

Université de Montréal

L'activité tonique diaphragmatique chez les enfants avec et sans support respiratoire

par
Alexandrine Larouche

Sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences biomédicales
option recherche clinique

Avril 2016
© Alexandrine Larouche, 2016

Résumé

Introduction : Les nourrissons, vu la grande compliance de leur cage thoracique, doivent maintenir activement leur volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE). Ceci se fait par interruption précoce de l'expiration, et par le freinage expiratoire au niveau laryngé et par la persistance de la contraction des muscles inspiratoires. Chez les nourrissons ventilés mécaniquement, notre équipe a montré que le diaphragme est activé jusqu'à la fin de l'expiration (activité tonique). Il n'est pas clair si cette activité tonique diaphragmatique compense pour l'absence de freinage laryngé liée à l'intubation endotrachéale.

Objectif : Notre objectif est de déterminer si l'activité tonique diaphragmatique persiste après l'extubation chez les nourrissons et si elle peut être observée chez les enfants plus âgés.

Méthode : Ceci est une étude observationnelle longitudinale prospective de patients âgés de 1 semaine à 18 ans admis aux soins intensifs pédiatriques (SIP), ventilés mécaniquement pour >24 heures et avec consentement parental. L'activité électrique du diaphragme (AEdi) a été enregistrée à l'aide d'une sonde nasogastrique spécifique à 4 moments durant le séjour aux SIP : en phase aigüe, pré et post-extubation et au congé. L'AEdi a été analysée de façon semi-automatique. L'AEdi tonique a été définie comme l'AEdi durant le dernier quartile de l'expiration.

Résultats : 55 patients avec un âge médian de 10 mois (écart interquartile: 1-48) ont été étudiés. Chez les nourrissons (<1an, n=28), l'AEdi tonique en pourcentage de l'activité inspiratoire était de 48% (30-56) en phase aigüe, 38% (25-44) pré-extubation, 28% (17-42) post-extubation et 33% (22-43) au congé des SIP ($p<0.05$, ANOVA, avec différence significative entre enregistrements 1 et 3-4). Aucun changement significatif n'a été observé pré et post-extubation. L'AEdi tonique chez les patients plus âgés (>1an, n=27) était négligeable en phases de respiration normale (0.6mcv). Par contre, une AEdi tonique significative (>1mcv et >10%) a été observée à au moins un moment durant le séjour de 10 (37%) patients. La bronchiolite est le seul facteur indépendant associé à l'activité tonique diaphragmatique.

Conclusion : Chez les nourrissons, l'AEdi tonique persiste après l'extubation et elle peut être réactivée dans certaines situations pathologiques chez les enfants plus âgés. Elle semble être un indicateur de l'effort du patient pour maintenir son VPFE. D'autres études devraient être menées afin de déterminer si la surveillance de l'AEdi tonique pourrait faciliter la détection de situations de ventilation inappropriée.

Mots-clés : ventilation mécanique, soins intensifs pédiatriques, fonction diaphragmatique, expiration, volume de fin d'expiration, pression positive de fin d'expiration

Abstract

Background: Infants have to actively maintain their end expiratory lung volume (EELV) due to their high rib cage compliance. Mechanisms such as high respiratory rate, short expiratory time and laryngeal braking are implicated. In mechanically ventilated infants, the diaphragm stays activated until the end of expiration (tonic activity), contributing to EELV maintenance. It is unclear whether tonic activity compensates for the lack of laryngeal braking due to intubation or if it is normally present.

Objective: To determine if tonic diaphragm activity remains after extubation in infants, and if it can be observed in older children.

Methods: Prospective observational study of pediatric patients 1 week to 18 years-old ventilated for >24 hr with parental consent. Diaphragm electrical activity (EAdi) was recorded using a specific nasogastric catheter during four periods: (i) the acute phase, (ii) pre-extubation, (iii) postextubation, and (iv) at PICU discharge. EAdi was analyzed in a semi-automatic manner. Tonic EAdi was defined as the EAdi in the last quartile of expiration.

Results: Fifty-five patients, median age 10 months (Interquartile range: 1–48) were studied. In infants (<1 year, n=28), tonic EAdi as a percentage of inspiratory activity was 48% (30-56) in acute phase, 38% (25-44) pre-extubation, 28% (17-42) post-extubation et 33% (22-43) at PICU discharge ($p<0.05$, ANOVA, with statistically significant difference between recordings 1 and 3-4). No significant change was observed between pre- and post-extubation periods. In older patients (n=27), tonic activity was negligible as a whole (0.6mV). However, significant tonic EAdi (>1mV and >10%) was observed in 10 patients (37%). Bronchiolitis was the only independent factor associated with tonic EAdi.

Conclusions: In infants, tonic EAdi remains involved in ventilatory control after extubation and restoration of laryngeal braking. Tonic EAdi can be reactivated in older patients. The interest of tonic EAdi as a tool to titrate mechanical ventilation warrants further evaluation.

Keywords: mechanical ventilation; pediatric intensive care unit; diaphragm function; expiration; end expiratory lung volume; positive end expiratory pressure.

Table des matières

Liste des figures	v
Liste des tableaux.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Remerciements.....	viii
Chapitre 1 : Introduction.....	1
1.1 Physiologie respiratoire aux soins intensifs.....	1
1.1.1 Principes généraux.....	1
1.1.2 Particularités chez le nourrisson	2
1.2 Ventilation mécanique aux soins intensifs pédiatriques.....	3
1.3 Activité tonique diaphragmatique.....	7
1.3.1 Rôle chez l'animal	7
1.3.2 Rôle dans la respiration normale du nourrisson.....	8
Chapitre 2 : Question de recherche et objectifs	10
2.1 Objectifs de l'étude.....	10
2.2 Hypothèses de l'étude.....	10
Chapitre 3 : Méthodologie	11
3.1 Type d'étude	11
3.2 Patients.....	11
3.2.1 Critères d'éligibilité	11
3.2.2 Critères d'inclusion.....	11
3.2.3 Critères d'exclusion	11
3.3 Site	13
3.4 Recrutement	13
3.5 Variables	13
3.5.1 Variables indépendantes	13
3.5.2 Variable dépendante.....	14
3.6 Analyses statistiques.....	18
3.6.1 Taille d'échantillon	18
3.6.2 Analyses de corrélation entre observateurs.....	18

3.6.3 Analyses statistiques	19
Chapitre 4 : Article.....	21
Chapitre 5 : Discussion	31
5.1 Limites de l'étude	31
5.2 Activité tonique chez les nourrissons	32
5.3 Réactivation de l'activité tonique chez les enfants plus vieux	37
5.4 Perspectives.....	40
Chapitre 7 : Retombées personnelles.....	42
Chapitre 8 : Conclusion	43
Bibliographie.....	44
Annexes.....	i
Annexe 1 : Score PIM2 (56).....	i
Annexe 2 : Score PELOD (57)	ii
Annexe 3 : Score COMFORT (58).....	iii
Annexe 4: Abrégé publié, Crit Care Med 2013(59)	iv
Annexe 5: Abrégé publié, Canadian Respiratory Journal 2013(60).....	v
Annexe 6: Abrégé publié, Canadian Respiratory Journal 2013(61).....	vi
Annexe 7: Article publié, Réanimation 2014(62).....	vii
Annexe 8 : Article publié, Intensive Care Med 2014(63).....	xvii
Annexe 9 : Abrégé accepté pour congrès, PICC 2016.....	xxvii

Liste des figures

Figure 1 : Courbe de compliance pulmonaire durant l'inspiration

Figure 2 : Dispositif de ventilation *Neurally Adjusted Ventilatory Assist* (NAVA)

Figure 3 : Exemple d'un écran de respirateur en ventilation NAVA.

Figure 4 : Écran d'installation de cathéter du Servo-I.

Figure 5 : Exemple de tracé analysé.

Figure 6 : Courbe de l'activité électrique du diaphragme.

Figure 7 : Tracé de la respiration Cheyne-Stokes.

Figure 8 : Exemple des tracés d'un enfant de 2 ans

Liste des tableaux

Tableau 1: Activité tonique diaphragmatique pour les 4 enregistrements chez les nourrissons âgés de moins de 1 an.

Liste des abréviations

CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
AEdi	Activité électrique du diaphragme
VPFE	Volume pulmonaire de fin d'expiration
EMG	Électromyographie
FiO ₂	Fraction inspirée en oxygène
NAVA	Neuro-asservissement de la ventilation assistée
PEP	Pression expiratoire positive
PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PIM2	<i>Pediatric Index of Mortality</i>
SpO ₂	Saturation en pulsée oxygène
USIP	Unité de soins intensifs pédiatriques
VMI	Ventilation mécanique invasive
VNI	Ventilation mécanique non-invasive

Remerciements

Je tiens à remercier Dr. Emeriaud pour son aide, son enseignement, son support et sa confiance afin de me permettre de réaliser ce travail. Je remercie également toute l'équipe du centre de recherche pour leur support. Finalement, un gros merci à toute l'équipe des soins intensifs de Ste-Justine pour leur générosité durant l'année où j'ai travaillé parmi eux. Merci!

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Physiologie respiratoire aux soins intensifs

1.1.1 Principes généraux

La physiologie respiratoire pédiatrique comporte son lot de particularités et une bonne connaissance de ses principes est essentielle pour la prise en charge adéquate des patients aux soins intensifs pédiatriques, spécialement les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive (VMI).

Le système respiratoire est un système complexe qui est régi par l'interaction entre les poumons, les muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux et muscles accessoires de l'inspiration et abdominaux), qui répondent à des influx nerveux provenant du tronc cérébral, et la cage thoracique. Le but de toutes ces interactions est d'obtenir une ventilation adéquate, c'est-à-dire un échange entre oxygène (O_2) et dioxyde de carbone (CO_2) au niveau des poumons, pour ainsi permettre une bonne oxygénation des tissus en périphérie.

Le bon fonctionnement du système respiratoire comprend le maintien de volumes pulmonaires nécessaires à cette ventilation. Lors d'une respiration normale, le volume expiré à chaque respiration est nommé le volume courant alors que le volume qui reste dans les poumons à la fin de cette expiration se nomme la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). La CRF est déterminée, entre autres, par l'équilibre fin entre la compliance de la cage thoracique et la compliance du tissu pulmonaire. La compliance représente la facilité d'un système à modifier son volume (V) selon un changement de pression (P) et est définie par le ratio ($\Delta V/\Delta P$). Ainsi plus la compliance pulmonaire est grande, plus les volumes pulmonaires seront importants pour des pressions générées identiques. La pente de la courbe de la compliance pulmonaire n'est toutefois pas constante, mais varie plutôt selon le niveau d'aération/distension pulmonaire (figure 1). Ainsi, lorsque le poumon est collabé ou

surdistendu, la compliance est faible alors que lorsque le poumon est rempli dans la zone de volume courant, la compliance est élevée.

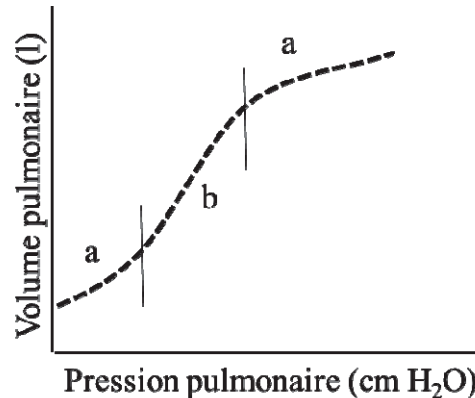


Figure 1: Courbe de compliance pulmonaire durant l'inspiration. a) représente une compliance plus faible à volumes pulmonaires bas et élevés b) représente une compliance plus importante à volumes pulmonaires normaux

Le volume pulmonaire restant à la fin d'une expiration normale, lorsque les muscles sont complètement relâchés et que la glotte est ouverte, correspond à la CRF passive. Ce volume dépend uniquement des compliances pulmonaires et thoraciques et n'est pas influencé par les mécanismes menant à l'hyperinflation dynamique.

1.1.2 Particularités chez le nourrisson

Plusieurs particularités physiologiques sont présentes en pédiatrie et sont importantes à prendre en considération. Une de ces différences est la très grande compliance de la cage thoracique des nourrissons, qui est cinq fois plus élevée que leur compliance pulmonaire.(1) Pour cette raison, la CRF passive est très faible, entraînant un travail respiratoire important pour distendre les poumons après chaque expiration. Pour éviter ce travail respiratoire, il a été montré que les nourrissons doivent maintenir activement leur CRF au-dessus de leur CRF passive. (2-5) Plusieurs éléments contribuent à ce maintien actif de la CRF. Le premier élément a été identifié par Kosch et al. en 1984 à l'aide d'une étude sur 8 nouveau-nés à terme. Ils ont montré qu'un facteur déterminant dans le maintien de la CRF au-dessus de la CRF passive est l'augmentation de la fréquence respiratoire avec un temps expiratoire court.(6) Une autre étude par Kosch et al. en 1985 a également identifié le mécanisme de freinage laryngé comme contributif à ce maintien actif de la CRF.(7) Ils y enregistraient, à l'aide d'une sonde

œsophagienne, l'activité des muscles cricoaryténoïdiens postérieurs (abducteurs glottiques) et l'activité diaphragmatique chez 8 nouveau-nés à terme. Ils ont montré une relaxation de ces muscles durant l'expiration (menant à un rétrécissement glottique) et une augmentation de la CRF. Finalement, l'activité tonique du diaphragme à la fin de la phase expiratoire contribue aussi à maintenir la CRF au-dessus de la CRF passive tel que nous discuterons ultérieurement. Ratjen et al. ont montré que la compliance pulmonaire augmente progressivement au cours de la première année de vie alors qu'en parallèle, la compliance thoracique diminue. (8) Cela minimise ainsi la nécessité de maintenir activement la CRF. En ce sens, Colin et al. ont montré que le maintien actif de la CRF au-dessus de la CRF passive est présent jusqu'à l'âge de 1 an chez l'humain.(9) Cette physiologie particulière chez le nourrisson rend le terme CRF difficile à utiliser dans ce contexte, et on parlera donc du volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE) dorénavant dans ce texte.

1.2 Ventilation mécanique aux soins intensifs pédiatriques

Selon les données les plus récentes, trente à soixante pourcent des patients admis aux soins intensifs pédiatriques ou néonataux auront besoin de ventilation mécanique au cours de leur séjour. (10, 11). La première étape menant à la ventilation mécanique invasive (VMI) est l'intubation endotrachéale. Cette technique consiste à insérer un tube au niveau de la bouche ou du nez pour le placer dans la trachée. Cela permet ensuite une ventilation pulmonaire par pression positive au moyen d'un respirateur.

Les indications d'intubation et de ventilation mécanique invasive sont multiples. L'intubation peut être nécessaire en situation urgente, soit pour une détresse respiratoire aiguë, une condition neurologique aiguë, un trauma ou une condition causant un compromis hémodynamique sévère. Elle peut aussi être faite de façon élective, pour une chirurgie par exemple.

Plusieurs paramètres doivent être réglés lors de la ventilation mécanique, mais un réglage d'intérêt est celui de la Pression Expiratoire Positive (PEP). La PEP en VMI est, comme son nom l'indique, la pression positive imposée par le ventilateur durant l'expiration. Elle permet le recrutement pulmonaire et prévient l'atélectasie (affaissement des alvéoles) en maintenant les alvéoles ouvertes durant l'expiration. La PEP est importante pour améliorer l'oxygénation du patient, mais amène potentiellement certains effets délétères tel que la surdistension pulmonaire, qui peut ainsi nuire au bon retour veineux. Elle peut aussi contribuer à causer de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le niveau de PEP à viser afin de maintenir une oxygénation adéquate tout en évitant ces effets néfastes n'a toujours pas été déterminé et aucun consensus n'a été établi sur la façon de régler ce paramètre ventilatoire.

Selon une étude de Principi et al.(12), 40% des patients ventilés de façon mécanique à l'USIP présenteront des complications suite à cette ventilation invasive. Les principales complications sont le développement d'atélectasie, un stridor post-extubation, un échec d'extubation, le développement d'un pneumothorax, l'extubation accidentelle, le dommage tissulaire au niveau oral ou nasal, la pneumonie associée au respirateur, l'atrophie diaphragmatique, le dommage pulmonaire lié à la VMI et la sténose sous-glottique. Depuis plusieurs années, la pratique clinique tend à favoriser des méthodes de ventilation protectrices afin de diminuer l'incidence de ces complications. Il a été montré que ces complications surviennent principalement secondairement à une surdistension alvéolaire liée à des volumes ventilatoires trop importants(13) ainsi qu'à l'affaissement suivi de la surdistension des alvéoles, processus appelé atélétrauma.(14) En ce sens, des méthodes protectrices ont, entre autres, été décrites par Marraro et Al.(15) et constituent la ventilation avec des volumes courants moins importants, une plus grande pression expiratoire positive (PEP) ainsi que l'instauration de mesures permettant d'améliorer le recrutement pulmonaire pour prévenir l'atélectasie. Un autre facteur important dans la prévention de complications ventilatoires est la préservation d'une ventilation spontanée chez les patients.(16) Finalement, l'objectif ultime demeure de recourir à la ventilation mécanique invasive sur la plus courte période possible. Une durée de ventilation mécanique plus longue est associée à une augmentation des complications pulmonaires ci-haut mentionnées.(17) En plus du dommage pulmonaire associé à la ventilation mécanique, celle-ci peut avoir des effets délétères sur le diaphragme. Une

étude par Levine et al.(18) a montré une diminution du diamètre des fibres musculaires diaphragmatiques à contraction lente et rapide de 53% et 57% chez les patients ayant été ventilé mécaniquement pour 18 à 69 heures comparativement à des sujets ayant été ventilés moins longtemps. Aussi, une étude par Jaber et al.(19) a montré des résultats similaires en plus de montrer une diminution de 32% des pressions générées par le diaphragme chez les sujets ayant été ventilés plus de 5 jours comparativement à des sujets ayant été ventilé sur une plus courte période.

De nouveaux modes ventilatoires ont été développés dans les dernières années afin d'aider à prévenir la survenue de complications. C'est le cas du mode de ventilation NAVA (Neuro-asservissement de la ventilation assistée)(20). Il s'agit d'un mode ventilatoire qui se base sur l'activité électrique diaphragmatique du patient (AEdi). Lorsqu'un patient est ventilé de façon mécanique, il peut tout de même présenter des efforts respiratoires spontanés. La demande inspiratoire est initiée au niveau du tronc cérébral, le signal descend le long des nerfs phréniques pour finalement être transmis au diaphragme. L'AEdi est captée par des électrodes placées sur une sonde gastrique (figure 2). Ce signal est ensuite relayé au respirateur qui traite le signal en éliminant les signaux cardiaques et autres artéfacts (figure 3). Ce signal AEdi est ensuite utilisé par le respirateur pour délivrer une assistance proportionnelle à l'effort inspiratoire du patient, et ce, de façon synchronisée. L'aide apportée par le respirateur est déterminée à l'aide du niveau NAVA qui est prescrit par le médecin traitant. Ce niveau NAVA détermine les pressions ventilatoires qui seront délivrées par le respirateur selon la formule suivante :

$$\text{Pressions ventilatoires} = \text{AEdi} \times \text{Niveau NAVA} + \text{PEP}$$

Ainsi, ce mode permet une assistance synchronisée aux efforts du patient en plus d'être proportionnelle.

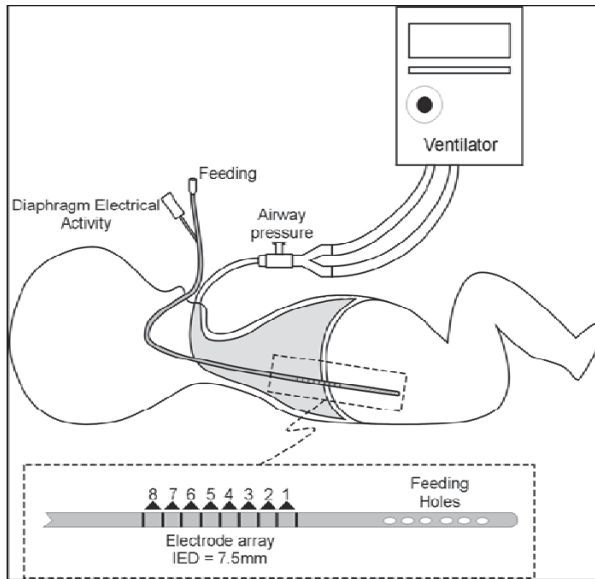


Figure 2: Dispositif de ventilation *Neurally Adjusted Ventilatory Assist* (NAVA)

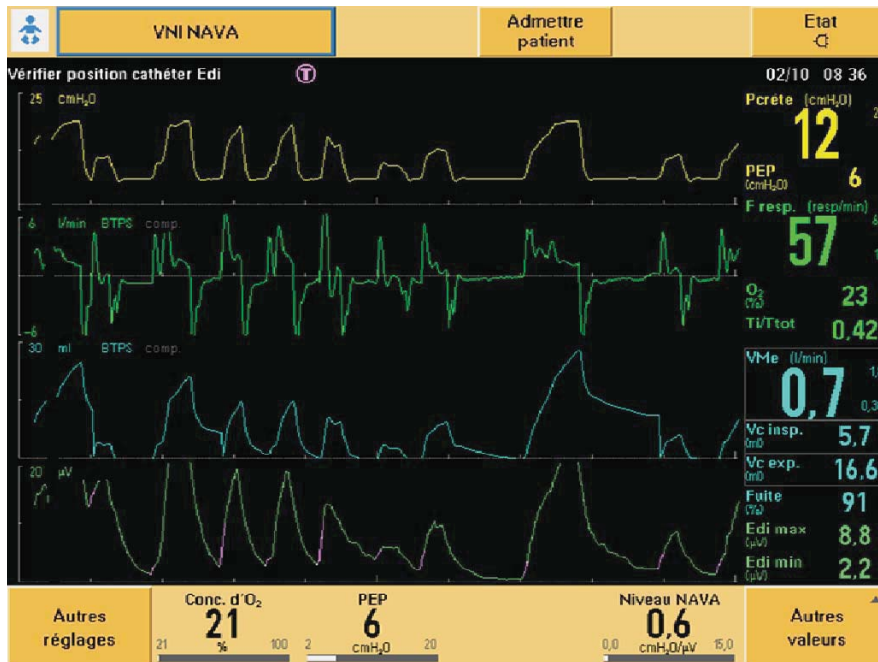


Figure 3: Exemple d'un écran de respirateur en ventilation NAVA.

1.3 Activité tonique diaphragmatique

Chez un l'homme adulte normal, la phase expiratoire de la respiration se fait de façon passive, c'est-à-dire qu'aucune contraction des muscles inspiratoires n'est impliquée. Par opposition, l'activité tonique diaphragmatique est définie comme le maintien d'une contraction du diaphragme à la fin de l'expiration.

1.3.1 Rôle chez l'animal

Plusieurs études ont été réalisées sur l'activité tonique diaphragmatique chez les animaux. D'abord, l'activité tonique diaphragmatique semble avoir un rôle à jouer dans le maintien du VPFE comme le montre une étude par Van Der Ent et al. sur les chats adultes. Ils ont modifié artificiellement le signal afférent des nerfs phréniques et ont montré qu'un changement de l'activité diaphragmatique était suivi rapidement par un changement du VPFE.(21) Ils en concluent que l'activité tonique diaphragmatique permet le maintien du VPFE. La présence d'activité tonique diaphragmatique chez ces animaux adultes constitue une différence majeure entre les études animales et humaines dans ce domaine. Plusieurs situations pathologiques peuvent nécessiter un maintien actif du VPFE, notamment le dérecrutement pulmonaire. Deux études animales suggèrent fortement un rôle de l'activité tonique diaphragmatique pour maintenir le VPFE lors de telles situations. La première a été réalisée par d'Angelo et al. Ils ont enregistré l'activité électrique diaphragmatique chez des lapins adultes à l'aide d'électrodes insérées au niveau de la partie sternale du diaphragme.(22) Ils ont montré qu'une diminution du VPFE par distension abdominale était associée à une augmentation de l'activité tonique diaphragmatique. De façon similaire, Meessen et al. ont étudié l'effet de la ventilation par pression négative chez les chats. (23) La ventilation par pression négative amène inévitablement un dérecrutement pulmonaire important. Ils ont montré qu'un tel type de ventilation était associé à une augmentation de l'activité tonique du diaphragme et des muscles intercostaux. On peut donc penser que l'activité tonique diaphragmatique a un rôle à jouer dans la prévention du dérecrutement pulmonaire en augmentant le VPFE. Également, Beck et al. ont réalisé une étude sur des lapins présentant

une pathologie respiratoire aigüe.(24) Chez 10 lapins adultes intubés et ventilés, lors du retrait de la PEP, une augmentation de 2,5 fois de l'activité tonique diaphragmatique ($p<0.05$) a été remarquée. Cela renforce également l'hypothèse que l'activité tonique diaphragmatique chez les animaux joue un rôle dans la prévention du dérecrutement pulmonaire occasionné par le retrait de la PEP. Cependant, ils ont également cherché à comprendre le rôle d'autres mécanismes permettant le maintien du VPFE. Ainsi, ils ont étudié l'évolution de l'activité tonique diaphragmatique chez ces mêmes lapins après l'extubation. Ils ont noté une diminution du niveau d'activité tonique diaphragmatique au même niveau que lors de l'application de la PEP durant la ventilation invasive. Cela suggérait que l'activité tonique diaphragmatique, présente uniquement durant l'intubation, n'était activée que pour pallier l'impossibilité d'utiliser d'autres mécanismes, notamment le freinage laryngé et la diminution du temps expiratoire par augmentation de la fréquence respiratoire.

1.3.2 Rôle dans la respiration normale du nourrisson

Tel que mentionné plus haut, l'activité tonique diaphragmatique fait partie des trois mécanismes permettant de maintenir le VPFE au-dessus de la CRF passive chez le nourrisson. Lopes et al. ont été les premiers à montrer ce lien dans une étude sur 8 nouveau-nés prématurés chez qui un enregistrement de l'activité diaphragmatique, à l'aide d'électrodes sur la cage thoracique, a été réalisé.(25) Ils ont montré une diminution significative ($p<0.01$) du VPFE secondairement à une diminution de l'activité tonique diaphragmatique suivant une apnée chez ces nourrissons. Cependant, l'enregistrement de l'activité musculaire à l'aide d'électrodes placées sur la peau rend difficile l'interprétation des données car il est difficile d'exclure les artéfacts (des muscles abdominaux par exemple) et d'isoler le signal afin de capter uniquement ceux provenant du muscle d'intérêt.(26). Ainsi, une étude par Emeriaud et al. a utilisé l'enregistrement de l'activité diaphragmatique par des électrodes placées sur un cathéter œsophagien pour tenter de minimiser ce problème.(27) Huit nourrissons intubés ont été enregistrés durant la VMI conventionnelle puis lors de courtes périodes sans PEP afin de noter l'évolution de l'AEdi. L'activité tonique diaphragmatique augmentait significativement lorsque la PEP était enlevée, suggérant un rôle dans le maintien du VPFE. Cependant, chez ces patients intubés, le mécanisme de freinage laryngé qui contribue au maintien de le VPFE était

impossible. Ainsi, on se questionnait ainsi à savoir si l'activité tonique diaphragmatique augmentait pour compenser pour ce mécanisme manquant ou s'il s'agissait d'une caractéristique présente aussi durant la respiration normale du nourrisson.

Bien que Beck et al. aient montré une disparition de l'activité tonique diaphragmatique après l'extubation chez les lapins, aucune étude n'avait encore été réalisée chez les nourrissons pour déterminer si l'activité tonique diaphragmatique persistait après un possible rétablissement du mécanisme de freinage laryngé.

Chapitre 2 : Question de recherche et objectifs

2.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de déterminer si l'activité tonique diaphragmatique persiste après le rétablissement des mécanismes de freinage laryngé, soit après l'extubation, chez les nourrissons.

Un objectif secondaire est de déterminer si cette activité tonique diaphragmatique, qui disparaît normalement vers l'âge de 1 an, peut être réactivée chez les enfants plus vieux dans certaines situations pathologiques.

2.2 Hypothèses de l'étude

La première hypothèse de ce projet de recherche est que l'activité tonique diaphragmatique persiste chez les nourrissons de moins d'un an après l'extubation.

La seconde hypothèse est que chez les enfants plus âgés, bien que l'activité tonique diaphragmatique ne soit plus nécessaire sur le plan physiologique, celle-ci peut réapparaître dans certaines situations pathologiques.

Chapitre 3 : Méthodologie

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective.

3.2 Patients

3.2.1 Critères d'éligibilité

Tous les patients consécutifs âgés de 7 jours à 18 ans et chez qui une ventilation mécanique invasive était prévue pour plus de 24 heures (selon le médecin traitant) étaient éligibles.

3.2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- La présence d'une activité respiratoire propre (définie par la présence de cycles respiratoires déclenchés par le patient et objectivée par une fréquence respiratoire (mesurée par le respirateur) supérieure à la fréquence minimale imposée par ce dernier)
- L'obtention d'un consentement écrit auprès des parents ou du représentant légal.

Des critères d'inclusion larges ont été choisis afin de permettre le recrutement de tous les patients, mais la présence d'une respiration propre était essentielle à l'enregistrement de l'AEdi. L'objectif était d'ainsi maximiser la validité externe de notre étude.

3.2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- La présence de pathologies pour lesquelles un sevrage long et difficile de la VMI est attendu :

- Insuffisance respiratoire chronique avec antécédents de ventilation ou d'oxygène-dépendance supérieure à 1 mois
- Pathologie neurologique sévère
- Pathologie musculaire sévère
- Les patients avec trachéostomies
- Les patients recevant un traitement avec curares (médicaments qui entraînent une paralysie musculaire et donc une abolition de l'AEdi)
- Patients en période post-opératoire immédiate de chirurgie cardiaque
- Les patients ayant une contre-indication à l'enregistrement de l'activité diaphragmatique par voie œsophagienne, soit pour des raisons de sécurité (chirurgie œsophagienne récente, sténose œsophagienne, troubles de la coagulation sévères) ou pour des raisons d'impossibilité technique (suspicion de paralysie diaphragmatique)
- Les patients chez qui un décès semble imminent
- Les patients pour lesquels une limitation des soins a été considérée

Les patients chez qui un sevrage de VMI long était anticipé ont été exclus car le but de notre étude était d'évaluer l'impact de l'extubation sur l'AEdi. Ainsi, tous les patients avec une pathologie neurologique sévère chez qui on s'attendait à un sevrage difficile de la VMI étaient exclus. Certains patients avec pathologies neurologiques chez qui on ne prévoyait pas de sevrage difficile de la VMI ont donc été gardés dans l'étude. Les patients avec trachéostomies ont une physiologie respiratoire particulière et les méthodes de ventilation chez ces patients sont très différentes. Ils n'ont donc pas été recrutés pour l'étude. La présence d'AEdi était essentielle à la réalisation de notre étude, et les patients ayant reçu des médications pouvant altérer celle-ci ont dû être exclus. Les patients en période post-opératoire de chirurgie cardiaque ont été exclus car il s'agit d'un groupe de patients chez qui l'objectif est de procéder le plus rapidement possible à l'extubation, et donc, chez qui on ne pouvait attendre les 4 périodes requises pour l'enregistrement. Ensuite, pour la sécurité des patients, toute contre-indication à l'installation d'une sonde œsophagienne constituait une raison d'exclusion valable. Finalement, pour le respect des patients et des familles de ceux-ci, les patients avec limitation de soins ou décès imminent n'ont pas été approchés pour l'étude.

3.3 Site

Les patients ont été recrutés au sein de l'unité de soins intensifs pédiatriques du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, un hôpital universitaire pédiatrique situé à Montréal, Québec, Canada.

3.4 Recrutement

Le recrutement s'est fait quotidiennement par une assistante de recherche qualifiée durant la période d'Août 2010 à Octobre 2012.

3.5 Variables

3.5.1 Variables indépendantes

Les variables démographiques suivantes ont été recueillies pour chaque patient à l'admission :

- Âge
- Sexe
- Poids
- Date d'admission à l'unité de soins intensifs pédiatriques.

Les variables suivantes ont été récoltées à l'inclusion du patient dans le projet :

- Raison d'admission à l'USIP (condition respiratoire)
- Présence de pathologies chroniques préexistantes
- Raison de ventilation mécanique invasive
 - Pneumonie
 - Bronchiolite
 - Asthme
 - Aspiration pulmonaire

- Œdème/Effusion pulmonaire
- Obstruction aigüe haute
- Trauma thoracique
- Dysfonction pulmonaire post-opératoire
- Apnée ou arrêt respiratoire
- Autres
- Scores de sévérité PIM2 (*Pediatric Mortality Index 2*) (voir annexe 1)
- Score de dysfonction d'organes PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) (voir annexe 2)

Les données suivantes ont été mesurées en continu durant l'enregistrement :

- Saturation pulsée en oxygène (SpO₂)
- Fréquence cardiaque

Les données suivantes ont été recueillies périodiquement durant l'enregistrement :

- Fraction inspirée en oxygène (FiO₂)
- Paramètres ventilatoires (PEP, Pression d'aide)
- Utilisation d'agents sédatifs (dans les 4 heures précédant l'enregistrement)
- Score de sédation de COMFORT (voir annexe 3)
- pH du gaz sanguin.

3.5.2 Variable dépendante

3.5.2.1 Acquisition des données

L'activité électrique du diaphragme a été enregistrée par voie œsophagienne par un faisceau d'électrodes miniaturisées placées sur un tube nasogastrique (NAVA catheter, Maquet, Solna, Suède). Le cathéter était connecté à un respirateur de type Servo I (Maquet, Solna, Suède) pour permettre l'acquisition du signal (mais non utilisé pour la ventilation). Le cathéter a été positionné selon les recommandations du fabricant.(27-30) Ainsi, le cathéter est d'abord installé en utilisant l'écran d'installation sur le Servo I (voir figure 4). L'écran affiche 4 dérivation où les signaux cardiaques ne sont pas filtrés et l'activité

diaphragmatique (affichée en bleu). Pour confirmer que le cathéter est bien placé, les ondes p doivent diminuer progressivement du haut vers le bas et le signal de l'activité diaphragmatique doit se retrouver au centre des 4 dérivation. (28)

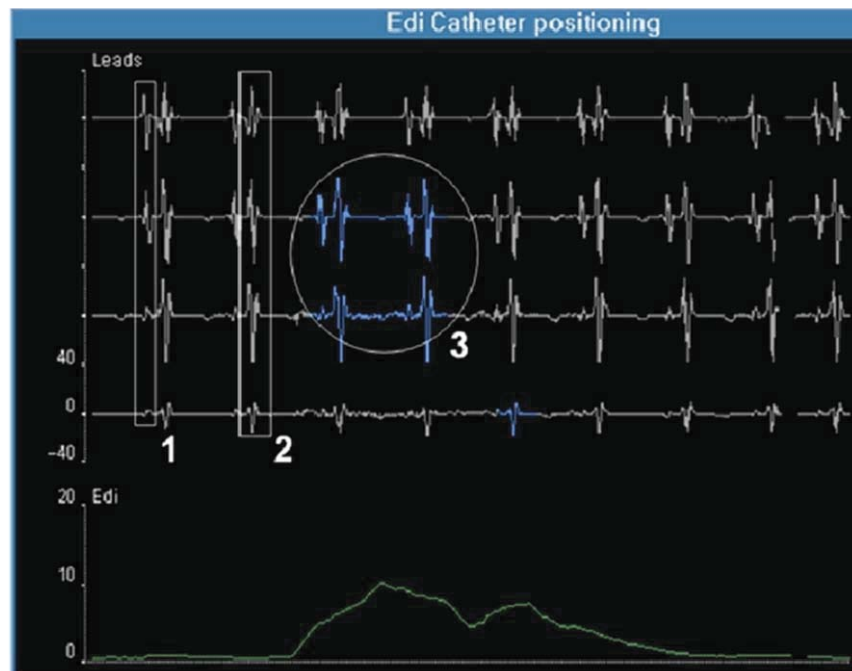


Figure 4 : Écran d'installation de cathéter du Servo-I. En bleu, l'activité diaphragmatique qui se retrouve au centre des 4 dérivation.

Ce type d'enregistrement de l'activité diaphragmatique a été utilisé à 4 périodes distinctes du séjour des patients à l'USIP :

Phase 1 : Enregistrement en phase aigüe, c'est-à-dire le plus tôt possible une fois les critères d'inclusion rencontrés. Il s'agissait d'un enregistrement de 30 minutes.

Phase 2 : Enregistrement pré-extubation, c'est-à-dire dans les 4 heures précédant le retrait du tube endotrachéal. Il s'agissait d'un enregistrement de 15 minutes.

Phase 3 : Enregistrement post-extubation, c'est-à-dire dans les 2 heures suivant le retrait du tube endotrachéal. Les patients pouvaient être supportés à l'aide d'une ventilation non-invasive (VNI), de lunettes nasales haut-débit ou de lunettes nasales conventionnelles pour oxygénothérapie. Il s'agissait d'un enregistrement de 15 minutes.

Phase 4 : Enregistrement en phase « normale », c'est-à-dire dans les 2 heures précédant la sortie de l'USIP. Il s'agissait d'un enregistrement de 15 minutes.

Le cathéter NAVA est semblable à un tube gastrique classique et a une taille similaire (8 ou 12 French). Il est installé de la même façon qu'à l'habitude, soit par voie orale ou nasale. L'installation d'un tube gastrique est une pratique clinique extrêmement fréquente aux soins intensifs, indispensable chez les patients sous ventilation mécanique, et le protocole usuel a été respecté pour cette étude. Le tube a donc été installé une seule fois et a ensuite été laissé en place après l'enregistrement et utilisé comme le tube habituel (pour l'aspiration des sécrétions ou pour la nutrition). Si le personnel traitant jugeait qu'il était plus bénéfique pour le patient de retirer le tube NAVA, ce dernier était retiré peu importe le nombre d'enregistrements recueillis.

3.5.2.2 Analyse des données

L'enregistrement par le cathéter NAVA permettait d'obtenir un tracé de l'activité électrique diaphragmatique via un logiciel de traitement du signal utilisant un algorithme validé pour cette utilisation. Cet algorithme a été initialement décrit par Sinderby et al. et permet d'ajuster le signal selon la distance entre la sonde et le diaphragme.(31-34) Il permet aussi d'épurer le signal des artéfacts provenant du cœur et du péristaltisme intestinal. Ce tracé pouvait être analysé en regard des pressions ventilatoires fournies par le respirateur. (Figure 5) L'analyse des tracés s'est faite de façon semi-automatique à l'aide d'un logiciel (Neurovent Analysis 3.71) prévu à cet effet. Un curseur était placé de façon manuelle sur chaque tracé au début et à la fin de l'inspiration et de l'expiration neurales sur une période de 5 minutes. (figure 6) L'activité tonique diaphragmatique était définie comme l'activité diaphragmatique durant le dernier quartile de l'expiration neurale et cette valeur était calculée en nombre absolu

(microvolts) et en pourcentage de l'activité inspiratoire totale (%_{insp}). De plus, le début et la fin de chaque respiration fournie par le respirateur (selon le tracé des pressions ventilatoires) ont été déterminés de manière semi-automatique. Toutes les analyses ont été réalisées par 2 observateurs et leurs résultats ont été comparés.

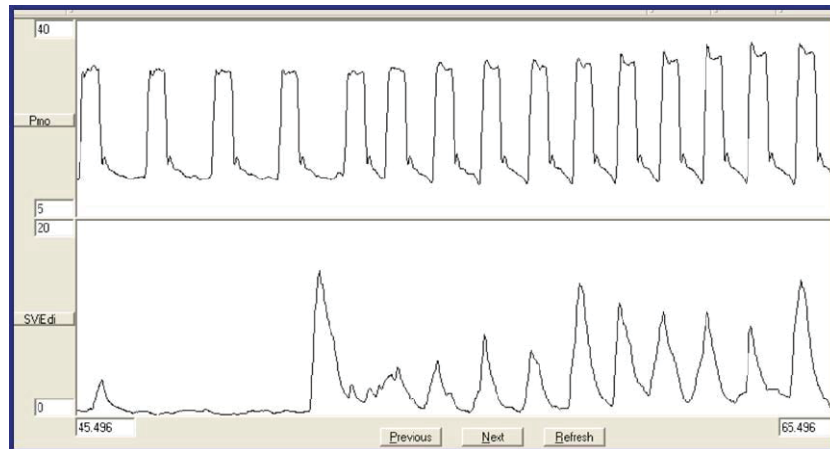


Figure 5: Exemple de tracé analysé. Courbe du haut: Courbe de pressions ventilatoire délivrées par le respirateur. Courbe du bas: Courbe de l'activité électrique du diaphragme.

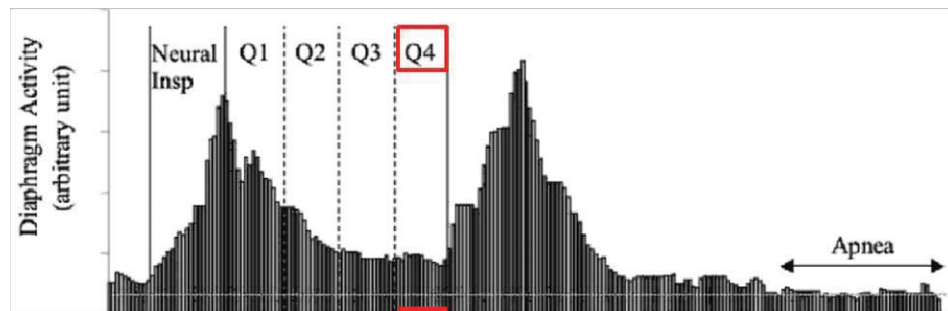


Figure 6: Courbe de l'activité électrique du diaphragme. Q1-Q4: quartiles de la phase expiratoire.

3.6 Analyses statistiques

3.6.1 Taille d'échantillon

Les données pour cette étude avaient été collectées dans le cadre d'un projet de recherche sur l'asynchronie entre le patient et le respirateur chez des enfants avec insuffisance respiratoire aigüe aux soins intensifs pédiatriques. L'objectif de cette étude était de déterminer si une mauvaise synchronie patient-respirateur menait à une augmentation de la durée de ventilation. Il avait été établi qu'un échantillon de 56 patients permettrait de montrer une différence de 6 jours de ventilation avec un risque alpha bilatéral de 0.05 et une puissance de 80%. La différence de 6 jours avait été sélectionnée en se basant sur la distribution de durée de ventilation mécanique sur la population et sur les études adultes de Thille et al.(35) et de deWit et al.(36) Il était donc prévu d'inclure 60 patients pour l'étude.

3.6.2 Analyses de corrélation entre observateurs

Tel que mentionné plus haut, les analyses des tracés d'activité électrique diaphragmatique ont été faites par 2 observateurs distincts. Afin d'évaluer la concordance entre les analyses faites par les 2 observateurs, nous avons procédé à des estimations de coefficients intra-classe pour les variables suivantes :

- Temps inspiratoire
- Temps expiratoire
- Temps respiratoire total
- Pic d'AEdi
- AEdi inspiratoire moyen
- AEdi tonique moyenne
- AEdi tonique moyenne en pourcentage de l'activité inspiratoire totale

Une corrélation acceptable avait été définie par un coefficient supérieur à 0.75. Lorsque la corrélation était acceptable entre 2 observateurs, nous avons utilisé la moyenne des résultats. Lorsque la corrélation était inacceptable, les analyses étaient répétées.

3.6.3 Analyses statistiques

Comme la physiologie respiratoire est très différente avant et après l'âge de 1 an, nous avons procédé à des analyses distinctes pour ces 2 sous-groupes de patients.

3.6.3.1 Analyses statistiques pour enfants de moins de 1 an

Chez les nourrissons de moins de 1 an, nous avons d'abord décrit l'évolution de l'activité tonique diaphragmatique au cours des 4 phases d'enregistrement en utilisant des calculs d'ANOVA à mesures répétées et en utilisant des tests post-hoc de Games-Howell pour les différences, si nécessaire.

Des analyses univariées ont ensuite été réalisées pour vérifier l'association des variables suivantes avec la présence d'activité tonique diaphragmatique en phase aigüe et au congé de l'unité de soins intensifs pédiatriques : Âge, sexe, score PELOD, score PIM2, détresse respiratoire comme raison d'admission à l'USIP, condition respiratoire chronique, toutes les raisons de ventilation mécanique, FiO₂, pressions d'aide, PEP, pH sanguin et sédation.

Un modèle d'analyses multivariées a ensuite été créé en introduisant toutes les variables ayant obtenu un p inférieur à 0.2 lors des analyses univariées.

3.6.3.2 Analyses statistiques pour enfants de plus de 1 an

Chez les patients plus âgés, nous avons également décrit l'évolution de l'activité tonique diaphragmatique au cours des 4 phases d'enregistrement tel que décrit pour la population de moins de 1 an. Par contre, comme chez les patients plus vieux la présence d'activité tonique diaphragmatique n'était pas attendue, nous avons plutôt étudié l'incidence d'apparition d'une activité tonique diaphragmatique significative. De façon arbitraire, nous avons défini la réactivation significative de l'activité tonique diaphragmatique comme la

présence d'AE_{di} en fin d'expiration de plus de 1mcV en valeur absolue et plus de 10% de l'activité inspiratoire totale.

Pour toutes les analyses, un p inférieur à 0.05 était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont toutes été réalisées grâce au logiciel SPSS 17.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

Chapitre 4 : Article

Tonic Diaphragmatic Activity in Critically Ill Children With and Without Ventilatory Support

Alexandrine Larouche, MD,¹ Erika Massicotte, MD,¹ Gabrielle Constantin, MD,¹
 Laurence Ducharme-Crevier, MD,¹ Sandrine Essouri, MD, PhD,^{1,2} Christer Sinderby, PhD,^{3,4}
 Jennifer Beck, PhD,^{3,5} and Guillaume Emeriaud, MD, PhD^{1*}

Summary. Background: Infants have to actively maintain their end expiratory lung volume (EELV). In mechanically ventilated infants, the diaphragm stays activated until the end of expiration (tonic activity), contributing to EELV maintenance. It is unclear whether tonic activity compensates for the lack of laryngeal braking due to intubation or if it is normally present. Objective: To determine if tonic diaphragm activity remains after extubation in infants, and if it can be observed in older children. Methods: Prospective observational study of pediatric patients ventilated for >24 hr. Diaphragm electrical activity (EAdi) was recorded using a specific nasogastric catheter during four periods: (i) the acute phase, (ii) pre-extubation, (iii) post-extubation, and (iv) at PICU discharge. Tonic EAdi was defined as the EAdi in the last quartile of expiration. Results: Fifty-five patients, median age 10 months (Interquartile range: 1–48) were studied. In infants (<1 year, n = 28), tonic EAdi was always present, and represented 33% (22–43) of inspiratory EAdi at PICU discharge. No significant change was observed between pre- and post-extubation periods. In older patients (n = 27), tonic activity was negligible as a whole, but 10 patients exhibited significant tonic EAdi at one time-point during PICU stay. Bronchiolitis was the only independent factor associated with tonic EAdi. Conclusions: In infants, tonic EAdi remains involved in ventilatory control after extubation and restoration of laryngeal braking. Tonic EAdi may play a pathophysiological role in bronchiolitis and it can be reactivated in older patients. The interest of tonic EAdi as a tool to titrate mechanical ventilation warrants further evaluation. **Pediatr Pulmonol.** 2015; 9999:XX–XX. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: mechanical ventilation; pediatric intensive care unit; diaphragm function; expiration; end expiratory lung volume; positive end expiratory pressure.

Funding source: Respiratory Health Network of the Fonds de la Recherche du Québec Santé; Number: 24470, CHU Sainte-Justine and Sainte-Justine Research Center.

¹Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

²Pediatric Intensive Care Unit, CHU Kremlin Bicêtre, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France.

³Keenan Research Centre for Biomedical Science and Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada.

⁴Department of Medicine and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

⁵Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Part of the results of this study have been presented at the Critical Care Congress in San Francisco, in 2014.

The study was primarily conducted in CHU Sainte-Justine.

Conflict of interest: Neurovent research, Inc. provided a recording device. Maquet Critical Care provided the ventilator and catheters for the study. This company was not involved in the result analysis and reporting.

Received 10 July 2014; Revised 27 January 2015; Accepted 15 March 2015.

DOI 10.1002/ppul.23182

Published online in Wiley Online Library
 (wileyonlinelibrary.com).

© 2015 Wiley Periodicals, Inc.

INTRODUCTION

Thirty to sixty percent of children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) require mechanical ventilatory support.^{1,2} Despite its wide use, there are no specific guidelines on how to use and titrate the ventilatory settings. Clinical indicators of the appropriateness of the ventilatory settings are lacking in PICU practice. The monitoring of electrical activity of diaphragm (EAdi) provides new information to clinicians, that may help to appreciate the impact of ventilation.³ During pediatric ventilation, the persistence of diaphragmatic activity during expiration (or tonic activity) is frequently observed but its significance has seldom been studied.

In infants younger than 1 year, the end expiratory lung volume (EELV) is actively maintained above the relaxation volume, due to the high rib cage compliance.⁴⁻⁹ Besides the rapid respiratory rate and the expiratory braking at the laryngeal level, tonic activity of the diaphragm has long been considered a potential mechanism to limit exhalation, and therefore, to augment EELV.^{6,7,9} Our team confirmed that the diaphragm remains active during expiration in infants with tracheal intubation and ventilatory support.¹⁰ A recent study performed on rabbits suggested that tonic activity could be present during intubation but disappeared after extubation.¹¹ Although our hypothesis was that the tonic diaphragmatic activity observed in intubated infants is also present in normally breathing infants, another possibility would be that it is activated in order to compensate for the lack of laryngeal braking due to the tracheal tube, which would suggest that different ventilatory management could be evaluated in order to prevent this increase in diaphragm activity.

In patients older than 1-year-old, the EELV is equal to the relaxation volume⁴ and tonic activity tends to disappear while its potential role decreases. In the present study, we evaluated if tonic diaphragmatic activity can be reactivated in certain pathological conditions beyond 1 year of age.

In order to improve the interpretation of tonic diaphragm activity observed during the monitoring of mechanical ventilation, the present study was conducted with the objectives of determining if tonic diaphragmatic activity persists after extubation in infants and to evaluate if tonic diaphragmatic activity can re-occur in older children under certain conditions.

METHODS

This prospective observational study was conducted in the PICU of CHU Sainte-Justine, a university-affiliated pediatric hospital, from August 2010 to October 2012.

Patients

Patients aged between 7 days and 18-year-old and mechanically ventilated for at least 24 hr were eligible in the study. The screening was performed daily by a research assistant. The patients were included when we had evidence that spontaneous breathing was present in addition to the ventilatory support. The exclusion criteria were chronic respiratory insufficiency with prior ventilatory support longer than 1 month, tracheostomy, neuromuscular disease, contraindications to nasogastric tube exchange (i.e., local trauma, recent local surgery, or severe coagulation disorder), suspected bilateral diaphragm paralysis, immediate post-cardiac surgery period, expected death in the next 24 hr, and patients for whom a life support treatment limitation was considered.

Study Protocol

We evaluated tonic diaphragmatic activity using EAdi monitoring as previously described.¹⁰ EAdi was recorded at four different times during the PICU stay. We obtained a first recording in acute phase, i.e., as soon as possible after the patient reached inclusion criteria and was included. The second or pre-extubation phase was recorded within 4 hr preceding extubation. Two additional recordings were conducted in the absence of tracheal tube. The third or post-extubation phase was recorded within 2 hr after extubation. The fourth recording was performed during stable spontaneous ventilation, within 2 hr before PICU discharge. If needed after extubation, patients could be supported with noninvasive ventilation, high-flow nasal cannula, or conventional nasal oxygen.

The study protocol was approved by the Ethics committee of CHU Sainte-Justine Research center. Written informed consent was obtained from the parents or legal tutor.

Data Recording and Analysis

EAdi was recorded using a specific naso-gastric catheter equipped with distal electrodes (NAVA catheter, Maquet, Solna, Sweden) and connected to a dedicated Servo I ventilator (Maquet, Solna, Sweden). The catheter was positioned according to the recommendations of the manufacturer as previously described.^{3,12} No modification in the ventilatory support was done, and the Servo-I ventilator was used only to continuously process the EAdi signals, to address the problems associated with the muscle-to-electrode distance and the influence of cardiac activity, and esophageal peristalsis on the signal strength.¹³⁻¹⁵ The first recording lasted 30 min. The three subsequent recordings lasted 15 min, and were done only if the NAVA catheter was still in place at this time-point.

For each recording, EAdi curves were analyzed in a breath-by-breath semi-automatic manner with cursors placed at the beginning and the end of inspiration and expiration for a 5 min continuous period. Tonic EAdi was

defined as the mean EAdi during the last quartile of expiration (Q4) as shown in Figure 1, and was expressed both as absolute value (in μV) and in percentage of the mean inspiratory EAdi.¹⁰ All the analyses were performed by two independent observers. The pairs of observers were not necessarily the same for each patient.

Demographic data and patient's characteristics, reason for PICU admission and mechanical ventilation, chronic conditions, Pediatric Mortality Index 2 (PIM2), and Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) scores were prospectively collected. SpO₂ and heart rate were continuously measured during recordings while FiO₂ and ventilatory settings were recorded manually by the research assistant. Sedative medication use in the 4 hr preceding the recordings were collected.

Statistical Analysis

The agreement between EAdi results obtained by the two investigators was estimated with intraclass correlation coefficients (ICC). After confirmation of a good inter-observer reproducibility, as defined by ICC > 0.75, we used the averages of the two observer's results.

The respiratory physiology being different between infants and older patients, we analyzed separately the data from children younger and older than 1 year of age.⁴ In both groups, we described the evolution of tonic EAdi over the four phases using repeated measures ANOVA, with Games–Howell post hoc test for differences if necessary.

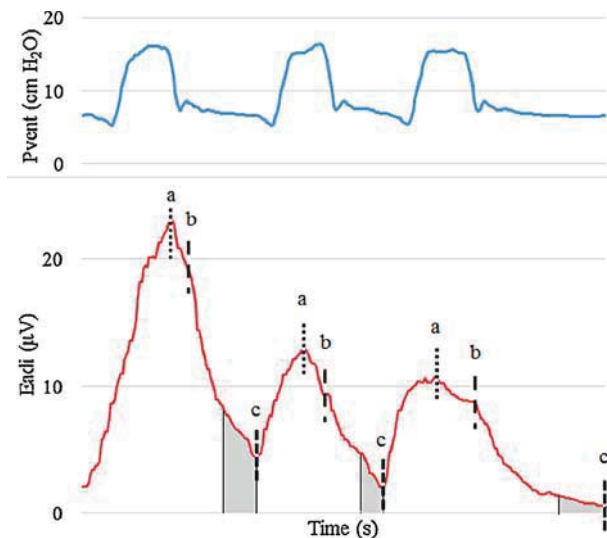


Fig. 1. Illustration of the definition of tonic diaphragmatic activity. Above is the ventilatory pressure tracing and below is the diaphragmatic electrical activity (EAdi) tracing. Dotted lines on the EAdi tracing represent the peak of inspiratory EAdi (a), the end of inspiration (b), defined when EAdi decrease to 70% of peak EAdi, and the end of expiratory phase (c). Tonic diaphragmatic activity is the mean EAdi during the last quartile of expiration (gray areas).

A univariate analysis was performed to test the association of the following clinical data with tonic EAdi in acute phase and prior to PICU discharge: age, gender, PELOD score, PIM2 score, respiratory distress as main reason for PICU admission, chronic respiratory condition, primary reasons for mechanical ventilation, FiO₂, pressure support, PEEP, pH, and sedation. Variables for which an association with EAdi was observed in univariate analysis ($P < 0.2$) were introduced in a multivariate analysis model.

In patients older than 1 year of age, as tonic EAdi is not expected in this population, we evaluated the incidence of occurrence of significant tonic EAdi, arbitrarily defined as >1 μV and >10% of inspiratory activity.

Data are presented as median (interquartile range) unless otherwise specified. A $P < 0.05$ was considered as significant. All statistical analyses were performed using SPSS 17.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

RESULTS

During the study period, 2,090 patients were admitted in the PICU. Among them, 406 patients met the eligibility criteria, 314 had at least one exclusion criterion, while 32 never met inclusion criteria. Sixty patients were included in the study but technical difficulties prevented us from recording 5 patients. The 55 remaining patients were included in the analysis. Median age of eligible patients who were not included was 8 (1–48) months old, which is similar to analyzed patients ($P = 0.96$).

Among the 55 analyzed patients, we were able to get recordings in the acute phase for 52 patients, 23 for pre-extubation phase, 26 for post-extubation phase, and 23 at PICU discharge. A single recording was obtained in 21 patients, while 11 patients had two recordings, 11 had three, and 12 patients had four recordings. The patient characteristics for each group are presented in Table 1. No significant difference in patient characteristics was observed between phases of the study. The ventilatory settings and blood sample values are reported in Table 2. Catheter positioning was always well tolerated and EAdi recording was possible in all patients.

A median of 192 (136–279) breaths were analyzed per recording periods. The intraclass correlation coefficient for comparison of tonic EAdi obtained by the two investigators was 0.96. Both investigators' tonic EAdi results were, therefore, averaged for subsequent analysis.

Tonic EAdi in Infants (Less Than 1-Year-Old; n = 28)

The evolution of tonic EAdi in infants for each recording is illustrated in Figure 2. When expressed as an absolute value (in microvolts), tonic EAdi increased from acute phase to PICU discharge (Fig. 2A; $P < 0.05$, with significant difference between acute phase and post-

TABLE 1—Patient characteristics

	Entire group (n = 55)	Acute phase (n = 52)	Pre-extubation (n = 23)	Post-extubation (n = 26)	Final recording (n = 23)
Age, months, median (interquartile range)	9 (1–49)	9 (1–35)	4 (2–63)	3 (1–56)	8 (2–49)
Infants, n (%)	28 (51)	27 (52)	13 (57)	16 (62)	12 (52)
Male, n (%)	32 (58)	31 (60)	16 (70)	17 (65)	14 (61)
Chronic condition, n (%)					
Respiratory disease	9 (16)	8 (15)	3 (13)	3 (12)	5 (22)
Cardiac disease	10 (18)	10 (19)	4 (17)	5 (19)	4 (17)
Central neurological disease	11 (20)	11 (21)	4 (17)	3 (12)	3 (13)
Immuno-oncologic disease	4 (7)	3 (6)	2 (9)	1 (4)	2 (9)
Neuro-myopathy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Main reasons for PICU admission, n (%)					
Respiratory failure	34 (62)	32 (62)	14 (61)	18 (69)	17 (74)
Including bronchiolitis	13 (24)	11 (21)	5 (22)	8 (31)	5 (22)
Hemodynamic failure	10 (18)	9 (17)	4 (17)	5 (19)	3 (13)
Neurological disorder	17 (31)	17 (33)	10 (43)	9 (35)	6 (26)
Metabolic disorder	4 (7)	4 (8)	2 (9)	2 (8)	1 (4)
Trauma	3 (5)	2 (4)	2 (9)	1 (4)	1 (4)
Post-surgery	5 (9)	5 (10)	2 (9)	1 (4)	2 (9)

TABLE 2—Ventilatory Settings and Blood Sample Values Prior to Each Recording

	Acute phase (n = 52)	Pre-extubation (n = 23)	Post-extubation (n = 26)	Final recording (n = 23)
Days since intubation	3 (1–7)	4 (3–9)	4 (3–8)	5 (4–11)
Ventilatory modes	18 ACV-P 18 SIMV 5 PRVC 11 PSV	2 ACV-P 4 SIMV 17 PSV	1 nBIPAP 2 nCPAP 16 Nasal O2 7 room air	9 Nasal O2 14 room air
Set respiratory rate, min ⁻¹	25 (20–34)	13 (9–16)	–	–
Tidal volume, ml/kg ¹	6.7 (5.5–7.4)	6.3 (6.1–7.2)	–	–
Plateau pressure, cm H ₂ O ²	22 (19–23)	13 (13–15)	–	–
Pressure support, cm H ₂ O ³	10 (8–12)	8 (7–10)	–	–
PEEP, cm H ₂ O	5 (5–6)	5 (5–5)	6 (5–7)	–
FiO ₂ , %	35 (30–41)	25 (25–30)	40 (28–60)	–
pH (arterial or capillary)	7.40 (7.35–7.42)	7.40 (7.37–7.42)	7.39 (7.36–7.43)	7.41 (7.38–7.43)
PaCO ₂ , mmHg	46 (42–53)	43 (39–48)	45 (39–49)	42 (37–48)
Hemoglobin, g dl ⁻¹	9.6 (7.6–10.7)	9.9 (8.3–10.8)	10.3 (8.3–11.3)	9.9 (8.3–11.2)
Lactate, mmol l ⁻¹	1.4 (0.8–1.9)	1.3 (1.1–1.8)	1.3 (1.1–1.8)	1.2 (0.9–1.6)

ACV-P, pressure assist control ventilation; SIMV, synchronized intermittent volume control ventilation; PRVC, pressure regulated volume controlled ventilation; PSV, pressure support ventilation; PEEP, positive end expiratory pressure; nBIPAP, nasal bilevel positive airway pressure; nCPAP, nasal continuous positive airway pressure.

¹In volume control mode.

²In pressure control mode.

³In pressure supported breathing.

extubation phase). This increase parallels an increase in inspiratory EAdi. When expressed as a percentage of inspiratory EAdi (Fig. 2B), tonic EAdi decreased over the PICU course ($P < 0.05$, with significant differences between acute phase and both post-extubation and PICU discharge phases). With both calculation methods (absolute or percentage), no significant difference was observed between pre-extubation phase and the two phases without tracheal tube (post-extubation and PICU discharge). In the subgroups of patients with three or four

available recordings, the evolution of tonic EAdi followed a similar pattern (Fig. 3). At PICU discharge, tonic EAdi was 3.7 μ V (2.7–5.5), corresponding to 30% (22–43) of mean inspiratory EAdi.

Tonic EAdi in Children Older Than 1 Year (n = 27)

In older patients, tonic EAdi was generally negligible in all phases, at 0.5 μ V (0.4–0.8) in acute phase, 0.5 μ V (0.4–0.7) pre-extubation, 0.6 μ V (0.4–1.2) post-extubation, and 0.6 μ V (0.4–1.1) at PICU discharge. Within this

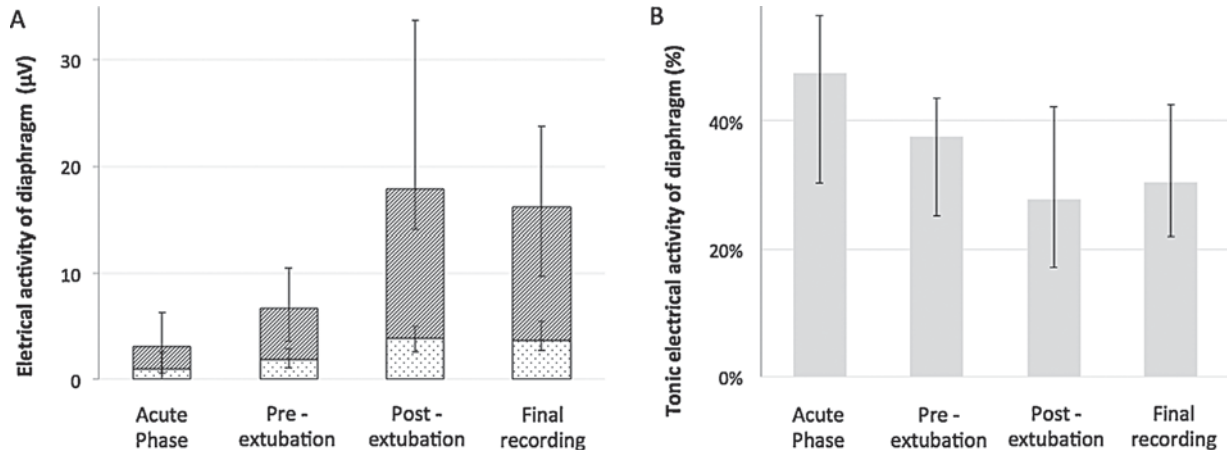


Fig. 2. Evolution of tonic (light-dotted part) and inspiratory (dark-hatched part) electrical activity of diaphragm over the PICU course in the 28 infants younger than 1-year-old (panel A). Panel B illustrates the evolution of tonic diaphragm activity expressed in percentage of inspiratory activity.

population, 10 patients (37%) have showed significant tonic activity ($>1 \mu\text{V}$ and $>10\%$ of inspiratory EAdi) at one point during their PICU stay. Those 10 patients were 13–118 months of age and presented mostly with respiratory conditions and oxygenation impairment (Table 3).

Association of Clinical Variables and Tonic EAdi

In univariate analysis, age, bronchiolitis, asthma, and pulmonary edema/effusion as primary reasons for mechanical ventilation, sedation, and comfort were correlated with tonic EAdi for the first and last recordings. In multivariate analysis, bronchiolitis diagnosis was the only independent variable associated with tonic EAdi ($P < 0.05$).

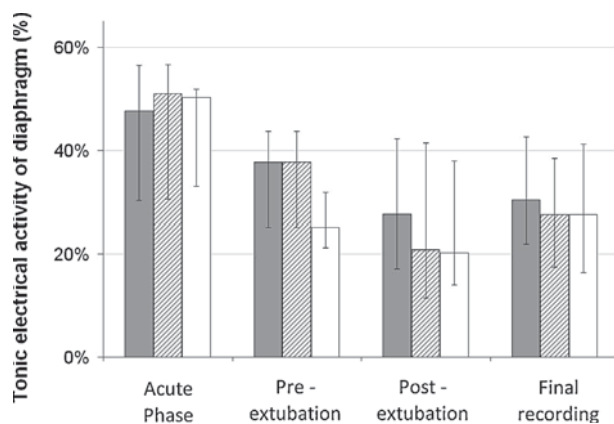


Fig. 3. Evolution of tonic diaphragm activity (expressed in percentage of inspiratory activity) in the infants younger than 1-year-old, including data from all patients (dark bars), or data from patients in whom at least three recordings (striped bars) or all four recordings (white bars) were available.

In the post-intubation phase, three infants needed assistance with noninvasive ventilation. Their tonic EAdi was 3.8, 4.3, and 8.0 μV , which tended to be higher than in patients with no support ($P = 0.06$; Mann–Whitney test).

DISCUSSION

Using a systematic assessment of tonic EAdi throughout the PICU stay of critically ill children, this study confirms the hypothesis that in infants less than 1-year-old, tonic EAdi is involved in the ventilatory control both during invasive mechanical ventilation and in “normal” breathing. In older patients, tonic EAdi can be reactivated under certain pathological conditions.

Evolution of Tonic EAdi in Critically Ill Infants

Our results confirm the persistence of tonic EAdi after extubation in infants. The design of this study does not permit to confirm the reason of the presence of tonic EAdi. However, previous physiological studies suggest that tonic EAdi is involved in EELV control, especially in infants. As mentioned previously, infants need to actively maintain their EELV above the relaxation volume. Different mechanisms are involved in this active elevation of the EELV. The high respiratory rate and short expiratory time generate a dynamic inflation.^{5,16,17} The laryngeal contraction during expiration induce an expiratory braking which contributes to this process.⁶ And last, the persistence of diaphragm contraction into expiration also decreases the lung expiratory emptying. This tonic EAdi has been described since 1977⁸ and a few years later, Lopes et al.⁹ linked the tonic EAdi with the control of EELV. They showed in neonates that apneas were systematically followed by a fall in EELV only if accompanied by a decrease in tonic EAdi. The direct

TABLE 3—Clinical Conditions and Respiratory Parameters During Episode of Tonic Diaphragmatic Activity Observed in 10 Patients Older Than 1-Year-Old

Patient number	Recording phase	Condition	Age (months)	FiO ₂ (%)	PEEP (cm H ₂ O)	pH	PaCO ₂ mmHg	SpO ₂	Tonic EAdi (μV)
4	4	Inhalation burn	118	21	–	7.42	39	99	1.4
7	1	Bronchiolitis/ARDS	13	40	5	7.45	46	96	2.7
8	3	Post-neurosurgery	19	21	–	7.48	35	100	1.2
8	4	Post-neurosurgery	19	21	–	7.42	35	98	4.3
15	1	Pneumonia/ARDS	24	40	7	7.43	49	98	1.9
15	2	Pneumonia/ARDS	24	25	5	7.47	39	96	5.1
19	3	Inhalation burn	66	40	–	7.35	45	100	1.1
24	2	Laryngitis/RD	23	30	5	7.46	36	99	1.0
24	3	Laryngitis/RD	23	60	–	7.46	30	99	2.5
31	3	Hemodynamic instability	64	28	–	7.44	38	98	2.3
45	1	BPD/pneumonia/RD	29	95	10	7.40	47	92	2.0
52	1	Myocarditis/RD	18	50	5	7.40	46	100	1.2
54	1	Pulmonary edema/ALI	33	41	9	7.42	46	100	2.1

ARDS, acute respiratory distress syndrome; BPD, broncho-pulmonary dysplasia; RD, respiratory distress; ALI, acute lung injury.

impact of tonic EAdi on EELV maintain was further tested in cats.¹⁸ Through direct manipulation of phrenic output, it was showed that any increase in diaphragm activity during expiration was followed by an expiratory braking. The importance of tonic EAdi has been debated in humans, in particular due to the suspicion that tonic EAdi was observed by surface electrodes which could be contaminated by other muscles activity.¹⁹ Our team confirmed in intubated infants that tonic EAdi was also present when recorded via esophageal electrodes.¹⁰ Tonic EAdi increased during short period with no PEEP, suggesting again a role in the EELV maintain. During tracheal intubation, the laryngeal contraction is impossible and the expiratory timing is markedly influenced by the ventilatory settings. It was, therefore, unclear if tonic EAdi is a normal infant respiratory characteristic or if it is activated as a compensatory mechanism when the other mechanisms of EELV maintain are impeded by tracheal tube or ventilatory support. Beck et al.¹¹ observed high levels of tonic EAdi in rabbits with acute lung injury. The addition of PEEP was needed during the intubation phase to decrease tonic EAdi. When the animals were extubated and assisted with noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NAVA), tonic EAdi disappeared despite the absence of PEEP.¹¹ This observation reinforced the hypothesis that tonic EAdi is particularly important during tracheal intubation. The present study, however, underlines that in infants, tonic EAdi remains an important component of the ventilatory control even in spontaneously breathing and nonintubated conditions. The difference with the results observed in rabbits might come from the fact that these animals were adults or from inter-species differences. Another difference is that the rabbits were intubated for a short period of time, so one might expect that their upper airways may become

functional faster after pulling the tube, as compared to children who were intubated longer.

We observed an independent association between bronchiolitis and tonic EAdi. An association between tonic EAdi and bronchoconstriction and asthma has previously been described in adults.^{20–23} It has not been reported in bronchiolitis to our knowledge. Bronchiolitis and asthma do share some common pathophysiological features such as expiratory limitations and hyperinflation,²⁴ and the presence of tonic EAdi in these diseases may have similar reason and impact. Studies in asthmatic patients suggest that tonic EAdi actively contributes in the hyperinflation, as an adaptive mechanism of the patient in response to expiratory limitation.^{20–23} An increase in EELV during bronchoconstriction may permit to decrease the expiratory work of breathing in adults with asthma.²⁵ In infants with bronchiolitis, the expiratory time constant has also been shown to be improved at higher EELV.²⁴ Another hypothesis is that tonic EAdi does not cause but is rather induced by hyperinflation.^{26,27} The persistence of diaphragm contraction till the end of expiration may preserve the shape and length of diaphragm fibers during hyperinflation, thereby, maintaining their contractile capacity.^{21,27} This new description of tonic EAdi as a potential pathophysiologic aspect in bronchiolitis deserves further study. In particular, one can wonder if this could not partly explain why nasal CPAP is particularly efficient in patients with bronchiolitis.^{28–30} It is also not impossible that the presence of tonic EAdi during bronchiolitis is caused by a direct impact of viral infection on the respiratory pattern.

Bronchiolitis does not totally explain the presence of tonic EAdi in infants because it was also constantly observed in infants with other pathologies. Moreover, tonic EAdi was noted through the fourth recording (pre-

discharge), when the impact of pathology was probably minimal. Of course, those patients were recovering from a critical illness and may not reflect exactly “normal” respiration. In particular, we did not demonstrate that laryngeal braking capacity was completely re-established. However, most patients were extubated for more than 1 day prior to the last recordings and did not show signs of respiratory distress. Hypercapnia has also been shown to be associated with elevated tonic EAdi in preterm infants.⁷ In this study, PaCO₂ levels were within normal range for any of the recordings, and no association between PaCO₂ and tonic EAdi was observed. Finally, the high levels of tonic EAdi observed in the three infants who needed NIV after extubation illustrate the association of the respiratory pathology severity with tonic EAdi.

Other elements that may have influenced tonic EAdi are the mechanical ventilation settings. This is especially true for PEEP as showed in the study by Beck where the removal of PEEP in intubated lung-injured rabbits led to a 2.5-fold increase ($P < 0.05$) in tonic EAdi levels.¹¹ This tonic EAdi increase was also observed in a less extent during short periods without PEEP in our previous study in intubated infants ($P < 0.05$).¹⁰ In the present study, we did not conduct changes in ventilatory settings and most PEEP levels were close to 5 cm H₂O. It is therefore not possible to evaluate the direct impact of this parameter on tonic EAdi in these patients. Should we have observed a marked decrease in tonic EAdi after extubation, this would have suggested that pre-extubation PEEP was insufficient for EELV maintain, leading to increased patient efforts. But we rather observed relatively similar levels of tonic EAdi before and after extubation, which may suggest that the ventilatory settings applied (in particular PEEP, but also respiratory times) were relatively appropriate to maintain EELV in the context of tracheal intubation. The ventilatory settings used reflect the practice of more than 20 physicians working on the PICU and seems, therefore, representative of what is usually seen on a PICU. Of note, the absence of difference between pre- and post-extubation tonic EAdi could also have resulted from a lack of sensitivity of this value, although this is not supported by the frequent intra- and inter-patient variations of tonic EAdi and by previous work.¹⁰

Reactivation of Tonic EAdi in Older Children

As expected, tonic EAdi was generally low or absent beyond infantile period. However, we observed transitory episodes with significant tonic EAdi in more than one third of these children. The majority of these patients had hypoxemic acute lung injury or upper airway disease (laryngitis and inhalational burn), and they tend to need higher FiO₂. In animal models, tonic EAdi could be activated with hypoxia in cats^{31,32} or rabbits.¹¹ Loss of

EELV created by abdominal distension has also been shown to be associated with higher tonic EAdi in rabbits.³³ In human adults, tonic EAdi has been induced by application of continuous negative airway pressure.³⁴ In a study of desaturation episodes in patients with cystic fibrosis during rapid-eye-movement sleep, decrease in tonic EAdi was also correlated with a loss in EELV.³⁵ Those data are in line with the hypothesis that tonic EAdi is activated as an effort to increase EELV in order to prevent de-recruitment or hypoxemia. However, this association is not always simple, as illustrated by the aforementioned association with asthma and hyperinflation.

Implications

While tonic EAdi seems a normal feature of the respiratory pattern in infants, its increase or reappearance seems an indicator of the efforts made by the patients to maintain their EELV, to improve oxygenation, or to adapt the respiratory system to an expiratory limitation. The quantification of tonic EAdi has, therefore, the potential to become a monitoring tool in the management of mechanical ventilation. As several studies showed that tonic EAdi increases in reaction to a decrease in lung volume, it makes sense to consider that tonic EAdi could help in the titration of PEEP. However, an increase in tonic EAdi should not always lead to an increase in PEEP level. It is important to consider other situations associated with high tonic EAdi where PEEP augmentation may be inappropriate, such as hypoxemia consecutive to a phenomenon not sensible to PEEP, like a pneumothorax, or a hyperinflation condition. We think that tonic EAdi could be helpful as an indicator of inappropriate ventilation, which should alert the physician that a reassessment of the patient status or ventilatory settings may be necessary. Further studies should be conducted to determine the clinical benefit of such monitoring strategy.

Limitations

Several limitations should be kept in mind when interpreting our results. First, the inclusion process was complex and many patients met exclusion criteria, which could limit the external validity of our findings. However, the studied population appears to be representative of usual PICU patients, and no clear difference was found between included and non included eligible patients. Second, certain medical conditions were a priori excluded from the study, and our results cannot be generalized to these conditions, in particular neuromuscular diseases. Third, many patients had little respiratory activity during the acute phase, which can be due to oversedation or overassistance. This may have led to overestimation of tonic EAdi in acute phase, which is why we also expressed it in absolute terms (μV). Fourth, we were able to get four

recordings in a limited number of patients, mainly because the catheters had been removed before the extubation, or because extubation occurred during periods when recordings were not possible. Although the evolution of tonic EAdi seemed similar in the subgroup of patients with all recordings available, this limited the possibility to conduct subgroup analysis, in particular to take into account the variability in respiratory conditions. Last, we did not record the respiratory flow-time tracings, limiting the possibility to evaluate the potential impact of dynamic hyperinflation.

CONCLUSIONS

Tonic EAdi plays a role in ventilatory control of infants with or without mechanical ventilation, and can be reactivated in older critically ill patients. Tonic EAdi may play an under-recognized role in bronchiolitis pathophysiology. The interest of tonic EAdi as a tool to monitor and titrate mechanical ventilation should be evaluated.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Mariana Dumitrascu, Laurence Bertout, and Noémie Loron for their help in the screening and enrolment process, Nicole Poitras for the study management support, the respiratory therapists for their logistic help, and Norman Comtois for his support regarding signal recording and analysis. The study has been supported by a Young investigator award of the Respiratory Health Network of the Fonds de la Recherche du Québec Santé (# 24470) and by an operating grant for applied clinical research of CHU Sainte-Justine and Sainte-Justine Research Center.

REFERENCES

- Lopez-Herce J, Sancho L, Martinon JM. Study of paediatric intensive care units in Spain. *Spanish Society of Paediatric Intensive Care. Intensive Care Med* 2000;26:62–68.
- Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, Alia I, Hatzis T, Olazarri F, Petros A, Johnson M. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004;30:918–925.
- Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Emeriaud G. Interest of monitoring diaphragmatic electrical activity in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:384210.
- Colin AA, Wohl ME, Mead J, Ratjen FA, Glass G, Stark AR. Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants. *J Appl Physiol* 1989;67:2107–2111.
- Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 1984;57:1126–1133.
- Kosch PC, Hutchinson AA, Wozniak JA, Carlo WA, Stark AR. Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates. *J Appl Physiol* 1988;64:1968–1978.
- Eichenwald EC, Ungarelli RA, Stark AR. Hypercapnia increases expiratory braking in preterm infants. *J Appl Physiol* 1993;75:2665–2670.
- Precht HF, van Eykern LA, O'Brien MJ. Respiratory muscle EMG in newborns: a non-intrusive method. *Early Hum Dev* 1977;1:265–283.
- Lopes J, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC. Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. *J Appl Physiol* 1981;51:830–834.
- Emeriaud G, Beck J, Tucci M, Lacroix J, Sinderby C. Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants. *Pediatr Res* 2006;59:705–710.
- Beck J, Brander L, Slutsky AS, Reilly MC, Dunn MS, Sinderby C. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2008;34:316–323.
- Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, Juvet P, Beck J. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. *Pediatr Res* 2012;72:194–202.
- Beck J, Sinderby C, Lindstrom L, Grassino A. Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1996;81:1434–1449.
- Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1995;79:975–985.
- Sinderby CA, Beck JC, Lindstrom LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 1997;82:1370–1377.
- Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;52:1209–1215.
- Griffiths GB, Noworaj A, Mortola JP. End-expiratory level and breathing pattern in the newborn. *J Appl Physiol* 1983;55:243–249.
- van der Ent CK, van der Grinten CP, Meessen NE, Luijendijk SC, Mulder PG, Bogaard JM. Time to peak tidal expiratory flow and the neuromuscular control of expiration. *Eur Respir J* 1998;12:646–652.
- Reis FJ, Cates DB, Landriault LV, Rigatto H. Diaphragmatic activity and ventilation in preterm infants. I. The effects of sleep state. *Biol Neonate* 1994;65:16–24.
- Muller N, Bryan AC, Zamel N. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. *J Appl Physiol* 1981;50:279–282.
- Gorini M, Iandelli I, Misuri G, Bertoli F, Filippelli M, Mancini M, Duranti R, Gigliotti F, Scano G. Chest wall hyperinflation during acute bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:808–816.
- Pellegrino R, Violante B, Nava S, Rampulla C, Brusasco V, Rodarte JR. Expiratory airflow limitation and hyperinflation during methacholine-induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1993;75:1720–1727.
- Ballard RD, Clover CW, White DP. Influence of non-REM sleep on inspiratory muscle activity and lung volume in asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:880–886.
- Seidenberg J, Masters IB, Hudson I, Olinsky A, Phelan PD. Disturbance in respiratory mechanics in infants with bronchiolitis. *Thorax* 1989;44:660–667.
- Wheatley JR, West S, Cala SJ, Engel LA. The effect of hyperinflation on respiratory muscle work in acute induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:625–632.
- Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1997;10:468–475.
- Brack T, Jubran A, Laghi F, Tobin MJ. Fluctuations in end-expiratory lung volume during Cheyne-Stokes respiration. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1408–1413.

28. Essouri S, Laurent M, Chevret L, Durand P, Ecochard E, Gajdos V, Devictor D, Tissieres P. Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intensive Care Med* 2014;40:84–91.
29. Essouri S, Durand P, Chevret L, Balu L, Devictor D, Fauroux B, Tissieres P. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2011;37:2002–2007.
30. Milesi C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, Chautemps N, Novais AR, Combes C, Picaud JC, Cambonie G. 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:45–51.
31. Bonora M, Vizek M. Changes in end-expiratory lung volume and diaphragmatic activity during hypoxia and hypercapnia in cats. *J Appl Physiol* 1995;79:1900–1907.
32. Lovering AT, Dunin-Barkowski WL, Vidruk EH, Orem JM. Ventilatory response of the cat to hypoxia in sleep and wakefulness. *J Appl Physiol* 2003;95:545–554.
33. D'Angelo E, Pecchiari M, Acocella F, Monaco A, Bellemare F. Effects of abdominal distension on breathing pattern and respiratory mechanics in rabbits. *Respir Physiol Neurobiol* 2002;130:293–304.
34. Meessen NE, van der Grinten CP, Luijendijk SC, Folgering HT. Continuous negative airway pressure increases tonic activity in diaphragm and intercostal muscles in humans. *J Appl Physiol* 1994;77:1256–1262.
35. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:463–469.

Chapitre 5 : Discussion

Notre étude confirme notre hypothèse que l'activité tonique diaphragmatique persiste après l'extubation chez les nourrissons de moins de 1 an. Nous avons aussi montré que l'activité tonique diaphragmatique peut être réactivée chez certains patients plus âgés.

5.1 Limites de l'étude

Premièrement, plusieurs patients avaient très peu d'activité inspiratoire durant les phases 1 et 2. Nous estimons que cela peut être en lien avec une sédation trop importante car nous savons que certains agents sédatifs peuvent causer une dépression respiratoire. Une autre hypothèse est qu'un support respiratoire excessif chez ces patients diminue également leurs efforts respiratoires propres. Cette activité inspiratoire faible peut amener une surestimation de l'activité tonique diaphragmatique lorsque celle-ci est exprimée en termes de pourcentage de l'activité diaphragmatique inspiratoire totale. C'est la raison pour laquelle nous avons également exprimé l'activité tonique diaphragmatique en termes absolus.

Deuxièmement, nous n'avons été en mesure d'obtenir 4 enregistrements que pour un nombre limité de patients. En effet, sur les 55 patients inclus dans l'étude, 52 patients ont été enregistrés en phase aigüe, 23 en phase pré-extubation, 26 en phase post-extubation et 23 lors de du congé de l'USIP. En somme, nous avons obtenu les 4 enregistrements chez 12 patients alors que 11 patients ont eu 2 ou 3 enregistrements et 21 patients n'ont eu qu'un enregistrement. Bien que les résultats pour les sous-groupes ayant eu 3 ou 4 enregistrements se comparent à ceux obtenus pour tous les patients, cette limitation a rendu impossible les analyses de sous-groupes, notamment au niveau des pathologies respiratoires.

Une limitation majeure de notre étude est que nous avons utilisé la mesure de l'activité électrique diaphragmatique et que son lien avec les pressions ou volumes générés par le

diaphragme demeure purement hypothétique. En effet, l'activité électrique diaphragmatique est une mesure qui représente la demande respiratoire d'un patient et non la contractilité diaphragmatique. Pour déterminer la relation entre activité électrique diaphragmatique, contractilité diaphragmatique et pressions/volumes générés, il est nécessaire d'utiliser des outils de mesures différents. Par exemple, la mesure du débit instantané aérien à l'aide d'un masque facial ou l'obtention de courbes de variation du volume pulmonaire par pléthysmographie respiratoire par inductance.

De plus, nous n'avons pas fait d'analyses par spirométrie ou imagerie et n'avons donc pas été en mesure d'évaluer si la persistance de l'activité tonique diaphragmatique après l'extubation était liée à l'apparition ou la présence d'hyperinflation dynamique.

Finalement, de par la durée de temps disponible pour faire les enregistrements et la nécessité d'enregistrer en pré et en post-extubation, nous avons dû exclure tous les patients chez qui les cliniciens prévoient un sevrage difficile de la ventilation mécanique. Aussi, de par la nature de la méthode d'enregistrement NAVA, nous avons dû exclure tous les patients chez qui l'activité diaphragmatique était insuffisante ou impossible. Ainsi, nous avons exclu les patients avec maladies neuromusculaires ou les patients avec pathologies neurologiques chez qui un sevrage long de la VMI était prévu. Ces patients représentent tout de même une bonne proportion des patients qui nécessitent une VMI à l'USIP. Bien que nous n'ayons pas identifié de différences entre les caractéristiques des patients inclus et exclus de l'étude, cela limite la validité externe de notre étude.

5.2 Activité tonique chez les nourrissons

Notre étude a d'abord montré que l'activité tonique diaphragmatique persistait chez les nourrissons après l'extubation. Ce résultat diverge du résultat obtenu par Beck et al. sur les lapins chez qui l'activité tonique diaphragmatique disparaissait après l'extubation. (24) Cette discordance pourrait d'abord s'expliquer par la différence inter-espèces au niveau de la

physiologie respiratoire. Le problème de différence entre compliance thoracique et pulmonaire n'est peut-être pas aussi marqué chez les lapins que chez les nourrissons. Aussi, les études animales étaient surtout réalisées sur des animaux adultes ce qui peut grandement influencer la persistance de l'activité tonique diaphragmatique. Finalement, dans l'étude de Beck et al., les lapins étaient ventilés en mode NAVA pour une période de temps restreinte avant l'extubation alors que la durée de ventilation mécanique dans notre étude était beaucoup plus importante. Le tube endotrachéal pouvant mener à un traumatisme laryngé, les lapins auraient pu retourner à une physiologie normale plus rapidement après l'extubation. On verrait donc possiblement une reprise du freinage laryngé et une diminution de l'activité tonique diaphragmatique plus rapide chez les lapins après l'extubation. Par contre, ceci demeure hypothétique car pour le confirmer il faudrait obtenir une courbe de débit aérien ou l'observer directement par laryngoscopie.

Le design de notre étude ne nous permet pas de déterminer la raison de cette persistance de l'activité tonique diaphragmatique après l'extubation. Tel qu'expliqué précédemment, une revue de la littérature à ce sujet nous permet de penser qu'elle est présente afin de maintenir le VPFE. Nous ne sommes donc pas non plus en mesure d'établir de lien causal entre la persistance d'activité tonique diaphragmatique et le maintien du VPFE au-dessus de la CRF passive. D'autres facteurs pourraient expliquer que l'on observe de l'activité tonique diaphragmatique après l'extubation chez ces nourrissons. Premièrement, il pourrait y avoir un rôle postural dans la présence d'activité tonique. Cependant, tel qu'illustré par le tableau 1, tous les nourrissons ont démontré un certain niveau d'activité tonique diaphragmatique, et ce, presque en permanence. Cela diminue l'importance du rôle de la posture dans la survenue d'activité tonique. Dans notre étude, la posture n'était pas contrôlée entre les enregistrements mais la position demeurait la même durant toute la période d'un même enregistrement. La grande majorité des patients étaient enregistrés en décubitus dorsal. Aussi, bien que le signal soit traité pour filtrer les artefacts lors de l'enregistrement, les contractions musculaires présentes lors de la déglutition ou le reflux gastro-œsophagien (RGO) pourraient avoir contribué à la persistance d'activité tonique après l'extubation, surtout que nous savons que l'activité tonique du diaphragme crural participe à assurer la continence du sphincter œsophago-gastrique. Cependant, encore une fois, sa présence chez tous les

nourrissons et à tout moment rend cela moins probable également. Nous n'avons pas étudié la présence ou le rôle du RGO sur la persistance d'activité tonique dans notre étude. Finalement, il est certain que la fréquence respiratoire peut jouer un rôle sur la mesure de l'activité tonique diaphragmatique. En effet, le tracé d'AEdi ne revient pas à sa ligne de base lorsque la fréquence respiratoire est trop importante et cela peut faussement élever la mesure de l'activité tonique diaphragmatique. L'hypercapnie a également été démontrée comme étant associée à la présence d'activité tonique diaphragmatique chez 8 nouveau-nés prématurés dans une étude par Eichenwald et al.(37) Les niveaux de pCO₂ dans notre étude étaient cependant normaux durant les enregistrements, donc on ne peut y trouver ici une explication pour la persistance d'activité tonique diaphragmatique.

Numéro patient	Âge (mois)	Activité tonique diaphragmatique (microvolts)			
		Phase aigue	Phase pré-extubation	Phase post-extubation	Phase finale
2	6	0,89	9,16	3,82	
3	1	0,91			
5	1	0,31	2,45	3,67	
9	1	0,81	1,83	5,37	4,74
12	1	0,76			3,18
13	10	3,88			
14	1	0,48	5,08	3,46	0,57
18	2	0,99			
19	8	1,10			0,90
20	4	0,37	0,86	4,22	4,08
26	2	4,22			
34	0,75			4,33	7,25
35	4	2,70			
36	1	4,34		4,85	4,95
39	2	3,56	1,77	7,96	
41	1,5	1,24		2,28	
42	2	0,50	0,28	2,64	2,86
43	0,75	1,93		11,12	
44	0,5	1,04	1,73	5,69	7,08
47	3	2,11	2,02		8,55
48	1	0,37	2,89	3,98	
51	2	0,34	0,30	0,68	3,37
59	3	2,46	3,99	1,53	2,25
16	2	3,93			
28	1	0,37			
33	1	0,66			
56	0	3,25	1,03	0,63	
60	1	0,79			

Tableau 1: Activité tonique diaphragmatique pour les 4 enregistrements chez les nourrissons âgés de moins de 1 A

Également, notre étude nous a permis de mettre en évidence une association entre la bronchiolite et l'activité tonique diaphragmatique. Cela peut sembler contre-intuitif car la présence d'activité tonique diaphragmatique suggère une volonté d'augmenter le VPFE alors que ce dernier est déjà élevé dans les pathologies de type obstructives comme la bronchiolite. Cette association est intéressante et n'a pas, à notre connaissance, été rapportée encore. Un lien entre l'activité tonique diaphragmatique et l'hyperinflation pulmonaire, notamment dans l'asthme, a par contre été bien décrit. L'hyperinflation pulmonaire est définie comme une augmentation du VPFE et on la retrouve dans les pathologies pulmonaires obstructives. Chez l'enfant, la pathologie pulmonaire obstructive la plus fréquente est l'asthme qui est caractérisée par une bronchoconstriction plus ou moins sévère. Plusieurs mécanismes ont été mis en cause pour expliquer cette hyperinflation notamment une bronchoconstriction menant à une diminution du flot expiratoire. Le freinage laryngé et l'activité tonique diaphragmatique pourraient également faire partie des mécanismes actifs menant à cette hyperinflation. Celle-ci pourrait avoir un rôle de préservation énergétique lors d'une crise d'asthme en diminuant l'activité musculaire expiratoire requise.(38) Dès 1981, Muller et al. ont étudié le rôle de l'activité tonique diaphragmatique chez 7 sujets adultes durant une crise d'asthme.(39) Ils mesuraient l'activité du diaphragme à l'aide d'électromyographie (EMG) et ont déterminé que l'hyperinflation et l'activité tonique diaphragmatique diminuaient de façon linéaire après l'administration de bronchodilatateurs ($r=0.84$; $p<0.05$). Pellegrino et al. ont également obtenu une relation significative entre l'hyperinflation et l'activité tonique du diaphragme en induisant des bronchospasmes chez 17 sujets.(40) Aussi, Gorini et al. ont étudié, en 1999, le mouvement de la cage thoracique et le travail des muscles inspiratoires chez 7 patients adultes chez qui ils avaient précipité une crise d'asthme. Ils ont démontré de l'hyperinflation significative chez tous les patients durant l'épisode de bronchoconstriction et cette hyperinflation était davantage significative chez les patients avec le plus d'activité tonique des muscles inspiratoires durant l'expiration (incluant l'activité diaphragmatique).(41) Finalement, Ballard et al. ont mis en évidence des diminutions significatives de l'activité tonique des muscles inspiratoires et de la CRF durant le sommeil chez des sujets asthmatiques.(42) La relation étant linéaire, ils concluaient à un possible rôle de l'activité tonique des muscles inspiratoires dans le maintien de la CRF chez les asthmatiques.

Par contre, certaines études voyaient plutôt l'activité tonique diaphragmatique comme étant le résultat de l'hyperinflation rencontrée dans l'asthme. Pellegrino et al. ont réinterprété leurs propres données et conclu qu'il était contre-intuitif de penser qu'un patient asthmatique avec obstruction développe une activité tonique diaphragmatique qui limiterait encore davantage son flot expiratoire et augmenterait son VPFE.(43) Aussi, la présence d'activité tonique diaphragmatique menant à de l'hyperinflation causerait une augmentation du travail respiratoire. En effet, en situation d'hyperinflation les fibres musculaires diaphragmatiques demeurent contractées ce qui réduit la taille du diaphragme et le rend moins efficace.(44) En 2005, Brack et al. ont étudié l'activité tonique des muscles inspiratoires chez des patients présentant une respiration Cheyne-Stokes (figure 7) et ont montré que le niveau d'activité tonique était similaire durant la phase crescendo et decrescendo de la respiration ($p=0.48$). (45) Par contre, si l'activité tonique était un mécanisme important dans le développement de l'hyperinflation, celle-ci aurait dû être plus importante durant la phase crescendo. Ils soulèvent ainsi l'hypothèse que l'hyperinflation serait la cause d'activité tonique des muscles inspiratoires et non l'inverse.

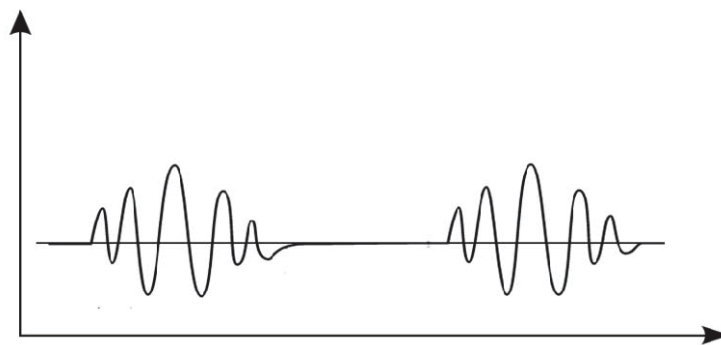


Figure 7: Tracé de la respiration Cheyne-Stokes. Phase respiratoire en crescendo-decrescendo suivie d'une apnée.

La bronchiolite est une pathologie respiratoire qui partage plusieurs caractéristiques similaires à l'asthme, dont la restriction du flot expiratoire et la présence d'hyperinflation. (46) Cela pourrait donc expliquer l'association que nous avons retrouvée dans notre étude entre activité tonique diaphragmatique et bronchiolite. Aussi, l'infection virale causant la bronchiolite chez le nourrisson, peut modifier le patron respiratoire, notamment des apnées

chez le nourrisson(47, 48). Ainsi, l'activité tonique diaphragmatique pourrait également être présente en réponse à ce changement de patron respiratoire. Il est intéressant de mentionner que l'utilisation du CPAP (VNI qui délivre une PEP) amène une amélioration importante chez les nourrissons avec bronchiolites. On peut penser qu'une telle amélioration est notée car la PEP permet d'augmenter le VPFE et de diminuer les efforts toniques diaphragmatiques. Dans l'étude de Beck et al. sur les lapins, une activité tonique diaphragmatique plus basse permettait une augmentation de l'activité phasique diaphragmatique.(24) On peut ainsi émettre l'hypothèse que moins d'activité tonique diaphragmatique permet au diaphragme de concentrer ses efforts sur l'aspect phasique de la respiration, améliorant ainsi le travail respiratoire. Par contre, la bronchiolite n'explique pas, à elle seule, la présence d'activité tonique diaphragmatique chez les nourrissons de notre étude après l'extubation car les patients avec des pathologies respiratoires autres ont également démontré de l'activité tonique. Aussi, la pathologie impliquée ne peut constituer l'unique explication à la persistance d'activité tonique diaphragmatique, car on dénotait une activité tonique chez les patients durant le 4^e enregistrement. Bien que le congé de l'USIP ne signifie pas le retour à une physiologie respiratoire complètement normale, cet enregistrement était fait à distance de l'épisode aigu de la maladie justement pour évaluer si l'activité tonique diaphragmatique persistait malgré la quasi-résolution de la pathologie.

5.3 Réactivation de l'activité tonique chez les enfants plus vieux

Avec notre étude, nous avons confirmé que les enfants plus vieux montrent peu ou pas d'activité tonique diaphragmatique de façon générale, mais que la réactivation de celle-ci est possible dans certaines situations. Bien que les enfants plus vieux n'aient plus la nécessité physiologique de maintenir le VPFE au-dessus de la CRF passive, certaines situations pourraient tout de même nécessiter une augmentation du VPFE.

L'hypoxie en est un exemple. Bonora et al. ont montré une corrélation significative entre l'augmentation de l'activité tonique diaphragmatique et du VPFE chez des chats avec

hypoxie hypocapnique.(49) Aussi, Lovering et al. ont trouvé que l'activité tonique diaphragmatique était significativement augmentée chez des chats présentant de l'hypoxie.(50) Ils y mentionnent que la diminution du flot expiratoire associée à l'activité tonique diaphragmatique donnerait plus de temps pour compléter les échanges gazeux, ce qui pourrait constituer une explication pathophysiologique à ce phénomène. Également, une étude sur des adultes avec fibrose kystique du pancréas lors d'épisodes de désaturation a montré une corrélation entre la diminution du VPFE et de l'activité tonique diaphragmatique.(51) D'ailleurs, dans notre étude, les patients plus âgés ayant montré de l'activité tonique diaphragmatique avaient pour la plupart des problèmes d'oxygénation et des besoins importants en oxygène.

De façon intéressante, dans notre étude, les 3 patients ayant nécessité l'utilisation de ventilation non-invasive (VNI) en post-extubation, et donc, chez qui on peut imaginer une pathologie respiratoire plus sévère, ont montré une activité tonique diaphragmatique très importante. Ainsi, on peut se questionner sur l'association possible entre un haut niveau d'activité tonique et la sévérité de la pathologie respiratoire sous-jacente. Cela a été impossible à démontrer dans notre étude car nous n'avions pas un nombre de patients suffisants pour chaque enregistrement pour nous permettre de faire des analyses de sous-groupes.

Un autre facteur qui pourrait être déterminant dans la persistance, l'augmentation ou la réactivation de l'activité tonique diaphragmatique est le réglage des paramètres ventilatoires, plus particulièrement la PEP. Une étude par Meessen et al. avait démontré à l'aide d'EMG une augmentation significative de l'activité tonique inspiratoire avec l'administration d'une ventilation continue à pression négative.(52) Tel que mentionné précédemment, 2 études ont montré que le retrait de la PEP était associé à une augmentation significative de l'activité tonique diaphragmatique(24, 27). De plus, un lien possible entre PEP et activité tonique diaphragmatique est fortement suggéré par l'association entre hyperinflation et activité tonique. Dans notre étude, nous n'avons pas étudié cette association en utilisant différents niveaux de PEP, car il s'agissait d'une étude observationnelle. Par contre, nous avons trouvé une association entre bronchiolite et activité tonique diaphragmatique et il est reconnu qu'un

niveau adéquat de PEP dans la bronchiolite diminue le travail respiratoire.(53-55) Est-ce que cette diminution du travail respiratoire pourrait être, en partie, en lien avec une diminution de l'activité tonique diaphragmatique avec un niveau de PEP adéquat? Si tel est le cas, est-ce que l'activité tonique diaphragmatique peut être utilisée comme paramètre de monitoring pour déterminer si notre ventilation est optimale pour le patient? Dans notre étude, le fait que nous n'ayons pas trouvé de différence significative entre la phase pré et post-extubation pourrait alors s'expliquer par le fait que la ventilation pré-extubation était relativement appropriée. Les paramètres de ventilation utilisés étaient le reflet de la pratique courante de 20 intensivistes pédiatres. Finalement, un exemple de l'effet de la PEP sur l'activité tonique diaphragmatique est illustré avec la figure 8. Il s'agit de l'enregistrement d'un enfant de 2 ans avec une pneumonie sévère. La PEP était initialement réglée à 7cmH₂O puis a été augmentée à 10 cmH₂O suite à une désaturation et à la constatation du niveau élevé d'activité tonique à la mise en place du cathéter (début du tracé vert). On peut voir graphiquement une diminution significative de l'activité tonique diaphragmatique suite à cette augmentation de la PEP.

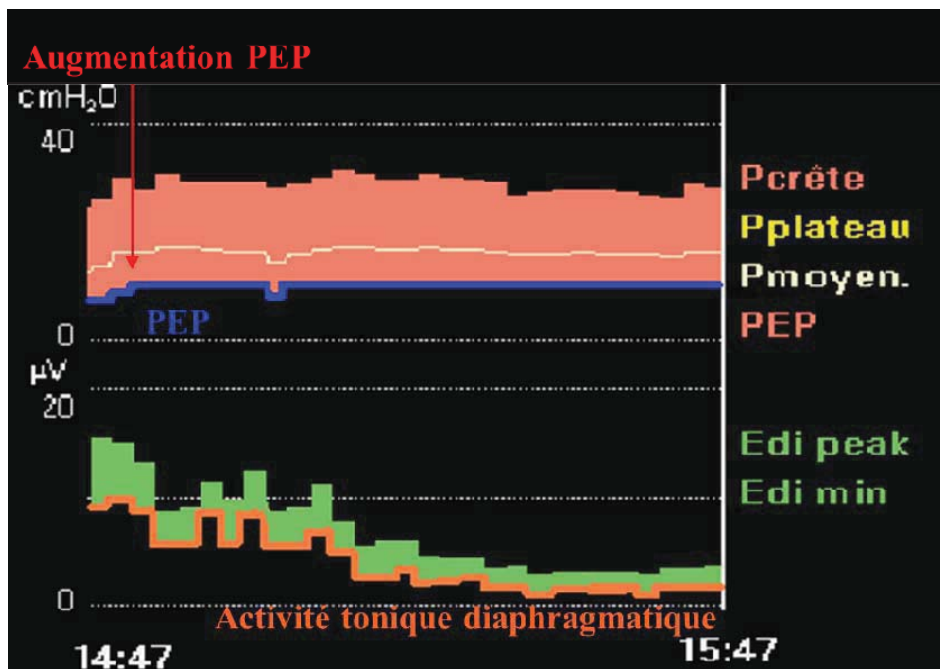


Figure 8: Exemple des tracés d'un enfant de 2 ans. Courbe haut: pressions ventilatoires délivrées par le respirateur. Courbe bas: Activité électrique du diaphragme.

En résumé, on peut penser que l'activité tonique diaphragmatique a un rôle dans le maintien du VPFE pour prévenir l'atélectasie et l'hypoxie.

5.4 Perspectives

La prochaine étape serait de déterminer le réel impact de l'activité tonique diaphragmatique sur la mécanique du système respiratoire. Pour ce faire, il faudrait mesurer le débit aérien à l'aide d'un masque facial ou utiliser la plethysmographie par inductance. Cela permettrait de faire un pas de plus pour prouver la causalité entre la présence d'activité tonique diaphragmatique, le maintien du VPFE et la survenue d'hyperinflation dynamique. Si l'on arrivait ainsi à prouver que l'activité tonique diaphragmatique contribue à créer de l'hyperinflation pulmonaire, cela formerait un argument supplémentaire pour justifier le réglage de la PEP en fonction de cette activité tonique. On pourrait ainsi penser que lorsque l'activité tonique diaphragmatique est plus importante, cela signifie que le patient nécessite une PEP plus importante et il faudrait pallier à cela en augmentant la PEP sur le respirateur pour mieux supporter le patient. Il s'agit d'un pas nécessaire pour envisager d'utiliser l'activité tonique diaphragmatique comme paramètre de monitoring dans la VMI.

Notre étude nous permet de penser que l'activité tonique diaphragmatique est présente lorsque le support respiratoire de la VMI est insuffisant. La prochaine étape serait de le confirmer, possiblement en évaluant différents niveaux de PEP et leur effet sur l'activité tonique diaphragmatique. Ainsi, on pourrait penser d'utiliser ce monitoring pour guider la VMI et le sevrage de celle-ci. Le réglage des paramètres de VMI en pédiatrie demeure toujours controversé et, bien que plusieurs études aient tenté de déterminer la manière optimale de sevrer cette VMI, cela demeure toujours difficile. Déjà, un nouveau mode de VNI basé sur l'activité tonique diaphragmatique fait présentement le sujet d'une étude de faisabilité dans notre équipe. Il s'agit du mode NeuroPAP, qui se base sur l'activité électrique du diaphragme pour régler le niveau d'assistance, tant durant l'inspiration (comme dans le mode NAVA) que durant l'expiration, ajustant donc le niveau de PEP délivré par le respirateur à l'activité

tonique. Il sera intéressant de voir si cette nouvelle méthode de ventilation diminuera les complications liées à celle-ci, diminuera la durée de ventilation et améliorera ultimement le pronostic des patients.

Chapitre 7 : Retombées personnelles

Personnellement, le travail effectué dans le cadre de cette maîtrise m'aura permis de mieux comprendre la physiologie respiratoire pédiatrique, de contribuer à faire avancer les connaissances dans un domaine spécifique, de renforcer mes connaissances en ventilation mécanique en pédiatrie et, plus particulièrement, le mode de ventilation NAVA. Il m'aura aussi permis d'approfondir mes connaissances en analyses de données et en statistiques. Finalement, j'ai appris les rudiments de l'écriture d'un article scientifique, ce qui sera utile pour le reste de ma carrière. J'ai également eu la chance de présenter oralement lors de congrès nationaux et de présenter par affiche dans un congrès international. (Annexes 4-6) J'ai également eu la chance de participer à des travaux connexes qui ont mené à la publication de 2 autres articles pour lesquels je suis co-auteur. (Annexe 7-8) Finalement, cette maîtrise m'a donné le goût de poursuivre mes apprentissages en recherche clinique, et je travaille d'ailleurs actuellement sur un autre projet de recherche sur les facteurs de risque de ventilation mécanique en période néonatale. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective qui a pour objectif d'identifier les facteurs de risque anténataux et périnataux de VMI dans les 7 premiers jours de vie afin de mieux se préparer à la naissance de nouveau-nés à risque. Un abrégé de communication a d'ailleurs été accepté pour le congrès mondial de soins intensifs pédiatriques à Toronto en Juin 2016. (Annexe 9) Je compte mettre à profit toutes les connaissances et l'expérience acquises dans le cadre de cette maîtrise pour mener à bien ce projet.

Chapitre 8 : Conclusion

En conclusion, cette étude nous a permis d'observer une persistance de l'activité tonique diaphragmatique après l'extubation chez le nourrisson et une réactivation de celle-ci dans certaines situations pathologiques chez les enfants plus vieux. Nous savons que l'activité tonique diaphragmatique permet de maintenir le VPFE au-dessus de la CRF passive chez les nourrissons pour éviter le collapsus pulmonaire et pour améliorer l'oxygénation. De cette façon, nous pouvons penser que le monitoring de l'activité tonique diaphragmatique pourrait permettre d'ajuster les paramètres ventilatoires lors de VMI, spécifiquement la PEP. Ainsi, l'activité tonique diaphragmatique pourrait constituer un facteur supplémentaire nous permettant d'assurer une gestion optimale de la VMI. Cela pourrait améliorer significativement le pronostic des enfants ventilés à l'USIP.

Bibliographie

1. Gerhardt T, Bancalari E. Chestwall compliance in full-term and premature infants. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1980;69(3):359-64.
2. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(5):1209-15.
3. Olinsky A, Bryan MH, Bryan AC. Influence of lung inflation on respiratory control in neonates. *Journal of applied physiology*. 1974;36(4):426-9.
4. Olinsky A, Bryan AC, Bryan MH. A simple method of measuring total respiratory system compliance in newborn infants. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1976;50(5):128-30.
5. Griffiths GB, Noworaj A, Mortola JP. End-expiratory level and breathing pattern in the newborn. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(1 Pt 1):243-9.
6. Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(4):1126-33.
7. Kosch PC, Hutchinson AA, Wozniak JA, Carlo WA, Stark AR. Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1988;64(5):1968-78.
8. Ratjen FA, Colin AA, Stark AR, Mead J, Wohl ME. Changes of time constants during infancy and early childhood. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1989;67(5):2112-5.
9. Colin AA, Wohl ME, Mead J, Ratjen FA, Glass G, Stark AR. Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1989;67(5):2107-11.
10. Lopez-Herce J, Sancho L, Martinon JM. Study of paediatric intensive care units in Spain. *Spanish Society of Paediatric Intensive Care. Intensive care medicine*. 2000;26(1):62-8.
11. Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive care medicine*. 2004;30(5):918-25.
12. Principi T, Fraser DD, Morrison GC, Farsi SA, Carrelas JF, Maurice EA, et al. Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(5):452-7.
13. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive care medicine*. 1992;18(3):139-41.
14. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9s-15s.
15. Marraro GA. Innovative practices of ventilatory support with pediatric patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2003;4(1):8-20.
16. Putensen C, Muders T, Kreyer S, Wrigge H. [Lung protective ventilation - protective effect of adequate supported spontaneous breathing]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 2008;43(6):456-62; quiz 63.
17. Rivera R, Tibballs J. Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children. *Critical care medicine*. 1992;20(2):193-9.

18. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *The New England journal of medicine*. 2008;358(13):1327-35.
19. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):364-71.
20. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nature medicine*. 1999;5(12):1433-6.
21. van der Ent CK, van der Grinten CP, Meessen NE, Lujendijk SC, Mulder PG, Bogaard JM. Time to peak tidal expiratory flow and the neuromuscular control of expiration. *The European respiratory journal*. 1998;12(3):646-52.
22. D'Angelo E, Pecchiari M, Acocella F, Monaco A, Bellemare F. Effects of abdominal distension on breathing pattern and respiratory mechanics in rabbits. *Respir Physiol Neurobiol*. 2002;130(3):293-304.
23. Meessen NE, van der Grinten CP, Folgering HT, Lujendijk SC. Tonic activity in inspiratory muscles during continuous negative airway pressure. *Respiration physiology*. 1993;92(2):151-66.
24. Beck J, Brander L, Slutsky AS, Reilly MC, Dunn MS, Sinderby C. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in rabbits with acute lung injury. *Intensive care medicine*. 2008;34(2):316-23.
25. Lopes J, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC. Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(4):830-4.
26. Reis FJ, Cates DB, Landriault LV, Rigatto H. Diaphragmatic activity and ventilation in preterm infants. I. The effects of sleep state. *Biology of the neonate*. 1994;65(1):16-24.
27. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, Lacroix J, Sinderby C. Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants. *Pediatric research*. 2006;59(5):705-10.
28. Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Emeriaud G. Interest of monitoring diaphragmatic electrical activity in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:384210.
29. Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, Jouvet P, Beck J. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. *Pediatric research*. 2012;72(2):194-202.
30. Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, et al. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatric research*. 2009;65(6):663-8.
31. Sinderby CA, Beck JC, Lindstrom LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1997;82(4):1370-7.
32. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1998;85(6):2146-58.
33. Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1995;79(3):975-85.

34. Beck J, Sinderby C, Lindstrom L, Grassino A. Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1996;81(3):1434-49.
35. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive care medicine*. 2006;32(10):1515-22.
36. de Wit M, Pedram S, Best AM, Epstein SK. Observational study of patient-ventilator asynchrony and relationship to sedation level. *Journal of critical care*. 2009;24(1):74-80.
37. Eichenwald EC, Ungarelli RA, Stark AR. Hypercapnia increases expiratory braking in preterm infants. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1993;75(6):2665-70.
38. Wheatley JR, West S, Cala SJ, Engel LA. The effect of hyperinflation on respiratory muscle work in acute induced asthma. *The European respiratory journal*. 1990;3(6):625-32.
39. Muller N, Bryan AC, Zamel N. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;50(2):279-82.
40. Pellegrino R, Violante B, Nava S, Rampulla C, Brusasco V, Rodarte JR. Expiratory airflow limitation and hyperinflation during methacholine-induced bronchoconstriction. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1993;75(4):1720-7.
41. Gorini M, Iandelli I, Misuri G, Bertoli F, Filippelli M, Mancini M, et al. Chest wall hyperinflation during acute bronchoconstriction in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(3):808-16.
42. Ballard RD, Clover CW, White DP. Influence of non-REM sleep on inspiratory muscle activity and lung volume in asthmatic patients. *The American review of respiratory disease*. 1993;147(4):880-6.
43. Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *The European respiratory journal*. 1997;10(2):468-75.
44. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *The New England journal of medicine*. 1982;307(13):786-97.
45. Brack T, Jubran A, Laghi F, Tobin MJ. Fluctuations in end-expiratory lung volume during Cheyne-Stokes respiration. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(12):1408-13.
46. Seidenberg J, Masters IB, Hudson I, Olinsky A, Phelan PD. Disturbance in respiratory mechanics in infants with bronchiolitis. *Thorax*. 1989;44(8):660-7.
47. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *The New England journal of medicine*. 2016;374(1):62-72.
48. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1194-201.
49. Bonora M, Vizek M. Changes in end-expiratory lung volume and diaphragmatic activity during hypoxia and hypercapnia in cats. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1995;79(6):1900-7.
50. Lovering AT, Dunin-Barkowski WL, Vidruk EH, Orem JM. Ventilatory response of the cat to hypoxia in sleep and wakefulness. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2003;95(2):545-54.
51. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *The American review of respiratory disease*. 1980;121(3):463-9.

52. Meessen NE, van der Grinten CP, Luijendijk SC, Folgering HT. Continuous negative airway pressure increases tonic activity in diaphragm and intercostal muscles in humans. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1994;77(3):1256-62.
53. Essouri S, Durand P, Chevret L, Balu L, Devictor D, Fauroux B, et al. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive care medicine*. 2011;37(12):2002-7.
54. Milesi C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, et al. 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatric pulmonology*. 2013;48(1):45-51.
55. Essouri S, Laurent M, Chevret L, Durand P, Ecochard E, Gajdos V, et al. Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intensive care medicine*. 2014;40(1):84-91.
56. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive care medicine*. 2003;29(2):278-85.
57. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* (London, England). 2003;362(9379):192-7.
58. Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS, et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Critical care medicine*. 1994;22(1):163-70.
59. Larouche A, Massicotte E, Ducharme-Crevier L, Flechelles O, Pellerin-Leblanc AA, Beck J, et al. Tonic diaphragmatic activity in critically ill children with and without ventilatory support. *Critical care medicine*. 2013.
60. Larouche A, Massicotte E, Ducharme-Crevier L, Flechelles O, Pellerin-Leblanc AA, Beck J, et al. Tonic activity of the diaphragm in critically ill children with and without ventilatory support. *Canadian Respiratory journal*. 2013.
61. Larouche A, Ducharme-Crevier L, Pellerin-Leblanc AA, Flechelles O, Beck J, Sinderby C, et al. Patient-ventilator asynchrony during pediatric mechanical ventilation. *Canadian Respiratory journal*. 2013.
62. Ducharme-Crevier L, Essouri S, Larouche A, Emeriaud G. La ventilation non invasive en mode NAVA (neurally adjusted ventilatory assist) en réanimation pédiatrique. *Réanimation*. 2014;23(1):84-92.
63. Emeriaud G, Larouche A, Ducharme-Crevier L, Massicotte E, Flechelles O, Pellerin-Leblanc AA, et al. Evolution of inspiratory diaphragm activity in children over the course of the PICU stay. *Intensive care medicine*. 2014;40(11):1718-26.

Annexes

Annexe 1 : Score PIM2 (56)

-
-
1. Systolic blood pressure, mmHg (unknown=120)¹
 2. Pupillary reactions to bright light (>3 mm and both fixed=1, other or unknown=0)²
 3. PaO₂, mmHg (unknown=0)FIO₂ at the time of PaO₂ if oxygen via ETT or headbox (unknown=0)
 4. Base excess in arterial or capillary blood, mmol/l (unknown=0)
 5. Mechanical ventilation at any time during the first hour in ICU (no=0, yes=1)³
 6. Elective admission to ICU (no=0, yes=1)⁴
 7. Recovery from surgery or a procedure is the main reason for ICU admission (no=0, yes=1)⁵
 8. Admitted following cardiac bypass (no=0, yes=1)⁶
 9. High risk diagnosis. Record the number in brackets. If in doubt record 0.
 - [0] None
 - [1] Cardiac arrest preceding ICU admission⁷
 - [2] Severe combined immune deficiency
 - [3] Leukaemia or lymphoma after first induction
 - [4] Spontaneous cerebral haemorrhage⁸
 - [5] Cardiomyopathy or myocarditis
 - [6] Hypoplastic left heart syndrome⁹
 - [7] HIV infection
 - [8] Liver failure is the main reason for ICU admission¹⁰
 - [9] Neuro-degenerative disorder¹¹
 10. Low risk diagnosis. Record the number in brackets. If in doubt record 0.
 - [0] None
 - [1] Asthma is the main reason for ICU admission
 - [2] Bronchiolitis is the main reason for ICU admission¹²
 - [3] Croup is the main reason for ICU admission
 - [4] Obstructive sleep apnoea is the main reason for ICU admission¹³
 - [5] Diabetic keto-acidosis is the main reason for ICU admission
-

Annexe 2 : Score PELOD (57)

	Scoring system			
	0	1	10	20
Organ dysfunction and variable				
Neurological*				
Glasgow coma score	12–15	7–11	4–6	3
Pupillary reactions	Both reactive	NA	Both fixed	NA
Cardiovascular†				
Heart rate (beats/min)				
<12 years	≤195	NA	>195	NA
≥12 years	≤150	NA	>150	NA
Systolic blood pressure (mm Hg)				
<1 month	>65	NA	35–65	<35
1 month–1 year‡	>75	NA	35–75	<35
1–12 years‡	>85	NA	45–85	<45
≥12 years	>95	NA	55–95	<55
Renal				
Creatinine (μmol/L)				
<7 days	<140	NA	≥140	NA
7 days–1 year‡	<55	NA	≥55	NA
1–12 years‡	<100	NA	≥100	NA
≥12 years	<140	NA	≥140	NA
Respiratory§				
PaO ₂ (kPa)/FIO ₂ ratio	>9.3	NA	≤9.3	NA
PaCO ₂ (kPa)	≤11.7	NA	>11.7	NA
Mechanical ventilation§	No ventilation	Ventilation	NA	NA
Haematological				
White blood cell count (×10 ⁹ /L)	≥4.5	1.5–4.4	<1.5	NA
Platelets (×10 ⁹ /L)	≥35	<35	NA	NA
Hepatic				
Aspartate transaminase (IU/L)	<950	≥950	NA	NA
Prothrombin time¶ (or INR)	>60 (<1.40)	≤60 (≥1.40)	NA	NA

PaO₂=arterial oxygen pressure. FIO₂=fraction of inspired oxygen. PaCO₂=arterial carbon dioxide pressure. INR=international normalised ratio. *Glasgow coma score: use lowest value. If patient is sedated, record estimated Glasgow coma score before sedation. Assess patient only with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: non-reactive pupils must be >3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation. †Heart rate and systolic blood pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation. ‡Strictly less than. §PaO₂: use arterial measurement only. ¶Percentage of activity. PaO₂/FIO₂ ratio, which cannot be assessed in patients with intracardiac shunts, is considered as normal in children with cyanotic heart disease. PaCO₂ may be measured from arterial, capillary, or venous samples. Mechanical ventilation: the use of mask ventilation is not counted as mechanical ventilation.

Table 1: PELOD scoring system^{1,2}

Annexe 3 : Score COMFORT (58)

COMFORT® Scale

	Time:						
ALERTNESS							
Deeply Asleep	1						
Lightly Asleep	2						
Drowsy	3						
Fully Awake and Alert	4						
Hyper-Alert	5						
CALMNESS/AGITATION							
Calm	1						
Slightly Anxious	2						
Anxious	3						
Very Anxious	4						
Panicky	5						
RESPIRATORY RESPONSE							
No coughing and No Spontaneous Respiration	1						
Spontaneous Respiration with Little or No Response to Ventilation	2						
Occasional Cough or Resistance to Ventilator	3						
Actively Breathes Against Ventilator or Coughs Regularly	4						
Fights Ventilator, Coughing or Choking	5						
PHYSICAL MOVEMENT							
No Movement	1						
Occasional, Slight Movement	2						
Frequent, Slight Movement	3						
Vigorous Movement Limited to Extremities	4						
Vigorous Movements including Torso and Head	5						
BLOOD PRESSURE (MAP) BASELINE _____							
Blood Pressure Below Baseline	1						
Blood Pressure Consistently at Baseline	2						
Infrequent Elevations of 15% or More (1-3)	3						
Frequent Elevations of 15% or More (more than 3)	4						
Sustained Elevation ≥15%	5						
HEART RATE BASELINE _____							
Heart Rate Below Baseline	1						
Heart Rate Consistently at Baseline	2						
Infrequent Elevations of 15% or More Above Baseline (1-3) During Observation Period	3						
Frequent Elevations of 15% or More Above Baseline (more than 3)	4						
Sustained Elevation of ≥15%	5						
MUSCLE TONE							
Muscles Totally Relaxed; No Muscle Tone	1						
Reduced Muscle Tone	2						
Normal Muscle Tone	3						
Increased Muscle Tone and Flexion of Fingers and Toes	4						
Extreme Muscle Rigidity and Flexion of Fingers and Toes	5						
FACIAL TENSION							
Facial Muscles Totally Relaxed	1						
Facial Muscle Tone Normal; No Facial Muscle Tension Evident	2						
Tension Evident in Some Facial Muscles	3						
Tension Evident Throughout Facial Muscles	4						
Facial Muscles Contorted and Grimacing	5						
TOTAL COMFORT® SCORE							

Figure 1. The COMFORT Scale® is a total of eight dimensional subscores.

Annexe 4: Abrégé publié, Crit Care Med 2013(59)

TONIC DIAPHRAGMATIC ACTIVITY IN CRITICALLY ILL CHILDREN WITH AND WITHOUT VENTILATORY SUPPORT.

Larouche A, Pellerin-Leblanc AA, Flechelle O, Ducharme-Crevier L, Jouvet P, Beck J, Emeriaud G

In contrast with adults, infants have to actively maintain their end expiratory lung volume because of the high compliance of their rib cage. In mechanically ventilated infants, we previously showed that the diaphragm stays activated until the end of expiration (tonic activity). We hypothesized that this tonic activity was present to compensate for the lack of laryngeal braking secondary to endotracheal intubation. We conducted a clinical study to determine if the tonic activity of the diaphragm remains after extubation in infants, and if it can be observed at all ages in children.

This is a prospective longitudinal observational study. Patients 1 week to 18 year old admitted to the pediatric intensive care unit (PICU), mechanically ventilated for at least 24 hours and with parental consent were eligible. Diaphragm electrical activity was recorded using a specific nasogastric catheter at four different times during PICU stay: in acute phase, before and after extubation and at PICU discharge. Diaphragmatic activity was analyzed in a semi-automatic manner to determine inspiratory and expiratory times. Tonic diaphragmatic activity was defined as the activity during the last quartile of expiration.

55 patients with a median age of 10 months (Interquartile range: 1-48) were studied. In infants (< 1 year-old, n=28), tonic activity expressed as a percentage of inspiratory activity was 48% (30-56) in acute phase, 38% (25-44) pre-extubation, 28% (17-42) post-extubation and 33% (22-43) at PICU discharge ($p < 0.05$, ANOVA, with significant difference between recording 1 and recordings 3 and 4). No significant change in tonic activity was observed between before and after extubation. As expected from physiology, the tonic diaphragmatic activity in older patients (> 1 year-old) was negligible during normal breathing (Median: 0.6mV). However, significant tonic activity (> 1mV and >10% of inspiratory activity) was observed at one point during the stay in 10 patients (aged 13 months to 118 months) out of 27 patients > 1 year-old.

In infants, tonic diaphragmatic activity remains important after extubation despite restoration of laryngeal braking. Older patients breathing normally don't show significant tonic activity but it can be re-activated in pathological conditions. Tonic activity seems to be an indicator of patient's efforts to maintain their end expiratory lung volume. Further studies should evaluate if this monitoring could facilitate the detection of situations of inappropriate ventilatory support.

Annexe 5: Abrégé publié, Canadian Respiratory Journal 2013(60)

TONIC DIAPHRAGMATIC ACTIVITY IN CRITICALLY ILL CHILDREN WITH AND WITHOUT VENTILATORY SUPPORT.

Larouche A, Pellerin-Leblanc AA, Flechelle O, Ducharme-Crevier L, Jouvet P, Beck J, Emeriaud G

In contrast with adults, infants actively maintain their end expiratory lung volume (EELV) because of their rib cage's high compliance. In mechanically ventilated infants, we showed that the diaphragm stays activated until the end of expiration (tonic activity). We hypothesized that tonic activity was a compensating for the lack of laryngeal braking due to tracheal intubation. This study aims to determine if tonic diaphragm activity remains after extubation in infants, and if it can be observed in older children.

This is a prospective observational study of patients 1 week to 18 year old mechanically ventilated for >24 hours. After parental consent, diaphragm electrical activity (Edi) was recorded using a specific nasogastric catheter at four periods: in acute phase, pre and post extubation and at PICU discharge. Edi was analyzed semi-automatically by 2 investigators. Tonic Edi was defined as the Edi in the last quartile of expiration.

55 patients, median age 10 months (Interquartile range: 1-48) were studied. In infants (< 1 y-o, n=28), tonic Edi expressed as a percentage of inspiratory activity for each phase was 48% (30-56), 38% (25-44), 28% (17-42) and 33% (22-43) ($p < 0.05$, with significant difference between recordings 1 and 3-4). No significant change was observed between before and after extubation. As expected, tonic Edi in older patients was negligible during normal breathing. However, significant tonic Edi ($> 1\text{mcv}$ and $> 10\%$ of inspiratory Edi) was observed at one point during the stay in 10 patients (out of 27 patients $> 1\text{ y-o}$).

In infants, tonic Edi remains important after extubation despite restoration of laryngeal braking. It can also be re-activated in pathological conditions in older patients. Tonic Edi seems to be an indicator of efforts to maintain EELV. Further studies should evaluate if this monitoring could facilitate the detection of situations of inappropriate ventilation.

Annexe 6: Abrégé publié, Canadian Respiratory Journal 2013(61)

IMPORTANCE OF PATIENT-VENTILATOR ASYNCHRONY DURING PEDIATRIC MECHANICAL VENTILATION.

A Larouche, L Ducharme-Crevier, AA Pellerin-Leblanc, O Flechelles, J Beck, C Sinderby, G Emeriaud.

Introduction: Maintaining spontaneous ventilation during mechanical ventilation (MV) seems beneficial regarding oxygenation, ventilatory pressure, and diaphragm function. This necessitates synchronizing MV with the child breathing efforts. In adults, patient-ventilator asynchrony is independently associated with longer MV duration. We studied patient-ventilator asynchrony in critically ill children and its impact on MV duration.

Methods: Prospective observational study conducted in patients 1-week to 18-years old, with conventional MV for acute respiratory failure. After parental consent, recordings were obtained when spontaneous breathing was steadily observed. Diaphragm electrical activity (Edi) was recorded using a specific nasogastric catheter to assess patient ventilatory drive. Ventilatory pressure (Pvent) was obtained to reflect ventilator action. Edi and Pvent plots were analyzed by two independent investigators to identify the timings of patient efforts and ventilator support. Inspiratory trigger and cycling-off delays, non-assisted breaths, and auto-triggered assist were calculated. Results are reported as median (interquartile).

Results: 52 patients 9 (1-35) months old were evaluated 3 (1-7) days after intubation. Trigger and cycling off delays were 143 (80-240)ms and 150 (-120–360)ms, corresponding to 20 (16-36)% of time. In addition, 15(4-35)% breaths were non-assisted, and 7(2-19)% assists were autotriggered. 29% patients had very little drive (Edi <2 mcV). Asynchrony and MV duration were not correlated.

Conclusions: The children and the ventilator were poorly synchronized. This asynchrony may be due to inefficient ventilator trigger, or inappropriate settings. Excessive sedation or overassistance may also play a role, as suggested by the frequency of low Edi. Asynchrony was not associated with MV duration, but the rarity of good synchrony makes this finding difficult to interpret. Further studies should evaluate strategies to improve synchrony

Annexe 7: Article publié, Réanimation 2014(62)

La ventilation non invasive en mode NAVA (*neurally adjusted ventilatory assist*) en réanimation pédiatrique

Non invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in the pediatric intensive care unit

L. Ducharme-Crevier · S. Essouri · A. Larouche · G. Emeriaud

Reçu le 23 octobre 2013 ; accepté le 4 janvier 2014
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé La ventilation non invasive (VNI) est un outil thérapeutique utilisé dans la majorité des réanimations pédiatriques. L'objectif de la VNI est d'éviter le recours à l'intubation, mais près de 25 % des enfants nécessitent finalement une ventilation invasive. La mauvaise synchronisation patient-ventilateur est un des facteurs d'échec de la VNI. Le récent mode NAVA (*neurally adjusted ventilatory assist*) permet d'améliorer la synchronisation et pourrait permettre d'améliorer l'efficacité de la VNI. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les données actuelles de la littérature concernant le mode VNI-NAVA chez l'enfant et de fournir des repères pratiques pour l'utilisation de ce mode, à partir de ces évidences et de notre expérience clinique. Les études sur la VNI-NAVA sont essentiellement d'ordre physiologique et de courte durée. Elles confirment toutes l'amélioration de la synchronisation patient-ventilateur. Si l'expérience clinique suggère que certains patients bénéficient de cette optimisation du support, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact clinique de la VNI-NAVA sur le confort, le taux d'échec et la durée du support ventilatoire des enfants de réanimation pédiatrique.

Mots clés Ventilation non invasive · Neurally adjusted ventilatory assist · Réanimation pédiatrique · Ventilation mécanique

Abstract Non invasive ventilation (NIV) is a therapeutic modality frequently used in pediatric intensive care units in

order to avoid intubation. However, about 25% of children fail and require invasive ventilation. Poor patient-ventilator synchrony is one of the reasons why patients fail to respond to NIV. The new mode of ventilation NAVA (*neurally adjusted ventilatory assist*) allows better patient-ventilator synchrony which could potentially improve the efficiency of NIV. The objectives of this paper are to review the available data, and propose practice guidelines on the use of NIV-NAVA in critically ill children, based on published evidence and on our clinical experience. The available studies evaluate the physiological aspects of the NAVA over short periods of observation. All studies confirm improved patient-ventilator synchrony. Given that clinical experience suggests that certain patients might benefit from improved support, further studies are required to evaluate the clinical impact of NIV-NAVA on comfort, failure rates, and length of ventilatory support in critically ill children.

Keywords Non invasive ventilation · Neurally adjusted ventilatory assist · Pediatric critical care · Mechanical ventilation

Introduction

La détresse respiratoire est la première cause d'admission en réanimation pédiatrique. Plus de la moitié des patients admis dans une unité de soins intensifs pédiatriques nécessitent un support ventilatoire [1]. L'objectif de la ventilation est de permettre une décharge des muscles respiratoires tout en maintenant des échanges gazeux adéquats le temps que le processus pathologique responsable de la défaillance respiratoire se résolve. La ventilation invasive (VI) est une thérapie vitale et fut longtemps le seul support ventilatoire disponible en pédiatrie. La VI est associée à des effets secondaires délétères rapportés chez 40 % des patients ventilés: complications mécaniques (sténose sous-glottique, pneumothorax),

L. Ducharme-Crevier · S. Essouri · A. Larouche ·
G. Emeriaud (✉)
Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine,
[redacted]
[redacted]
[redacted]

S. Essouri
Soins intensifs pédiatriques, CHU Kremlin Bicêtre,
Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France

infectieuses (pneumonie associée au ventilateur) et lésions pulmonaires générées par la ventilation [2]. La ventilation non invasive (VNI), développée initialement chez l'adulte puis chez l'enfant, permet de supporter efficacement le patient [3–6] et de minimiser les complications liées à la VI [7,8]. La VNI est de plus en plus utilisée en réanimation pédiatrique [9–12], devenant le principal mode utilisé dans certaines pathologies [5]. En revanche, le taux d'échec de la VNI dans la population pédiatrique reste non négligeable, avec une fréquence rapportée entre 10 et 45 % [10,13]. Les prédicteurs d'échec de la VNI incluent le jeune âge, le faible poids, la présence de pathologie chronique avant l'admission, les apnées, un ratio SpO_2/FiO_2 bas, l'absence d'amélioration du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire dans les premières heures et un score *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM)-III à 24h élevé [14,15]. La VNI peut être délivrée avec une simple pression positive continue (CPAP ou *Continuous Positive Airway Pressure*) ou une ventilation à deux niveaux de pressions, au cours de laquelle une interaction entre le patient et le ventilateur devient indispensable. L'asynchronie patient-ventilateur est très fréquente chez les enfants, en VI [16–18] comme en VNI [13,17,18]. L'asynchronie est une des causes reconnues d'échec de la VNI [21]. L'optimisation de la synchronie en pédiatrie représente un défi particulier pour les raisons suivantes : la présence de fuites à l'interface patient-masque favorisées par la variabilité de la taille des enfants rendant l'adaptation du masque difficile, la fréquence respiratoire élevée, les petits volumes courants [19,22]. Le mode NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*), dans lequel la ventilation est synchronisée avec le signal d'activité électrique du diaphragme, permet d'optimiser les interactions patient-respirateur, quelles que soient les fuites et les conditions mécaniques. Ce mode s'annonce donc particulièrement intéressant en contexte de VNI. L'objectif de cette revue est de préciser l'intérêt du mode NAVA en VNI pédiatrique et de fournir des repères pratiques pour l'utilisation de ce mode, à partir des données de la littérature et de notre expérience clinique.

Principes du mode NAVA

Le mode NAVA est un mode de ventilation asservi à la demande ventilatoire du patient, reflétée par son activité électrique du diaphragme (AEdi). L'AEdi est mesurée en continu à l'aide d'une sonde gastrique munie d'un faisceau de microélectrodes et d'un algorithme de traitement de signal validé, permettant de s'affranchir des mouvements du diaphragme par rapport aux électrodes et des artefacts provenant d'autres activités musculaires [23]. L'AEdi est un bon reflet de la « demande » ventilatoire des centres respiratoires du patient [24]. Tel qu'illustré sur la copie d'écran du ventilateur (Fig. 1), le ventilateur déclenche une assis-

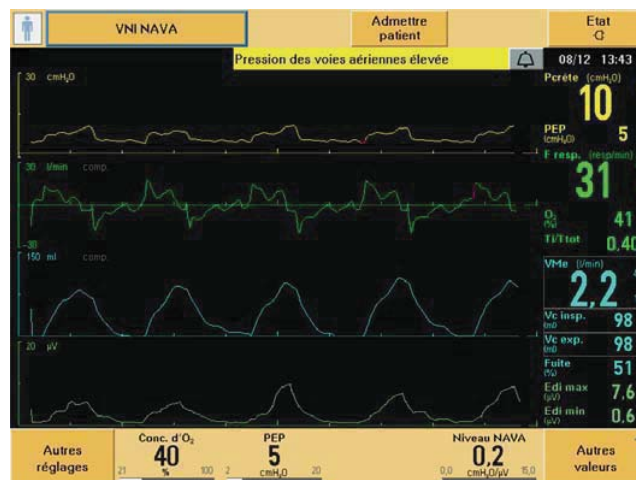


Fig. 1 Copie d'écran du ventilateur en mode VNI-NAVA

tance dès la détection d'une activation électrique du diaphragme, et cette assistance s'interrompt lorsque l'AEdi diminue à 70 % de son pic. En outre, le support inspiratoire délivré est proportionnel à l'AEdi afin de permettre l'adaptation du support à la demande du patient [25]. Le niveau de l'aide inspiratoire (cmH₂O) délivré est obtenu en multipliant le niveau NAVA (cm H₂O. μV^{-1}) réglé par le niveau d'AEdi (μV) mesurée. L'inspiration peut être déclenchée par le signal AEdi ou par le trigger pneumatique classique selon le système « premier arrivé premier servi ».

Importance de l'asynchronie patient-ventilateur

L'asynchronie patient-ventilateur est définie comme un décalage entre l'inspiration du patient et l'insufflation du ventilateur. La synchronisation adéquate entre le patient et le ventilateur permet d'améliorer le confort du patient, de réduire son travail respiratoire et de diminuer la durée de support ventilatoire chez l'adulte [19,26]. Afin de quantifier ce phénomène, l'index d'asynchronie (IA) est fréquemment utilisé, représentant le nombre de cycles asynchrones par minute en pourcentage du nombre total de cycles délivrés par le ventilateur. Un seuil de 10 % est généralement considéré pour définir l'asynchronie sévère. Il faut noter que l'IA ne prend pas en compte les délais de réponse d'activation et d'inactivation du support par rapport à la demande du patient.

Les méthodes de référence pour déterminer de manière précise l'asynchronie nécessitent des mesures physiologiques invasives (pression œsophagienne ou électromyogramme du diaphragme), rarement utilisées en pratique clinique. Un premier intérêt notable du mode NAVA est la possibilité de détecter facilement les asynchronies, grâce à la visualisation simultanée des tracés d'AEdi, de pression

et de volume. Plusieurs types d'asynchronie peuvent être observés chez l'enfant.

Les efforts inefficaces sont définis comme des efforts inspiratoires du patient non assistés par le ventilateur. Ce type d'asynchronie est très fréquent en pédiatrie en raison des faibles volumes et débits générés, et de la sensibilité insuffisante des triggers des respirateurs. Ces efforts inefficaces sont également favorisés par les pathologies obstructives générant une pression positive intrinsèque (PEPi). En effet l'effort développé par le patient peut être insuffisant pour contrecarrer la PEPi et déclencher le trigger. Cela a été démontré chez l'adulte [27], et plusieurs pathologies pédiatriques s'accompagnent de PEPi (bronchiolite, dysplasie broncho-pulmonaire, asthme aigu grave...). Le système de déclenchement du mode NAVA étant indépendant des conditions mécaniques, il n'est pas influencé par la surcharge imposée par la PEPi. Par ailleurs, les efforts inefficaces sont aussi favorisés par la sur-assistance. Là encore, le mode NAVA a un intérêt théorique par son principe d'assistance proportionnelle qui limite le risque de sur-assistance par rétrocontrôle.

Les auto-déclenchements sont des cycles délivrés par le ventilateur en l'absence d'effort. Les principaux facteurs favorisant ce type d'asynchronie sont les fuites, les oscillations cardiaques [28], et une sensibilité excessive du trigger. Ce type d'asynchronie est fréquent en VNI pédiatrique du fait des fuites et des performances du trigger [20]. Le trigger neural du mode NAVA n'est pas affecté par l'importance des fuites et réduit ce type d'asynchronie. Les doubles déclenchements correspondent à deux cycles délivrés consécutivement pour un même effort inspiratoire. Ils surviennent généralement quand la demande du patient est importante et que le temps d'insufflation du ventilateur est trop court.

Les délais d'activation et d'inactivation de l'assistance constituent une part importante d'asynchronie en pédiatrie. Les temps inspiratoires et expiratoires des enfants étant courts, les délais sont proportionnellement particulièrement importants [17,18]. Les délais d'activation et d'inactivation peuvent être positifs ou négatifs selon la réponse tardive ou prématurée du ventilateur [17]. Le concept de synchronisation du mode NAVA a également un intérêt dans ce type d'asynchronie car le délai de réponse est diminué.

De multiples effets délétères de l'asynchronie patient-ventilateur en VI sont décrits chez l'adulte: moins bonne réduction du travail respiratoire, inconfort, troubles du sommeil, support ventilatoire prolongé [26,29]. En VNI, l'asynchronie est associée à une moins bonne oxygénation, une moins bonne décharge des muscle respiratoire [30] et à un inconfort [30-32]. Tous ces éléments sont des facteurs de risque d'échec de la VNI. Chez l'enfant, les asynchronies sont plus fréquentes, avec un IA de 25 à 60 % en fonction du type de support et des études [17,31,33]. L'augmentation de la durée de ventilation liée à l'asynchronie n'a pas été démontrée

en pédiatrie, mais une association avec la décharge du travail respiratoire a été mise en évidence [19]. Chez des enfants avec obstruction des voies aériennes hautes ventilés en VNI, Essouri et al. [19] retrouvent une proportion importante (>50 %) de cycles ventilatoires non détectés et des délais inspiratoires élevés de l'ordre de 300 ms. Dans ce même travail, la décharge des muscles respiratoires était moins bonne en VNI à deux niveaux d'assistance par rapport à la CPAP seule.

Données de la littérature

Les études sur la VNI-NAVA chez l'adulte

Les travaux préliminaires sur des volontaires sains ont confirmé l'efficacité de la VNI-NAVA en termes de décharge des muscles respiratoires et l'amélioration du confort [34,35]. Quatre études ont évalué le mode VNI-NAVA chez des patients de réanimation adulte, avec des devis de type *cross-over*, évaluant le mode NAVA sur de brèves durées (10 à 30 minutes) et sur un petit effectif de patients (voir le Tableau 1) [30,32,36,37]. Ces études confirment toutes que la VNI en mode NAVA est associée à une amélioration significative de la synchronisation patient-ventilateur. Tous les patients avaient un taux d'asynchronie <10 % et une absence d'effort inefficace en VNI-NAVA. Cette amélioration est supérieure à celle démontrée par l'utilisation de l'algorithme VNI. Une diminution significative du délai inspiratoire était aussi observée, sous le seuil de 150 ms, qui semble cliniquement pertinent [38].

Les études sur la VNI-NAVA en réanimation pédiatrique

En ventilation invasive, plusieurs études ont confirmé que le mode NAVA améliore significativement toutes les formes d'asynchronie chez les enfants [13,15,37]. En revanche, il existe peu d'études pédiatriques sur la VNI-NAVA (Tableau 1).

Beck et al. [40] en 2009 ont montré la faisabilité de la VNI-NAVA chez les prématurés de petits poids, malgré des fuites importantes. Cette étude portait sur sept nouveau-nés ventilés en NAVA invasif puis, au décours de l'extubation, en VNI-NAVA (durée 20 minutes). La synchronie en mode VNI-NAVA restait aussi bonne qu'en ventilation invasive NAVA.

Vignaux et al. [13] ont publié récemment une étude de type *cross-over* chez six enfants de 5 à 27 mois nécessitant une VNI suite à une détresse respiratoire post-extubation. L'évaluation de la synchronisation a été réalisée sur trois modes ventilatoires randomisés : VNI en mode conventionnel, VNI conventionnelle ajustée pour obtenir un cyclage expiratoire optimal, et VNI-NAVA. L'optimisation de la

Tableau 1 Résumé des études adultes et pédiatriques portant sur la VNI-NAVA					
Étude	Population	Devis, type VNI, durée	Interface VNI	Évolution en NAVA des paramètres d'asynchronie	Autres paramètres
Études en réanimation adulte					
Cammarota 2011 [34]	10 patients post-extubation	Croisée AI 20 minutes NAVA 20 minutes AI 20 minutes	Casque	Diminution délais inspiratoires Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchronie	Pas de changement : AEdi, FR, gaz artériel, ratio paO_2/FiO_2
Piquilloud 2012 [35]	13 patients de réanimation	Croisée randomisée AI 20 min NAVA 20 min	Masque facial	Diminution délais inspiratoires Diminution des cyclages prématurés et tardifs Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchronie	Pas de changement : AEdi, FR, Vt, gaz artériel, ratio paO_2/FiO_2
Schmidt 2012 [28]	17 patients post-extubation	Croisée randomisée AI 10 min VNI+ 10 min NAVA 10 min NAVA VNI+ 10 min	Masque oronasal	Diminution délais inspiratoires Diminution des cyclages prématurés et tardifs Diminution double déclenchements Diminution Index Asynchronie	Diminution Vt Aucun changement : AEdi, FR
Bertrand 2013 [30]	13 patients de réanimation	Croisée randomisée NAVA 30 min AI 30 min	Masque facial	Diminution délais inspiratoires Diminution délais de cyclage tardifs Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchronie	Augmentation AEdi Pas de changement : Vt, gaz artériel, ratio paO_2/FiO_2
Études en réanimation pédiatrique					
Vignaux 2013 [13]	Six enfants postopératoires	Croisée randomisée AI 15 min AI TE -15 % 15 min AI TE +15 % 15 min NAVA 20 min	Canules nasales Masque facial	Diminution délais inspiratoires Diminution cyclages prématurés Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchronie	Pas de changement : AEdi, FR, Vt
Ducharme-Crevier 2013 [39]	12 enfants de réanimation	Croisée CPAP ou AI 30 min NAVA 60 min CPAP ou AI 30 min	Masque nasal ou facial	Diminution délais inspiratoires Diminution efforts inefficaces	Pas de changement : AEdi, FR
AI : aide inspiratoire ; NAVA : <i>neurally adjusted ventilatory assist</i> ; VNI+ : algorithme pour VNI ; TE : trigger expiratoire ; AEdi : activité électrique du diaphragme ; FR : fréquence respiratoire ; Vt : volume courant					

VNI conventionnelle permettait une diminution modérée et non significative de l'IA (40 % versus 65 %, $p=0,05$), alors que la VNI-NAVA entraînait une forte réduction de l'IA (2 % vs 65 %, $p<0,001$). Aucun patient en mode NAVA n'a présenté d'effort inefficace ou de délai de cyclage significatif. De plus, le délai inspiratoire était significativement plus court en NAVA (61 ms versus 149 ms, $p<0,05$), permettant un support inspiratoire plus long. Le volume courant et la fréquence respiratoire n'étaient pas significativement modifiés.

Une étude récemment réalisée par notre équipe sur l'évaluation du mode VNI-NAVA chez 12 enfants confirme également la franche amélioration de la synchronisation en mode VNI-NAVA [41].

En résumé, les études publiées chez l'adulte comme chez l'enfant confirment toutes l'intérêt potentiel majeur du mode NAVA pour améliorer la synchronisation en VNI. Ce bénéfice clair est également observé dans la pratique clinique, tel qu'illustré dans la Figure 2. Cependant, le bénéfice clinique de cette synchronisation optimisée en termes de succès de la VNI, de taux d'intubation, de durée de ventilation ou de séjour, reste à démontrer. Ces bénéfices éventuels devront également être mis en balance avec le coût additionnel lié à l'équipement spécifique du ventilateur et aux sondes gastriques spéciales. Il faut noter qu'en VNI pédiatrique, la mise en place d'un cathéter œsophagien au cours de la VNI est quasi systématique et ne correspond donc pas à une augmentation de l'invasivité avec ce mode.

La VNI-NAVA en pratique

Interfaces

Plusieurs interfaces sont disponibles pour pratiquer la VNI en NAVA. Le choix de l'interface dépend de la sévérité de l'insuffisance respiratoire, du faciès du patient, de sa tolérance présumée et de son âge. Le masque naso-buccal ou facial permet une pression positive nasale et buccale, limitant les fuites par la bouche ouverte, et permettant d'assurer un support plus important. Ce type de masque est donc préférentiellement choisi chez les patients nécessitant un support important. Cependant, ces masques sont parfois moins bien tolérés que des interfaces nasales. Le masque nasal, les canules binasales et le tube nasopharyngé exposent à des fuites plus importantes mais elles semblent mieux tolérées, permettent la vocalisation, et limitent le risque d'inhalation lors de vomissements. Les fuites importantes avec ces interfaces ne perturbent pas la synchronisation en mode VNI-NAVA, mais la qualité de la transmission du support aux voies aériennes basses est plus incertaine. Aucune étude n'a rapporté de comparaison des interfaces en mode NAVA en pédiatrie. Il semblerait y avoir chez les patients adultes une tolérance accrue au masque nasal comparé au masque facial et aux lunettes nasales [42,43]. Les masque faciaux récemment développés sont particulièrement bien tolérés dans la pratique pédiatrique, et ils sembleraient plus efficaces que les autres interfaces [42,43].

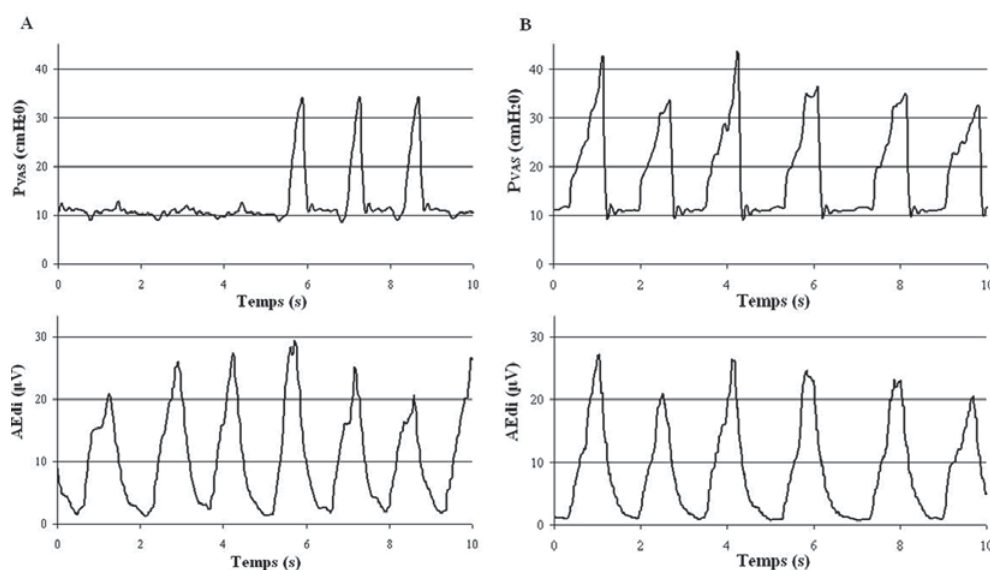


Fig. 2 Exemple représentatif de la synchronisation des tracés de pression des voies aériennes supérieures (PVAS) et de l'activité électrique du diaphragme (AEdi) d'un enfant sous ventilation non invasive en mode aide inspiratoire (panel A) et en mode NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) (panel B). On observe la disparition des efforts inefficaces et la meilleure synchronisation et variabilité en mode NAVA

Sonde gastrique spécifique

La sonde gastrique munie de microélectrodes pour la mesure de l'AEdi est disponible en taille 6F, 8F, et 12F. La distance d'installation peut être estimée grâce à une formule fournie par le fabricant (à partir de la distance nez-oreille-xiphoïde), puis la position doit être vérifiée à l'aide de l'écran spécifique « *NAVA catheter positioning* » du Servo I. Cet écran affiche quatre dérivations rapportant l'activité ECG et diaphragmatique. Les trois signes nécessaires pour confirmer la bonne position sont : 1) la diminution de l'amplitude des complexes QRS au niveau distal ; 2) la présence des ondes P sur les deux premiers signaux avec atténuation en distalité ; et 3) la position du signal diaphragmatique bleu majoritairement dans les deux tracés centraux [44].

Réglages

Le niveau NAVA

En VNI tout comme en VI, la méthode idéale pour définir le niveau NAVA reste à déterminer. Dans la plupart des études mentionnées, le niveau NAVA était réglé pour obtenir une aide inspiratoire identique à celle délivrée en VNI conventionnelle. C'est certainement la technique la plus simple et la plus utilisée. Cependant, l'essentiel est de rapidement réévaluer le niveau NAVA après quelques minutes, car l'amplitude de l'AEdi change fréquemment après le passage en NAVA. Il faut donc s'assurer que le nouveau niveau de support généré est adéquat, notamment en fonction de la fréquence respiratoire, du volume courant et des efforts du patient (cliniques et reflétés par l'AEdi). L'adaptation du niveau NAVA pour cibler une valeur d'AEdi semble prometteuse, en visant soit des valeurs « normales » d'AEdi (qui restent à définir), soit un pourcentage de l'AEdi mesuré au cours d'une épreuve standardisée [45]. Une autre méthode a été récemment décrite par Chiew et al. [46] chez 12 patients adultes de réanimation. Le niveau NAVA était d'abord réglé afin d'obtenir le même degré d'aide inspiratoire qu'en VNI conventionnelle, puis modifié à 50 % puis 150 % de cette valeur initiale. À chaque palier, la relation entre le volume courant et l'intégrale de l'AEdi (reflet de la demande) était évaluée. Le Range90, correspondant à l'intervalle entre les 5^e et 95^e percentiles de ce ratio $V_t/\Delta AEdi$, était utilisé pour comparer les différents niveaux NAVA. Plus le Range90 est élevé, plus le support respiratoire est inconsistant et variable, reflétant une moins bonne adéquation entre le volume courant et la demande du patient. Dans cette série de 12 patients, le seuil de NAVA à 50 % était considéré comme optimal. Par contre, les données individuelles étaient très éparpillées, suggérant que le niveau NAVA doit être estimé individuellement. Cette approche pourrait être évaluée chez l'enfant.

Autres réglages

La pression positive expiratoire (PEEP) et la FiO_2 sont ajustées de façon similaire en VNI-NAVA et en VNI conventionnelle. Lors d'une transition du mode CPAP au mode NAVA, l'ajout de l'assistance inspiratoire entraîne une hausse de la pression moyenne des voies aériennes, et une diminution de la PEEP peut être nécessaire. L'activité tonique du diaphragme (AEdi persistant pendant l'expiration) permet le maintien du volume pulmonaire chez les nourrissons [33]. Une augmentation inhabituelle de l'AEdi tonique peut donc refléter des efforts importants pour maintenir ce volume pulmonaire ; devant ce signal, la pertinence d'une augmentation du niveau de PEEP peut donc être considérée [33].

Tel que discuté plus haut, le déclenchement de l'aide inspiratoire peut se faire en trigger AEdi ou en trigger pneumatique. Le trigger neural est réglé par défaut à 0,5 μV , et il est rarement nécessaire de le modifier. Le trigger pneumatique et le seuil de cyclage ne sont pas réglables en mode VNI. Une ventilation d'apnée en pression contrôlée doit être prescrite.

Un paramètre essentiel en mode NAVA est l'alarme de pression maximale, qui limite la pression maximale de support à 5 cmH_2O sous ce niveau d'alarme. Ce paramètre est crucial, car des surpressions importantes pourraient survenir chez les patients dont l'AEdi est très élevée.

Surveillance

La VNI-NAVA nécessite une surveillance rapprochée similaire aux autres modes de VNI. Une particularité de ce mode est la surveillance régulière de la position adéquate du cathéter à l'aide de l'écran de positionnement et à l'aide des repères inscrits sur le cathéter.

En plus de permettre la synchronisation, l'AEdi est un bon indicateur de l'évolution de la demande et donc probablement du travail respiratoire du patient. Il est donc important de suivre l'évolution de ce paramètre. Un niveau d'AEdi faible (<3 μV) peut indiquer une assistance trop importante du ventilateur, une sédation significative ou une atteinte centrale de la commande respiratoire. Au contraire, une AEdi élevée suggère le plus souvent un travail respiratoire important du patient, ou parfois une inefficacité du couplage neuromusculaire qui entraîne une élévation de la commande centrale (ex : pathologie neuromusculaire) [44]. Les valeurs normales de l'AEdi ne sont pas connues, mais l'évolution de l'AEdi dans le temps est un nouvel outil particulièrement utile pour le suivi d'un même patient.

Situations particulières et indications préférentielles

La VNI-NAVA présente un intérêt clinique potentiel important chez les patients pour lesquels une bonne synchronisation est essentielle. La Figure 3 présente un algorithme qui

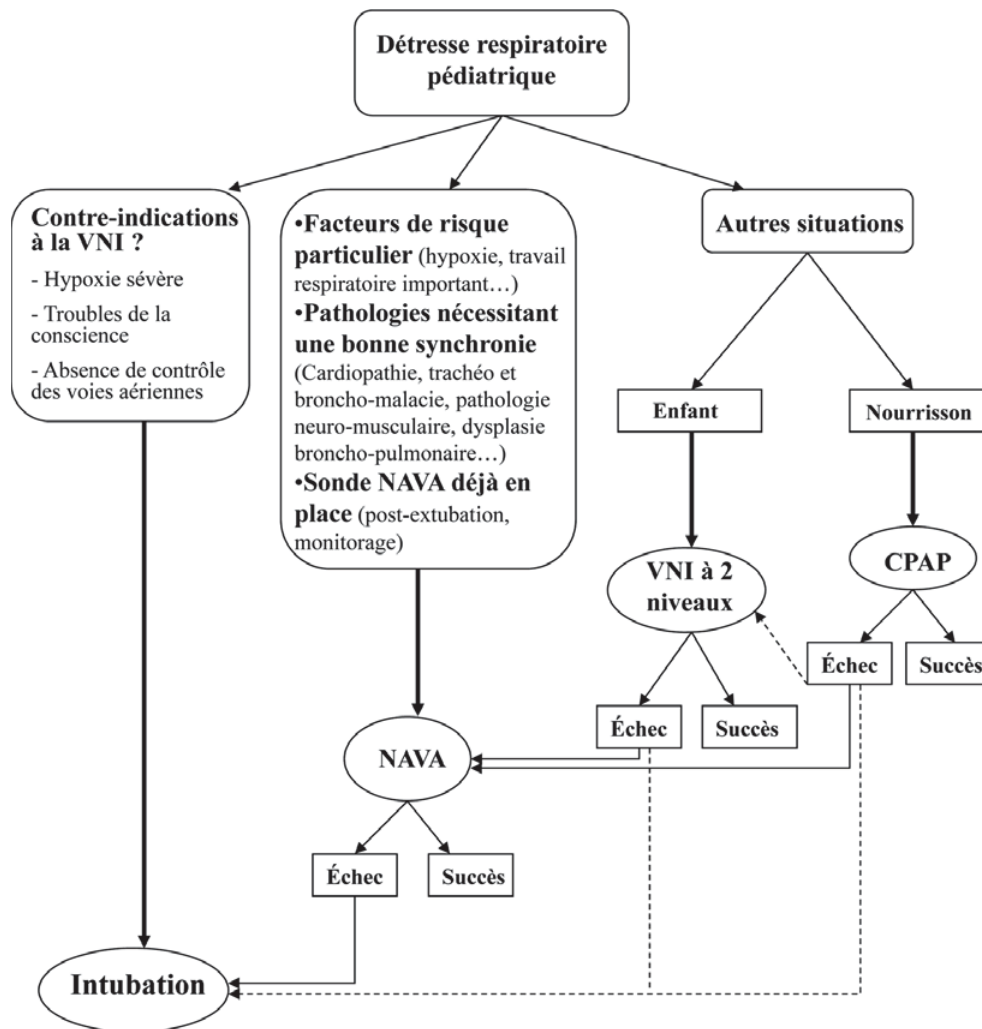


Fig. 3 Algorithme décrivant notre pratique pour le choix du mode de ventilation non invasive en réanimation pédiatrique. Cet algorithme est indicatif et reflète les situations les plus fréquentes, mais d'autres choix sont régulièrement faits en fonction des conditions particulières. VNI : ventilation non invasive ; CPAP : *Continuous Positive Airway Pressure* ; NAVA : *Neurally Adjusted Ventilatory Assist*

schématise notre pratique concernant le choix du mode de VNI en réanimation pédiatrique. À ce jour, aucune étude n'a été effectuée pour évaluer les indications préférentielles de ce mode. Cette population peut être identifiée selon l'expérience clinique et certaines études sur les facteurs de risque d'échec de la VNI. La VNI-NAVA implique des coûts supplémentaires liés au cathéter nasogastrique, il faut donc choisir avec soins les patients éligibles. Par exemple, dans la bronchiolite, le succès élevé de la VNI conventionnelle ne justifie pas l'implémentation de ce support en première intention. En revanche, les patients présentant un travail respiratoire important et/ou une hypoxémie associée (détresse respiratoire sévère, syndrome de détresse respiratoire aiguë, mucoviscidose) ont un taux important d'échec à la VNI [15] ; il importe donc de fournir dans ces conditions précises le meilleur support possible et l'amélioration de la synchronisation grâce au mode NAVA pourrait avoir un impact

clinique significatif dans cette population sélectionnée. Chez les patients avec obstruction des voies aériennes supérieures (trachéomalacie, bronchomalacie), la mauvaise synchronisation patient-ventilateur a un impact négatif sur le travail respiratoire et pourrait particulièrement bénéficier du mode NAVA. Les patients avec paralysie unilatérale du diaphragme, dysplasie bronchopulmonaire, cardiopathies, maladies neuromusculaires, tolèrent également mal la mauvaise synchronisation et pourraient eux aussi bénéficier de l'amélioration de la synchronisation en mode NAVA. Toutefois, la supériorité clinique de la VNI-NAVA dans ces indications reste à confirmer.

Problèmes potentiels

Certains problèmes spécifiques à la VNI-NAVA sont à connaître et à identifier. Les fuites excessives ne causent

pas d'anomalies du déclenchement en NAVA, mais peuvent déclencher une aide inspiratoire en trigger pneumatique. Tout comme en VNI conventionnelle, les fuites altèrent la transmission efficace de l'aide inspiratoire aux voies aériennes basses. La présence d'apnées centrales expose au risque d'hypoventilation, comme en aide inspiratoire. Une perte de signal AEdi peut survenir secondairement à un déplacement du cathéter, une sédation importante, ou une sur-assistance par le ventilateur; un relais en VNI conventionnel intervient, mais il peut être moins bien toléré. Il convient de bien régler les modalités de passage en VNI AI et de bien régler le niveau d'AI souhaité en cas de perte de signal AEdi.

Enfin, comme dans toute situation de VNI, il faut savoir reconnaître rapidement le patient qui nécessite une intubation. L'amélioration de la qualité du support non invasif avec le mode NAVA peut permettre d'éviter certains échecs de la VNI, mais il est important de réaliser qu'en l'absence d'amélioration significative après les premières une à deux heures de support, le taux d'échec de VNI est important et qu'une intubation trop tardive peut être associée à une morbidité plus élevée.

Conclusion

Les études actuelles sur la VNI en NAVA sont encore essentiellement d'ordre physiologique et à court terme. Elles démontrent la faisabilité de ce support et l'amélioration significative des tous les types d'asynchronie patient-ventilateur en VNI-NAVA, chez l'adulte comme chez l'enfant. Ces données sont encourageantes et supportent l'utilisation future de la VNI-NAVA. Cependant, le bénéfice de cette synchronie améliorée reste imprécis et les évidences actuelles ne permettent pas de confirmer l'intérêt de la VNI-NAVA sur l'évolution clinique des patients. De prochaines études devraient permettre l'évaluation clinique de la VNI-NAVA en termes de confort, durée de ventilation, taux d'échec de la VNI, ainsi que préciser les bonnes indications.

Conflit d'intérêt : L. Ducharme-Crevier, S. Essouri, A. Larouche et G. Emeriaud déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, et al (2009) Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 10:1–11
- Principi T, Fraser DD, Morrison GC, et al (2011) Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 46:452–7
- L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al (2005) Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1112–8
- Essouri S, Durand P, Chevret L, et al (2008) Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med* 34:2248–55
- Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, et al (2008) A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 9:484–9
- Cambonie G, Milési C, Jaber S, et al (2008) Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 34:1865–72
- Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al (1998) A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 339:429–35
- Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al (2000) Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA J Am Med Assoc* 284:2361–7
- Essouri S, Chevret L, Durand P, et al (2006) Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 7:329–34
- Najaf-Zadeh A, Leclerc F (2011) Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in children: a concise review. *Ann Intensive Care* 1:15
- Farias JA, Fernández A, Monteverde E, et al (2012) Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 13:158–64
- Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, Egan J (2012) Increase in use of non invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. *Intensive Care Med* 38:1177–83
- Vignaux LP, Grazioli S, Piquilloud L, et al (2013) Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 14:e357–64
- Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al (2009) Success and failure predictors of non invasive ventilation in acute bronchiolitis. *An Pediatría Barc Spain* 70:34–9
- Mayordomo-Colunga J, Pons M, López Y, et al (2013) Predicting non invasive ventilation failure in children from the SpO₂/FiO₂ (SF) ratio. *Intensive Care Med* 39:1095–103
- Vignaux LM, Grazioli S, Piquilloud L, et al (2013) Optimizing Patient-Ventilator Synchrony During Invasive Ventilator Assist in Children and Infants Remains a Difficult Task. *Pediatr Crit Care Med* 14:316–25
- Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, et al (2012) Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. *Pediatr Res* 72:194–202
- Beck J, Tucci M, Emeriaud G, et al (2004) Prolonged Neural Expiratory Time Induced by Mechanical Ventilation in Infants. *Pediatr Res* 55:747–54
- Essouri S, Nicot F, Clément A, et al (2005) Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive Care Med* 31:574–80
- Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, et al (2009) Patient-ventilator asynchrony during non invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 35:840–6
- Hess DR (2011) Patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Respir Care* 56:153–65

22. Moerer O, Barwing J, Quintel M (2008) Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). A new mode of assisted mechanical ventilation. *Anaesthesist* 57:998–1005
23. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE (1997) Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol Bethesda Md* 82:1370–7
24. Lourenço RV, Cherniack NS, Malm JR, Fishman AP (1966) Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J Appl Physiol* 21:527–33
25. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al (1999) Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 5:1433–6
26. Thille A, Rodriguez P, Cabello B, et al (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515–22
27. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, et al (1997) Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J* 10:177–83
28. Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, et al (2000) Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28:402–7
29. Pierson DJ (2011) Patient-Ventilator Interaction. *Respir Care* 56:214–28
30. Schmidt M, Dres M, Raux M, et al (2012) Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 40:1738–44
31. Vignaux L, Tassaux D, Carteaux G, et al (2010) Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support: a clinical study. *Intensive Care Med* 36:2053–9
32. Bertrand PM, Futier E, Coisel Y, et al (2013) Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study. *Chest* 143:30–6
33. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, et al (2006) Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants. *Pediatr Res* 59:705–10
34. Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al (2007) Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *CHEST J* 131:711–7
35. Moerer O, Beck J, Brander L, et al (2008) Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med* 34:1615–23
36. Cammarota G, Olivieri C, Costa R, et al (2011) Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 37:1943–50
37. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, et al (2012) Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med* 38:1624–31
38. Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J (1975) Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 23:181–99
39. Breatnach C, Conlon NP, Stack M, et al (2010) A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. *Pediatr Crit Care Med* 11:7–11
40. Beck J, Reilly M, Grasselli G, et al (2009) Patient-ventilator Interaction during Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 65:663–8
41. Ducharme-Crevier L, Emeriaud G, Beck J, Juvet P (2012) Feasibility of neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) during pediatric non invasive ventilation. (abstract). *Crit Care Med* 40:1–328
42. Girault C, Briel A, Benichou J, et al (2009) Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 37:124–31
43. Navalesi P, Costa R (2003) New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Miscellaneous Article. Curr Opin Crit Care* 9:51–8
44. Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Emeriaud G (2013) Interest of monitoring diaphragmatic electrical activity in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013:384210
45. Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, et al (2011) Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med* 37:1087–94
46. Chiew YS, Chase JG, Lambermont B, et al (2013) Effects of Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) levels in non invasive ventilated patients: titrating NAVA levels with electric diaphragmatic activity and tidal volume matching. *Biomed Eng OnLine* 12:61

Annexe 8 : Article publié, Intensive Care Med 2014(63)

Guillaume Emeriaud
Alexandrine Larouche
Laurence Ducharme-Crevier
Erika Massicotte
Olivier Fléchelles
Amélie-Ann Pellerin-Leblanc
Sylvain Morneau
Jennifer Beck
Philippe Jouvét

Evolution of inspiratory diaphragm activity in children over the course of the PICU stay

Received: 26 May 2014
Accepted: 30 July 2014
Published online: 15 August 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2014

Take-home message: As compared to the diaphragm electrical activity (EAdi) observed in non-intubated conditions, EAdi is lower during pediatric conventional mechanical ventilation, with frequent periods of blunted diaphragm activity. EAdi monitoring facilitates the detection of these events and could guide the adjustment of the ventilatory support in order to minimize the risk of diaphragm atrophy.

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-014-3431-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

G. Emeriaud (✉) · A. Larouche ·
L. Ducharme-Crevier · E. Massicotte ·
O. Fléchelles · A.-A. Pellerin-Leblanc ·
S. Morneau · P. Jouvét
Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-
Justine, Université de Montréal, Montreal,
Quebec, Canada

O. Fléchelles
Pediatric and Neonatal Intensive Care Unit,
MFME Hospital, Fort de France,
Martinique 97261, France

J. Beck
Keenan Research Centre for Biomedical
Science and Li Ka Shing Knowledge
Institute, St. Michael's Hospital, Toronto,
Ontario, Canada

J. Beck
Department of Pediatrics, University
of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Abstract Purpose: Diaphragm function should be monitored in critically ill patients, as full ventilatory support rapidly induces diaphragm atrophy. Monitoring the electrical activity of the diaphragm (EAdi) may help assess the level of diaphragm activity, but such monitoring results are difficult to interpret because reference values are lacking. The aim of this study was to describe EAdi values in critically ill children during a stay in the pediatric intensive care unit (PICU), from the acute to recovery phases, and to assess the impact of ventilatory support on EAdi. **Methods:** This was a prospective longitudinal observational study of children requiring mechanical ventilation for ≥ 24 h. EAdi was recorded using a validated method in the acute phase, before extubation, after extubation, and before PICU discharge. **Results:** Fifty-five critically ill children were enrolled in the study. Median maximum inspiratory

EAdi (EAdi_{max}) during mechanical ventilation was 3.6 [interquartile range (IQR) 1.2–7.6] μV in the acute phase and 4.8 (IQR 2.0–10.7) μV in the pre-extubation phase. Periods of diaphragm inactivity (with no detectable inspiratory EAdi) were frequent during conventional ventilation, even with a low level of support. EAdi_{max} in spontaneous ventilation was 15.4 (IQR 7.4–20.7) μV shortly after extubation and 12.6 (IQR 8.1–21.3) μV before PICU discharge. The difference in EAdi_{max} between mechanical ventilation and post-extubation periods was significant ($p < 0.001$). Patients intubated mainly because of a lung pathology exhibited higher EAdi ($p < 0.01$), with a similar temporal increase. **Conclusions:** This is the first systematic description of EAdi evolution in children during their stay in the PICU. In our patient cohort, diaphragm activity was frequently low in conventional ventilation, suggesting that overassistance or oversedation is common in clinical practice. EAdi monitoring appears to be a helpful tool to detect such situations.

Keywords Mechanical ventilation · Weaning · Pediatric intensive care unit · Sedation

Introduction

Ventilatory support is one of the main reasons for admission into the pediatric intensive care unit (PICU). One-third of these patients need ventilation for >4 days, leading to a prolonged stay in the PICU and high healthcare costs [1]. Mechanical ventilation and critical illness can rapidly induce severe diaphragmatic dysfunction and atrophy [2, 3]. This secondary respiratory muscle dysfunction contributes to weaning prolongation and should be monitored and prevented [4, 5]. Overassistance should therefore be avoided—not only to limit ventilator induced lung injury, but also to keep the diaphragm active [6]. Insufficient support may also be detrimental as it may lead to respiratory muscle fatigue [7] that can delay recovery. Optimal ventilatory assistance should therefore be reached, but little data are available in clinical practice to guide the adjustment of the support. In addition, the sedation can also influence the respiratory drive and diaphragm activity [8].

The electrical activity of the diaphragm (EAdi) can now be continuously monitored in critically ill adults [9–11] and children [12–14]. The EAdi signal is used not only to control the degree of assistance provided by the neurally adjusted ventilatory assist (NAVA), a mode of mechanical ventilation [15], but EAdi signal also provides the clinician with a bedside evaluation of respiratory drive and diaphragm activity [4, 8, 10, 16].

We hypothesized that episodes of insufficient or excessive ventilatory assist could be detected by following the evolution of diaphragm activity during a patient's stay in the PICU. As this technology has only recently become available, reference EAdi levels in critically ill children admitted to the PICU have not yet been determined. The objectives of this study were (1) to describe the inspiratory EAdi levels in critically ill children during a PICU stay, from the acute phase to the PICU discharge, and (2) to assess the impact of ventilation on inspiratory EAdi. Parts of the results were presented at the ATS conference in 2012 [17].

Patients and methods

This prospective observational study was conducted in the PICU of Sainte-Justine Hospital from August 2010 to October 2012. The study was approved by the local Ethics committee and registered on controlled-trials.com. Written informed consent was obtained from the patients' parents.

Consecutive children aged <18 years admitted to the PICU and requiring invasive mechanical ventilation for >24 h were eligible for entry into the study. The minimal age required for inclusion was initially >30 days, and subsequently amended to >7 days in December 2011 to

increase recruitment. Patients were included when evidence of spontaneous breathing was present. Exclusion criteria are detailed in the Electronic Supplementary Material (ESM).

Study protocol

The EAdi signal was recorded at four time-points during two phases of invasive ventilation and two phases of ventilation without the endotracheal tube.

Acute phase A 30-min recording was obtained as soon as the patient's respiratory frequency was consistently above the ventilator minimal rate set in absence of autotriggering.

Pre-extubation EAdi was recorded for 15 min in the 4 h preceding extubation.

Post-extubation EAdi was recorded for 15 min in the 2 h following extubation.

PICU discharge a 15-min recording of EAdi was conducted in the 2 h prior PICU discharge, or when the removal of the EAdi catheter was planned because respiratory status was normal.

The last three recordings were made only if the EAdi catheter was still in place at these time-points.

EAdi signal acquisition and analysis

Details on EAdi recordings and analysis are provided in the ESM. Briefly, EAdi was recorded using a specific nasogastric tube (NAVA catheter; Maquet, Solna, Sweden) and a dedicated Servo I ventilator (v6.0; Maquet) [16, 18], while the ventilation was continued without any modification. For each recording, EAdi was analyzed by two investigators to identify neural inspiratory and expiratory times during a 5-min period.

Clinical data recorded

Clinical and laboratory data were prospectively recorded at baseline and prior to each recording, as detailed in the ESM.

Statistical methods

Inter-observer agreement for the EAdi analysis between two investigators was assessed with intraclass correlation coefficients (ICCs). Provided there was a good inter-observer reproducibility (i.e., ICC > 0.75 [19]), each investigator's data were averaged for subsequent data analysis. Repeated-measures analysis of variance

(ANOVA) was used to compare variables in the four phases with Fisher's least significant difference (LSD) or Games-Howell post hoc tests for group differences, when appropriate. Linear regression analyses were conducted to evaluate the association between clinical data and peak EAdi in the acute and the final phase, as detailed in ESM. A two-tailed p value of <0.05 was considered to be significant. Data are presented as the median with the interquartile range (IQR).

Results

Characteristics of the population

During the study period, 406 patients admitted to the PICU met eligibility criteria. As illustrated in ESM Fig. 1, 32 patients never reached inclusion criteria, and 314 patients had at least one exclusion criteria. Sixty patients were included in the study, but no recordings could be made before extubation in five of them for technical reasons. The 55 remaining patients were included in the analysis. The median age of the eligible patients who were not included was 8 (IQR 1–48) months, similar to that of the analyzed patients ($p = 0.96$).

Among the 55 analyzed patients, recordings were available during the acute phase in 52 patients, 23 in the pre-extubation period, 26 in the post-extubation period, and 23 at PICU discharge. Patient characteristics are presented in Table 1. No significant difference was observed between the group characteristics.

Description of diaphragm electrical activity

A total of 25,912 breaths were analyzed, with a median of 192 (IQR 136–279) breaths per recordings. Inter-observer agreement of EAdi data was excellent, with ICCs of 0.84, 0.92, 0.85, and 0.87 for neural inspiratory time, expiratory time, inspiratory peak EAdi, and mean inspiratory EAdi, respectively.

The EAdi characteristics for the four periods are reported in Table 2 and Fig. 1. Compared to children without a tracheal tube, in those with a tracheal tube the inspiratory EAdi during the acute phase was significantly lower ($p < 0.01$, repeated-measures ANOVA), with significant differences between the acute phase and the two post-extubation periods, and between the pre- and post-extubation periods. Low levels of EAdi (peak EAdi $< 2 \mu\text{V}$) were frequent in the mechanical ventilation phase [33 % of patients during the acute phase, 25 % of patients in pre-extubation period vs. 1 patient (4 %) after extubation]. We also observed frequent "silences" (no detectable inspiratory effort based on EAdi signal) during mechanical ventilation: for 15 (29 %) patients

there was no inspiratory EAdi signal on more than one-third of the acute phase recordings (Table 2). The evolution of EAdi in a representative patient is shown in Fig. 2.

Inspiratory EAdi was higher in children intubated for a respiratory disease when compared to other reasons (Fig. 3; $p < 0.01$). In the subgroup of patients for whom four recordings were available, the evolution of inspiratory EAdi followed a similar pattern (ESM Fig. 4).

Relationship between clinical condition and EAdi

The magnitude of ventilatory support (as reflected by driving pressure, i.e., the difference between end-inspiratory and end-expiratory pressures) has no observable influence on acute phase inspiratory EAdi ($p = 0.6$; ESM Fig. 2), with some patients having low EAdi even with a driving pressure of $<10 \text{ cmH}_2\text{O}$. There was also no observable impact of ventilatory mode on EAdi ($p = 0.6$; ESM Fig. 3). A non-significant trend for a lower EAdi was observed in patients with lower COMFORT scores ($p = 0.09$; ESM Fig. 2). No association was observed between EAdi and the time since the last bolus, or between EAdi and the dose of benzodiazepine or opioids received in the 4 h (all $R^2 < 0.01$; ESM Fig. 5). In the univariate analysis as in the multivariate analysis, the respiratory distress as a cause for intubation was the only factor associated with EAdi in the acute phase ($p < 0.05$). Age, gender, and COMFORT scale were not independently associated with EAdi ($p = 0.13, 0.6, \text{ and } 0.21$, respectively).

At PICU discharge, peak EAdi was higher in patients with bronchiolitis ($p < 0.01$) and seemed to be negatively correlated with age ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, bronchiolitis diagnosis was the only variable associated with EAdi ($p < 0.01$), while age, PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) score, and respiratory distress as a reason for intubation were not independent factors of EAdi ($p = 0.21, 0.34, \text{ and } 0.47$, respectively).

Extubation event

Inspiratory EAdi increased significantly from the pre- to post-extubation period (Table 2). In the 18 patients for whom both recordings were available, inspiratory EAdi increased by 116 % (IQR 25–218 %) from the pre-extubation level to the post-extubation period. A single patient exhibited a decrease in EAdi (by 11 %). Six patients (12 %) failed the first extubation attempt and had to be re-intubated. Pre-extubation peak EAdi was available in only three of these patients and was 1, 12, and 43 μV , respectively.

Table 1 Patient characteristics

Patient characteristics ^a	Acute phase recording (<i>n</i> = 52)	Pre-extubation recording (<i>n</i> = 23)	Post-extubation recording (<i>n</i> = 26)	PICU discharge recording (<i>n</i> = 23)
Baseline characteristics				
Age (months)	9 (1–35)	4 (2–63)	3 (1–56)	8 (2–49)
Weight (kg)	7 (4–17)	6 (4–20)	5 (4–18)	6 (4–17)
Male, <i>n</i> (%)	31 (60)	16 (70)	17 (65)	14 (61)
Chronic condition, <i>n</i> (%)^b				
Respiratory disease	8 (15)	3 (13)	3 (12)	5 (22)
Cardiac disease	10 (19)	4 (17)	5 (19)	4 (17)
Central neurologic disease	11 (21)	4 (17)	3 (12)	3 (13)
Immuno-oncologic disease	3 (6)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Reasons for PICU admission, <i>n</i> (%)^b				
Respiratory failure	32 (62)	14 (61)	18 (69)	17 (74)
Bronchiolitis	11 (21)	5 (22)	8 (31)	5 (22)
Hemodynamic failure	9 (17)	4 (17)	5 (19)	3 (13)
Neurological disorder	17 (33)	10 (43)	9 (35)	6 (26)
Metabolic disorder	4 (8)	2 (9)	2 (8)	1 (4)
Trauma	2 (4)	2 (9)	1 (4)	1 (4)
Post-surgery	5 (10)	2 (9)	1 (4)	2 (9)
PIM2 score at admission	2 (1–4)	4 (1–6)	3 (1–5)	1 (1–4)
PELOD score at admission	2 (1–11)	2 (1–11)	11 (1–11)	2 (1–11)
Time between PICU admission and inclusion (days)	4 (1–9)	3 (1–9)	2 (1–8)	2 (1–8)
Time between intubation and the recording (days)	3 (1–7)	4 (3–9)	4 (3–8)	5 (4–11)
Ventilatory settings during recordings				
Ventilatory modes	18 ACV-P 18 SIMV 5 PRVC 11 PSV	2 ACV-P 4 SIMV 17 PSV	1 NIV-BIPAP 2 CPAP 16 Nasal O ₂ 7 Room air	9 Nasal O ₂ 14 Room air
Set respiratory rate (min ⁻¹)	25 (20–34)	13 (9–16)	–	–
Tidal volume (ml kg ⁻¹) ^c	6.7 (5.5–7.4)	6.3 (6.1–7.2)	–	–
Plateau pressure (cmH ₂ O) ^d	22 (19–23)	13 (13–15)	–	–
Pressure support (cmH ₂ O) ^e	10 (8–12)	8 (7–10)	–	–
PEEP (cmH ₂ O)	5 (5–6)	5 (5–5)	6 (5–7)	–
FiO ₂ (%)	35 (30–41)	25 (25–30)	40 (28–60)	–
Last laboratory results before the recording				
pH (arterial or capillary)	7.40 (7.35–7.42)	7.40 (7.37–7.42)	7.39 (7.36–7.43)	7.41 (7.38–7.43)
PaCO ₂ (arterial or capillary) (mmHg)	46 (42–53)	43 (39–48)	45 (39–49)	42 (37–48)
Hemoglobin (g dl ⁻¹)	9.6 (7.6–10.7)	9.9 (8.3–10.8)	10.3 (8.3–11.3)	9.9 (8.3–11.2)
Lactate (mmol l ⁻¹)	1.4 (0.8–1.9)	1.3 (1.1–1.8)	1.3 (1.1–1.8)	1.2 (0.9–1.6)
Analgesics and sedation data (total amount received in the 4 h preceding the recording)				
Midazolam, <i>n</i> (%), mg kg ⁻¹ in 4 h	<i>n</i> = 7 (13) 0.26 (0.14–0.40)	<i>n</i> = 3 (13) 0.34 (0.20–0.59)	<i>n</i> = 3 (12) 0.37 (0.20–0.59)	<i>n</i> = 1 (4) 0.1
Lorazepam, <i>n</i> (%), mg kg ⁻¹ in 4 h	<i>n</i> = 14 (27) 0.11 (0.06–0.17)	<i>n</i> = 1 (4) 0.1	<i>n</i> = 2 (8) 0.05 (0.05–0.05)	<i>n</i> = 4 (17) 0.06 (0.04–0.08)
Morphine, <i>n</i> (%), mg kg ⁻¹ in 4 h	<i>n</i> = 26 (50) 0.1 (0.1–0.3)	<i>n</i> = 2 (9) 0.1 (0.1–0.1)	<i>n</i> = 4 (15) 0.1 (0.0–0.1)	<i>n</i> = 5 (22) 0.1 (0.1–0.3)
Fentanyl, <i>n</i> (%), mcg kg ⁻¹ in 4 h	<i>n</i> = 46 (92) 2.0 (1.0–3.0)	<i>n</i> = 13 (57) 1.8 (0.9–2.3)	<i>n</i> = 6 (23) 1.0 (0.9–1.0)	<i>n</i> = 2 (9) 1.1 (1.1–1.2)
Comfort-B scale	13 (10–15)	15 (12–17)	–	–
Outcome data				
Ventilation support duration (h)	146 (83–286)	105 (72–234)	102 (73–182)	100 (68–232)
PICU length of stay (days)	5 (3–8)	5 (2–8)	4 (2–7)	4 (3–8)

Data are presented as the median with the interquartile range (IQR), unless specified otherwise

PICU Pediatric intensive care unit, PIM2 score Pediatric Index of Mortality score, PELOD score Pediatric Logistic Organ Dysfunction score, PEEP positive end expiratory pressure, FIO₂ fraction of inspired oxygen, PaCO₂ partial pressure of carbon dioxide in the blood, ACV-P Pressure assist control ventilation, SIMV synchronized intermittent volume control ventilation, PRVC pressure-regulated volume controlled ventilation, PSV pressure support

ventilation, NIV-BIPAP non-invasive ventilation-bilevel positive airway pressure, CPAP continuous positive airway pressure

^a Fifty-five patients were included in the study but for some patients the four planned recordings were not available

^b Some patients may have several conditions

^c Data for patients ventilated in volume-controlled mode

^d Data for patients ventilated in pressure-controlled mode

^e Data for patients ventilated in pressure support ventilation or in SIMV + PSV mode

Table 2 Electrical activity of diaphragm characteristics for each recording period

Electrical activity of diaphragm characteristics	Acute phase recording ($n = 52$)	Pre-extubation recording ($n = 23$)	Post-extubation recording ($n = 26$)	PICU discharge recording ($n = 23$)	p value ^a
Neural inspiratory time (s)	0.54 (0.40–0.65)	0.46 (0.37–0.58)	0.57 (0.50–0.73)	0.61 (0.48–0.96)	<0.01 ^b
Neural expiratory time (s)	1.02 (0.80–1.61)	0.94 (0.57–1.30)	0.53 (0.40–0.80)	0.69 (0.36–1.14)	<0.01 ^c
Neural breathing frequency (min^{-1})	37 (29–44)	39 (32–61)	49 (38–62)	38 (29–70)	<0.01 ^d
Peak inspiratory activity (μV)	3.6 (1.2–7.6)	4.8 (2.0–10.7)	15.4 (7.4–20.7)	12.6 (8.1–21.3)	<0.001 ^{c,e}
Mean inspiratory activity (μV)	2.7 (1.0–5.9)	3.9 (1.5–7.4)	10.5 (5.1–14.5)	8.3 (4.1–14.2)	<0.001 ^{c,e}
End expiratory activity (μV)	1.0 (0.5–2.7)	1.8 (1.0–2.9)	3.9 (2.4–5.1)	3.7 (2.5–6.0)	<0.01 ^c
Proportion of period with no detectable inspiratory EAdi (%)	18 (7–42)	18 (9–25)	5 (1–12)	3 (1–5)	<0.01 ^{b,c}

Data are presented as the median with the IQR, unless specified otherwise

EAdi Electrical activity of diaphragm

^a Repeated-measures ANOVA. Post-hoc significant differences at $p < 0.05$

^b Significant difference between pre-extubation and final recordings

^c Significant difference between acute phase and both post-extubation and final recordings

^d Significant difference between acute phase and post-extubation period

^e Significant difference between pre and post extubation

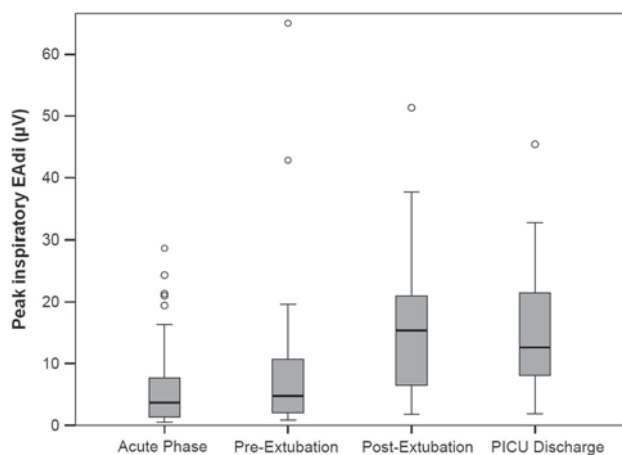


Fig. 1 Evolution of peak inspiratory electrical activity of the diaphragm (EAdi) during the stay in the pediatric intensive care unit (PICU). Diaphragm activity was significantly lower during the acute phase than in the post-extubation phase and final recordings, and lower during the pre-extubation phase than during the post-extubation period ($p < 0.01$, repeated-measures ANOVA; $p < 0.05$, post hoc comparisons). Shaded box Interquartile range (IQR; 25th–75th percentile), thick horizontal bar median, vertical interval (whiskers) interval with 95 % of data, circles data outside the limits of the vertical bars

Discussion

We describe the evolution of EAdi in critically ill children from the acute phase to PICU discharge. EAdi was frequently blunted during the mechanical ventilation phase when compared to the spontaneous breathing phase. Extubation was followed by an EAdi increase, suggesting a work of breathing augmentation.

Diaphragm electrical activity in spontaneously breathing children

Tools for EAdi monitoring are now available in clinical practice and may benefit the patient by facilitating the diagnosis of patient–ventilator asynchrony [9, 13, 18, 20, 21], central hypoventilation and apneas [22, 23], the titration of ventilatory support [16, 24, 25], evolution of diaphragm injury [16, 26, 27], and assessment of neuro-ventilatory efficiency during weaning [28–30]. However, EAdi reference values are lacking, making it difficult to interpret a recorded EAdi value. EAdi values can theoretically be interpreted in relation to the maximal EAdi obtained during a voluntary maximal effort [10] or during a standardized trial with minimal support [25]. However, voluntary maximal inspiration can not reliably be obtained in critical conditions, and the definition of minimal support is not clear in the PICU.

The EAdi values we recorded in our pediatric patients prior to PICU discharge provide a landmark by which to interpret EAdi values, even if an interpretation of the data in relation to the patient's own EAdi evolution makes more sense than a comparison to a different group. These patients were recovering from a critical illness and although their EAdi may differ from that of healthy children, their condition was stable and they were ready to be transferred to the ward. Therefore, the EAdi observed at this stage is likely representative of children in whom the effort of breathing is not strikingly elevated. Similar reference data have not been reported in adult patients. In 17 non-intubated preterm infants, Stein et al. [31] reported a peak EAdi of 11 ± 4 mcV, with no significant relation to gestational age. Those EAdi values are relatively close to our observed values. We also did not observe a relationship between age and EAdi, but the majority of patients were infants.

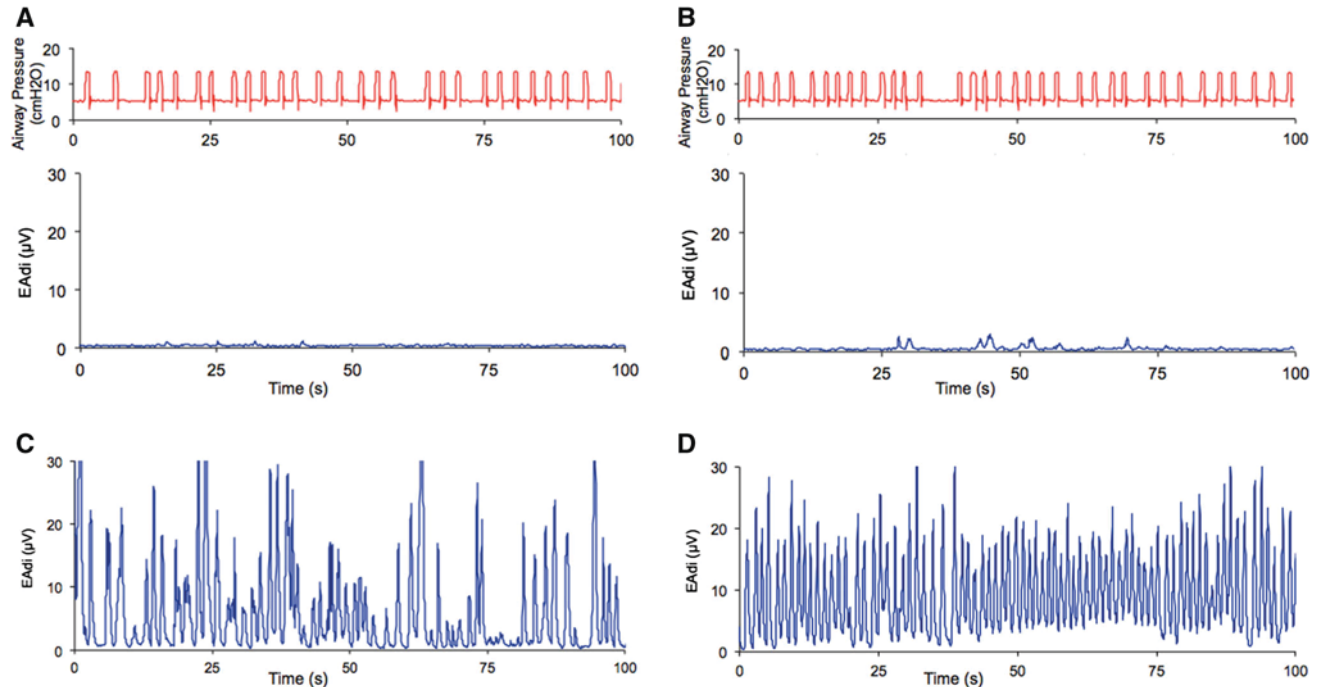


Fig. 2 Evolution of EAdi (*blue lines*) and airway pressure waveforms (*red lines*) in a representative critically ill child in the acute phase [a, with pressure-support ventilation (PSV) of 7 cmH₂O/PEEP (positive end expiratory pressure) of 5 cmH₂O), in the pre-

extubation period (b, with PSV of 7 cmH₂O/PEEP of 5 cmH₂O), in the post-extubation period (c, with spontaneous breathing), and before discharge from the PICU (d, with spontaneous breathing)

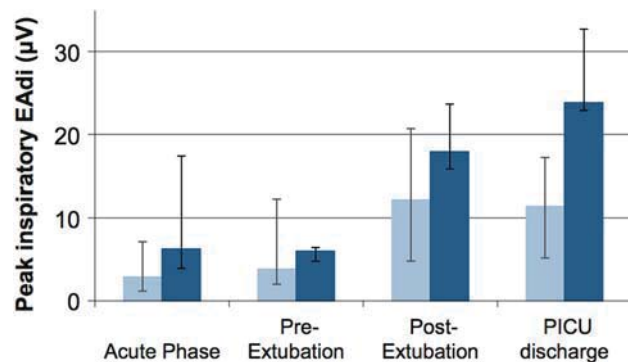


Fig. 3 Evolution of peak inspiratory EAdi in critically ill children intubated mainly for a respiratory cause (*dark-blue bars*) or another cause (*light-blue bars*). Both the time effect and between-group difference were significant ($p < 0.01$). *Bars* median value, *whiskers* IQR

Those patients who had been intubated mainly due to a respiratory disease had higher EAdi, but this difference tended to be smaller prior PICU discharge, reflecting the improvement in ventilation status. Importantly, patients with neuromuscular disorder were not included, and the results should not be extrapolated to these conditions. Myopathy-affected patients likely have a different pattern, usually with a high EAdi to compensate for the low muscle efficiency during the earlier stage of the disease,

and later with a low EAdi when muscular degeneration is advanced [27, 32]. Patients with central hypoventilation have a low EAdi [27].

Diaphragm electrical activity in mechanically ventilated children

We observed that the EAdi was markedly lower during ventilation than in extubated children. This is not a surprising result as the aim of mechanical ventilation is to decrease the effort involved in the work of breathing. However, an unexpected finding was the high prevalence of severely blunted diaphragm activity. Such events have been reported by Alander et al. [33] in 15 children. In this study, EAdi was absent in $8 \pm 10\%$ and $12 \pm 18\%$ of the time during pressure-triggered and flow-triggered ventilation, respectively, as compared to $1 \pm 3\%$ during NAVA ventilation. Our results confirm that periods of low EAdi are frequent and prolonged during conventional ventilation. Several reasons can explain this inactivity of the diaphragm.

First, the timing of the recordings may be important. Periods during which neuromuscular blockade or deep sedation was used were not eligible for assessment in our study, and evident spontaneous breaths were needed as inclusion criteria. The first recording was obtained a

median of 3 (IQR 1–7) days after intubation. EAdi in the pre-extubation period was only slightly higher than in the acute phase, and periods without activity were not shorter in the latter, suggesting that low diaphragm activity is not a temporary event, but is frequent during conventional ventilation.

Second, the sedative treatment can certainly impact diaphragm activity. Deeply sedated patients were excluded from the assessment, but most patients received some kind of sedation, with a rather low comfort scale. However, this level of sedation is usually observed in our PICU. No major improvement of EAdi was observed between the acute phase and pre-extubation period when sedation was decreased, and low levels of diaphragm activity were also observed in patients with a higher COMFORT-B score. Vaschetto et al. [8] showed that in mechanically ventilated adults sedation can reduce the ventilatory drive. These authors found that the reduction was more important during ventilation with fixed pressure support, while during neurally adjusted ventilation the ventilatory drive was less affected, suggesting a synergistic impact of sedation when associated with overassistance.

Third, respiratory activity is influenced by the magnitude of assistance [24, 34]. This is well illustrated by the striking increase of EAdi between pre- and post-extubation. Excessive ventilatory support likely explains part of our results. Based on clinical observation, blood gases, and ventilator settings, excessive assistance was not suspected prior to the study, but only evidenced by the observation of low EAdi. The absence of a clear relationship between the level of support and EAdi observed between subjects can be explained by differences in patient conditions. A given level of assistance has a different impact on ventilatory drive depending on the respiratory compliance and CO₂ drive. As illustrated in Fig. 2, EAdi can be markedly decreased with little support providing the lungs are healthy. The potential of overassistance to decrease ventilatory drive has also been described in adults [8, 24]. In addition, the level of support varies with patient effort and is dependent on the ventilatory mode [35]. In the absence of esophageal pressure monitoring, the support quantification is limited. Our results should therefore be seen as an average result of common ventilation practices, but the assessment of the precise association between EAdi and ventilatory support deserves further studies in experimental and controlled design. The ventilatory mode and the synchrony could also influence EAdi. Indeed, the reduction in trigger delay with NAVA has been shown to decrease the effort associated with the work of breathing [35, 36]. No patient in this study was recorded in NAVA ventilation, and no difference of EAdi pattern was observed depending on the ventilatory mode.

Fourthly, endotracheal tube is sometimes perceived as an important additional resistance, which would require an increased work of breathing (or assist) to overcome. However, several studies have shown that the work of breathing decreases with intubation [37, 38] and that the need of support to compensate for a tracheal tube is likely to be minimal [39]. It seems unlikely however that tracheal intubation alone can explain the low ventilatory drive.

Lastly, patient disease could also result in low EAdi. Perturbations in the neuromuscular function or the ventilatory respiratory center can impact EAdi [22, 23, 26, 40, 41], but no such patients were included in our study. Respiratory depression following viral infection is classical, and we observed some apneas in that context, but most patients with viral pneumonia or bronchiolitis showed a rather high level of EAdi.

All of the factors mentioned above (timing, disease, level and type of support and sedation, intubation) may have contributed to our results, but it is important to note that in this representative cohort of PICU patients, periods with low EAdi were frequent and not recognized. Full mechanical support is associated with diaphragm atrophy in adults [2, 3]. This may be similar in neonates [42], but pediatric data are lacking. The high prevalence of diaphragm inactivity could generate a similar disorder in children. The use of EAdi targets to titrate the respiratory support has been proposed in adults [25] and children [43]. While our results support the pertinence of implementing such a strategy and also provide additional information for the choice of EAdi target, the benefit of the titration method needs further validation.

Change in diaphragmatic activity after extubation

The EAdi markedly increased after extubation. The pre-extubation ventilatory settings were not standardized but can be considered to be relatively minimal (median driving pressure of 8 cmH₂O). This suggests that such support is sufficient to blunt the ventilatory drive. In contrast to common belief, such settings in pre-extubation do not accurately reflect the post-extubation efforts, supporting the expert-based recommendation that extubation readiness should be tested without inspiratory support [39].

As diaphragm function is crucial for successful weaning, diaphragm neuro-ventilatory efficiency, as reflected by the ratio of tidal volume to EAdi, may be a marker of interest for the evaluation of extubation readiness. The authors of a pediatric study reported contradictory results [44], but the results were difficult to interpret: the patients were assisted with various levels of support levels, the ventilator contribution being difficult to predict. In adults with no support, NVE seems to be a good predictor of extubation success [28, 29].

Study limitations

There are a number of limitations to our study. The recruitment process was complex, and many patients could not be included. However, the patient characteristics accurately reflect our usual PICU population. The small sample size did not enable our results to be stratified according to patient age. The medical conditions of the patients varied considerably; however, our results should not be generalized to conditions not studied, especially neuromuscular diseases. The study was conducted in a single center. We did not measure the work of breathing and transpulmonary pressure, which limited our ability to assess the ventilatory assist. Plateau pressures were measured without an inspiratory pause, which could have resulted in an overestimation. Future research on the correlation between the work of breathing and EAdi needs to be conducted.

Conclusions

We describe EAdi levels in a cohort of critically ill children admitted to the PICU, with frequent periods of blunted diaphragm activity. We recommend that greater attention be paid to excessive assistance during conventional ventilation. EAdi monitoring facilitates the detection of these events and could help in adjusting the support given to such patients and minimizing the risk of diaphragm atrophy.

Acknowledgments The authors are indebted to the patients and their families for their willingness to participate in our study. We thank Mariana Dumitrascu, Laurence Bertout, and Noémie Loron for their help in the screening and enrolment process, Nicole Poitras for the study management support, the respiratory therapists for their logistic help, the PICU fellows and attending healthcare providers for their collaboration, and Norman Comtois for his support regarding signal recording and analysis. The study was supported by a Young Investigator Award of the Respiratory Health Network of the Fonds de la Recherche du Québec-Santé and by an operating grant for applied clinical research of CHU Sainte-Justine and Sainte-Justine Research Center. Neurovent research Inc. provided a recording device. Maquet Critical Care provided the ventilator and catheters for the study.

Conflicts of interest GE, AL, LDC, EM, OF, AAPL, SM, and PJ have no conflict of interest. JB has been reimbursed by Maquet Critical Care (Solna, Sweden) for attending several conferences; JB has participated as a speaker in scientific meetings or courses organized and financed by Maquet Critical Care; JB, through Neurovent Research, serves as a consultant to Maquet Critical Care. The following disclosure was agreed upon by University of Toronto, Sunnybrook Health Sciences Centre, St-Michael's Hospital and the REBs of Sunnybrook and St-Michael's to resolve conflicts of interest: "Dr. Beck has made inventions related to neural control of mechanical ventilation that are patented. The patents are assigned to the academic institution(s) where inventions were made. The license for these patents belongs to Maquet Critical Care. Future commercial uses of this technology may provide financial benefit to Dr. Beck through royalties. Dr. Beck owns 50 % of Neurovent Research Inc. (NVR). NVR is a research and development company that builds the equipment and catheters for research studies. NVR has a consulting agreement with Maquet Critical Care". St-Michael's Hospital has a research agreement with Maquet Critical Care AB (Solna, Sweden) and receives royalty and overhead from this agreement.

References

1. Payen V, Juvet P, Lacroix J, Ducruet T, Gauvin F (2012) Risk factors associated with increased length of mechanical ventilation in children. *Pediatr Crit Care Med* 13:152–157
2. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, Bouyabrine H, Courouble P, Koechlin-Ramonatxo C, Sebbane M, Similowski T, Scheuermann V, Mebazaa A, Capdevila X, Mornet D, Mercier J, Lacampagne A, Philips A, Matecki S (2011) Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183:364–371
3. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358:1327–1335
4. Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, Heunks LM (2013) Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 187:20–27
5. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, Richard JC, Brochard L (2013) Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* 39:801–810
6. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F (1989) Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 139:513–521
7. Roussos C, Macklem PT (1982) The respiratory muscles. *N Engl J Med* 307:786–797
8. Vaschetto R, Cammarota G, Colombo D, Longhini F, Grossi F, Giovannello A, Della Corte F, Navalesi P (2014) Effects of propofol on patient—ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 42:74–82
9. Colombo D, Cammarota G, Alemanni M, Carenzo L, Barra FL, Vaschetto R, Slutsky AS, Della Corte F, Navalesi P (2011) Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. *Crit Care Med* 39:2452–2457
10. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A (1998) Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol* 85:2146–2158

11. Sinderby CA, Beck JC, Lindstrom LH, Grassino AE (1997) Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 82:1370–1377
12. Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, Sinderby C (2009) Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatr Res* 65:663–668
13. Beck J, Tucci M, Emeriaud G, Lacroix J, Sinderby C (2004) Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants. *Pediatr Res* 55:747–754
14. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, Lacroix J, Sinderby C (2006) Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants. *Pediatr Res* 59:705–710
15. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindstrom L (1999) Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 5:1433–1436
16. Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Emeriaud G (2013) Interest of monitoring diaphragmatic electrical activity in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013:384210
17. Emeriaud G, Massicotte E, Ducharme-Crevier L, Beck J, Jouviet P (2012) Diaphragm activity monitoring : a new tool to assess the impact of ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med* 185:A2343
18. Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, Jouviet P, Beck J (2012) Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. *Pediatr Res* 72:194–202
19. Szklo M, Nieto F (1999) *Epidemiology: beyond the basics*. Aspen Publishers Inc., Gaithersburg, pp 479–482
20. Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton N, Karam O, Jaecklin T, Levy-Jamet Y, Tourneux P, Jolliet P, Rimensberger PC (2013) Optimizing patient-ventilator synchrony during invasive ventilator assist in children and infants remains a difficult task. *Pediatr Crit Care Med* 14:e316–e325
21. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF, Jolliet P, Tassaux D (2011) Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med* 37:263–271
22. Rahmani A, Ur Rehman N, Chedid F (2013) Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) mode as an adjunct diagnostic tool in congenital central hypoventilation syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 23:154–156
23. Szczapa T, Beck J, Migdal M, Gadzinowski J (2013) Monitoring diaphragm electrical activity and the detection of congenital central hypoventilation syndrome in a newborn. *J Perinatol* 33:905–907
24. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P (2008) Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 34:2010–2018
25. Roze H, Lafrikh A, Perrier V, Germain A, Dewitte A, Gomez F, Janvier G, Ouattara A (2011) Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med* 37:1087–1094
26. Bordessoule A, Emeriaud G, Delnard N, Beck J, Jouviet P (2010) Recording diaphragm activity by an oesophageal probe: a new tool to evaluate the recovery of diaphragmatic paralysis. *Intensive Care Med* 36:1978–1979
27. Fine-Goulden MR, Puppala NK, Durward A (2012) Mechanisms of ventilator dependence in children with neuromuscular and respiratory control disorders identified by monitoring diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med* 38:2072–2079
28. Liu L, Liu H, Yang Y, Huang Y, Liu S, Beck J, Slutsky AS, Sinderby C, Qiu H (2012) Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients. *Crit Care* 16:R143
29. Roze H, Repousseau B, Perrier V, Germain A, Seramondi R, Dewitte A, Fleureau C, Ouattara A (2013) Neuroventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 111:955–960
30. Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A (2012) Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med* 38:2017–2025
31. Stein H, Hall R, Davis K, White DB (2013) Electrical activity of the diaphragm (Edi) values and Edi catheter placement in non-ventilated preterm neonates. *J Perinatol* 33:707–711
32. Beck J, Weinberg J, Hamnegard CH, Spahija J, Olofson J, Grimby G, Sinderby C (2006) Diaphragmatic function in advanced Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 16:161–167
33. Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T (2012) Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol* 47:76–83
34. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C (2001) Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164:419–424
35. Heulitt MJ, Clement KC, Holt SJ, Thurman TL, Jo CH (2012) Neurally triggered breaths have reduced response time, work of breathing, and asynchrony compared with pneumatically triggered breaths in a recovering animal model of lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 13:e195–e203
36. Clement KC, Thurman TL, Holt SJ, Heulitt MJ (2011) Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis. *Intensive Care Med* 37:1826–1832
37. Keidan I, Fine GF, Kagawa T, Schneck FX, Motoyama EK (2000) Work of breathing during spontaneous ventilation in anesthetized children: a comparative study among the face mask, laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Anesth Analg* 91:1381–1388
38. Willis BC, Graham AS, Yoon E, Wetzel RC, Newth CJ (2005) Pressure-rate products and phase angles in children on minimal support ventilation and after extubation. *Intensive Care Med* 31:1700–1705
39. Newth CJ, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, Harrison R, Dean JM, Pollack M, Zimmerman J, Anand KJ, Carcillo JA, Nicholson CE (2009) Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 10:1–11
40. Liet JM, Dejode JM, Joram N, Gaillard Le Roux B, Perea Y (2013) Bedside diagnosis of bilateral diaphragmatic paralysis. *Intensive Care Med* 39:335
41. Roze H, Richard JC, Mercat A, Brochard L (2011) Recording of possible diaphragm fatigue under neurally adjusted ventilatory assist. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1213–1214
42. Knisely AS, Leal SM, Singer DB (1988) Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr* 113:1074–1077
43. Kallio M, Peltoniemi O, Anttila E, Pokka T, Kontiokari T (2014) Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in pediatric intensive care—a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. doi: [10.1002/ppul.22995](https://doi.org/10.1002/ppul.22995)
44. Wolf GK, Walsh BK, Green ML, Arnold JH (2011) Electrical activity of the diaphragm during extubation readiness testing in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 12:e220–e224

Annexe 9 : Abrégé accepté pour congrès, PICC 2016

ANTEPARTUM AND PERIPARTUM RISK FACTORS OF INVASIVE MECHANICAL VENTILATION IN TERM NEONATES

Larouche A, Bourdages M, Jouvet P, Chaillet N

Aims & Objectives: Invasive mechanical ventilation (IMV) is frequently used in the neonatal period. Knowing risk factors of neonatal IMV could help prepare for the birth of at-risk neonates. The aim of this study was to identify those risk factors.

Methods: This is a retrospective cohort study from the Quality of Care, Obstetrics Risk Management, and Mode of Delivery (QUARISMA) study database(1), including all singleton neonates ≥ 37 weeks gestational age on a 3½-year period. Fifty-seven potentially clinically significant risk factors have been identified and were entered in a multivariate logistic regression.

Results: In all, 170 015 neonates were included: mean gestational age of 39.2 ± 1.1 weeks. A total of 828 patients required IMV (0.5%). We obtained models for multiparous and nulliparous women (table 1). Maternal age, foetal malformation, mode of delivery, foetal distress during labor and general anesthesia were significant risk factors for multiparous and nulliparous women. Placental abruption, polyhydramnios and uterine rupture were significant for multiparous women and referral from another hospital, foetal sex, eclampsia, premature rupture of membranes and chorioamnionitis for nulliparous women. The multiparous model had a sensibility of 13.5% and specificity of 99.5% with a calibration curve R2 of 0.48.

Conclusions: More risk factors need to be identified in order to obtain a predictive model of neonatal mechanical ventilation. The presence of certain risk factors should alert physicians to the possibility of IMV. A predictive model should be developed to encourage them to better organize the resources needed for the birth of these at-risk neonates.

- (1) Chaillet N, Dumont A, Abrahamowicz M, Pasquier JC, Audibert F, Monnier P, et al. A cluster-randomized trial to reduce cesarean delivery rates in Quebec. *The New England journal of medicine*. 2015;372(18):1710-21.