentation des passages d'air dans l'œsophage avec l'application d'une PPC<sub>n</sub> à 6 cmH<sub>2</sub>O (chapitre VIII), malgré le net effet inhibiteur de ce mode de support respiratoire précédemment rapporté chez les agneaux nouveau-nés (Djeddi *et al.*, 2014).

Ces résultats complètent des observations similaires précédemment rapportés chez des humains adultes sur l'inhibition des RGO par la PPC<sub>n</sub> (Kerr *et al.*, 1993; Shepherd *et al.*, 2007; Tamanna *et al.*, 2016; Tawk *et al.*, 2006). Nous avons également démontré que deux modes différents de ventilation à pression positive intermittente nasale (VPPIn) à 15/4 cmH<sub>2</sub>O, soit l'aide inspiratoire nasale (AI<sub>n</sub>) et le neuro-asservissement de la ventilation assistée nasal (NAVAn), inhibent également les RGO, malgré une augmentation des insufflations d'air dans l'œsophage par rapport à la situation contrôle (Cantin *et al.*, 2016). L'ensemble des résultats que nous avons obtenus chez notre modèle ovin nouveau-né confirme donc l'effet inhibiteur de tous les types de support respiratoire non-invasif à pression positive testés jusqu'à ce jour sur les RGO en période néonatale.

### **X.1. Effets néfastes des reflux gastro-œsophagiens en période néonatale**

Quoique les RGO soient pratiquement universels chez les nouveau-nés et souvent sans conséquence pour les sujets sains et à terme (Lightdale *et al.*, 2013), ils peuvent cependant entraîner des événements cardiorespiratoires néfastes chez les nourrissons présentant une immaturité des réflexes de protection des voies respiratoires inférieures; les prématurés sont donc plus à risque (El-Mahdy *et al.*, 2017). En effet, une étude rétrospective a déterminé une prévalence moyenne de 10% de RGO pathologiques chez les nouveau-nés prématurés (Jadcherla *et al.*, 2013). Un reflux laryngopharyngé, c'est-à-dire une remontée du contenu gastrique qui atteint le tractus aérodigestif supérieur, peut entraîner le déclenchement de chémoréflexes laryngés (CRL) (Boudaa *et al.*, 2013; St-Hilaire *et al.*, 2007; Thach, 2000). De plus, il a été démontré que la stimulation de chémorécepteurs/mécanorécepteurs œsophagiens par les RGO peut également entraîner des événements cardiorespiratoires dans certains cas (Cresi *et al.*, 2018; Nault *et al.*, 2017). Les CRL peuvent contribuer à des troubles postnataux importants, tels les apnées/bradycardies du prématuré, les malaises graves inopinés du nourrisson et parfois même le syndrome de mort subite du nourrisson (Praud, 2010). Les résultats ainsi obtenus démontrant l'inhibition des RGO (malgré l'augmentation des passages d'air dans l'œsophage) avec l'application d'un support respiratoire non-invasif à pression positive pourraient donc être d'une grande importance, surtout pour traiter les nouveau-nés souffrant de RGO sévères résistants aux traitements habituels. Ces données pourraient également offrir une solution alternative aux médicaments antiacides et/ou procinétiques, qui sont souvent surutilisés et qui sont associés à l'entérocolite nécrosante et au sepsis (More *et al.*, 2013). Bien entendu, nos résultats chez le modèle ovin doivent être validés chez le nouveau-né humain avant d'être utilisés en clinique. De plus, il faut prendre en considération que nos résultats concernent des RGO physiologiques et que les effets pourraient être différents dans le cas de RGO pathologiques. Cependant, comme déjà rapporté dans cette thèse, l'effet inhibiteur sur les RGO pathologiques d'un traitement par pression positive continue a déjà été montré chez l'humain adulte (Kerr *et al.*, 1993; Shepherd *et al.*, 2007), ce qui donne du crédit à notre hypothèse que cet effet peut aussi être présent chez le nouveau-né et l'enfant avec RGO pathologique.

Il est particulièrement intéressant de noter que malgré une légère augmentation du périmètre abdominal en condition VOHFn par rapport à la situation contrôle [+1.8 (0.5, 3.0) vs. -0.8 (-1.0, -0.5)], probablement causé par l'augmentation des déglutitions contenant du gaz, les RGO ont tout de même été inhibés avec ce support respiratoire (chapitre VI) (Cantin *et al.*, 2018). Nous supposons cependant que l'effet d'inhibition de la VOHFn sur les RGO est effectif jusqu'à un certain seuil de pression moyenne et que dépassé ce niveau, les passages d'air dans l'œsophage seraient assez importants pour induire une distension gastrique suffisante pour augmenter les RTSIO et du fait, les RGO (Shepherd *et al.*, 2013).

## **X.2. Effet du temps de l'application du support respiratoire non-invasif sur les reflux gastro-œsophagiens**

Les résultats que nous avons obtenus au chapitre VI suggèrent également que l'effet inhibiteur de la VOHFn sur les RGO est plus puissant à partir de deux heures suivant le début de l'application du support respiratoire (Cantin *et al.*, 2018). Des résultats similaires ont également été observés avec la VPPIn; les seuls RGO observés en AIn et en NAVAn sont survenus lors des deux premières heures d'enregistrement, comparativement à la situation contrôle où le nombre de RGO était plutôt stable dans le temps (Cantin *et al.*, 2016). Pour ce qui est de la PPCn, l'évolution des RGO n'a pas été étudiée en fonction du temps; nous avons par contre déterminé que l'effet inhibiteur de la PPCn sur les RGO persiste jusqu'à six heures suivant l'arrêt du support respiratoire (Djeddi *et al.*, 2014). Quoiqu'inexpliquée, cette prolongation de la portée bénéfique de la PPCn a également été observée chez des adultes souffrant d'apnées obstructives du sommeil (Tawk *et al.*, 2006). Il semblerait donc que le mécanisme responsable de l'inhibition des RGO par le support respiratoire requiert un certain temps d'application avant de présenter un effet maximal et qu'une fois établie, l'inhibition peut durer plusieurs heures, même suite au retrait de la pression positive. Une hypothèse expliquant ce phénomène pourrait être en lien avec une plasticité des muscles impliqués dans la JOG. Les muscles striés longitudinaux de l'œsophage ou les muscles lisses du SIO pourraient subir une déformation mécanique par la pression positive appliquée, comme il a été démontré pour les muscles des voies respiratoires qui ont « mémorisé » un remodelage structurel suite à une déformation mécanique (Kim et Hai, 2005). À noter que l'effet inhibiteur persistant suite au retrait de la ventilation n'a pas été observé lors de la VPPIn

(Cantin *et al.*, 2016); nous n'avons présentement pas d'explication pour cette différence entre le support respiratoire nasal et la ventilation nasale.

### **X.3. Mécanismes potentiels de l'inhibition des RGO par le support respiratoire non-invasif**

Les mécanismes précis responsables de l'inhibition des RGO par le support respiratoire nasal à pression positive, incluant la VOHFn, ne sont pas encore complètement élucidés. Tout d'abord, il a été proposé dans des études chez des sujets adultes que l'effet inhibiteur de la PPCn sur les RGO soit lié à une diminution passive du gradient de pression thoraco-abdominal et/ou à une augmentation réflexe du tonus du SIO (Kerr *et al.*, 1993). Une étude plus exhaustive sur les pressions de l'œsophage, du SIO et de l'estomac a par la suite permis de suggérer que la PPCn diminuait plutôt la durée et l'intensité des RTSIO au cours du péristaltisme primaire, qui sont le mécanisme principal responsable des RGO (Shepherd *et al.*, 2007). Les résultats que nous avons précédemment obtenus chez l'agneau nouveau-né supportent d'ailleurs cette hypothèse en montrant également que la PPCn diminue la durée et l'intensité des relaxations du SIO induites lors du péristaltisme primaire (Djeddi *et al.*, 2014). La pression positive administrée par la VOHFn pourrait donc agir selon le même principe au niveau du SIO.

Un mécanisme alternatif a été proposé pour expliquer l'effet inhibiteur de la pression positive nasale sur les RGO. En se basant sur la reconnaissance que les RTSIO sont associées à des contractions du muscle longitudinal de l'œsophage, une étude a suggéré que le déplacement aboral du diaphragme et du médiastin occasionné par la PPCn provoque une augmentation en longueur de l'œsophage, ce qui augmenterait probablement la précharge du muscle longitudinal de l'œsophage. Ce phénomène diminuerait donc la capacité de déplacer le SIO en entravant ainsi sa relaxation (Mittal *et al.*, 2013; Shepherd *et al.*, 2007).

La fréquence des RGO pourrait aussi être affectée par le travail respiratoire, qui est généralement reflété par la pression transdiaphragmatique. En effet, un travail respiratoire augmenté entraîne une diminution de la pression intrathoracique par rapport à la pression abdominale; la différence entre les pressions de l'abdomen et du thorax pourrait donc être

supérieure à la pression barrière exercée par la JOG et ainsi favoriser la remontée de contenu gastrique (Del Grande *et al.*, 2018). Il a été démontré que les patients avec des RGO pathologiques présentent une augmentation du gradient de pression transdiaphragmatique peu de temps avant les RTSIO (Sifrim *et al.*, 2000); ce gradient de pression pourrait donc être important pour expliquer l'augmentation des RGO chez les sujets avec une JOG à tonicité adéquate. De plus, plusieurs études ont établi la présence d'une augmentation des RGO chez des patients avec des maladies pulmonaires comme la fibrose pulmonaire (Allaix *et al.*, 2014) et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (Casanova *et al.*, 2004; Del Grande *et al.*, 2016). La pression intrathoracique plus négative en raison de l'augmentation du travail respiratoire dans de telles maladies pulmonaires entraînerait une augmentation des RGO. Une étude a en effet démontré que des patients avec MPOC et RGO présentaient une pression intrathoracique plus négative, comparativement à des patients avec MPOC sans RGO, même si la pression du SIO était la même chez les deux groupes (Del Grande *et al.*, 2016). Comme l'objectif principal du support respiratoire à pression positive est de réduire le travail respiratoire, la diminution conséquente du gradient de pression transdiaphragmatique *via* la hausse de la pression intrathoracique pourrait, par la compression de l'œsophage, être responsable de son effet inhibiteur sur les RGO (Shepherd *et al.*, 2007; Tamanna *et al.*, 2016). Un projet de notre laboratoire chez les agneaux nouveau-nés a d'ailleurs permis d'agrémenter ce concept en démontrant qu'une augmentation du travail respiratoire entraîne une augmentation des RGO (résultats non publiés).

Des études complémentaires seraient évidemment nécessaires pour éclaircir les mécanismes sous-jacents à l'inhibition des RGO observées avec l'administration d'une pression positive nasale. Par contre, les résultats obtenus lors de la PPCn (Djeddi *et al.*, 2014), de l'AIIn et de la NAVAn (Cantin *et al.*, 2016), et maintenant de la VOHF<sub>n</sub> (chapitre VI) (Cantin *et al.*, 2018), justifient un effet inhibiteur potentiellement universel que le support respiratoire non-invasif à pression positive peut avoir sur les RGO.

## CHAPITRE XI. Effet du support respiratoire non-invasif à pression positive sur les déglutitions

### XI.1. Déglutitions contenant du gaz et distension gastrique

Les résultats obtenus au chapitre VI (Cantin *et al.*, 2018) nous ont permis de déterminer que la VOHFn augmente de façon significative les déglutitions contenant du gaz en comparaison à la situation contrôle. Ces déglutitions étaient en majorité complètes, c'est-à-dire qu'elles ont atteint la partie distale de l'œsophage et se sont rendues jusqu'à l'estomac. Ce phénomène d'aérophagie a également été observé lors de l'application d'une PPCn à 6 cmH<sub>2</sub>O chez les nouveau-nés prématurés (Jaile *et al.*, 1992) et chez les adultes souffrant d'apnées obstructives du sommeil (Shepherd *et al.*, 2013). Notre étude est par contre la première à avoir enregistré et illustré, grâce à la technique de MII-pH, des déglutitions contenant du gaz. Nous avons d'ailleurs établi la première définition précise d'une déglutition contenant du gaz. Les résultats que nous avons obtenus au chapitre VIII apportent une preuve supplémentaire de l'augmentation des déglutitions contenant du gaz en période néonatale lors de l'application d'un support respiratoire à pression positive. Nous avons en effet déterminé dans cette étude que chez les agneaux nouveau-nés, la PPCn augmentait considérablement les déglutitions contenant du gaz par rapport à la situation contrôle, et que l'air atteignait l'œsophage distal dans la grande majorité des cas.

Des résultats similaires ont également été obtenus pour la VPPIn. En effet, il est bien connu que ce type de ventilation provoque des insufflations de gaz dans l'estomac (Carron *et al.*, 2013; DiBlasi, 2011; Hill, 2000). Il faut tout de même noter la distinction entre les insufflations de gaz par le ventilateur (passages d'air provoqués par la pression positive insufflée lors de la phase inspiratoire) observés en VPPIn et les déglutitions contenant du gaz (passages d'air simultanés avec une activité du muscle constricteur laryngé) observées en VOHFn et en PPCn. Nous avons récemment confirmé ce concept d'insufflations de gaz en VPPIn chez les agneaux nouveau-nés sains en les définissant de façon précise et en les illustrant pour la première fois (Cantin *et al.*, 2016). Dans cette étude, nous avons déterminé qu'en AIn et en NAVAn, le pourcentage de cycles respiratoires avec des insufflations de gaz était relativement faible, suggérant ainsi que l'activité tonique du SSO était suffisante pour s'opposer à de telles insufflations. Ces dernières pourraient alors survenir par l'entremise du

réflexe pharyngo-SSO, lors duquel une stimulation mécanique du pharynx par la pression de l'air entraîne une ouverture du sphincter (Jadcherla *et al.*, 2015). Nous supposons que ce mécanisme pourrait également être impliqué dans l'ouverture du SSO lors de l'application d'un support respiratoire non-invasif à pression positive; nous discuterons des résultats de l'activité du muscle cricopharyngé que nous avons obtenus à la prochaine section.

Le passage d'air dans l'œsophage occasionnée par l'administration d'une pression positive au niveau des voies aériennes supérieures peut tout d'abord provoquer une distension œsophagienne (Lang *et al.*, 2001). Cette dernière pourrait alors être responsable i) d'entraîner une relaxation réflexe du SIO et ii) d'activer le réflexe contractile œsophago-SSO, qui empêche la sortie de l'air de l'œsophage en permettant ainsi au péristaltisme secondaire de propulser l'air dans l'estomac (Babaei *et al.*, 2012; Shepherd *et al.*, 2013). Les résultats que nous avons obtenus démontrent effectivement une augmentation des déglutitions contenant du gaz avec le support respiratoire non-invasif, et même une légère augmentation du périmètre abdominal avec la VOHFn (chapitres VI et VIII) (Cantin *et al.*, 2018). Théoriquement, cette entrée d'air dans l'estomac devrait alors entraîner une distension gastrique, puis des RTSIO qui seraient responsables d'augmenter le nombre de RGO. Par contre, tel que décrit à la section précédente, ce n'est évidemment pas le cas; c'est plutôt l'inverse qui se produit. L'application d'une pression positive au niveau des voies aériennes supérieures inhibe les RGO, probablement *via* la diminution des RTSIO. Cette tendance du support respiratoire non-invasif à augmenter les passages d'air dans l'estomac ainsi que l'effet d'inhibition des RTSIO, qui permettent l'éructation (sortie d'air de l'estomac) en condition physiologique normale (Kim *et al.*, 2013), sont deux facteurs majeurs qui peuvent contribuer à l'augmentation de la distension gastrique. Les résultats que nous avons obtenus nous laissent donc supposer que l'effet inhibiteur du support respiratoire sur les RGO est assez puissant pour contrecarrer l'effet néfaste de l'aérophagie, si bien sûr la distension gastrique n'est pas trop importante.

## **XI.2. Déglutitions non-nutritives**

Nous avons démontré dans le passé que la PPCn diminue le nombre de déglutitions non-nutritives (déglutitions purement liquides et contenant du gaz) en sommeil NREM

(Samson *et al.*, 2005), et que cette inhibition est médiée par la stimulation de récepteurs broncho-pulmonaires (principalement les récepteurs à l'étirement à adaptation lente) et par la stimulation des réflexes issus de récepteurs dans les voies aériennes supérieures (Samson *et al.*, 2008). En considérant les résultats d'augmentation des déglutitions contenant du gaz en PPCn obtenus au chapitre VIII, il est logique de supposer que la PPCn diminue donc le nombre de déglutitions purement liquides. Une étude a d'ailleurs démontré, chez des humains adultes, que la PPCn induisait une inhibition des déglutitions induites par l'eau (Nishino *et al.*, 1989).

Contrairement à la PPCn, les résultats présentés au chapitre VI démontrent que la VOHFn n'inhibe pas les déglutitions non-nutritives en sommeil NREM. Par contre, nous pouvons observer une diminution des déglutitions purement liquides et une augmentation des déglutitions contenant du gaz, comme c'est le cas pour la PPCn (Cantin *et al.*, 2018). Il est intéressant de noter l'index de déglutitions contenant du gaz (nombre par heure) pour les deux modes du support respiratoire; 36 (23, 46) pour la PPCn (chapitre VIII) et 48 (31, 59) pour la VOHFn (chapitre VI) (Cantin *et al.*, 2018). L'absence d'inhibition des déglutitions non-nutritives en VOHFn pourrait possiblement être reliée au fait qu'il y a un plus grand nombre de déglutitions contenant du gaz comparativement à la PPCn.



## **CHAPITRE XII. Activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé, principal constituant du sphincter supérieur de l'œsophage**

Les connaissances que nous avons acquises lors de nos études sur l'activité respiratoire phasique du muscle CP en période néonatale sont importantes (chapitres VII et VIII). En effet, l'immaturation globale du système digestif des nouveau-nés (Gulati et Jadcherla, 2019) entraîne des troubles de la déglutition et des RGO qui peuvent avoir un impact négatif sur les événements cardiorespiratoires et sur le risque d'aspiration pulmonaire, particulièrement chez les prématurés (Boudaa *et al.*, 2013; Jadcherla *et al.*, 2010; Nault *et al.*, 2017; Praud, 2010; Thach, 2001). Une meilleure compréhension de la mécanistique du SSO, qui a comme rôles protecteurs principaux d'empêcher la remontée du contenu œsophagien non gazeux dans le pharynx et de prévenir l'air inspiré de passer dans le tractus digestif, est donc nécessaire, surtout en période néonatale.

Au cours des cinquante dernières années, plusieurs études ont démontré que la pression du SSO et/ou l'EAcP pouvait fluctuer avec la respiration chez des sujets adultes; cette affirmation a été confirmée chez l'humain (Kahrilas *et al.*, 1987), le chien (Jacob *et al.*, 1990; Kawasaki *et al.*, 1964; Lang *et al.*, 1991; Levitt *et al.*, 1965; Venker-van Haagen *et al.*, 1989), le mouton (Car et Roman, 1970), l'opossum (Asoh et Goyal, 1978) et le chat (Medda *et al.*, 1990). Lorsqu'elle est présente, cette activité respiratoire phasique est fréquemment reportée lors de l'inspiration au repos ou de l'expiration forcée (Ertekin et Aydogdu, 2002; Jacob *et al.*, 1990; Jones *et al.*, 2014; Kahrilas *et al.*, 1987; Lang et Shaker, 1997; Levitt *et al.*, 1965). Il a été suggéré que les mécanismes responsables de cette fermeture inspiratoire du SSO, qui prévient l'air inspiré d'entrer dans l'œsophage et l'estomac, pourraient être liés à la stimulation de certains réflexes contractiles, tels que le réflexe pulmonaire-SSO et le réflexe pharyngo-SSO (Lang et Shaker, 1997; Medda *et al.*, 1990). En effet, le réflexe contractile pulmonaire-SSO est connu pour se manifester en inspiration par la stimulation des récepteurs broncho-pulmonaires à adaptation rapide, lorsque les poumons se gonflent au-dessus du volume courant, tandis que le réflexe contractile pharyngo-SSO peut être déclenché *via* la stimulation des récepteurs pharyngés par des bouffées d'air de force assez importante (Medda *et al.*, 1994).

Les résultats que nous avons obtenus aux chapitres VII et VIII (activité du muscle CP en situation contrôle et en PPCn, respectivement) sont contraires aux études qui ont précédemment été réalisées chez le sujet adulte. En effet, les données obtenues avec notre modèle d'agneau nouveau-né démontrent que lorsqu'elle est présente, la vaste majorité de l'activité respiratoire phasique du CP n'est pas inspiratoire, mais le plus souvent divisée en deux bouffées distinctes d'activité : une en phase post-inspiratoire (PI) et une en phase expiratoire (E). Ces résultats sont d'une importance particulière, car ils décrivent pour la première fois l'activité électrique du muscle CP en période néonatale en l'absence de sédation et sur une longue période de temps (6h).

### **XII.1. Effet des stades de conscience sur l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé**

Lors de notre étude sur l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé en situation contrôle (chapitre VII), quoique nous n'ayons pas pu quantifier précisément la force de contraction musculaire, nous pouvons tout de même observer à la figure 15 de la section des résultats que les signaux d'EAcP (bruts et intégrés) semblent de plus forte amplitude lors de l'éveil calme (figure 15A) en comparaison au sommeil NREM (figure 15B). Nous ne pouvons évidemment pas tirer de conclusion de cette simple observation, mais il est intéressant de la noter. Un consensus de la littérature semble évident quant au lien entre l'activité musculaire du CP et les stades de conscience : le tonus du CP et/ou la pression du SSO est considérablement réduite lors du sommeil calme (Bajaj *et al.*, 2006; Eastwood *et al.*, 2007; Ertekin et Aydogdu, 2002; Lang et Shaker, 1997). Cette diminution marquée de la pression du SSO pendant le sommeil calme pourrait donc rendre cette « barrière physiologique » plus vulnérable lors de ce stade de conscience. De plus, il a été démontré que le péristaltisme secondaire était inhibé en sommeil NREM (Bajaj *et al.*, 2006; Eastwood *et al.*, 2007), donc les RGO qui remontent jusqu'à l'œsophage proximal pourraient facilement se déplacer vers le pharynx, augmentant ainsi le risque d'aspiration trachéale. Nos études sur les déglutitions contenant l'air n'ont été effectuées que lors du sommeil NREM, mais il aurait été intéressant d'en comparer le nombre avec l'éveil calme; aucune étude n'a d'ailleurs déterminé, à notre connaissance, l'effet du stade de conscience sur l'aérophagie.

## **XII.2. Mécanismes potentiels de l'activité post-inspiratoire et/ou expiratoire du muscle cricopharyngé**

Nos observations que l'EAcP survient majoritairement lors des phases PI et/ou E sont intéressantes et très intrigantes. Si l'un des rôles principaux du SSO est de prévenir l'entrée d'air dans le tractus digestif (Sivarao et Goyal, 2000), pourquoi n'y aurait-il pas de contraction du muscle CP lors de l'inspiration, tel que décrit dans les études chez les sujets adultes citées précédemment? Nous avons beaucoup réfléchi aux raisons qui pourraient expliquer de tels résultats chez notre modèle ovin néonatal et bien que nous ayons du mal à en déterminer les fondements précis, nous avons émis certaines hypothèses.

Tout d'abord, il a clairement été démontré que le SSO des nouveau-nés, qui est en maturation, est considérablement différent de celui des adultes (Jadcherla *et al.*, 2005). Il est donc possible que cette immaturité du SSO soit responsable de l'absence de contraction du muscle CP lors de l'inspiration. Par contre, comment expliquer son activité PI et/ou E? En fait, nous croyons qu'il pourrait y avoir un effet d'entraînement par le muscle constricteur inférieur pharyngé (CIP). Ce dernier possède des caractéristiques histochimiques très similaires au muscle CP, en plus d'être situé à proximité au niveau anatomique et d'être tous les deux ancrés au cartilage cricoïde (Mu et Sanders, 2001). Certains auteurs considèrent même ces deux muscles comme étant un seul muscle avec deux parties distinctes (Seikel *et al.*, 2010; Sivarao et Goyal, 2000). En outre, nous avons précédemment démontré chez l'agneau nouveau-né que le CIP présentait une activité principalement post-inspiratoire, mais également expiratoire (Diaz *et al.*, 1996). L'hypothèse que l'immaturité du muscle CP en période néonatale interfère avec sa contraction lors de l'inspiration, et que l'activité du CIP l'entraîne lors de sa contraction en phase expiratoire est donc bien fondée. De plus, une revue chez l'humain adulte apporte un argument supplémentaire à cette proposition en ayant démontré que l'activité du muscle CP a la plus forte corrélation avec celle du CIP, suivi par les muscles cricothyroïdien et thyroaryténoïdien (Halum *et al.*, 2006).

Une autre piste d'explication des résultats d'EAcP lors des phases PI et/ou E pourrait être liée à l'activité du muscle constricteur laryngé (TA). En effet, en période néonatale, l'activité phasique post-inspiratoire du TA est particulièrement importante et augmente la

résistance expiratoire à la vidange pulmonaire dans le but de maintenir un volume de fin d'expiration suffisamment élevé (Praud, 2010). Les résultats que nous avons obtenus au chapitre VII démontrent d'ailleurs que l'EAta observée n'a lieu virtuellement que dans la phase PI. L'effet de cette activité musculaire post-inspiratoire pourrait donc faciliter deux réflexes contractiles du SSO suite à l'inspiration : i) le gonflement des poumons suite au retard de l'expiration pourrait engendrer la stimulation du réflexe pulmonaire-SSO lors de la phase post-inspiratoire, et ii) l'expulsion rapide de l'air dans le pharynx suite au relâchement du TA pourrait favoriser la stimulation du réflexe pharyngo-SSO lors de la phase expiratoire. Cette hypothèse est particulièrement intéressante parce qu'elle pourrait expliquer le patron particulier des bouffées d'EAcP qui est le plus fréquemment observé, soit avec deux bouffées distinctes (une en PI et une seconde en E) (chapitres VII et VIII). Il est particulièrement intéressant de noter que différents réflexes de protection des voies aérodigestives, comme le réflexe contractile pharyngo-SSO, sont bel et bien présents en période néonatale, même chez le nouveau-né prématuré, quoiqu'ils soient en maturation (Jadcherla *et al.*, 2007; Jadcherla *et al.*, 2009; Jadcherla *et al.*, 2015).

### **XII.3. Effet du support respiratoire non-invasif sur l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé**

Les résultats que nous avons obtenus en lien avec l'effet de la PPCn sur l'EAcP respiratoire phasique (chapitre VIII) sont à priori assez similaires à ceux obtenus lors de l'étude en situation contrôle (chapitre VII). En effet, l'activité électrique ne s'est pratiquement jamais présentée lors de l'inspiration, mais exposait plutôt un patron à deux bouffées : une en phase PI et l'autre en phase E. Ces résultats sont très intéressants et démontrent pour la première fois l'effet du support respiratoire non-invasif à pression positive aigu (quelques heures) sur l'activité respiratoire phasique du muscle cricopharyngé. Néanmoins, une étude a démontré que l'administration du support respiratoire en période néonatale sur une longue période n'avait pas d'influence sur les réflexes pharyngés de protection des voies aérodigestives, incluant le réflexe contractile pharyngo-SSO, et que la pression de base du SSO ne présentait pas de différence significative au niveau clinique (Jadcherla *et al.*, 2016).

Il est donc probable que les mêmes mécanismes que ceux décrits dans la section traitant de l'EAcP phasique lors de la respiration spontanée soient en place lors de l'application du support respiratoire nasal : entraînement du muscle CP par l'action expiratoire du CIP et stimulation des réflexes contractiles du SSO facilités par la contraction PI du constricteur laryngé. De plus, l'absence de contraction du muscle CP en inspiration ajouté à l'effet de la pression positive qui est administrée au niveau des voies aériennes supérieures pourraient favoriser davantage les passages d'air dans l'œsophage.

#### **XII.4. Activité du muscle cricopharyngé lors des apnées et des soupirs**

Nous avons observé chez les agneaux nouveau-nés en situation contrôle (chapitre VII) que chacune des apnées étaient précédées d'un soupir (inspiration profonde). Ce qui est bien intéressant, c'est que la grande majorité de ces soupirs présentaient une nette bouffée d'EAcP lors de l'inspiration, contrairement aux bouffées PI et/ou E qui survenaient en phase avec la respiration le reste du temps. De plus, dans environ le tiers des apnées, une EAcP tonique était observée du début jusqu'à près de la moitié de la durée de l'apnée. Ces résultats décrivent pour la première fois l'activité du muscle CP lors des apnées en période néonatale.

L'activité inspiratoire du CP observée lors des soupirs avant les apnées pourrait s'expliquer par la stimulation du réflexe contractile pharyngo-SSO. En effet, certaines études ont décrit que le changement de pression d'air au niveau des voies aériennes supérieures occasionné par une inspiration profonde peut stimuler les mécanorécepteurs à adaptation lente du pharynx et ainsi activer la contraction du muscle CP (Hwang *et al.*, 1984; Medda *et al.*, 1994). L'activité tonique du muscle CP pendant l'apnée pourrait quant à elle être expliquée par le réflexe contractile pulmonaire-SSO. Suite au soupir, les poumons demeurent gonflés pendant une partie de l'apnée. Nous avons d'ailleurs démontré que pendant la majorité de ces apnées, le muscle constricteur laryngé (TA) était contracté, contribuant ainsi à conserver l'air dans les poumons pour favoriser les échanges gazeux (Samson *et al.*, 2007); les résultats que nous avons obtenus au chapitre VII vont dans le même sens. Cette inflation forte et prolongée des poumons pourrait donc être responsable de la contraction du muscle CP via le réflexe contractile pulmonaire-SSO.

## CHAPITRE XIII. Limites de l'étude

### XIII.1. Sujets et protocoles expérimentaux

Tout d'abord, malgré les similarités importantes entre l'humain et l'agneau nouveau-né, la transposition des résultats que nous avons obtenus chez l'agneau doit se faire avec précaution. Certaines différences anatomiques sont effectivement observables entre l'œsophage des humains et celui des agneaux : les premiers sont composés de muscles striés seulement au niveau du tiers supérieur, tandis que les seconds sont complètement composés de muscles striés (Cavusoglu *et al.*, 2009). Une autre différence réside dans le fait que les agneaux ne présentent aucun RGO acide (Djeddi *et al.*, 2012) comparativement aux nouveau-nés humains qui peuvent en présenter (Lightdale *et al.*, 2013). Nos sujets expérimentaux étaient également en santé et sans détresse respiratoire, ce qui est moins représentatif d'une situation clinique réelle où les nourrissons nécessitent un support respiratoire.

De plus, malgré les nombreux avantages de notre modèle ovin néonatal cités précédemment, l'agneau nouveau-né ne peut prétendre imiter le nouveau-né prématuré de très faible poids présentant une détresse respiratoire, chez lequel l'utilisation clinique de la PPCn et de la VOHF<sub>n</sub> est fréquente (Behnke *et al.*, 2019; Petrillo *et al.*, 2019). Les nouveau-nés prématurés, qui présentent une immaturité anatomique et fonctionnelle des voies aériennes supérieures et du système digestif (Jadcherla *et al.*, 2005), sont susceptibles d'exposer davantage de passages d'air dans l'œsophage menant à des distensions gastriques (Fischer *et al.*, 2015) et davantage de RGO (Gulati et Jadcherla, 2019). Il serait alors très intéressant de répéter les expérimentations du support respiratoire non-invasif avec notre modèle unique d'agneau prématuré (Samson *et al.*, 2018) pour déterminer si la prématurité a une incidence sur les résultats que nous avons obtenus. Malgré l'intérêt élevé de ces modes de support respiratoire non-invasif chez les prématurés (De Luca et Dell'Orto, 2016; Mukerji et Dunn, 2016), la pertinence de nos études est tout de même soulignée par l'utilisation de la PPCn et de la VOHF<sub>n</sub> chez les nouveau-nés à terme (De Luca et Dell'Orto, 2016; Roberts *et al.*, 2011; Yoder *et al.*, 2016).

Le faible nombre d'agneaux utilisés dans nos études pourrait également être critiqué. En effet, seulement huit, onze et six agneaux ont respectivement été analysés pour les projets

présentés aux chapitres VI, VII et VIII. Le nombre de sujets est limité entre autres par l'aspect éthique et par le temps qui est nécessaire pour réaliser les expérimentations (une semaine complète par agneau). Cependant, le nombre d'animaux que nous avons utilisés pour chaque projet a tout de même été suffisant pour obtenir des résultats statistiques intéressants.

De plus, les études que nous avons réalisées avaient une durée d'administration du support respiratoire relativement courte, soit de 6h pour la PPCn (chapitre VIII) et 5h pour la VOHF<sub>n</sub> (chapitre VI) (Cantin *et al.*, 2018). Les résultats ne nous donnent donc aucun indice sur l'effet de l'application prolongée d'un support respiratoire. En situation clinique, les patients qui nécessitent un support respiratoire en ont habituellement besoin pour plusieurs jours, dans un contexte où leurs efforts respiratoires sont augmentés (Cummings *et al.*, 2016).

### **XIII.2. Paramètres du support respiratoire**

La pression de la PPCn que nous avons administrée aux agneaux dans l'étude présentée au chapitre VIII (6 cmH<sub>2</sub>O) se situe dans l'intervalle de ce qui est le plus fréquemment utilisé en néonatalogie (entre 5 et 9 cmH<sub>2</sub>O) (Sweet *et al.*, 2019). Par contre, les paramètres que nous avons utilisés pour l'étude en VOHF<sub>n</sub> au chapitre VI (Cantin *et al.*, 2018) étaient fixes et adaptés à des agneaux en santé, sans difficulté respiratoire et sans sédation. En situation clinique, différents paramètres sont souvent nécessaires chez les nouveau-nés présentant un besoin élevé de support respiratoire (De Luca et Dell'Orto, 2016; Mukerji *et al.*, 2017; Yoder *et al.*, 2016). Une augmentation des paramètres de la VOHF<sub>n</sub>, tels que la fréquence d'oscillations, la pression moyenne des voies respiratoires, l'amplitude d'oscillations et le ratio I:E, pourrait entraîner différents effets sur les passages d'air dans l'œsophage et sur les RGO. Les paramètres que nous avons utilisés demeurent par contre dans la partie inférieure de l'intervalle utilisé chez les nouveau-nés (De Luca et Dell'Orto, 2016; Mukerji *et al.*, 2017; Yoder *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2017). De plus, nous avons démontré que l'application de la VOHF<sub>n</sub> avec des paramètres plus élevés pendant plusieurs heures chez les agneaux nouveau-nés pouvait entraîner un inconfort et des altérations importantes au niveau de la respiration (Hadj-Ahmed *et al.*, 2015).

### **XIII.3. Présence d'un cathéter dans l'œsophage**

Les travaux que nous avons réalisés pour l'étude des RGO et des déglutitions contenant du gaz requéraient l'utilisation de la technique de MII-pH. Or, la présence d'un cathéter traversant le SSO et atteignant l'œsophage distal était nécessaire pour recueillir de telles données. Il est donc possible que la présence de ce cathéter ait influencé les résultats en limitant la fonction barrière du SSO par l'induction d'une certaine ouverture de ce sphincter (Peter *et al.*, 2002). De ce fait, les déglutitions contenant du gaz auraient pu être facilitées dans nos études par rapport à une situation sans cathéter œsophagien. De plus, il a été démontré que l'augmentation du diamètre du tube nasogastrique utilisé est corrélé avec des risques plus élevés de RGO (Ibanez *et al.*, 2000). Cependant, la présence d'un cathéter nasogastrique est fréquente en situation clinique afin d'assurer l'alimentation ou d'aspirer le contenu gastrique, particulièrement chez les nouveau-nés prématurés (Majoli *et al.*, 2019). Nos conditions expérimentales sont donc tout de même similaires aux situations cliniques néonatales.

### **XIII.4. Mesure de la distension gastrique et quantification des passages d'air dans l'œsophage**

La mesure du périmètre abdominal que nous avons effectuée lors de nos expérimentations n'est pas optimale pour déterminer la distension gastrique. En effet, nous avons mesuré le tour de taille des agneaux à la hauteur du nombril; une bonne reproductibilité était donc difficile à obtenir. Nous n'avons cependant pas encore trouvé de méthode plus efficace pour avoir un aperçu de la distension gastrique. De plus, quoique la technique de MII-pH nous permette de déterminer le nombre de passages d'air dans l'œsophage, nous n'avons pas encore de moyen pour les quantifier précisément.

### **XIII.5. Absence de démonstration des mécanismes**

Tout d'abord, pour renforcer la preuve que le support respiratoire non-invasif à pression positive inhibe les RGO, il aurait été très intéressant de démontrer la présence d'une diminution de l'occurrence des RTSIO, qui est le mécanisme principal responsables des RGO (Czinn et Blanchard, 2013). De plus, il aurait été d'autant plus enrichissant d'acquérir les



valeurs de pression au niveau du SSO pour tenter d'expliquer les passages d'air dans l'œsophage (comparaison de la pression basale et confirmation qu'une EAcp entraîne une augmentation de la pression). Cependant, nous ne disposons pas de l'équipement expérimental pour obtenir ces informations. En effet, nous avons expérimenté que la manométrie conventionnelle (avec capteurs de pression ponctuels) ne convient pas pour étudier la pression au niveau du SIO, qui est relativement mobile avec la respiration. Une technique très efficace pour l'étude des RTSIO est la manométrie haute résolution, qui permet d'obtenir la pression de toute la circonférence du sphincter (Rengarajan et Gyawali, 2019; Roman *et al.*, 2017; Yadlapati, 2017). Par contre, cet équipement pour utilisation clinique est extrêmement dispendieux et non disponible dans notre institution pour la recherche animale.

#### CHAPITRE XIV. Perspectives

Tout d'abord, la preuve de concept que nous avons établie démontrant qu'une activité EMG du CP correspond bel et bien à une ouverture du SSO est d'une grande valeur (figure 17 de la section des résultats). En effet, nous pouvons observer une ouverture du SSO (le signal de sonomicrométrie se dirige vers le haut) juste avant la déglutition, suivie d'une fermeture brusque et puissante (le signal de sonomicrométrie se dirige vers le bas), typique d'une déglutition (figure 17A). Lors de la respiration, nous pouvons également observer que l'augmentation de l'EAcP en post-inspiration et en expiration correspond à un signal de sonomicrométrie qui se dirige vers le bas, donc à la fermeture du SSO (figure 17B). D'un point de vue des perspectives, nous aimerions pousser les analyses en ce sens sur une longue période pour démontrer hors de tout doute qu'il y a vraiment une corrélation entre l'EMG du CP et la fermeture du SSO. De plus, comme aucune preuve incontestable n'a jusqu'à ce jour démontré l'effet du support respiratoire nasal sur les RTSIO, nous aimerions enregistrer l'EMG simultanément aux relaxations/contractions par sonomicrométrie des deux muscles principaux de la JOG, soit la SIO (portion interne) et le diaphragme crural (portion externe).

Ensuite, nous aimerions reproduire les expérimentations en lien avec le support respiratoire non-invasif à pression positive chez notre modèle d'agneau prématuré (Samson *et al.*, 2018). Nous planifions par ailleurs poursuivre les recherches sur la PPCn et investiguer les effets des lunettes nasales à haut débit (LNHD), un mode qui connaît une augmentation considérable en période néonatale. L'intérêt marqué des LNHD est principalement dû à la facilité d'utilisation ainsi qu'au confort accru des nouveau-nés (Roberts et Hodgson, 2017). Des études sont planifiées à court terme pour étudier, entre autres, les effets de la prématurité sur les passages d'air dans l'œsophage, sur les RGO et sur la physiologie du SSO et du SIO; les résultats présentés dans cette thèse pourront servir de comparaison.

## **CONCLUSION**

L'ensemble des résultats obtenus dans cette thèse sont uniques et apportent de nouvelles connaissances qui contribuent à une meilleure compréhension de l'effet des supports respiratoires non-invasifs à pression positive sur la fonction œsophagienne en période néonatale. La pertinence des informations que nous avons acquises est à la fois physiologique et clinique. En effet, le support respiratoire non-invasif connaît un important regain de popularité et ses effets sur le tractus digestif, qui est en pleine maturation chez les nouveau-nés, ne sont pas encore documentés à leur juste valeur. L'expertise que notre équipe de recherche a acquise au cours des dernières années en lien avec le support respiratoire non-invasif et la fonction œsophagienne pave la voie pour de nouvelles études qui font actuellement partie du programme de recherche principal de notre laboratoire pour les années à venir. Ces projets seront essentiellement axés en situation de prématurité et compléteront les informations importantes que nous avons acquises en période néonatale chez des sujets à terme.

## **RÉFÉRENCES**

Abdala AP, Rybak IA, Smith JC, Paton JF (2009) Abdominal expiratory activity in the rat brainstem-spinal cord in situ: patterns, origins and implications for respiratory rhythm generation. *J Physiol* 587(Pt 14): 3539-3559.

Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I (2015) Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr* 4(4): 81-93.

Abrahams TP, Partosoedarso ER, Hornby PJ (2002) Lower oesophageal sphincter relaxation evoked by stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus in ferrets. *Neurogastroenterol Motil* 14(3): 295-304.

Alexiou S, Panitch HB (2016) Physiology of non-invasive respiratory support. *Semin Fetal Neonatal Med* 21(3): 174-180.

Ali N, Claire N, Alegria X, D'Ugard C, Organero R, Bancalari E (2007) Effects of non-invasive pressure support ventilation (NI-PSV) on ventilation and respiratory effort in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol* 42(8): 704-710.

Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, Herbella FA, Borraez Segura B, Patti MG (2014) Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux. Implications for treatment. *J Gastrointest Surg* 18(1): 100-104; discussion 104-105.

Allen E, Murcek BW (2019) *Anatomy, Head and Neck, Larynx Recurrent Laryngeal Nerve*. Treasure Island, Florida,

Altschuler SM, Bao XM, Bieger D, Hopkins DA, Miselis RR (1989) Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *J Comp Neurol* 283(2): 248-268.

Asoh R, Goyal RK (1978) Manometry and electromyography of the upper esophageal sphincter in the opossum. *Gastroenterology* 74(3): 514-520.

Babaei A, Bhargava V, Korsapati H, Zheng WH, Mittal RK (2008) A unique longitudinal muscle contraction pattern associated with transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 134(5): 1322-1331.

Babaei A, Dua K, Naini SR, Lee J, Katib O, Yan K, Hoffmann R, Shaker R (2012) Response of the upper esophageal sphincter to esophageal distension is affected by posture, velocity, volume, and composition of the infusate. *Gastroenterology* 142(4): 734-743 e737.

Badillo R, Francis D (2014) Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 5(3): 105-112.

Bailey EF, Fregosi RF (2006) Modulation of upper airway muscle activities by bronchopulmonary afferents. *J Appl Physiol* (1985) 101(2): 609-617.

Bajaj JS, Bajaj S, Dua KS, Jaradeh S, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R (2006) Influence of sleep stages on esophago-upper esophageal sphincter contractile reflex and secondary esophageal peristalsis. *Gastroenterology* 130(1): 17-25.

Barnett M (2006) Providing anticipatory care for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Stand* 21(9): 41-46.

Barone FC, Lombardi DM, Ormsbee HS, 3rd (1984) Effects of hindbrain stimulation on lower esophageal sphincter pressure in the cat. *Am J Physiol* 247(1 Pt 1): G70-78.

Beachey W (2013) *Respiratory care anatomy and physiology : foundations for clinical practice*. St. Louis, Missouri, Elsevier, 460 p.

Beck J, Emeriaud G, Liu Y, Sinderby C (2016) Neurally-adjusted ventilatory assist (NAVA) in children: a systematic review. *Minerva Anesthesiol* 82(8): 874-883.

Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M (2019) Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int* 116(11): 177-183.

Benarroch EE (2007) Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications. *Neurology* 68(24): 2140-2143.

Biancani P, Goyal RK, Phillips A, Spiro HM (1973) Mechanics of sphincter action. Studies on the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 52(12): 2973-2978.

Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, Vilstrup CT (1997) Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 42(3): 348-355.

Blackshaw LA (2008) New insights in the neural regulation of the lower oesophageal sphincter. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 12 Suppl 1: 33-39.

Blackshaw LA, Staunton E, Lehmann A, Dent J (1999) Inhibition of transient LES relaxations and reflux in ferrets by GABA receptor agonists. *Am J Physiol* 277(4): G867-874.

Bonington A, Mahon M, Whitmore I (1988) A histological and histochemical study of the cricopharyngeus muscle in man. *J Anat* 156: 27-37.

Boudaa N, Samson N, Carriere V, Germim PS, Pasquier JC, Bairam A, Praud JP (2013) Effects of caffeine and/or nasal CPAP treatment on laryngeal chemoreflexes in preterm lambs. *J Appl Physiol (1985)* 114(5): 637-646.

Boyle JT, Altschuler SM, Nixon TE, Tuchman DN, Pack AI, Cohen S (1985) Role of the diaphragm in the genesis of lower esophageal sphincter pressure in the cat. *Gastroenterology* 88(3): 723-730.

Brasseur JG, Nicosia MA, Pal A, Miller LS (2007) Function of longitudinal vs circular muscle fibers in esophageal peristalsis, deduced with mathematical modeling. *World J Gastroenterol* 13(9): 1335-1346.

Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ (2006) Air swallowing, belching, and reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 101(8): 1721-1726.

Brochard L (2002) Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *JAMA* 288(8): 932-935.

Brok HA, Copper MP, Stroeve RJ, Ongerboer de Visser BW, Venker-van Haagen AJ, Schouwenburg PF (1999) Evidence for recurrent laryngeal nerve contribution in motor innervation of the human cricopharyngeal muscle. *Laryngoscope* 109(5): 705-708.

Brookes SJ, Chen BN, Hodgson WM, Costa M (1996) Characterization of excitatory and inhibitory motor neurons to the guinea pig lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 111(1): 108-117.

Brownlow H, Whitmore I, Willan PL (1989) A quantitative study of the histochemical and morphometric characteristics of the human cricopharyngeus muscle. *J Anat* 166: 67-75.

Cantin D, Djeddi D, Carriere V, Samson N, Nault S, Jia WL, Beck J, Praud JP (2016) Inhibitory Effect of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation on Gastroesophageal Reflux. *PLoS One* 11(1): e0146742.

Cantin D, Djeddi D, Samson N, Nadeau C, Praud JP (2018) Nasal high-frequency oscillatory ventilation inhibits gastroesophageal reflux in the neonatal period. *Respir Physiol Neurobiol* 251: 28-33.

Car A, Roman C (1970) Spontaneous activity of the superior esophageal sphincter in sheep. Its variations during swallowing and rumination. *J Physiol (Paris)* 62(6): 505-511.

Carroll JL, Agarwal A (2010) Development of ventilatory control in infants. *Paediatr Respir Rev* 11(4): 199-207.

Carroll JL, Kim I (2013) Carotid chemoreceptor "resetting" revisited. *Respir Physiol Neurobiol* 185(1): 30-43.

Carron M, Freo U, BaHamam AS, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R, Feltracco P, Vianello A, Ori C, Esquinas A (2013) Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 110(6): 896-914.

Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, Celli BR (2004) Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 23(6): 841-845.

Cavusoglu H, Tuncer C, Tanik C, Mutlu Z, Zengin E, Karabagli M, Aydin Y (2009) The impact of automatic retractors on the esophagus during anterior cervical surgery: an experimental in vivo study in a sheep model. *J Neurosurg Spine* 11(5): 547-554.

Cezard JP (2004) Managing gastro-oesophageal reflux disease in children. *Digestion* 69 Suppl 1: 3-8.

Collman PI, Tremblay L, Diamant NE (1992) The distribution of spinal and vagal sensory neurons that innervate the esophagus of the cat. *Gastroenterology* 103(3): 817-822.

Collman PI, Tremblay L, Diamant NE (1993) The central vagal efferent supply to the esophagus and lower esophageal sphincter of the cat. *Gastroenterology* 104(5): 1430-1438.

Cook IJ, Dent J, Shannon S, Collins SM (1987) Measurement of upper esophageal sphincter pressure. Effect of acute emotional stress. *Gastroenterology* 93(3): 526-532.

Cook IJ, Dodds WJ, Dantas RO, Massey B, Kern MK, Lang IM, Brasseur JG, Hogan WJ (1989) Opening mechanisms of the human upper esophageal sphincter. *Am J Physiol* 257(5 Pt 1): G748-759.

Cox MR, Martin CJ, Dent J, Westmore M (1988) Effect of general anaesthesia on transient lower oesophageal sphincter relaxations in the dog. *Aust N Z J Surg* 58(10): 825-830.

Cramer GD, Darby SA, Cramer GD (2014) *Clinical anatomy of the spine, spinal cord, and ANS*. St. Louis, Missouri, Elsevier, 672 p.

Cresi F, Martinelli D, Maggiora E, Locatelli E, Liguori SA, Baldassarre ME, Cocchi E, Bertino E, Coscia A (2018) Cardiorespiratory events in infants with gastroesophageal reflux symptoms: Is there any association? *Neurogastroenterol Motil* 30(5): e13278.

Cummings JJ, Polin RA, Committee on F, Newborn AAoP (2016) Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics* 137(1).

Czinn SJ, Blanchard S (2013) Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. *Paediatr Drugs* 15(1): 19-27.

Dai Q, Korimilli A, Thangada VK, Chung CY, Parkman H, Brasseur J, Miller LS (2006) Muscle shortening along the normal esophagus during swallowing. *Dig Dis Sci* 51(1): 105-109.

Davidson G (2003) The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37 Suppl 1: S17-22.

Davidson LM, Berkelhamer SK (2017) Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med* 6(1).

De Luca D, Dell'Orto V (2016) Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*



Del Grande LM, Herbella FA, Bigatao AM, Abrao H, Jardim JR, Patti MG (2016) Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux in Patients with Chronic Pulmonary Obstructive Disease Is Linked to an Increased Transdiaphragmatic Pressure Gradient and not to a Defective Esophagogastric Barrier. *J Gastrointest Surg* 20(1): 104-110; discussion 110.

Del Grande LM, Herbella FAM, Katayama RC, Schlottmann F, Patti MG (2018) The Role of the Transdiaphragmatic Pressure Gradient in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Arq Gastroenterol* 55(Suppl 1): 13-17.

Del Negro CA, Funk GD, Feldman JL (2018) Breathing matters. *Nat Rev Neurosci* 19(6): 351-367.

Delattre JF, Avisse C, Marcus C, Flament JB (2000) Functional anatomy of the gastroesophageal junction. *Surg Clin North Am* 80(1): 241-260.

DeMauro SB, Millar D, Kirpalani H (2014) Noninvasive respiratory support for neonates. *Curr Opin Pediatr* 26(2): 157-162.

Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ (1980) Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 65(2): 256-267.

Diaz V, Kianicka I, Letourneau P, Praud JP (1996) Inferior pharyngeal constrictor electromyographic activity during permeability pulmonary edema in lambs. *J Appl Physiol* (1985) 81(4): 1598-1604.

DiBardino DM, Wunderink RG (2015) Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care* 30(1): 40-48.

DiBlasi RM (2011) Neonatal noninvasive ventilation techniques: do we really need to intubate? *Respir Care* 56(9): 1273-1294; discussion 1295-1277.

Djeddi D, Cantin D, Samson N, Praud JP (2014) Nasal continuous positive airway pressure inhibits gastroesophageal reflux in newborn lambs. *PLoS One* 9(9): e107736.

Djeddi D, Samson N, Boudaa N, Praud JP (2012) Newborn lamb as a new model for studying gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(6): 745-746.

Doty RW, Richmond WH, Storey AT (1967) Effect of medullary lesions on coordination of deglutition. *Exp Neurol* 17(1): 91-106.

Eastwood PR, Katagiri S, Shepherd KL, Hillman DR (2007) Modulation of upper and lower esophageal sphincter tone during sleep. *Sleep Med* 8(2): 135-143.

Eichenwald EC, Committee on F, Newborn AAoP (2016) Apnea of Prematurity. *Pediatrics* 137(1).

El-Mahdy MA, Mansoor FA, Jadcherla SR (2017) Pharmacological management of gastroesophageal reflux disease in infants: current opinions. *Curr Opin Pharmacol* 37: 112-117.

Ertekin C, Aydogdu I (2002) Electromyography of human cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter. *Muscle Nerve* 26(6): 729-739.

Ezure K, Tanaka I, Kondo M (2003) Glycine is used as a transmitter by decrementing expiratory neurons of the ventrolateral medulla in the rat. *J Neurosci* 23(26): 8941-8948.

Fedor KL (2017) Noninvasive Respiratory Support in Infants and Children. *Respir Care* 62(6): 699-717.

Fischer HS, Bohlin K, Buhner C, Schmalisch G, Cremer M, Reiss I, Czernik C (2015) Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries. *Eur J Pediatr* 174(4): 465-471.

Franzi SJ, Martin CJ, Cox MR, Dent J (1990) Response of canine lower esophageal sphincter to gastric distension. *Am J Physiol* 259(3 Pt 1): G380-385.

Freidin N, Fisher MJ, Taylor W, Boyd D, Surratt P, McCallum RW, Mittal RK (1991a) Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux oesophagitis. *Gut* 32(11): 1275-1279.

Freidin N, Mittal RK, McCallum RW (1991b) Does body posture affect the incidence and mechanism of gastro-oesophageal reflux? *Gut* 32(2): 133-136.

Fukushima S, Shingai T, Kitagawa J, Takahashi Y, Taguchi Y, Noda T, Yamada Y (2003) Role of the pharyngeal branch of the vagus nerve in laryngeal elevation and UES pressure during swallowing in rabbits. *Dysphagia* 18(1): 58-63.

Gidda JS, Goyal RK (1984) Swallow-evoked action potentials in vagal preganglionic efferents. *J Neurophysiol* 52(6): 1169-1180.

Goyal RK, Rattan S (1976) Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo. *Gastroenterology* 71(1): 62-67.

Gozal D, Hakim F, Kheirandish-Gozal L (2013) Chemoreceptors, baroreceptors, and autonomic deregulation in children with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 185(1): 177-185.

Grelot L, Barillot JC, Bianchi AL (1989) Pharyngeal motoneurons: respiratory-related activity and responses to laryngeal afferents in the decerebrate cat. *Exp Brain Res* 78(2): 336-344.

Gulati IK, Jadcherla SR (2019) Gastroesophageal Reflux Disease in the Neonatal Intensive Care Unit Infant: Who Needs to Be Treated and What Approach Is Beneficial? *Pediatr Clin North Am* 66(2): 461-473.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL (2013) The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? *Brain Res* 1511: 126-137.

Hadj-Ahmed MA, Samson N, Bussieres M, Beck J, Praud JP (2012) Absence of inspiratory laryngeal constrictor muscle activity during nasal neurally adjusted ventilatory assist in newborn lambs. *J Appl Physiol* (1985) 113(1): 63-70.

Hadj-Ahmed MA, Samson N, Nadeau C, Boudaa N, Praud JP (2015) Laryngeal muscle activity during nasal high-frequency oscillatory ventilation in nonsedated newborn lambs. *Neonatology* 107(3): 199-205.

Halum SL, Shemirani NL, Merati AL, Jaradeh S, Toohill RJ (2006) Electromyography findings of the cricopharyngeus in association with ipsilateral pharyngeal and laryngeal muscles. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115(4): 312-316.

Hammond CS, Davenport PW, Hutchison A, Otto RA (1997) Motor innervation of the cricopharyngeus muscle by the recurrent laryngeal nerve. *J Appl Physiol* (1985) 83(1): 89-94.

Hasenstab KA, Nawaz S, Lang IM, Shaker R, Jadcherla SR (2019) Pharyngoesophageal and cardiorespiratory interactions: potential implications for premature infants at risk of clinically significant cardiorespiratory events. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 316(2): G304-G312.

Hayakawa T, Takanaga A, Maeda S, Seki M, Yajima Y (2001) Subnuclear distribution of afferents from the oral, pharyngeal and laryngeal regions in the nucleus tractus solitarius of the rat: a study using transganglionic transport of cholera toxin. *Neurosci Res* 39(2): 221-232.

Hayakawa T, Yajima Y, Zyo K (1996) Ultrastructural characterization of pharyngeal and esophageal motoneurons in the nucleus ambiguus of the rat. *J Comp Neurol* 370(2): 135-146.

Hershcovici T, Mashimo H, Fass R (2011) The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 23(9): 819-830.

Higgs B, Shorter R, Ellis S (1965) A study of the anatomy of the human esophagus with special reference to gastroesophageal sphincter. *J Surg Res* 5: 503-507.

Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, Pope CE, 2nd (1996) The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 44(5): 541-547.

Hill NS (2000) Complications of noninvasive ventilation. *Respir Care* 45(5): 480-481.

Hirschowitz BI (1991) A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 101(5): 1149-1158.

Hisa Y, Malmgren LT, Lyon MJ (1990) Quantitative histochemical studies on the cat infrahyoid muscles. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103(5 ( Pt 1)): 723-732.

Holloway RH, Boeckxstaens GE, Penagini R, Sifrim D, Smout AJ (2012) Objective definition and detection of transient lower esophageal sphincter relaxation revisited: is there room for improvement? *Neurogastroenterol Motil* 24(1): 54-60.

Holloway RH, Penagini R, Ireland AC (1995) Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 268(1 Pt 1): G128-133.

Holstege G, Graveland G, Bijker-Biemonst C, Schuddeboom I (1983) Location of motoneurons innervating soft palate, pharynx and upper esophagus. Anatomical evidence for a possible swallowing center in the pontine reticular formation. An HRP and autoradiographical tracing study. *Brain Behav Evol* 23(1-2): 47-62.

Hornby PJ, Abrahams TP (2000) Central control of lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Med* 108 Suppl 4a: 90S-98S.

Huang Q (2011) Definition of the esophagogastric junction: a critical mini review. *Arch Pathol Lab Med* 135(3): 384-389.

Hughes S (2018) Modes of Neonatal Ventilation: Breathe Deeply! *Crit Care Nurs Clin North Am* 30(4): 523-531.

Hwang JC, St John WM, Bartlett D, Jr. (1984) Receptors responding to changes in upper airway pressure. *Respir Physiol* 55(3): 355-366.

Hydman J, Mattsson P (2008) Collateral reinnervation by the superior laryngeal nerve after recurrent laryngeal nerve injury. *Muscle Nerve* 38(4): 1280-1289.

Hyland NP, Abrahams TP, Fuchs K, Burmeister MA, Hornby PJ (2001) Organization and neurochemistry of vagal preganglionic neurons innervating the lower esophageal sphincter in ferrets. *J Comp Neurol* 430(2): 222-234.

Ianacone DC, Gnadt BJ, Isaacson G (2016) Ex vivo ovine model for head and neck surgical simulation. *Am J Otolaryngol* 37(3): 272-278.

Ibanez J, Penafiel A, Marse P, Jorda R, Raurich JM, Mata F (2000) Incidence of gastroesophageal reflux and aspiration in mechanically ventilated patients using small-bore nasogastric tubes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 24(2): 103-106.

Ireland AC, Dent J, Holloway RH (1999) Preservation of postural control of transient lower oesophageal sphincter relaxations in patients with reflux oesophagitis. *Gut* 44(3): 313-316.

Isaacson G, Ianacone DC, Soliman AM (2016) Ex vivo ovine model for suspension microlaryngoscopy training. *J Laryngol Otol* 130(10): 939-942.

Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, Tanaka Y, Kawakami A, Sakamoto C, Holloway RH (2005) Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major

mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. *Dig Dis Sci* 50(6): 1072-1077.

Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G, McLaughlin B (1990) Determinants of upper esophageal sphincter pressure in dogs. *Am J Physiol* 259(2 Pt 1): G245-251.

Jadcherla SR, Duong HQ, Hoffmann RG, Shaker R (2003) Esophageal body and upper esophageal sphincter motor responses to esophageal provocation during maturation in preterm newborns. *J Pediatr* 143(1): 31-38.

Jadcherla SR, Duong HQ, Hofmann C, Hoffmann R, Shaker R (2005) Characteristics of upper oesophageal sphincter and oesophageal body during maturation in healthy human neonates compared with adults. *Neurogastroenterol Motil* 17(5): 663-670.

Jadcherla SR, Gupta A, Coley BD, Fernandez S, Shaker R (2007) Esophago-glottal closure reflex in human infants: a novel reflex elicited with concurrent manometry and ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 102(10): 2286-2293.

Jadcherla SR, Gupta A, Wang M, Coley BD, Fernandez S, Shaker R (2009) Definition and implications of novel pharyngo-glottal reflex in human infants using concurrent manometry ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 104(10): 2572-2582.

Jadcherla SR, Hasenstab KA, Sitaram S, Clouse BJ, Slaughter JL, Shaker R (2016) Effect of nasal noninvasive respiratory support methods on pharyngeal provocation-induced aerodigestive reflexes in infants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310(11): G1006-1014.

Jadcherla SR, Hogan WJ, Shaker R (2010) Physiology and pathophysiology of glottic reflexes and pulmonary aspiration: from neonates to adults. *Semin Respir Crit Care Med* 31(5): 554-560.

Jadcherla SR, Shubert TR, Gulati IK, Jensen PS, Wei L, Shaker R (2015) Upper and lower esophageal sphincter kinetics are modified during maturation: effect of pharyngeal stimulus in premature infants. *Pediatr Res* 77(1-1): 99-106.

Jadcherla SR, Slaughter JL, Stenger MR, Klebanoff M, Kelleher K, Gardner W (2013) Practice Variance, Prevalence, and Economic Burden of Premature Infants Diagnosed With GERD. *Hosp Pediatr* 3(4): 335-341.

Jaile JC, Levin T, Wung JT, Abramson SJ, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE (1992) Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am J Roentgenol* 158(1): 125-127.

Jain M, Srinivas M, Bawane P, Venkataraman J (2018) Basal lower esophageal sphincter pressure in gastroesophageal reflux disease: An ignored metric in high-resolution esophageal manometry. *Indian J Gastroenterol* 37(5): 446-451.

Jiang Y, Bhargava V, Mittal RK (2009) Mechanism of stretch-activated excitatory and inhibitory responses in the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 297(2): G397-405.

Jones CA, Hammer MJ, Hoffman MR, McCulloch TM (2014) Quantifying contributions of the cricopharyngeus to upper esophageal sphincter pressure changes by means of intramuscular electromyography and high-resolution manometry. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 123(3): 174-182.

Joshi R, van Pul C, Atallah L, Feijs L, Van Huffel S, Andriessen P (2016) Pattern discovery in critical alarms originating from neonates under intensive care. *Physiol Meas* 37(4): 564-579.

Kahrilas PJ (1997) Upper esophageal sphincter function during antegrade and retrograde transit. *Am J Med* 103(5A): 56S-60S.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE, International High Resolution Manometry Working G (2015) The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 27(2): 160-174.

Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC (1987) Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 92(2): 466-471.

Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Wyman JB, Hogan WJ, Arndorfer RC (1986) Upper esophageal sphincter function during belching. *Gastroenterology* 91(1): 133-140.

Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ (2000) Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 118(4): 688-695.

Kawahara H, Blackshaw LA, Lehmann A, Dent J (1997) Responses of the rat lower oesophageal sphincter (LOS) to vagal efferent activation. *Neurogastroenterol Motil* 9(2): 85-97.

Kawahara H, Blackshaw LA, Nisyrios V, Dent J (1994) Transmitter mechanisms in vagal afferent-induced reduction of lower oesophageal sphincter (LOS) pressure in the rat. *J Auton Nerv Syst* 49(1): 69-80.

Kawasaki M, Ogura JH, Takenouchi S (1964) Neurophysiologic Observations of Normal Deglutition. I. Its Relationship to the Respiratory Cycle. *Laryngoscope* 74: 1747-1765.

Kerr P, Shoenuit JP, Steens RD, Millar T, Micflikier AB, Kryger MH (1993) Nasal continuous positive airway pressure. A new treatment for nocturnal gastroesophageal reflux? *J Clin Gastroenterol* 17(4): 276-280.

Kim HI, Hong SJ, Han JP, Seo JY, Hwang KH, Maeng HJ, Lee TH, Lee JS (2013) Specific movement of esophagus during transient lower esophageal sphincter relaxation in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 19(3): 332-337.

Kim HR, Hai CM (2005) Mechanisms of mechanical strain memory in airway smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 83(10): 811-815.

Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS, Group NS (2013) A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 369(7): 611-620.

Klein WA, Parkman HP, Dempsey DT, Fisher RS (1993) Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastrectomy. *Gastroenterology* 105(5): 1362-1369.

Kobler JB, Datta S, Goyal RK, Benecchi EJ (1994) Innervation of the larynx, pharynx, and upper esophageal sphincter of the rat. *J Comp Neurol* 349(1): 129-147.

Korn O, Stein HJ, Richter TH, Liebermann-Meffert D (1997) Gastroesophageal sphincter: a model. *Dis Esophagus* 10(2): 105-109.

Kristmundsdottir F, Mahon M, Froes MM, Cumming WJ (1990) Histomorphometric and histopathological study of the human cricopharyngeus muscle: in health and in motor neuron disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 16(6): 461-475.

Kuo P, Bravi I, Marreddy U, Aziz Q, Sifrim D (2013) Postprandial cardiac vagal tone and transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR). *Neurogastroenterol Motil* 25(10): 841-e639.

L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, Mancebo J, Brochard L (2005) Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 172(9): 1112-1118.

L'Heureux MC, Muinuddin A, Gaisano HY, Diamant NE (2006) Feline lower esophageal sphincter sling and circular muscles have different functional inhibitory neuronal responses. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290(1): G23-29.

Lang IM (2006) Oral cavity, pharynx and esophagus. *GI Motility online*.

Lang IM, Dana N, Medda BK, Shaker R (2002) Mechanisms of airway protection during retching, vomiting, and swallowing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283(3): G529-536.

Lang IM, Dantas RO, Cook IJ, Dodds WJ (1991) Videoradiographic, manometric, and electromyographic analysis of canine upper esophageal sphincter. *Am J Physiol* 260(6 Pt 1): G911-919.

Lang IM, Dean C, Medda BK, Aslam M, Shaker R (2004) Differential activation of medullary vagal nuclei during different phases of swallowing in the cat. *Brain Res* 1014(1-2): 145-163.

Lang IM, Medda BK, Jadcherla S, Shaker R (2012) The role of the superior laryngeal nerve in esophageal reflexes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 302(12): G1445-1457.

Lang IM, Medda BK, Ren J, Shaker R (1998) Characterization and mechanisms of the pharyngoesophageal inhibitory reflex. *Am J Physiol* 275(5): G1127-1136.

Lang IM, Medda BK, Shaker R (2001) Mechanisms of reflexes induced by esophageal distension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281(5): G1246-1263.

Lang IM, Medda BK, Shaker R (2014) Mechanism of UES relaxation initiated by gastric air distension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 307(4): G452-458.

Lang IM, Shaker R (1997) Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 103(5A): 50S-55S.

Lang IM, Shaker R (2000) An overview of the upper esophageal sphincter. *Curr Gastroenterol Rep* 2(3): 185-190.

Lau C (2015) Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants. *Ann Nutr Metab* 66 Suppl 5: 7-14.

Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T, Fox M (2007) Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(12): 1392-1398.

Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H (2017) Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003212.

Levitt MN, Dedo HH, Ogura JH (1965) The Cricopharyngeus Muscle, an Electromyographic Study in the Dog. *Laryngoscope* 75: 122-136.

Levitzky MG (2013) *Pulmonary physiology*. New York, New York, McGraw-Hill, 280 p.

Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology H, Nutrition (2013) Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 131(5): e1684-1695.

Liu J, Parashar VK, Mittal RK (1997) Asymmetry of lower esophageal sphincter pressure: is it related to the muscle thickness or its shape? *Am J Physiol* 272(6 Pt 1): G1509-1517.

Liu J, Yamamoto Y, Schirmer BD, Ross RA, Mittal RK (2000) Evidence for a peripheral mechanism of esophagocrural diaphragm inhibitory reflex in cats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278(2): G281-288.

Liu S, Yi Y, Wang M, Chen Q, Huang Y, Liu L, Xie J, Zhou D, Qiu H (2013) Higher frequency ventilation attenuates lung injury during high-frequency oscillatory ventilation in sheep models of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 119(2): 398-411.

Logemann JA, Rademaker A, Pauloski BR, Kelly A, Stangl-McBreen C, Antinoja J, Grande B, Farquharson J, Kern M, Easterling C, Shaker R (2009) A randomized study comparing the Shaker exercise with traditional therapy: a preliminary study. *Dysphagia* 24(4): 403-411.

Lumb AB (2017) *Nunn's applied respiratory physiology*. Edinburgh, New York, Elsevier, 544 p.

Majoli M, Artuso I, Serveli S, Panella M, Calevo MG, Ramenghi LA (2019) A key developmental step for preterm babies: achievement of full oral feeding. *J Matern Fetal Neonatal Med*: 1-191.

Marieb EN, Hoehn K (2013) *Anatomy & physiology*. Boston, Massachusetts, Pearson, 1021 p.

Martin CJ, Patrikios J, Dent J (1986) Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockade in the dog. *Gastroenterology* 91(4): 890-896.

Mashimo H, Goyal RK (2006) Physiology of esophageal motility. *GI Motility online*.

Maskill D, Murphy K, Mier A, Owen M, Guz A (1991) Motor cortical representation of the diaphragm in man. *J Physiol* 433(1): 105-121.

Massey BT, Simuncak C, LeCapitaine-Dana NJ, Pudur S (2006) Transient lower esophageal sphincter relaxations do not result from passive opening of the cardia by gastric distention. *Gastroenterology* 130(1): 89-95.

McKinley MP, O'Loughlin VD, Pennefather-O'Brien E, Harris RT (2015) *Human anatomy*. New York, New York, McGraw-Hill Education, 960 p.

Medda BK, Lang IM, Dodds WJ (1990) Control of ues tone by lung inflation reflexes. *Gastroenterology* 99(4): 1219.

Medda BK, Lang IM, Dodds WJ, Christl M, Kern M, Hogan WJ, Shaker R (1997) Correlation of electrical and contractile activities of the cricopharyngeus muscle in the cat. *Am J Physiol* 273(2 Pt 1): G470-479.

Medda BK, Lang IM, Layman R, Hogan WJ, Dodds WJ, Shaker R (1994) Characterization and quantification of a pharyngo-UES contractile reflex in cats. *Am J Physiol* 267(6 Pt 1): G972-983.

Meneses J, Bhandari V, Alves JG (2012) Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166(4): 372-376.

Miller L, Vegesna A, Ruggieri M, Braverman A (2016) Normal and abnormal physiology, pharmacology, and anatomy of the gastroesophageal junction high-pressure zone. *Ann N Y Acad Sci* 1380(1): 48-57.

Miller LS, Vegesna AK, Brasseur JG, Braverman AS, Ruggieri MR (2011) The esophagogastric junction. *Ann N Y Acad Sci* 1232: 323-330.

Mittal RK (2011) *Motor Function of the Pharynx, Esophagus, and its Sphincters*. San Rafael, California, Morgan & Claypool Life Sciences, 84 p.

Mittal RK, Chiareli C, Liu J, Shaker R (1996) Characteristics of lower esophageal sphincter relaxation induced by pharyngeal stimulation with minute amounts of water. *Gastroenterology* 111(2): 378-384.

Mittal RK, Fisher M, McCallum RW, Rochester DF, Dent J, Sluss J (1990) Human lower esophageal sphincter pressure response to increased intra-abdominal pressure. *Am J Physiol* 258(4 Pt 1): G624-630.

Mittal RK, Goyal RK (2006) Sphincter mechanisms at the lower end of the esophagus. *GI Motility online*.

Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J (1995) Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 109(2): 601-610.

Mittal RK, Hong SJ, Bhargava V (2013) Longitudinal muscle dysfunction in achalasia esophagus and its relevance. *J Neurogastroenterol Motil* 19(2): 126-136.

Mittal RK, Karstens A, Leslie E, Babaei A, Bhargava V (2012) Ambulatory high-resolution manometry, lower esophageal sphincter lift and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 24(1): 40-46, e42.

Mittal RK, Liu J (2005) Flow across the gastro-esophageal junction: lessons from the sleeve sensor on the nature of anti-reflux barrier. *Neurogastroenterol Motil* 17(2): 187-190.

Mittal RK, Sivri B, Schirmer BD, Heine KJ (1993) Effect of crural myotomy on the incidence and mechanism of gastroesophageal reflux in cats. *Gastroenterology* 105(3): 740-747.

Mittal RK, Stewart WR, Schirmer BD (1992) Effect of a catheter in the pharynx on the frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Gastroenterology* 103(4): 1236-1240.

Monteau R, Hilaire G (1991) Spinal respiratory motoneurons. *Prog Neurobiol* 37(2): 83-144.

More K, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S (2013) Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 30(10): 849-856.

Moreau-Bussiere F, Samson N, St-Hilaire M, Reix P, Lafond JR, Nsege E, Praud JP (2007) Laryngeal response to nasal ventilation in nonsedated newborn lambs. *J Appl Physiol* (1985) 102(6): 2149-2157.

Morley SL (2016) Non-invasive ventilation in paediatric critical care. *Paediatr Respir Rev* 20: 24-31.

Morschel M, Dutschmann M (2009) Pontine respiratory activity involved in inspiratory/expiratory phase transition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364(1529): 2517-2526.

Mu L, Sanders I (1996) The innervation of the human upper esophageal sphincter. *Dysphagia* 11(4): 234-238.

Mu L, Sanders I (1998) Neuromuscular organization of the human upper esophageal sphincter. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107(5 Pt 1): 370-377.

Mu L, Sanders I (2001) Neuromuscular compartments and fiber-type regionalization in the human inferior pharyngeal constrictor muscle. *Anat Rec* 264(4): 367-377.

Mu L, Sanders I (2002) Muscle fiber-type distribution pattern in the human cricopharyngeus muscle. *Dysphagia* 17(2): 87-96.

Mukerji A, Dunn M (2016) High-Frequency Ventilation as a Mode of Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol* 43(4): 725-740.

Mukerji A, Finelli M, Belik J (2013) Nasal high-frequency oscillation for lung carbon dioxide clearance in the newborn. *Neonatology* 103(3): 161-165.

Mukerji A, Sarmiento K, Lee B, Hassall K, Shah V (2017) Non-invasive high-frequency ventilation versus bi-phasic continuous positive airway pressure (BP-CPAP)



following CPAP failure in infants <1250 g: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol* 37(1): 49-53.

Nagai T (1991) The occurrence and ultrastructure of a mechanoreceptor in the human cricopharyngeus muscle. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 248(3): 144-146.

Nault S, Samson N, Nadeau C, Djeddi D, Praud JP (2017) Reflex cardiorespiratory events from esophageal origin are heightened by preterm birth. *J Appl Physiol* (1985) 123(2): 489-497.

Netter FH (1989) *The CIBA Collection of Medical Illustrations: Digestive System, Part 1*. West Caldwell, New Jersey, CIBA, 344 p.

Neuhuber WL, Worl J, Berthoud HR, Conte B (1994) NADPH-diaphorase-positive nerve fibers associated with motor endplates in the rat esophagus: new evidence for co-innervation of striated muscle by enteric neurons. *Cell Tissue Res* 276(1): 23-30.

Nicodeme F, Lin Z, Pandolfino JE, Kahrilas PJ (2013) Esophagogastric Junction pressure morphology: comparison between a station pull-through and real-time 3D-HRM representation. *Neurogastroenterol Motil* 25(9): e591-598.

Niedringhaus M, Jackson PG, Evans SR, Verbalis JG, Gillis RA, Sahibzada N (2008) Dorsal motor nucleus of the vagus: a site for evoking simultaneous changes in crural diaphragm activity, lower esophageal sphincter pressure, and fundus tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294(1): R121-131.

Nishino T, Sugimori K, Kohchi A, Hiraga K (1989) Nasal constant positive airway pressure inhibits the swallowing reflex. *Am Rev Respir Dis* 140(5): 1290-1293.

Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, Dent J, Davidson GP (2002) Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 51(4): 475-479.

Oymar K, Bardsen K (2014) Continuous positive airway pressure for bronchiolitis in a general paediatric ward; a feasibility study. *BMC Pediatr* 14: 122.

Page AJ, Blackshaw LA (1998) An in vitro study of the properties of vagal afferent fibres innervating the ferret oesophagus and stomach. *J Physiol* 512 ( Pt 3): 907-916.

Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ (2006) Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 131(6): 1725-1733.

Park H, Conklin JL (1999) Neuromuscular control of esophageal peristalsis. *Curr Gastroenterol Rep* 1(3): 186-197.

Pascual-Font A, Hernandez-Morato I, McHanwell S, Vazquez T, Maranillo E, Sanudo J, Valderrama-Canales FJ (2011) The central projections of the laryngeal nerves in the rat. *J Anat* 219(2): 217-228.

Patel N, Jiang Y, Mittal RK, Kim TH, Ledgerwood M, Bhargava V (2015) Circular and longitudinal muscles shortening indicates sliding patterns during peristalsis and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309(5): G360-367.

Paterson W (2006) Esophageal peristalsis. *GI Motility online*.

Paterson WG (1999) Alteration of swallowing and oesophageal peristalsis by different initiators of deglutition. *Neurogastroenterol Motil* 11(1): 63-67.

Penagini R, Bartesaghi B, Bianchi PA (1992) Effect of cold stress on postprandial lower esophageal sphincter competence and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Dig Dis Sci* 37(8): 1200-1205.

Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, Allocca M, Bianchi PA (2004) Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 126(1): 49-56.

Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF (2002) Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr* 141(2): 277-279.

Petrillo F, Gizzi C, Maffei G, Matassa PG, Ventura ML, Ricci C, Pastorino R, Vento G, Neonatal Pneumology Study Group Italian Society of N (2019) Neonatal respiratory support strategies for the management of extremely low gestational age infants: an Italian survey. *Ital J Pediatr* 45(1): 44.

Pickering M, Jones JF (2002) The diaphragm: two physiological muscles in one. *J Anat* 201(4): 305-312.

Pillow JJ (2005) High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 33(3 Suppl): S135-141.

Pitt KA, Mayhew PD, Barter L, Pollard R, Kass PH, Marks SL (2017) Consistency and effect of body position change on measurement of upper and lower esophageal sphincter geometry using impedance planimetry in a canine model. *Dis Esophagus* 30(4): 1-7.

Praud JP (2010) Upper airway reflexes in response to gastric reflux. *Paediatr Respir Rev* 11(4): 208-212.

Praud JP, Diaz V, Kianicka I, Dalle D (1995) Active expiratory glottic closure during permeability pulmonary edema in nonsedated lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 152(2): 732-737.

Praud JP, Fortin-Pellerin E (2017) Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation for preterm newborns: The time has come for consideration. *Pediatr Pulmonol* 52(12): 1526-1528.

Preiksaitis HG, Diamant NE (1997) Regional differences in cholinergic activity of muscle fibers from the human gastroesophageal junction. *Am J Physiol* 272(6 Pt 1): G1321-1327.

Preiksaitis HG, Tremblay L, Diamant NE (1994) Cholinergic responses in the cat lower esophageal sphincter show regional variation. *Gastroenterology* 106(2): 381-388.

Principi N, Di Pietro GM, Esposito S (2018) Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* 16(1): 36.

Ramanathan R (2010) Nasal respiratory support through the nares: its time has come. *J Perinatol* 30 Suppl: S67-72.

Reix P, Fortier PH, Niyonsenga T, Arsenault J, Letourneau P, Praud JP (2003) Non-nutritive swallowing and respiration coordination in full-term newborn lambs. *Respir Physiol Neurobiol* 134(3): 209-218.

Reix P, St-Hilaire M, Praud JP (2007) Laryngeal sensitivity in the neonatal period: from bench to bedside. *Pediatr Pulmonol* 42(8): 674-682.

Ren J, Massey BT, Dodds WJ, Kern MK, Brasseur JG, Shaker R, Harrington SS, Hogan WJ, Arndorfer RC (1993) Determinants of intrabolus pressure during esophageal peristaltic bolus transport. *Am J Physiol* 264(3 Pt 1): G407-413.

Rengarajan A, Gyawali CP (2019) High-resolution Manometry can Characterize Esophagogastric Junction Morphology and Predict Esophageal Reflux Burden. *J Clin Gastroenterol*.

Renolleau S, Letourneau P, Niyonsenga T, Praud JP, Gagne B (1999) Thyroarytenoid muscle electrical activity during spontaneous apneas in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 159(5 Pt 1): 1396-1404.

Reynolds RP, El-Sharkawy TY, Diamant NE (1984) Lower esophageal sphincter function in the cat: role of central innervation assessed by transient vagal blockade. *Am J Physiol* 246(6 Pt 1): G666-674.

Ribeiro AC, Klingler PJ, Hinder RA, DeVault K (1998) Esophageal manometry: a comparison of findings in younger and older patients. *Am J Gastroenterol* 93(5): 706-710.

Roberts CL, Badgery-Parker T, Algert CS, Bowen JR, Nassar N (2011) Trends in use of neonatal CPAP: a population-based study. *BMC Pediatr* 11: 89.

Roberts CT, Hodgson KA (2017) Nasal high flow treatment in preterm infants. *Matern Health Neonatol Perinatol* 3: 15.

Roehr CC, Schmalisch G, Khakban A, Proquitte H, Wauer RR (2007) Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in neonatal units--a survey of current preferences and practice in Germany. *Eur J Med Res* 12(4): 139-144.

Roman S, Holloway R, Keller J, Herbella F, Zerbib F, Xiao Y, Bernard L, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Chen M, Fox M, Kahrilas PJ, Mittal RK, Penagini R, Savarino E, Sifrim D, Wu J, Decullier E, Pandolfino JE, Mion F (2017) Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 29(2).

Rosen CA, Simpson B (2008) *Operative Techniques in Laryngology*. New Delhi, India, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 312 p.

Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N, Tabbers M (2018) Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66(3): 516-554.

Rossiter CD, Norman WP, Jain M, Hornby PJ, Benjamin S, Gillis RA (1990) Control of lower esophageal sphincter pressure by two sites in dorsal motor nucleus of the vagus. *Am J Physiol* 259(6 Pt 1): G899-906.

Rybak A, Pesce M, Thapar N, Borrelli O (2017) Gastro-Esophageal Reflux in Children. *Int J Mol Sci* 18(8).

Rybak IA, Abdala AP, Markin SN, Paton JF, Smith JC (2007) Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. *Prog Brain Res* 165: 201-220.

Samson N, Dumont S, Specq ML, Praud JP (2011) Radio telemetry devices to monitor breathing in non-sedated animals. *Respir Physiol Neurobiol* 179(2-3): 111-118.

Samson N, Fortin-Pellerin E, Praud JP (2018) The contribution of ovine models to perinatal respiratory physiology. *Front Biosci (Landmark Ed)* 23: 1195-1219.

Samson N, Lafond JR, Moreau-Bussiere F, Reix P, Praud JP (2007) Cricothyroid muscle electrical activity during respiration and apneas in lambs. *Respir Physiol Neurobiol* 155(2): 147-155.

Samson N, Nadeau C, Vincent L, Cantin D, Praud JP (2017) Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure and High-Flow Nasal Cannula on Sucking, Swallowing, and Breathing during Bottle-Feeding in Lambs. *Front Pediatr* 5: 296.

Samson N, Roy B, Ouimet A, Moreau-Bussiere F, Dorion D, Mayer S, Praud JP (2008) Origins of the inhibiting effects of nasal CPAP on nonnutritive swallowing in newborn lambs. *J Appl Physiol* (1985) 105(4): 1083-1090.

Samson N, St-Hilaire M, Nsegbe E, Reix P, Moreau-Bussiere F, Praud JP (2005) Effect of nasal continuous or intermittent positive airway pressure on nonnutritive swallowing in the newborn lamb. *J Appl Physiol* (1985) 99(5): 1636-1642.

Sanmiguel CP, Ito Y, Hagiike M, Conklin JL, Lalezari D, Soffer EE (2009) The effect of eating on lower esophageal sphincter electrical activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296(4): G793-797.

Sasaki CT, Kim YH, Sims HS, Czibulka A (1999) Motor innervation of the human cricopharyngeus muscle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108(12): 1132-1139.

Schneider JH, Kuper MA, Konigsrainer A, Brucher BL (2010) Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor response. *J Surg Res* 159(2): 714-719.

Segers LS, Nuding SC, Dick TE, Shannon R, Baekey DM, Solomon IC, Morris KF, Lindsey BG (2008) Functional connectivity in the pontomedullary respiratory network. *J Neurophysiol* 100(4): 1749-1769.

Seikel JA, King DW, Drumright DG (2010) *Anatomy & physiology for speech, language, and hearing*. Clifton Park, New York, Delmar Cengage Learning, 782 p.

Serio R, Daniel EE (1988) Electrophysiological analysis of responses to intrinsic nerves in circular muscle of opossum esophageal muscle. *Am J Physiol* 254(1 Pt 1): G107-116.

Shaker R, Easterling C, Kern M, Nitschke T, Massey B, Daniels S, Grande B, Kazandjian M, Dikeman K (2002) Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. *Gastroenterology* 122(5): 1314-1321.

Shaker R, Lang IM (1994) Effect of aging on the deglutitive oral, pharyngeal, and esophageal motor function. *Dysphagia* 9(4): 221-228.

Shaker R, Ren J, Xie P, Lang IM, Bardan E, Sui Z (1997) Characterization of the pharyngo-UES contractile reflex in humans. *Am J Physiol* 273(4 Pt 1): G854-858.

Shepherd K, Hillman D, Eastwood P (2013) Symptoms of aerophagia are common in patients on continuous positive airway pressure therapy and are related to the presence of nighttime gastroesophageal reflux. *J Clin Sleep Med* 9(1): 13-17.

Shepherd KL, Holloway RH, Hillman DR, Eastwood PR (2007) The impact of continuous positive airway pressure on the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292(5): G1200-1205.

Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, Orenstein S, Rudolph C, Vakil N, Vandenplas Y (2009) A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 104(5): 1278-1295; quiz 1296.

Siew ML, Te Pas AB, Wallace MJ, Kitchen MJ, Islam MS, Lewis RA, Fouras A, Morley CJ, Davis PG, Yagi N, Uesugi K, Hooper SB (2011) Surfactant increases the uniformity of lung aeration at birth in ventilated preterm rabbits. *Pediatr Res* 70(1): 50-55.

Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J (2001) Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 120(7): 1588-1598.

Sifrim D, Tack J, Lerut T, Janssens J (2000) Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 45(7): 1293-1300.

Sivarao DV, Goyal RK (2000) Functional anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 108 Suppl 4a: 27S-37S.

Sklar MC, Fan E, Goligher EC (2017) High-Frequency Oscillatory Ventilation in Adults With ARDS: Past, Present, and Future. *Chest* 152(6): 1306-1317.

Slutsky AS, Drazen JM (2002) Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 347(9): 630-631.

Smith BN, Dou P, Barber WD, Dudek FE (1998) Vagally evoked synaptic currents in the immature rat nucleus tractus solitarius in an intact in vitro preparation. *J Physiol* 512 (Pt 1): 149-162.

Smith JC, Abdala AP, Borgmann A, Rybak IA, Paton JF (2013) Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci* 36(3): 152-162.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL (1991) Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254(5032): 726-729.

Solana Garcia MJ, Lopez-Herce Cid J, Sanchez Sanchez C (2013) Gastroesophageal reflux in critically ill children: a review. *ISRN Gastroenterol* 2013: 824320.

Specq ML, Bourgoin-Heck M, Samson N, Corbin F, Gestreau C, Richer M, Kadhim H, Praud JP (2016) Moderate Hyperbilirubinemia Alters Neonatal Cardiorespiratory Control and Induces Inflammation in the Nucleus Tractus Solitarius. *Front Physiol* 7: 437.

St-Hilaire M, Samson N, Nsegbe E, Duvareille C, Moreau-Bussiere F, Micheau P, Lebon J, Praud JP (2007) Postnatal maturation of laryngeal chemoreflexes in the preterm lamb. *J Appl Physiol (1985)* 102(4): 1429-1438.

Sullivan JS, Sundaram SS (2012) Gastroesophageal reflux. *Pediatr Rev* 33(6): 243-253; quiz 254.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL (2019) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 115(4): 432-451.

Tadaki N, Hisa Y, Uno T, Koike S, Okamura H, Ibata Y (1995) Neurotransmitters for the canine inferior pharyngeal constrictor muscle. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113(6): 755-759.

Tagliabue G, Ji M, Suneby Jagers JV, Zuege DJ, Kortbeek JB, Easton PA (2019) Distinct neural-mechanical efficiency of costal and crural diaphragm during hypercapnia. *Respir Physiol Neurobiol* 268: 103247.

Tamanna S, Campbell D, Warren R, Ullah MI (2016) Effect of CPAP Therapy on Symptoms of Nocturnal Gastroesophageal Reflux among Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 12(9): 1257-1261.

Tawk M, Goodrich S, Kinasewitz G, Orr W (2006) The effect of 1 week of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with concomitant gastroesophageal reflux. *Chest* 130(4): 1003-1008.

Thach BT (1997) Reflux associated apnea in infants: evidence for a laryngeal chemoreflex. *Am J Med* 103(5A): 120S-124S.

Thach BT (2000) Sudden infant death syndrome: can gastroesophageal reflux cause sudden infant death? *Am J Med* 108 Suppl 4a: 144S-148S.

Thach BT (2001) Maturation and transformation of reflexes that protect the laryngeal airway from liquid aspiration from fetal to adult life. *Am J Med* 111 Suppl 8A: 69S-77S.

Tian ZQ, Liu JF, Wang GY, Li BQ, Wang FS, Wang QZ, Cao FM, Zhang YF (2004) Responses of human clasp and sling fibers to neuromimetics. *J Gastroenterol Hepatol* 19(4): 440-447.

Timsit JF, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B (2017) Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Res* 6: 2061.

Trudgill NJ, Riley SA (2001) Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 96(9): 2569-2574.

van Genderingen HR, Versprille A, Leenhoven T, Markhorst DG, van Vught AJ, Heethaar RM (2001) Reduction of oscillatory pressure along the endotracheal tube is indicative for maximal respiratory compliance during high-frequency oscillatory ventilation: a mathematical model study. *Pediatr Pulmonol* 31(6): 458-463.

Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A (2000) Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 105(6): 1194-1201.

Vegesna A, Besetty R, Kalra A, Farooq U, Korimilli A, Chuang KY, Fisher R, Parkman H, Miller L (2010) Induced opening of the gastroesophageal junction occurs at a lower gastric pressure in GERD patients and in hiatal hernia subjects than in normal control subjects. *Gastroenterol Res Pract* 2010: 857654.

Venker-van Haagen AJ, Hartman W, van den Brom WE, Wolvekamp WT (1989) Continuous electromyographic recordings of pharyngeal muscle activity in normal and previously denervated muscles in dogs. *Am J Vet Res* 50(10): 1725-1728.

Venker-van Haagen AJ, Hartman W, Wolvekamp WT (1986) Contributions of the glossopharyngeal nerve and the pharyngeal branch of the vagus nerve to the swallowing process in dogs. *Am J Vet Res* 47(6): 1300-1307.

Vignon C, Pellissier JF, Serratrice G (1980) Further histochemical studies on masticatory muscles. *J Neurol Sci* 45(2-3): 157-176.

Wallner B (2009) Endoscopically defined gastroesophageal junction coincides with the anatomical gastroesophageal junction. *Surg Endosc* 23(9): 2155-2158.

Wank M, Neuhuber WL (2001) Local differences in vagal afferent innervation of the rat esophagus are reflected by neurochemical differences at the level of the sensory ganglia and by different brainstem projections. *J Comp Neurol* 435(1): 41-59.

Watson NF, Mystkowski SK (2008) Aerophagia and gastroesophageal reflux disease in patients using continuous positive airway pressure: a preliminary observation. *J Clin Sleep Med* 4(5): 434-438.

Welch RW, Gates GA, Luckmann KF, Ricks PM, Drake ST (1979a) Change in the force-summed pressure measurements of the upper esophageal sphincter pre-laryngectomy and post-laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88(Pt 1): 804-808.

Welch RW, Luckmann K, Ricks PM, Drake ST, Gates GA (1979b) Manometry of the normal upper esophageal sphincter and its alterations in laryngectomy. *J Clin Invest* 63(5): 1036-1041.

West JB, Luks A (2016) *West's respiratory physiology : the essentials*. Philadelphia, Pennsylvania, Wolters Kluwer, 238 p.

Worl J, Neuhuber WL (2005) Enteric co-innervation of motor endplates in the esophagus: state of the art ten years after. *Histochem Cell Biol* 123(2): 117-130.

Wyman JB, Dent J, Heddl R, Dodds WJ, Toouli J, Downton J (1990) Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut* 31(6): 639-646.

Yadlapati R (2017) High-resolution esophageal manometry: interpretation in clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol* 33(4): 301-309.

Yamaoka M, Furusawa K, Fujimoto K, Iguchi K, Kumai T (1992) Muscle spindles in the mylohyoid muscle of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 21(5): 309-312.

Yamato S, Saha JK, Goyal RK (1992) Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. *Life Sci* 50(17): 1263-1272.

Yoder BA, Albertine KH, Null DM, Jr. (2016) High-frequency ventilation for non-invasive respiratory support of neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 21(3): 162-173.

Yoder BA, Manley B, Collins C, Ives K, Kugelman A, Lavizzari A, McQueen M (2017) Consensus approach to nasal high-flow therapy in neonates. *J Perinatol* 37(7): 809-813.

Yoshida Y, Tanaka Y, Hirano M, Nakashima T (2000) Sensory innervation of the pharynx and larynx. *Am J Med* 108 Suppl 4a: 51S-61S.

Young RL, Page AJ, Cooper NJ, Frisby CL, Blackshaw LA (2010) Sensory and motor innervation of the crural diaphragm by the vagus nerves. *Gastroenterology* 138(3): 1091-1101 e1091-1095.

Yuan S, Costa M, Brookes SJ (1998) Neuronal pathways and transmission to the lower esophageal sphincter of the guinea Pig. *Gastroenterology* 115(3): 661-671.

Zhu XW, Zhao JN, Tang SF, Yan J, Shi Y (2017) Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: A preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 52(8): 1038-1042.

Zifan A, Kumar D, Cheng LK, Mittal RK (2017) Three-Dimensional Myoarchitecture of the Lower Esophageal Sphincter and Esophageal Hiatus Using Optical Sectioning Microscopy. *Sci Rep* 7(1): 13188.