



**HAL**  
open science

# Les troubles du sommeil chez les enfants et les jeunes adultes atteints de pneumopathies interstitielles diffuses

Diane Abdel-Latif Thomasson

► **To cite this version:**

Diane Abdel-Latif Thomasson. Les troubles du sommeil chez les enfants et les jeunes adultes atteints de pneumopathies interstitielles diffuses. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03350546

**HAL Id: dumas-03350546**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03350546v1>**

Submitted on 21 Sep 2021

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

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

UNIVERSITE DE LA REUNION

**UFR SANTE**

Année : 2021 N° : 2021LARE39M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DES PEDIATRIE

**Les troubles du sommeil chez les enfants et les jeunes adultes atteints de pneumopathies  
interstitielles diffuses**

Présentée et soutenue publiquement le 02/07/2021 à Saint Pierre

à La Réunion

Par Diane Abdel-Latif Thomasson

JURY

**Président : Madame le Professeure Silvia Iacobelli**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Gérard Chéron rapporteur de thèse**

**Monsieur le Professeur Fabrice Paganin**

**Monsieur le Professeur David Drummond**

**Directrice de Thèse : Madame la Professeure Brigitte Fauroux**

## **TABLE DES MATIERES :**

Couverture.....	p 1
Table des matières.....	p 2 - 3
Table des matières tableaux .....	p 4
Liste des abréviations.....	p 5
Introduction .....	p 6-7
1.1 Pneumopathies interstitielles de l'enfant. ....	p 6-7
1.2. Sommeil et PID.....	p 7-10
1.2. Tableau 1 : Etiologies des PID de l'enfant.....	p 11
2. MATERIEL ET METHODES: ARTICLE Sleep in children and young adults with interstitial and diffuse lung disease .....	p 12-33
2.1 Introduction .....	p 14
2.2. Patients and methods.....	p 15
2.3. Results.....	p 17
2.4. Discussion.....	p 19-20
2.5 References.....	p 23-26
2.6 Table 1 Characteristics of the patients.....	p 27
2.7 Table 2. Polysomnographic data.....	p 28

2.8. Table 3 Lung function data.....	p 29
2.9. Table 4 Lung CT scoring.....	p 30
2.10 Online 1 lung CT scoring detailed.....	p 31-33
3. Discussion.....	p 33-37
4. Conclusion .....	p 37-38
5. Bibliographie .....	p 39-41
Résumé français.....	p 42-43
Résumé anglais .....	p 44-45

## **Table des matières tableaux**

Tableau 1 : Etiologies des PID de l'enfant.....	p 11
Table 1 Characteristics of the patients.....	p 27
Table 2. Polysomnographic data.....	p 28
Table 3 Lung function data.....	p 29
Table 4 Lung CT scoring.....	p 30
Online 1 lung CT scoring detailed.....	p 31-33

## Abréviations

**HTAP** : Hypertension Artérielle Pulmonaire

**IAHO** : Index d'Apnées Hypopnées Obstructives

**PAP** : Protéïnose Alvéolaire Pulmonaire

**PID** : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

**PSG** : Polysomnographie

**PtcCO<sub>2</sub>** : Pression Partielle Transcutanée en Dioxide de Carbone

**PPC** : Pression Positive Continue

**SAOS** : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

**TDM HR** : Tomodensitométrie Haute Résolution

**WASO** : Eveil intra sommeil

## 1.INTRODUCTION

### 1.1. Les pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant.

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont définies par la présence d'une infiltration diffuse de la charpente conjonctive du poumon. Les différents éléments de l'interstitium pulmonaire peuvent être atteints: espaces inter-alvéolaires, septa-périlobulaires, espaces sous-pleuraux, les espaces périfoncho-vasculaires et le poumon distal (comportant : espaces alvéolaires, bronchioles et vaisseaux de petit calibre). Les lésions correspondent à une inflammation avec possible formation de granulomes et/ou une atteinte extracellulaire avec fibrose collagène, œdème ou dépôt de substances diverses. Le diagnostic peut être porté par l'analyse histologique d'une biopsie pulmonaire ou les données d'un scanner thoracique haute résolution (TDM HR). En fonction de l'étiologie et du stade évolutif de la PID, le type et la sévérité des lésions anatomiques sont variables allant du comblement alvéolaire à la fibrose pulmonaire. Il existe plus d'une centaine d'affections pouvant être à l'origine d'une PID. [1-12]

Les PID de l'enfant sont des maladies rares, hétérogènes, sporadiques ou familiales, responsables d'une mortalité et d'une morbidité élevées. Les classifications actuelles des PID de l'enfant restent insatisfaisantes du fait de la complexité des mécanismes sous-jacents et de la variabilité d'expression de ces maladies. La prévalence des PID varie de 0.1 à 16 cas /100 000 enfants (0.13 pour 100 000 enfants de moins de 17 ans en Allemagne; 16 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans au Danemark). Ces données sont probablement sous estimées du fait de l'absence de définition standardisée. [2, 3]

On peut distinguer quatre groupes de PID pédiatriques selon leur présentation : les PID spécifiques de l'enfant, les PID liées à une maladie générale, les PID de l'immunocompétent (post infectieuses ou post exposition environnementale) et les PID de l'enfant immunodéprimé. Le Tableau 1 détaille les différentes étiologies des PID de l'enfant. [6]

La prise en charge thérapeutique des PID doit être réalisée en centres experts et être multidisciplinaire. Les principales thérapeutiques utilisées dans le traitement des PID sont la corticothérapie, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, les traitements immunosuppresseurs et les traitements immunomodulateurs. Les PID s'accompagnent souvent d'une hypoxie d'effort, voire de repos, nocturne et/ou diurne, ponctuelle ou permanente. Dans les stades évolués, une hypercapnie peut apparaître. En cas d'hypoxie chronique, un dépistage des complications associées doit être réalisé avec la recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une hypertrophie du ventricule droit voire une insuffisance cardiaque droite, une polyglobulie, et/ou altération de la croissance. Au stade d'insuffisance respiratoire chronique, le suivi vise également à repérer précocement et à prendre en charge les patients éligibles pour une greffe pulmonaire. [1, 2, 3]

## **1.2. Sommeil et PID**

Le sommeil des patients adultes atteints de PID est caractérisé par des anomalies macro- et microarchitecturales, des anomalies de la ventilation (polypnée superficielle) et des épisodes de désaturation en oxygène qui peuvent être ou non en rapport avec un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) dont la prévalence est élevée au cours des PID.



Ces anomalies sont particulièrement marquées pendant le sommeil paradoxal. Les évènements respiratoires, l'hypoxie intermittente et les symptômes (toux et dyspnée) survenant pendant le sommeil ainsi que les éventuels effets secondaires des médicaments (comme les corticoïdes) altèrent la qualité du sommeil et sont à l'origine de symptômes diurnes au premier rang desquels la fatigue, l'ensemble étant responsable d'une détérioration de la qualité de vie, d'une hausse de la morbidité et possiblement de la mortalité. L'altération de la qualité du sommeil est responsable d'une fatigue intense et d'une hypersomnolence diurne. [26, 27]

Pendant le sommeil, la respiration est similaire à celle observée à l'éveil avec une fréquence respiratoire élevée et un petit volume courant suggérant que la commande ventilatoire à l'origine de la polypnée superficielle au cours des PID persiste pendant le sommeil. Cette polypnée superficielle est particulièrement marquée pendant le sommeil paradoxal, période du sommeil caractérisée par une hypotonie musculaire globale touchant notamment les muscles respiratoires accessoires. Le diaphragme est alors le seul muscle assurant l'inspiration mais avec une force insuffisante par rapport à la force de rétraction pulmonaire pour maintenir un volume courant normal. On observe ainsi des épisodes de désaturation en oxygène qui surviennent de façon intermittente (brefs et répétés) pendant le sommeil paradoxal et sur des périodes plus prolongées pendant le sommeil non paradoxal en rapport avec des périodes d'hypoventilation. Les désaturations en oxygène peuvent également être en rapport avec des évènements apnéiques.

La prévalence du SAOS est élevée au cours des PID de l'adulte par rapport à la population générale de même âge. Elle a été rapportée entre 59 et 90%. Cette prévalence

élevée a été particulièrement étudiée dans la fibrose pulmonaire idiopathique mais semble également exister dans les PID d'autres étiologies comme la sarcoïdose, la sclérodermie ou les pneumonies interstitielles non spécifiques idiopathiques. Contrairement à ce qui est observé dans la population générale, le score d'Epworth n'est pas un bon outil de dépistage du SAOS au cours des PID.

Les patients atteints de PID se plaignent de fatigue et de mauvaise qualité de sommeil qui se traduit par une diminution de la qualité de vie. L'architecture du sommeil des adultes atteints de PID est également modifiée. Leur sommeil est fractionné et montre des anomalies macro- et micro-architecturales avec une augmentation du sommeil léger (stade 1 et 2), une diminution du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal, une diminution de l'efficacité du sommeil avec une augmentation du temps d'éveil intra-sommeil (WASO) et une fragmentation du sommeil et globalement une moins bonne efficacité du sommeil. Il existe également une augmentation de l'index des micro-éveils. Une prise en charge du SAOS notamment par pression positive continue (PPC) serait susceptible d'améliorer le sommeil et la qualité de vie ainsi que l'issue de la maladie chez ces patients.

Plusieurs hypothèses ont été faites pour expliquer la prévalence élevée du SAOS chez l'adulte atteint de PID: il existerait une collapsibilité plus importante des voies aériennes supérieures due à la traction exercée sur ces structures secondaire au syndrome restrictif. La deuxième hypothèse serait qu'il existerait une hypersensibilité des chémorécepteurs (secondaire à l'hypoxie) entraînant une hyperventilation lors d'une augmentation mineure de la capnie durant le sommeil provoquant une hypocapnie responsable d'apnées répétées.

Contrairement à l'adulte, il existe peu d'études du sommeil des enfants atteints de PID

en partie à cause de la rareté et la diversité des pathologies rencontrées. L'étude du sommeil ne fait pas partie des protocoles européens de diagnostic et de traitement des PID de l'enfant. Le bilan recommandé associe la recherche d'une hypoxémie au repos à l'éveil, pendant le sommeil et à l'effort chez les enfants plus âgés, sans recommandation pour une étude du sommeil. Le sommeil n'a été étudié que dans un petit groupe de 14 enfants, âge médian 4,1 ans (0,3 - 12,8), avec hyperplasie à cellule neuroendocrine (NEHI) [4]. Les indications associaient l'exploration d'une hypoxémie et des situations non liées au NEHI telles que l'hypertrophie adénoamygdalienne. Les données sont difficiles à interpréter car la plupart des patients ont été mis sous oxygène pendant la polysomnographie (PSG) et les données individuelles ne sont pas disponibles. L'index d'apnée hypopnées obstructives (IAHO) médian était de 0,4 événement/heure, 6 patients ayant un SAOS léger et 2 un SAOS modéré à sévère. Deux patients ont eu une adénoamygdalectomie et les autres ont été traités avec des corticostéroïdes intranasaux ± des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Le but de la présente étude est d'étudier le sommeil chez les enfants atteints de PID et d'évaluer la fréquence du SAOS dans cette population.

Tableau 1 : Etiologies des PID de l'enfant.

<b>PID fréquentes chez le petit enfant</b>	<b>PID associées à une maladie générale</b>	<b>Pathologie de l'immunocompétent</b>	<b>Pathologie de l'enfant immunodéprimé</b>
Anomalie du développement : Dysplasie acinaire et/ou alvéolaire congénitale Dysplasie alvéolocapillaire avec anomalie de l'alignement des veines pulmonaires	Connectivite - Lupus érythémateux disséminé - Sclérodermie	Séquelles d'infections virales ou bactériennes : adénovirus, herpès, EBV, CMV, VRS, grippe A, hépatite C	Infections opportunistes (fongiques, parasitaires)
Anomalie de développement avec anomalie d'alvéolisation (anomalie de croissance pulmonaire) Hypoplasie pulmonaire Maladie pulmonaire chronique néonatale Anomalies associées à des anomalies chromosomiques (Trisomie 21) Dysplasie bronchopulmonaire et maladie pulmonaire chronique du nouveau-né	Vascularite Syndrome de Wegener Syndrome de Churg et Strauss Syndrome de Goodpasture	Pathologies environnementales : alvéolite allergique extrinsèque, inhalation de toxiques, médicaments, drogues	Séquelles d'irradiation ou de chimiothérapie
Hyperplasie cellulaire neuroendocrine	Maladies hépatiques et digestives inflammatoires	Pathologie d'inhalation	Complications de greffes d'organes ou de moelle
Glycogénose pulmonaire interstitielle	Pathologie métabolique : intolérance aux protéines dibasique, microlithiase alvéolaire	Poumon éosinophilique	
Pathologie du surfactant Protéïnose pulmonaire idiopathique Mutation du gène SFTPB de la protéine B Mutation du gène SFTPC de la protéine C Mutation du gène codant pour ABCA3 Mutation de TTF1 Syndrome de Hermanski Puldman	Maladie de surcharge : Maladie de Gaucher, Maladie de Niemann Pick		
	Granulomatose : Sarcoïdose/ tuberculose		
	Histiocytose Langerhansienne		
	Hémosidérose pulmonaire primitive		
	Infiltration tumorale, syndromes lymphoprolifératifs		
	Maladies auto inflammatoires/ dysimmunitaires (STING)		

## **2. MATERIEL ET METHODES : ARTICLE publié dans Sleep Medicine 2021**

### **Sleep in children and young adults with interstitial and diffuse lung disease**

Diane Abdel-Latif Thomasson<sup>1</sup>, MD, Rola Abou Taam<sup>2</sup>, MD, Laureline Berteloot<sup>3</sup>, MD,

Sonia Khirani<sup>1,4,5</sup>, PhD, Lucie Griffon<sup>1,5</sup>, MD, Alice Hadchouel<sup>2</sup>, MD, PhD,

Christophe Delacourt<sup>2</sup>, MD, PhD, and Brigitte Fauroux<sup>1,5</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>AP-HP, Hôpital Necker, Pediatric noninvasive ventilation and sleep unit, F-75015 Paris, France

<sup>2</sup>AP-HP, Hôpital Necker, Pediatric Pulmonary Department, F-75015 Paris, France

<sup>3</sup>AP-HP, Hôpital Necker, Pediatric Radiology, F-75015 Paris, France

<sup>4</sup>ASV Santé, Gennevilliers, F-92000 France

<sup>5</sup>Université de Paris, VIFASOM, F-75004 Paris, France

#### **Address correspondence to:**

Brigitte Fauroux, AP-HP, Hôpital Necker, Pediatric noninvasive ventilation and sleep unit, 149 rue de Sèvres, Paris, F-75015 France. [[brigitte.fauroux@nck.aphp.fr](mailto:brigitte.fauroux@nck.aphp.fr)], Tel: +33.1.71.19.60.92; Fax: +33.1.71.19.57.70.

**Declaration of interest:** none

## **Abstract**

### *Objective*

Obstructive sleep apnea (OSA) is common in adult patients with interstitial lung disease (ILD). The aim of the study was to evaluate the prevalence of OSA and sleep quality in children and young adults with children's interstitial and diffuse lung disease (chILD).

### *Methods*

A polysomnography (PSG) was performed in room air in all consecutive patients followed at a national reference centre between June 2018 and September 2019. Clinical and PSG data were collected.

### *Results*

The PSG data of 20 patients (12 girls, median age 9 (range 0.5-20) years), were analyzed. Seven (35%) patients had pulmonary alveolar proteinosis (PAP), 5 (25%) a disorder of surfactant metabolism, 3 (15%) diffuse pulmonary hemorrhage, 4 (20%) chILD of unknown etiology and one patient had laryngeal and pulmonary sarcoidosis. The median obstructive apnea-hypnea index (OAHI) was normal at 0 events/hour, with a value >4 events/hour being observed in 2 young adults: an 18-year-old male with PAP and a vital capacity of 27% predicted who had an OAHI of 10.7 events/hour, and a 20-year-old male with laryngeal and pulmonary sarcoidosis who had positional OSA with an OAHI of 19.5 events/hour. The median total sleep time, sleep efficiency, % of wake after sleep onset, and sleep stages were moderately disturbed.

### *Conclusions*

Moderate or severe OSA was not observed in children < 18 years with chILD. Mild or moderate OSA was observed in 2 young adults with PAP and sarcoidosis. As opposed to adults, OSA seems uncommon in children with chILD.

## Keywords

Child interstitial and diffuse lung disease, sleep, polysomnography, obstructive sleep apnea, pulmonary alveolar proteinosis, surfactant, diffuse alveolar haemorrhage.

## Introduction

Interstitial lung disease (ILD) refers to a wide range of rare heterogeneous disorders that involve the lung interstitium and the alveolar structure. Even if they share a common basis, namely abnormalities of the lung parenchyma, children's interstitial and diffuse lung disease (chILD) differs from ILD in adults (1-3). In children, two distinct chILD are individualized according to age groups; ILD more prevalent in children less than 2 years of age (infancy), and ILD not specific to children's age (2-4). ILD specific to infancy include neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI), pulmonary interstitial glycogenosis and developmental disorders (4). The other ILD can be grouped into ILD related to exposure/environmental insults, to systemic and immune diseases, and primary lung parenchyma dysfunction which comprises surfactant disorders (1, 3). The outcome of chILD is extremely variable and highly dependent on the cause, the patient care environment, and the individual response to treatment with a reported mortality of around 15% (2). In adults, ILD comprise those with a known aetiology such as 1) pneumoconioses, drug-related ILD, and connective tissue disease-associated ILD, 2) granulomatous diseases such as sarcoidosis and chronic hypersensitivity pneumonitis, 3) idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), non-specific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, and 4) a miscellaneous group including pulmonary Langerhans cell histiocytosis (5).

A number of studies have shown that adult patients with ILD complain of poor sleep quality and exhibit abnormal sleep architecture, increased sleep fragmentation and sleep-disordered breathing (SDB) on polysomnography (PSG) (6-10). Obstructive sleep apnea (OSA) has been shown to be particularly common, especially in patients with IPF (10, 11). Importantly, OSA and consequent sleep desaturations are associated with an increased

incidence of cardiovascular disease, ischemic heart disease, and mortality (7, 9, 12-14). Moreover, the treatment of OSA has been shown to be associated with a better outcome, pleading for a systematic screening and treatment of OSA in adult patients with ILD and OSA (10). Sleep is thus nowadays recognized as an important target for improving outcomes in adult patients with ILD (10).

Although the pathophysiology and outcome is different in chILD as compared to adult ILD, sleep and SDB has been poorly studied in children with chILD. To our knowledge, only one study analyzed the PSG data in 14 out of 77 children with NEHI (15). PSG were mainly performed for oxygen titration and showed a median obstructive apnea-hypopnea index (OAHI) of 0.4 event/hour, with 6 patients having mild OSA and 2 moderate-to-severe OSA.

The aim of the present study was to determine the prevalence of OSA and sleep quality and architecture in children and young adults with different pediatric-onset child syndrome.

## **Patients and methods**

### *Patients*

A full overnight PSG was performed in all consecutive patients with pediatric-onset chILD followed at Necker Children's Hospital between June 2018 and September 2019. History of upper airway surgery, clinical data, including upper airway examination, echocardiographic and lung function (in older children) data, and medical treatment were collected. The study was conducted in agreement with the French regulations and received appropriate legal and ethical approval from the ethical committee CPP Ile de France II, protocol 2013-A00374-41.

### *Lung high resolution computed tomography scoring*

For every patient, a lung high resolution computed tomography (HRCT) performed within the 6 months of the PSG was reviewed and scored by an experienced pediatric radiologist (LB). For the need of the study, we adapted previously proposed lung fibrosis CT



scores (16, 17). We scored the extent of ground glass opacities and of reticular pattern (thickened intralobular lines or interlobular septas) on a semi quantitative scale. Each of the six lobes (the lingula was considered as a single lobe) was scored from 0 (absence of the lesion) to 4 (75 to 100% of the lobe involved) with a 25% increment. A maximum score of 24 for each patient for each lesion was thus obtained. Moreover, fibrosis was assessed in each lobe: 0 if absent, 1 if present. We distinguished mild signs of fibrosis (presence of bronchiectasis, bronchiolectasis and/or distorsion of the normal architecture), microcystic and macrocystic honeycombing. The maximal score of fibrosis was therefore of 18. Finally, we assessed lung volumes using volume rendering projections compared to age-matched patients, as previously reported (18).

### *Polysomnography*

PSG were always performed in a stable condition in room air or with the usual oxygen flow in those treated with long term oxygen therapy (LTOT). For the only patient treated with continuous positive airway pressure (CPAP), the PSG was performed in room air without CPAP because the patient did not have severe OSA on the criteria defined for adults.

All PSG started at patients' usual bedtime and continued until spontaneous morning awakening. PSG studies were performed using CID 102\* (Cidelec, Saint Gemmes sur Loire, France) or Alice 6 LDxS (Philips Respironics, Carquefou, France) devices. Electroencephalographic (EEG) recordings were based on the international 10-20 system with the placement of electrodes in positions F1-A2, F2-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1, recording of eye movements, electromyography (EMG) of the chin, electrocardiogram and left and right tibialis EMG. Sleep stages were scored manually using standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) (19). Cardiorespiratory data included airflow (nasal pressure transducer and oronasal thermistor), body position, body movements, snoring, thoracic and abdominal movements assessed by inductance belts, and pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>) using the Nonin pulse oximeter (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN) for CID 102\* and the Masimo pulse oximeter (Masimo SET LNCS pulse oximeters) for Alice 6 LDxS. Respiratory events were scored according to the AASM guidelines (19). Transcutaneous carbon dioxide (PtcCO<sub>2</sub>) recordings were performed simultaneously (SenTec Digital Monitor, SenTec Inc,

Therwil, Switzerland).

The following sleep parameters were evaluated:

- Time in bed (TIB): the time in minutes between light-off and light-on
- Total sleep time (TST): the time in minutes from sleep onset to the end of the final sleep epoch minus the time awake
- Sleep efficiency: the percentage ratio between TST and TIB ( $TST/TIB \times 100$ )
- Wakefulness after sleep onset (WASO): the time spent awake after sleep onset
- Arousal index: the number of arousals per hour of TST
- Percentage of TST spent in sleep stages 1, 2, 3 and REM sleep
- Apnea-hypopnea index (AHI): the number of apneas and hypopneas per hour of TST
- OAH: the number of obstructive and mixed apneas and hypopneas per hour of TST
- Central apnea index (CAI): the number of central apneas per hour of TST
- Mean and minimal  $SpO_2$  and the percentage of TST spent with a  $SpO_2 < 90\%$
- Oxygen desaturation index (ODI): the number of at least 3% oxygen desaturations per hour of TST
- Mean and maximal  $PtcCO_2$  and the percentage of TST spent with a  $PtcCO_2 > 50$  mmHg

All the recordings were scored by two investigators (LG and BF). As normal PSG change with age, data were interpreted according to the normal values for age ([19](#), [20](#)). All data are expressed as median and range.

## **Results**

### *Patients*

Twenty patients were included in the study (Table 1). Median age at PSG was 9 (0.5 - 20) years. Seven (35%) patients had pulmonary alveolar proteinosis (PAP), 5 (25%) a

disorder of surfactant metabolism, 3 (15%) diffuse pulmonary hemorrhage, 4 (20%) chILD of unknown etiology and one patient had laryngeal and pulmonary sarcoidosis. A lung biopsy (30%) was performed in 6 patients. Two patients had pulmonary hypertension (patients #5 and #8). None of the patients was overweight or obese (Table 1). Patient #10 had a mild glottis stenosis that was cured after dilatation at the age of 18 months and patient #20 with sarcoidosis had an adeno-tonsillectomy with uvulectomy at the age of 7 years. None of the other patients had a history of upper airway surgery and all the patients, except patient #20, had a normal upper airway examination at the time of the study.

Fourteen (70%) patients had been treated with methylprednisolone pulses with 6 patients being treated at the time of the PSG. Four patients were treated with azathioprim, 3 with azithromycin, 2 with mycophenolatemofetil, 2 with rituximab, one with ruxolitinib, one with oral corticosteroids, and one with whole lung lavage. Three patients were treated with LTOT (patient #5, #9 and #19) and patient #20 was treated with long term CPAP.

The lung function data, when available or possible according to age, is presented in Table 3. The lung HRCT scoring is presented in Table 4 (with a detailed scoring in Online Table 1).

#### *Polysomnographic data*

The EEG data was not available for patient #13 because of a technical problem but all the other patients had a full PSG (Table 2).

Thirteen patients had an OAH  $<1$  event/h. Two of these patients had mild hypoxemia, among which one treated with LTOT, with a mean nocturnal SpO<sub>2</sub> of 93% and a minimal SpO<sub>2</sub> of 86% and 89% respectively, without hypercapnia. Five patients had an OAH  $>1$  event/hour and  $<4$  events/hour, one of these patients had moderate hypoxemia with a mean nocturnal SpO<sub>2</sub> of 93%, and none of these patients was hypercapnic. Two (10% of the total population) of the 3 oldest patients ( $\geq 18$  years) had an OAH  $>10$  events/hour. The first patient was a young man aged 18 years (patient #5) with PAP associated with a methionyl-tRNA synthetase (MARS) mutation diagnosed at the age of 2 years and treated with LTOT. This patient had an OAH of 10.7 events/hour without nocturnal hypoxemia on his PSG with oxygen. He had pulmonary hypertension and a severe restrictive syndrome with a total lung

capacity (TLC) of 30% predicted, a vital capacity (VC) of 27% predicted, a forced expiratory volume in one second (FEV1) of 30% predicted, and a carbon monoxide transfer (DLCO) of 12% predicted (Table 3). His lung HRCT scoring revealed maximal scores for ground glass and reticular pattern extent and signs of fibrosis and microcystic honeycombing, with an estimated lung volume of 2622 (Table 4 and Online Table 1). CPAP was proposed but refused by the patient who continued LTOT and died 2 years later of end-stage lung disease. The second patient (patient #20) was a young man aged 20 years with laryngeal and pulmonary sarcoidosis, diagnosed at the age of 4 years. He had an adenotonsillectomy with uvulectomy at the age of 7 years. He was started on CPAP at the age of 18 years because of OSA symptoms and an AHI of 6 events/hour on a respiratory polygraphy performed in another center. At the time of the PSG performed in our center in spontaneous breathing, he had an OAHl of 19.5 events/hour with a clearly positional OSA with an AHI of 102 events/hour when laying on the back, and 8 events/hour in the other supine positions. He was also hypercapnic (with 15% of TST with a  $P_{t}CO_2 > 50$  mmHg) but not hypoxemic (mean nocturnal  $SpO_2$  98%). The examination of his upper airways showed a macroglossia with a posterior crushing of the epiglottis, explaining his positional OSA. His TLC was 78% predicted, with a VC of 75% predicted and a FEV1 of 100% predicted (Table 3). He was prescribed positional therapy during sleep in order to wean from CPAP and was transited to the adult pulmonology department. His lung HRCT scoring revealed only an extensive reticular pattern extent (scored 3), without any other anomaly (Table 4 and Online Table 1).

Median sleep time was 465 (341 - 585) minutes (Table 2). Median sleep efficiency was normal at 95% with only two patients having a sleep efficiency < 87% (65% and 55% in patients #4 and #5, respectively). Median WASO was increased at 10% with 9 patients having a WASO > 5%. Sleep stages were close or within the normal range with a median % of N2, N3 and REM of 43, 28 and 20%, respectively, except for N1 which was increased at 9%. The median arousal index was normal at 0.3 event/hour, with only patient #20 having an index of 4.7 events/hour.

## **Discussion**

This study is the first to analyze SDB in a cohort of children and young adults with

various causes of chILD. Our main observation is that none of the children < 18 years had an OAHl > 5 events/hour. The only two patients with OSA were two young adults with severe PAP and laryngeal and pulmonary sarcoidosis. Sleep efficiency and sleep architecture were only moderately disturbed in the majority of the patients.

SDB and OSA are nowadays recognized as major contributors to the morbidity and mortality in adult patients with ILD and in particular IPF. Patients with ILD complain of fatigue and poor sleep quality which translates to poor quality of life (21). Sleep macro- and micro-architecture is impaired with an increase in N1, a decrease in N3 and REM sleep, a decrease in sleep efficiency with increased WASO, arousals, and sleep fragmentation (8). OSA is particularly common with a prevalence in adult patients ranging from 56 to 90% (7, 10).

Surprisingly, data on sleep and SDB are scarce in children with chILD. This may be explained by the fact that a sleep study is not part of the (European) protocols for the diagnosis and treatment of child (22). Initial investigations include the search of hypoxemia at rest both awake and during sleep, and during exercise in older children, without any recommendation on a sleep study. Sleep has only been studied in a small group of 14 children (median age 4.1 years, range 0.3 – 12.8) with NEHI (15). The indications included hypoxemia and also non-NEHI related situations such as adenotonsillar hypertrophy. The data are difficult to interpret because most patients were started on oxygen during the PSG and individual data are not available. Two patients consequently underwent adenotonsillectomy because of moderate-to severe OSA, while 6 others were treated with intranasal corticosteroids and/or leukotriene receptor antagonists because of mild OSA. One of the strengths of the present study is that a PSG was performed on a systematic basis on a consecutive cohort of patients and that oxygen therapy, when used on a long term basis, was not changed during the PSG.

Our main observation is that none of the children < 18 years, whatever the type of chILD, had an OAHl > 5 events/hour. Mild or moderate OSA, according to the AASM scoring criteria for adults, was observed only in 2 young adults. Patient #5 with PAP and end-stage lung disease presents similarly as adult patients with end-stage ILD. He had a long-lasting disease that was diagnosed at the age of 2 years, he had pulmonary hypertension despite LTOT,

with a fatal outcome 2 years later. CPAP was proposed with regard to the adult literature but was refused by the patient. The pathophysiology of mild OSA in this young adult may be similar to that suggested in adults with ILD. Restrictive lung diseases are characterized by decreased lung volumes that can reduce the upper airway stability and increase resistance due to a decreased traction on the upper airways (8). These changes can facilitate upper airway collapse, especially during the most vulnerable sleep stage, namely REM sleep. This hypothesis implies a chronic, long-lasting phenomenon that develops progressively over months or years. This may in part explain why this potential OSA mechanism is not observed in (young) children. Intermittent hypoxemia enhances chemo-responsiveness and may exacerbate ventilator instability in susceptible individuals (23). Some patients may indeed overventilate in response to apnea-induced hypercapnia, with the ensuing hypocapnia causing further apneas, sometimes leading to a cyclical pattern of repetitive apneas as the ventilator system continues to attempt to achieve homeostasis. Patient #5 had a long-lasting disease, poor lung function (VC of 27%), and extensive fibrosis on his HRCT scan. However, in a prospective study that enrolled 45 adult patients with newly diagnosed IPF, the presence and severity of OSA did not correlate with lung function parameters neither with a fibrosis score on HRCT (13).

The pathophysiology of OSA in the patient with pulmonary and laryngeal sarcoidosis seems different. Even if OSA has been reported in adult patients with lung sarcoidosis (21, 24, 25), the case of this patient pleads for the role of sarcoid involvement of the upper airways in his OSA. Indeed, he had a clear positional OSA (when sleeping on his back) with an upper airway examination showing a macroglossia and a posterior crushing of the epiglottis. Lung parenchymal involvement has been shown to correlate with the presence of OSA in adult patients with sarcoidosis (24) but our patient has only minor lung involvement on his HRCT with only a reticular pattern without other signs of parenchymal involvement (Table 4 and Online Table 1). Epiglottic involvement has been reported in an adult patient whose first presentation was with dysphonia, upper airways obstruction and severe OSA (26). Systemic steroids and hydroxychloroquine led to improvement in phonation, endoscopic appearance and upper airway obstruction with significant improvement in the AHI. In our patient, we preferred to start with a less aggressive treatment, namely positional therapy that the patient was keen to follow in order to wean the CPAP therapy.

Concerning sleep quality and sleep architecture, results were globally within the normal range except for the WASO and N1 sleep stage. Patient #5 with end-stage PAP had the poorest sleep quality (55%) and the greatest WASO (47.3%). Patient #20 has a less disturbed sleep but one of the lowest % of REM sleep (14.7%).

The relationship between ILD and OSA seems bidirectional. The mechanisms that have been proposed to explain the high prevalence of OSA in ILD associate the reduction in lung volumes that can reduce upper airway stability and increase resistance and facilitate upper airway collapse, especially during REM sleep, when functional residual capacity is reduced further because of the reduced activity of the intercostal muscles (27). Pulmonary and systemic inflammation may reduce muscle mass, as corticosteroids, which may also favor overweight and obesity, both predisposing to OSA. Ventilatory control instability, namely the overventilating in response to apnea-induced hypercapnia, may be observed in susceptible adults with ILD and contribute to OSA (28). Conversely, the mechanisms that have been proposed to link OSA and ILD associate intermittent hypoxemia, which constitutes a more potent stimulus than does continuous hypoxemia for oxidative stress, systemic inflammation, generalized vascular endothelial and tissue damage (10, 29, 30). OSA is characterized by an increase in inspiratory resistive load that may cause alveolar injury through mechanical stretch and injury (30). OSA has been implicated in gastroesophageal reflux and some authors have hypothesized that microaspiration could be a cause of both IPF and acute exacerbation of IPF (31). Importantly, treatment of OSA with CPAP is likely to improve sleep and quality of life as well as disease outcome (10, 32). However, none of the considered factors, however suggestive, have been definitely confirmed by the literature.

The low prevalence of OSA in this pediatric study is not clear but the factors that may link ILD and OSA seem less common in children. Indeed, none of the patients was overweight or obese. None, except patient #20, had airway obstruction on clinical examination of the upper airways. The analysis of the lung HRCT scans was in favour of normal, or even increased lung volumes. The patients did not have a recent pH monitoring but none complained of gastroesophageal symptoms and none received anti-reflux medication.

In the present study, 5 patients (aged 1, 2, 7, 13 and 17 years) had an OAH1 >1

event/hour and <4 events/hour. None of these patients had a recognized risk factor for OSA such as obesity or adenotonsillar hypertrophy. Nonetheless, it seems important have a longitudinal assessment of these patients in order to check for possible deterioration of OSA.

We acknowledge that our study has some important limitations. The number of patients is small but is explained by the rarity of chILD. The age and type of chILD are very heterogeneous. Moreover, some PSG were performed with oxygen therapy which may have reduced the ODI and consequently the detection of hypopneas and central events. Subjective sleep quality was not evaluated but the results of sleep questionnaires have shown to correlate poorly with the objective data on a PSG ([11](#), [12](#)). However, the data are one of the first on sleep in children with chILD.

In conclusion, moderate or severe OSA was not observed in children < 18 years with chILD. However, even if OSA seems uncommon in children with chILD in the present study, our results need to be confirmed on larger cohorts. With regard to the proposed mechanisms for OSA in adult patients with ILD, a systematic PSG in adolescents and young adults with chILD may be worth to be planned, especially with regards to potential new therapeutic benefits.

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

## References

1. Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev.* 2018; 27:170100.
2. Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019; 3:568-77.
3. Nathan N, Berdah L, Delestrain C, Sileo C, Clement A. Interstitial lung diseases in children. *Presse Med.* 2020; 49:103909.
4. Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's



interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity?  
*Paediatr Respir Rev.* 2019; 30:65-71.

5. Cottin V, Hiran iNA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases.  
*Eur Respir Rev.* 2018; 27:180076.

6. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, Mermigkis D, Budur K, Kopanakis A, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2007; 185:173-8.

7. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases.* 2014; 2:828-34.

8. Schiza S, Mermigkis C, Margaritopoulos GA, Daniil Z, Harari S, Poletti V, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and sleep disorders: no longer strangers in the night. *Eur Respir Rev.* 2015; 24:327-39.

9. Milioli G, Bosi M, Poletti V, Tomassetti S, Grassi A, Riccardi S, et al. Sleep and respiratory sleep disorders in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Med Rev.* 2016; 26:57-63.

10. Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a new target for improving outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2017; 152:1327-38.

11. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136:772-8.

12. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med.* 2013; 9:593-601.

13. Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017; 49:1601934.

14. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and prolonged oxygen desaturation during sleep are strong predictors of poor outcome in IPF. *Lung.* 2017; 195:643-51.

15. Liptzin DR, Hawkins SMM, Wagner BD, Deterding RR. Sleeping chILD: Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and polysomnography. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53:917-20.
16. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1229-36.
17. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1248-54.
18. Caliskan E, Ozturk M. Determination of normal lung volume using computed tomography in children and adolescents. *Ann Med Res.* 2018;12.308.
19. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8:597-619.
20. Scholle S, Beyer U, Bernhard M, Eichholz S, Erler T, Graness P, et al. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep Med Rev.* 2011; 12:542-9.
21. Mavroudi M, Papakosta D, Kontakiotis T, Domvri K, Kalamaras G, Zarogoulidou V, et al. Sleep disorders and health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2018; 22:393-400.
22. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015; 70:1078-84.
23. Marcus NJ, Li YL, Bird CE, Schultz HD, Morgan BJ. Chronic intermittent hypoxia augments chemoreflex control of sympathetic activity: role of the angiotensin II type 1 receptor. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010; 171:36-45.
24. Bingol Z, Pihtili A, Gulbaran Z, Kiyani E. Relationship between parenchymal involvement

- and obstructive sleep apnea in subjects with sarcoidosis. *Clin Respir J*. 2015; 9:14-21.
25. Lal C, Medarov BI, Judson MA. Interrelationship between sleep-disordered breathing and sarcoidosis. *Chest*. 2015; 148:1105-14.
26. Ahmed M, Sulaiman I, Rutherford R, Gilmartin JJ. First presentation of sarcoidosis with severe obstructive sleep apnoea and epiglottic involvement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013; 30:146-8.
27. Aronson RM, Carley DW, Onal E, Wilborn J, M L. Upper airway muscle activity and the thoracic volume dependence of upper airway resistance. *J Appl Physiol*. 1991; 70:430-8.
28. Younes M. Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *J Appl Physiol*. 1985;105:1389-405.
29. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015; 20:27-45.
30. Lederer DJ, Jelic S, Bhattacharya J, Basner RC. Is obstructive sleep apnea a cause of idiopathic pulmonary fibrosis? *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136:470.
31. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006; 27:136-42.
32. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015;19:385-91.

Table 1. Characteristics of the patients

Patient Number, Gender	Age at diagnosis (yrs)	Age at investigation (yrs)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI z-score	Type of chILD	Lung biopsy	Number of MPP	MPP at time of investigation	Other treatments
1 Female	0.3	0.5	4	62	-3.0	PAP with MARS mutation	no	0	no	WLL
2 Female	0.4	2	14	89	+1.5	PAP with MARS mutation	no	6	no	MM
3 Female	0.2	12	33	144	-0.6	PAP with MARS mutation	no	3	no	AZA
4 Male	NA	17	40	164	-3.8	PAP with MARS mutation	no	0	no	AZA
5 Male	2	18	41	179	-6.9	PAP with MARS mutation #	no	0	no	LTOT
6 Female	6	9	26	138	-1.5	aPAP	no	0	no	none
7 Female	0.8	10	31	134	+0.3	PAP with MARS mutation	yes	6	yes	none
8 Female	0.1	9	21	117	-0.6	Disorder of surfactant metabolism #	no	46	no	AZA, AZI
9 Female	0.4	13	45	154	+0.4	Disorder of surfactant metabolism	yes	0	no	AZA, LTOT
10 Male	2	6	18	106	+0.4	Disorder of surfactant metabolism (NKX2-1)	no	16	yes	AZI
11 Female	NA	15	51	170	-0.7	Disorder of surfactant metabolism (NKX2-1)	no	> 66	yes	AZI
12 Male	2	18	42	140	+0.1	Disorder of surfactant metabolism	yes	16	no	MM
13 Male	0.6	2	10	81	-0.5	DAH with ANCA	no	3	no	R
14 Female	0.9	9	20	116	-0.8	DAH with ANCA	yes	24	no	R, RU
15 Female	8	9	22	122	-0.6	DAH	no	4	yes	none
16 Female	6	7	6	70	<-3.0	chILD of unknown etiology	no	1	yes	none
17 Female	0.4	15	45	152	-0.0	chILD of unknown etiology	no	114	yes	none
18 Male	NA	7	17	116	-3.3	chILD of unknown etiology with <i>pneumocystis carinii</i> infection	yes	5	no	none
19 Male	0.2	1.5	9	82	-3.0	chILD with undefined immune deficiency	no	5	no	LTOT
20 Male	4	20	64	171	-0.3	Laryngeal and pulmonary sarcoidosis	yes	0	no	Oral corticosteroids, CPAP

Abbreviations: chILD: child interstitial and diffuse lung disease, PAP: pulmonary alveolar proteinosis, MARS: methionyl-tRNA synthetase, aPAP : auto-immune pulmonary alveolar proteinosis due to a functional deficiency of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, NA: not available, NKX2-1: NKX Homeobox 2-1,

DAH: diffuse alveolar hemorrhage, ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody, MPP: methylprednisolone pulses, MM: mycophenolate mofetil, AZA: azathioprim, AZI: azithromycin, R: Rituximab, RU: ruxolitinib, WLL: whole lung lavage, LTOT : long term oxygen therapy, CPAP: continuous positive airway pressure. # pulmonary hypertension on echocardiography

Table 2. Polysomnographic data.

<i>Patient</i>	<i>TST (min)</i>	<i>Sleep efficiency (%)</i>	<i>WASO (%)</i>	<i>N1 (%)</i>	<i>N2 (%)</i>	<i>N3 (%)</i>	<i>REM (%)</i>	<i>Arousal index (events/h)</i>	<i>AHI (events/h)</i>	<i>OAHI (events/h)</i>	<i>CAI (events/h)</i>	<i>Mean SpO<sub>2</sub> (%)</i>	<i>Minimal SpO<sub>2</sub> (%)</i>	<i>ODI (events/h)</i>	<i>Mean PtcCO<sub>2</sub> (mmHg)</i>	<i>Maximal PtcCO<sub>2</sub> (mmHg)</i>
1 Female	405	92	7.9	2.3	39.3	35.4	22.2	0.1	0.7	0.1	0	98	94	1.1	40	44
2 Female	423	97	3.8	4.7	38.6	29.0	27.7	1.3	2	1.1	0.6	98	90	2.6	36	39
3 Female	473	94	7.1	4.3	42.6	31.0	22.0	0	0.1	0.1	0	95	90	1.1	41	44
4 Male	384	65	34.7	13.7	54.2	17.8	14.3	0.2	3.3	3.3	0	96	91	2.2	32	38
5 Male	341	55	47.3	10.3	28.1	39.0	22.7	4	10.7	10.7	0	95#	90	4.9	NA	NA
6 Female	488	98	21.7	8.9	43.8	21.0	26.3	0.5	0.5	0.2	0	97	94	0	42	44
7 Female	409	90	9.6	8.2	55.6	18.5	17.7	0.3	0.3	0.3	0	93	89	0.9	41	48
8 Female	478	95	6.3	17.3	40.3	23.7	18.7	0.3	0.4	0.1	0.3	95	90	6.9	41	42
9 Female	407	96	5.3	7.1	37.0	32.9	23.0	0.1	3.8	3.8	0	94#	88	6.3	40	43
10 Male	406	97	11.1	6.6	43.9	32.5	17.0	0.4	0.7	0.4	0.3	98	93	0.9	38	42
11 Female	527	96	8.6	6.6	38.1	28.2	27.1	0	0	0	0	96	90	0.6	43	44
12 Male	495	96	4.4	5.6	48.0	24.4	22.0	0	0.1	0.1	0	94	90	2.4	NA	NA
13 Male	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.3	2.4	1.4	0.9	98	89	4.4	NA	NA
14 Female	445	96	3.8	11.6	37.7	37.0	13.7	0	0.3	0	0	97	89	1	NA	NA
15 Female	585	87	18.0	5.5	43.2	31.6	19.7	0.2	0.5	0.3	0.1	98	95	0.2	NA	NA
16 Female	533	98	10.5	11.0	49.8	22.9	16.2	1.1	1.6	0.4	0.9	98	90	6.4	38	40
17 Female	465	99	2.3	8.5	48.5	26.7	16.2	0	0.1	0.1	0	95	93	1.8	37	41
18 Male	576	90	10.3	11.8	37.2	22.0	29.0	0.1	1.8	1.7	0.1	93	79	9.5	35	38
19 Male	525	95	16.5	12.7	40.3	29.9	17.1	0.5	0.5	0	0.5	93#	86	5	41	47
20 Male	398	88	13.5	19.9	48.7	17.0	14.5	4.7	19.5	19.5	0	98	89	9.2	48	54*

Abbreviations: NA: not available; TST: total sleep time; WASO: wake after sleep onset; REM: rapid eye movement, AHI: apnea-hypopnea index; OAHI: obstructive apnea-hypopnea index; CAI: central apnea index; SpO<sub>2</sub>: pulse oximetry; ODI: oxygen desaturation index; PtcCO<sub>2</sub>: transcutaneous carbon dioxide.

\*This patient spent 15% of sleep time with a PtcCO<sub>2</sub> > 50 mmHg. # PSG performed with oxygen therapy

Table 3. Lung function data.

Patient	TLC (% pred)	RV (% pred)	RV/TLC (% pred)	VC (% pred)	FEV1 (% pred)	FEV1/FVC (% pred)	DLCO (% pred)
1	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-
3	100	-	-	73	63	75	63
4	43	121	256	23	18	75	40
5	30	-	-	27	30	108	12
6	69	80	117	65	63	99	89
7	-	-	-	-	-	-	36
8	55	58	111	52	65	100	-
9	75	121	165	80	56	99	105
10	59	141	271	25	-	-	71
11	84	99	124	79	74	98	82
12	125	-	-	-	-	90	39
13	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-
15	85	127	150	69	66	74	100
16	-	-	-	-	-	-	-
17	66	155	237	36	47	117	70
18	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-
20	78	-	-	75	100	95	71

Abbreviations: TLC: total lung capacity, RV: residual volume, VC: vital capacity, FEV1: forced expiratory volume in one second, DLCO: carbon monoxide transfer, % pred: percentage of predicted value.

Table 4. Lung CT scoring

Patient number, Gender	Ground glass extend	Reticular pattern extent	Signs of fibrosis	Microcystic honeycombing	Macrocytic honeycombing	Lung volume estimate
1 Female	14	12	0	0	0	300
2 Female	16	6	2	0	0	316
3 Female	12	24	6	6	4	2534
4 Male	14	16	6	6	5	2225
5 Male	24	24	6	6	4	2622
6 Female	6	6	0	0	0	1840
7 Female	16	24	3	4	0	1229
8 Female	18	11	0	0	0	1001
9 Female	21	18	1	0	0	2388
10 Male	4	3	6	0	0	1090
11 Female	6	3	4	0	0	4055
12 Male	20	15	2	3	0	3117
13 Male	0	8	1	0	0	500
14 Female	24	15	6	6	2	1000
15 Female	6	20	3	3	0	0
16 Female	6	1	0	0	0	300
17 Female	18	4	2	0	0	2507
18 Male	14	0	1	0	0	1493
19 Male	4	4	1	0	0	542
20 Male	0	3	0	0	0	4577

Online Table 1 : Lung CT scoring (detailed)

Patient	Lesion	Upper lung		Middle lung		Lower lung		Total
		Right	Left	Right	Left	Right	Left	
1 Female	Ground glass extent	2	2	2	2	3	3	14
	Reticular pattern extent	1	1	2	2	3	3	12
	Signs of fibrosis	0	0	0	0	0	0	0
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocytic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							300
2 Female	Ground glass extent	3	3	2	2	2	4	16
	Reticular pattern extent	1	1	1	1	1	1	6
	Signs of fibrosis	1	0	0	0	0	1	2
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocytic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							316
3 Female	Ground glass extent	2	2	1	2	3	2	12
	Reticular pattern extent	4	4	4	4	4	4	24
	Signs of fibrosis	1	1	1	1	1	1	6
	Microcystic honeycombing	1	1	1	1	1	1	6
	Macrocytic honeycombing	1	1	0	0	1	1	4
	Lung volume estimate							2534
4 Male	Ground glass extent	1	2	2	3	3	3	14
	Reticular pattern extent	2	2	3	3	3	3	16
	Signs of fibrosis	1	1	1	1	1	1	6
	Microcystic honeycombing	1	1	1	1	1	1	6
	Macrocytic honeycombing	1	1	1	0	1	1	5
	Lung volume estimate							2225
5 Male	Ground glass extent	4	4	4	4	4	4	24
	Reticular pattern extent	4	4	4	4	4	4	24
	Signs of fibrosis	1	1	1	1	1	1	6
	Microcystic honeycombing	1	1	1	1	1	1	6
	Macrocytic honeycombing	1	1	0	0	1	1	4
	Lung volume estimate							2622
6 Female	Ground glass extent	1	1	1	1	1	1	6
	Reticular pattern extent	1	1	1	1	1	1	6
	Signs of fibrosis	0	0	0	0	0	0	0
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocytic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							1840
7 Female	Ground glass extent	3	3	3	3	2	2	16
	Reticular pattern extent	4	4	4	4	4	4	24
	Signs of fibrosis	1	1	1	0	0	0	3
	Microcystic honeycombing	1	1	1	0	1	0	4
	Macrocytic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							1229
8 Female	Ground glass extent	3	3	3	2	4	3	18
	Reticular pattern extent	2	2	2	1	2	2	11
	Signs of fibrosis	0	0	0	0	0	0	0
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocytic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							1001
9 Female	Ground glass extent	3	3	4	4	4	3	21
	Reticular pattern extent	3	3	3	3	3	3	18
	Signs of fibrosis	0	1	0	0	0	0	1



	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							2388
10 Male	Ground glass extent	0	0	0	0	2	2	4
	Reticular pattern extent	1	0	0	0	1	1	3
	Signs of fibrosis	1	1	1	1	1	1	6
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							1090
11 Female	Ground glass extent	1	1	1	1	1	1	6
	Reticular pattern extent	1	1	0	0	0	1	3
	Signs of fibrosis	1	1	0	1	0	1	4
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							4055
12 Male	Ground glass extent	4	4	2	3	3	4	20
	Reticular pattern extent	4	4	2	3	1	1	15
	Signs of fibrosis	1	1	0	0	0	0	2
	Microcystic honeycombing	1	1	0	1	0	0	3
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							3117
13 Male	Ground glass extent	0	0	0	0	0	0	0
	Reticular pattern extent	0	0	3	3	1	1	8
	Signs of fibrosis	1	0	0	0	0	0	1
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							500
14 Female	Ground glass extent	4	4	4	4	4	4	24
	Reticular pattern extent	2	2	2	3	3	3	15
	Signs of fibrosis	1	1	1	1	1	1	6
	Microcystic honeycombing	1	1	1	1	1	1	6
	Macrocystic honeycombing	0	1	0	0	0	1	2
	Lung volume estimate							1000
15 Female	Ground glass extent	2	0	2	0	2	0	6
	Reticular pattern extent	3	3	3	3	4	4	20
	Signs of fibrosis	0	1	1	0	1	0	3
	Microcystic honeycombing	0	1	1	0	1	0	3
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							0
16 Female	Ground glass extent	3	2	0	0	1	0	6
	Reticular pattern extent	0	0	0	0	1	0	1
	Signs of fibrosis	0	0	0	0	0	0	0
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							300
17 Female	Ground glass extent	3	2	4	3	3	3	18
	Reticular pattern extent	0	1	1	0	1	1	4
	Signs of fibrosis	1	1	0	0	0	0	2
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							2507
18 Male	Ground glass extent	1	1	3	3	3	3	14
	Reticular pattern extent	0	0	0	0	0	0	0
	Signs of fibrosis	0	0	1	0	0	0	1
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							1493
19 Male	Ground glass extent	1	0	1	0	1	1	4

	Reticular pattern extent	1	0	1	0	1	1	4
	Signs of fibrosis	1	0	0	0	0	0	1
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocytic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							542
20 Male	Ground glass extent	0	0	0	0	0	0	0
	Reticular pattern extent	1	1	1	0	0	0	3
	Signs of fibrosis	0	0	0	0	0	0	0
	Microcystic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Macrocytic honeycombing	0	0	0	0	0	0	0
	Lung volume estimate							4577

### 3. DISCUSSION

Cette étude est la première à analyser les troubles du sommeil chez des enfants et jeunes adultes atteints de PID de causes diverses. Notre principale observation est qu'aucun des enfants de moins de 18 ans n'avait un IAHO > 5 événements/heure. Un SAOS léger ou modéré, selon les critères de notation AASM pour les adultes, n'a été observé que chez 2 jeunes adultes. Le premier patient était atteint de protéinose alvéolaire sévère et le deuxième de sarcoïdose laryngée et pulmonaire. L'efficacité du sommeil et l'architecture du sommeil n'étaient que modérément perturbées chez la majorité des patients.

Les troubles du sommeil et le SAOS sont aujourd'hui reconnus comme des facteurs majeurs de risque de morbidité et de mortalité chez les patients adultes atteints de PID, en particulier ceux présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Les patients atteints de PID se plaignent d'une fatigue et d'une mauvaise qualité de sommeil responsables d'une mauvaise qualité de vie. La macro et microarchitecture du sommeil sont altérées. Il existe une augmentation de la proportion de stade N1 (sommeil léger), une diminution du stade N3 (sommeil profond) et du sommeil paradoxal associée à une diminution de l'efficacité du sommeil avec une augmentation de l'index de micro éveils et une fragmentation du sommeil. Le SAOS est particulièrement fréquent chez les patients adultes.

Notre patient atteint de protéinose alvéolaire pulmonaire avec SAOS était à un stade terminal de sa maladie avec une présentation similaire à celle d'adultes atteints de PID au stade terminal. Sa maladie avait été diagnostiquée à l'âge de 2 ans et s'était compliquée d'une HTAP malgré un traitement par oxygène au long cours. La PPC avait été refusée par le patient. La physiopathologie du SAOS léger chez ce jeune adulte peut être similaire à celle suggérée chez les adultes atteints de PID. Les maladies pulmonaires restrictives sont caractérisées par une diminution des volumes pulmonaires à l'origine d'une réduction de la stabilité des voies respiratoires supérieures et d'une augmentation de leur résistance en raison d'une traction sur les voies respiratoires supérieures. Ces changements peuvent faciliter l'effondrement des voies aériennes supérieures, en particulier pendant la phase de sommeil la plus vulnérable : le sommeil paradoxal. Cette hypothèse implique un phénomène chronique et durable qui se développe progressivement au fil des mois ou des années. Cela peut expliquer en partie pourquoi ce mécanisme potentiel de SAOS n'était pas observé chez les jeunes enfants. L'hypoxémie intermittente peut exacerber l'instabilité respiratoire chez certains patients : en effet ces derniers vont hyperventiler en réponse à une hypercapnie induite par l'apnée, l'hypocapnie qui en résulte provoquant d'autres apnées, pouvant conduire à un schéma cyclique d'apnées répétitives tandis que les centres respiratoires tentent d'atteindre l'homéostasie.

Le premier patient avait une maladie chronique, un syndrome restrictif sévère (CV de 27%) et une fibrose pulmonaire étendue sur son scanner haute résolution (TDM HR). Cependant, une étude prospective ayant recruté 45 patients adultes atteints de fibrose pulmonaire idiopathique nouvellement diagnostiquée, la présence et la gravité du SAOS n'étaient pas corrélées avec les paramètres de la fonction pulmonaire ni avec un score de

fibrose au TDM HR [26]. La physiopathologie du SAOS chez le deuxième patient, atteint de sarcoïdose pulmonaire et laryngée semble différente. Même si un SAOS a été rapporté chez des patients adultes atteints de sarcoïdose pulmonaire, le cas de ce patient nous oriente plutôt vers un rôle prédominant de l'atteinte des voies aériennes supérieures dans la cadre d'une sarcoïdose laryngée à l'origine du SAOS. En effet, il avait un SAOS positionnel évident (survenant uniquement en décubitus dorsal) avec un examen des voies respiratoires supérieures objectivant une macroglossie et une compression postérieure de l'épiglotte. Il a été démontré que l'atteinte du parenchyme pulmonaire était corrélée à la présence de SAOS chez les patients adultes atteints de sarcoïdose [26-27], mais notre patient n'avait qu'une atteinte pulmonaire mineure sur sa TDM-HR avec la présence d'un syndrome réticulaire sans autres signes d'atteinte parenchymateuse. Une atteinte épiglottique a été rapportée chez un patient adulte dont la première présentation était une dysphonie, une obstruction des voies respiratoires supérieures et un SAOS sévère. Les corticostéroïdes systémiques et l'hydroxychloroquine ont entraîné une amélioration de la phonation, de l'aspect endoscopique et de l'obstruction des voies aériennes supérieures avec une amélioration significative de l'IAH. Chez notre patient, nous avons préféré débiter par un traitement moins agressif, à savoir une thérapie positionnelle que le patient souhaitait suivre afin d'éviter un traitement par PPC.

Concernant la qualité du sommeil et l'architecture du sommeil, nos patients avaient globalement des résultats dans les normes hormis pour le temps d'éveil intra sommeil et de stade N1 (sommeil léger). Notre patient atteint de protéinose alvéolaire pulmonaire en phase terminale avait la plus mauvaise qualité de sommeil (55%) et le plus long temps d'éveil intra sommeil (47,3%). Le deuxième patient atteint de sarcoïdose pulmonaire et laryngée avait un

sommeil moins perturbé mais l'un des pourcentages les plus faibles de sommeil paradoxal (14,7%).

La relation entre PID et SAOS semble bidirectionnelle. Les mécanismes qui ont été proposés pour expliquer la forte prévalence du SAOS dans les PID associent la réduction des volumes pulmonaires qui peut réduire la stabilité des voies aériennes supérieures et augmenter les résistances et faciliter le collapsus des voies aériennes supérieures, en particulier pendant le sommeil paradoxal, lorsque la capacité résiduelle fonctionnelle est encore réduite en raison de l'activité réduite des muscles intercostaux. L'inflammation pulmonaire et systémique peut réduire la masse musculaire, comme les corticostéroïdes, qui peuvent également favoriser le surpoids et l'obésité : deux facteurs prédisposant au SAOS. L'instabilité du contrôle ventilatoire, à savoir l'hyperventilation en réponse à l'hypercapnie induite par l'apnée, peut être observée chez les adultes sensibles atteints de PID et contribuer au SAOS. À l'inverse, les mécanismes qui ont été proposés pour expliquer le lien entre SAOS et PID associent une hypoxémie intermittente, qui constitue un stimulus plus puissant que l'hypoxémie continue du stress oxydatif, de l'inflammation systémique et de l'endothélium vasculaire et des lésions tissulaires. Le SAOS se caractérise par une augmentation des résistances inspiratoires pouvant provoquer des lésions alvéolaires par étirement mécanique. Le SAOS a été impliqué dans le reflux gastro-œsophagien et certains auteurs ont émis l'hypothèse que des micro-inhalations pourraient être une cause à la fois de la fibrose pulmonaire idiopathique et de ses exacerbations. Le traitement du SAOS par PPC permet d'améliorer leur sommeil et la qualité de vie des malades. Cependant, aucun des facteurs considérés n'ont été définitivement confirmés par la littérature.

Les raisons de la faible prévalence du SAOS dans cette étude pédiatrique n'est pas claire, mais les facteurs favorisant le SAOS semblent moins courants chez les enfants. En effet, aucun des patients n'était en surpoids ou obèse. Aucun, à l'exception du patient atteint de sarcoïdose laryngée et pulmonaire, n'a présenté d'obstruction des voies respiratoires lors de l'examen clinique. L'analyse des TDM HR pulmonaires était en faveur de volumes pulmonaires normaux, voire augmentés. Les patients n'ont pas eu de surveillance récente par pHmétrie mais aucun se plaignait de symptômes gastro-œsophagiens et aucun n'a reçu de médicament anti-reflux.

Dans la présente étude, 5 patients (âgés de 1, 2, 7, 13 et 17 ans) ont eu un IAHO supérieur à 1 événement/heure et inférieur à 4 événements par heure. Néanmoins, il semble important d'assurer un suivi longitudinal de ces patients afin de vérifier une éventuelle majoration de l'IAHO au cours de leur évolution.

Cette étude permet une première approche des troubles du sommeil chez les enfants atteints de PID mais son extrapolation reste limitée du fait du petit effectif étudié. Mais ces données sont parmi les premières sur le sommeil chez les enfants atteints de PID. D'autres études sont nécessaires afin de rechercher une corrélation entre la sévérité de la maladie et la présence d'un SAOS, même si dans cette étude seul le patient le plus sévère présentait un SAOS.

#### **4. Conclusion :**

En conclusion, aucun SAOS modéré ou sévère n'a été observé chez les enfants de moins de 18 ans atteints de PID. Cependant, même si le SAOS semble rare chez les enfants atteints de PID dans la présente étude, nos résultats doivent être confirmés sur des cohortes plus

importantes. Au vu des mécanismes physiopathologiques proposés pour expliquer le SAOS des patients adultes atteints de PID, une PSG systématique chez les adolescents et les jeunes adultes atteints de PID devrait être réalisée, en particulier au regard des nouveaux bénéfices thérapeutiques potentiels.

## **5. Bibliographie :**

1. S Cunningham, J. De Blic, A Barbato. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. on behalf of the chILD-EU collaboration , Thorax 2015;70:1078-1084.
2. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE et Al. Childhood interstitial lung diseases: an 18- year retrospective analysis. Pediatrics. 2013 Oct;132(4):684-91.
3. Bush A, Cunningham S, de Blic J et Al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.
4. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR et Al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Dec 1;176(11):1120-8.
5. Nathan N, Taam RA, Epaud R, A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. Orphanet J Rare Dis. 2012 Jun 15; 7:40.
6. Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH et Al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. J Bras Pneumol. 2013 Sep-Oct;39(5):569-78.

7. Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev.* 2018 Feb 7;27(147):170100.
8. Dishop MK. Paediatric interstitial lung disease: classification and definitions. *Paediatr. Respir Rev.* 2011 Dec;12(4):230-7.
9. Nathan N, Sileo C, Thouvenin G. Pulmonary Fibrosis in Children. *J Clin Med.* 2019 Aug 26;8(9):1312.
10. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR et al. ; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Aug 1;188(3):376-94.
11. Hadchouel A, Wieland T et Al. Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island. *Am J Hum Genet.* 2015 May 7;96(5):826-31.
12. Taytard J, Nathan N, de Blic J et Al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare(®) cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Oct 14; 8:161.
13. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev.* 2012 Jun;16(3):213-2 .
14. Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: arousal events. *Sleep Med.* 2012 Mar;13(3):243-51.



15. Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep Med.* 2011 Dec;12(10):988-96.
16. B. RB, Harding SM et Al. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *J Clin Sleep Med.* 2015 Nov 15;11(11):1253-4.
17. Grigg-Damberger MM. The Visual Scoring of Sleep in Infants 0 to 2 Months of Age. *J Clin Sleep Med.* 2016 Mar;12(3):429-45.
18. Grigg-Damberger M, Gozal D et Al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med.* 2007 Mar 15;3(2):201-40.
19. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med.* 2007 Mar 15;3(2):121-31.
20. Don DM, Geller KA, Koempel JA, Ward SD. Age specific differences in pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Jul;73(7):1025-8.
21. Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician.* 2004 Mar 1;69(5):1147-54.
22. Franco P, Bourdin H, Braun F et Al. Diagnostic du syndrome d'apnée obstructive du sommeil chez l'enfant (2–18 ans) : place de la polysomnographie et de la polygraphie ventilatoire. *Arch Pediatr.* 2017 Feb;24.
23. Aubertin G, Schröder C, Sevin F. Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome in children: Clinical diagnosis. *Arch Pediatr.* 2017 Feb;24.

24. Cohen-Lévy J, Potenza J, Couloigner V. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome: Treatment strategy. *Arch Pediatr*. 2017 Feb;24.
25. Gille T, Didier M, Boubaya M, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017 ;49:1601934 .
26. Mavroudi M, Papakista D, Kontakiotis T. et al. Sleep disorders and health related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2018; 22: 393-400.
27. Bingol Z, Pihtili A, Gulbaran Z, et al. Relationship between parenchymal involvement and obstructive sleep apnea in subjects with sarcoidosis. *Clin Res J* 2015;9:14.

## **RESUME**

### Objectif

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est fréquent chez les patients adultes atteints de pneumopathie interstitielle diffuse (PID). L'objectif de l'étude est d'évaluer la prévalence du SAOS et la qualité du sommeil chez les enfants et les jeunes adultes atteints de PID.

### Méthodes

Une polysomnographie (PSG) a été réalisée chez tous les patients suivis dans un centre de référence national entre juin 2018 et septembre 2019. Les données cliniques et de PSG ont été collectées.

### Résultats

Les données polysomnographiques de 20 patients (âge médian de 9 ans (0,5 à 20 ans), 12 filles) ont été analysées. Sept (35%) patients avaient une protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP), 5 patients (25%) un trouble du métabolisme du surfactant, 3 (15%) une hémorragie pulmonaire diffuse, 4 (20%) une PID d'étiologie inconnue et un patient avait une sarcoïdose laryngée et pulmonaire. L'index médian d'apnée-hypopnée obstructive (IAHO) était normal à 0 événement/heure. Cependant, deux jeunes adultes avaient un IAHO > 4 événements/heure. Un jeune homme de 18 ans atteint de PAP avec une capacité vitale de 27% avait un IAHO à 10,7 événements/heure et un homme de 20 ans atteint de sarcoïdose laryngée et pulmonaire avait une SAOS positionnel avec un IAHO à 19,5 événements/heure. Pour l'ensemble des

patients, le temps médian de sommeil total, l'efficacité du sommeil, le temps d'éveil intra-sommeil et les stades du sommeil étaient modérément perturbés.

### Conclusion

Aucun SAOS modéré ou sévère n'a pas été observé chez les patients de moins de 18 ans atteints de PID. Un SAOS léger à modéré a été observé chez deux jeunes adultes atteints de PAP et de sarcoïdose. Contrairement à l'adulte, le SAOS semble rare chez les enfants atteints de PID.

### Mots clés

Pneumopathie interstitielle de l'enfant, sommeil, polysomnographie, apnée obstructive du sommeil, protéinose alvéolaire pulmonaire, surfactant, hémorragie alvéolaire diffuse.

## **Abstract**

### *Objective*

Obstructive sleep apnea (OSA) is common in adult patients with interstitial lung disease (ILD). The aim of the study was to evaluate the prevalence of OSA and sleep quality in children and young adults with children's interstitial and diffuse lung disease (chILD).

### *Methods*

A polysomnography (PSG) was performed in all consecutive patients followed at a national reference center between June 2018 and September 2019. Clinical and PSG data were collected.

### *Results*

The PSG data of 20 patients (12 girls, median age 9 (range 0.5-20) years), were analyzed. Seven (35%) patients had pulmonary alveolar proteinosis (PAP), 5 (25%) a disorder of surfactant metabolism, 3 (15%) diffuse pulmonary hemorrhage, 4 (20%) chILD of unknown etiology and one patient had laryngeal and pulmonary sarcoidosis. The median obstructive apnea-hypnea index (OAHI) was normal at 0 events/hour, with a value  $>4$  events/hour being observed in 2 young adults: an 18-year-old male with PAP and a vital capacity of 27% predicted who had an OAHI of 10.7 events/hour, and a 20-year-old male with laryngeal and pulmonary sarcoidosis who had positional OSA with an OAHI of 19.5 events/hour. The median total sleep time, sleep

efficiency, % of wake after sleep onset, and sleep stages were moderately disturbed.

### *Conclusions*

Moderate or severe OSA was not observed in children < 18 years with chILD. Mild or moderate OSA was observed in 2 young adults with PAP and sarcoidosis. As opposed to adults, OSA seems uncommon in children with chILD.

### **Keywords**

Child interstitial and diffuse lung disease, sleep, polysomnography, obstructive sleep apnea, pulmonary alveolar proteinosis, surfactant, diffuse alveolar haemorrhage.