

Université de Montréal

L'activité tonique diaphragmatique chez les enfants ventilés aux soins intensifs pédiatriques

Par

Virginie Plante

Sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (MSc)

en Sciences Biomédicales, option Médecine expérimentale

8 juillet 2022

© Virginie Plante, 2022

Résumé

L'ajustement de la pression expiratoire positive (PEP) durant la ventilation est difficile faute de cibles objectives. Cet enjeu est important en pédiatrie, car les nourrissons sont à risque de dérecrutement alvéolaire du fait de la faible rigidité de leur cage thoracique. Pour prévenir cela, ils maintiennent activement leurs volumes pulmonaires en conservant une activité tonique diaphragmatique (Edi tonique) durant l'expiration. La détection d'une Edi tonique élevée est donc un outil potentiel pour titrer la PEP.

L'étude présentée dans ce mémoire a permis de proposer une première définition de l'Edi tonique élevée aux soins intensifs pédiatriques, soit $> 3,2$ mcV chez les 0-1 an et $> 1,9$ mcV chez les 1-18ans. Cette définition permettra d'aider à identifier au chevet les patients effectuant des efforts de recrutement et ainsi de pouvoir réévaluer le niveau optimal de PEP.

Nous avons également montré que des épisodes d'Edi tonique élevée surviennent chez 62% des patients en ventilation non-invasive et 31% des patients intubés. Ces épisodes sont associés avec la bronchiolite, la tachypnée, et, chez les patients en ventilation non-invasive, à une hypoxémie plus sévère. La majorité des patients ayant présenté des épisodes n'avaient pas de contre-indications à l'augmentation de la PEP.

Ceci porte à croire qu'une stratégie d'ajustement neural continu de la PEP pourrait être une avenue intéressante. Nous complétons donc présentement l'étude NeuroPAP2 visant à évaluer la faisabilité, la tolérance et l'impact du mode NeuroPAP, un mode de ventilation permettant un ajustement continu de la PEP en fonction de l'Edi.

Mots-clés : activité tonique diaphragmatique, diaphragme, ventilation, pédiatrie, soins intensifs pédiatriques

Abstract

The optimal adjustment of ventilatory settings at the bedside is a challenge and the lack of clear targets makes setting the PEEP (positive end expiratory pressure) especially difficult. This is an important issue in pediatrics, as infants are at increased risk for alveolar derecruitment because of high chest wall compliance. To prevent this, they tend to actively maintain end expiratory lung volumes using tonic diaphragmatic activity (tonic Edi) throughout expiration. In older children, tonic Edi can be reactivated in disease states. Tonic Edi monitoring is thus a potential tool to guide PEEP titration.

This thesis addresses important knowledge gaps about tonic Edi in ventilated children. We propose age-specific definitions of elevated tonic Edi in PICU patients: > 3.2 mcV in 0-1 y.o. and > 1.9 mcV in 1-18 y.o. These definitions will aid bedside identification of patient lung recruitment efforts and can prompt reassessment of optimal PEEP.

We have also established that episodes of high tonic Edi are frequent in ventilated children (31% of intubated patients and 62% of patients on non-invasive ventilation). Those episodes are associated with bronchiolitis, tachypnea, and, in NIV patients, more severe hypoxemia. The majority of patients with those episodes have no contraindications to increased PEEP.

These results make continuous neural adjustment of PEEP an interesting avenue. We are thus now completing this research program with a study to evaluate the feasibility, tolerance and impact of NeuroPAP, a new ventilatory mode allowing continuous neural adjustment of PEEP based on tonic Edi.

Keywords : tonic diaphragmatic activity, diaphragm, mechanical ventilation, pediatrics, pediatric intensive care

Table des matières

Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Liste des sigles et abréviations.....	15
Remerciements.....	17
Chapitre 1 – Introduction.....	19
1.1 Support ventilatoire aux soins intensifs pédiatriques.....	19
1.2 Physiologie respiratoire et particularités pédiatriques.....	22
1.3 Activité tonique diaphragmatique	25
1.4 Stratégies d’ajustement de la PEP basées sur l’Edi tonique	31
Chapitre 2 – Question de recherche, objectifs et hypothèses.....	35
2.1 Question de recherche.....	35
2.2 Objectifs	35
2.3 Hypothèses	36
Chapitre 3 – Article	37
3.1 Introduction	38
3.2 Methods.....	39
3.3 Results.....	41
3.4 Discussion	43
3.5 Clinical implications and conclusion	45
3.6 Tables and Figures	46
3.7 Supplemental Digital Content	50
Supplemental Method	50

Supplemental Results	50
Chapitre 4 : Contre-indications à l'augmentation de la PEP	55
4.1 Méthodologie	55
4.2 Résultats	56
Chapitre 5 – Discussion	59
5.1 Synthèse.....	59
5.2 Méthodologie	59
Devis.....	59
Utilisation d'une base de données haute-résolution.....	61
Choix de la population	62
5.3 Définition de l'Edi tonique élevée.....	64
5.3 Prévalence d'épisodes d'Edi tonique élevée durant la phase aiguë	66
5.4 Association entre l'Edi tonique élevée et l'hypoxémie.....	66
5.5 Limites de l'étude.....	68
Chapitre 6 – Perspectives et directions futures.....	71
6.1 Évaluation clinique du mode NeuroPAP – étude NeuroPAP2.....	71
6.2 Directions futures	72
Chapitre 7 – Conclusion	75
Références bibliographiques	77
ANNEXES.....	85
Annexe 1 : Évaluation de l'hypoxémie et calcul du ratio ePF	85
Annexe 2 : Distribution de l'Edi tonique durant la phase de récupération	86
Annexe 4 : Description de l'étude NeuroPAP2	87
Objectifs de l'étude NeuroPAP2	87

Méthodes de l'étude NeuroPAP2	87
État d'avancement de l'étude NeuroPAP 2	90
Annexe 3 : Abrégé publié.....	92

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1. –	Résumé des principales études sur l’Edi tonique.....	29
--------------	--	----

Chapitre 3

Tableau 1. –	Patient characteristics in the recovery phase (objective 1)	46
Tableau 2. –	Patient characteristics in the acute phase (objectives 2 and 3).....	47
Tableau 3. –	Factors associated with high tonic Edi episodes (multivariate regression)	48
Tableau 4. –	Factors associated with high tonic Edi episodes (univariate analyses).....	51
Tableau 5. –	Comparison between the mixed-effect model and other models.....	52

Chapitre 4

Tableau 1. –	Contre-indications à l’augmentation de la PEP.....	57
--------------	--	----

Annexe 3

Tableau 1. –	Caractéristiques des patients inclus dans l’étude NeuroPAP2.....	91
--------------	--	----

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1. –	Courbes pression-volume du système respiratoire au repos	23
Figure 2. –	Courbes pression-volume chez le nouveau-né comparé à l'adulte	25
Figure 3. –	Tracés d'activité électrique diaphragmatique	26
Figure 4. –	Cathéter de monitoring de l'Edi.....	28
Figure 5. –	Exemple de tracé d'Edi.....	28
Figure 6. –	Support respiratoire en mode neuroPAP.....	31

Chapitre 3

Figure 1. –	Median tonic Edi during the recovery phase	49
Figure 2. –	Median tonic Edi during the acute phase	49
Figure 3. –	(Supplemental fig 1) - Flowchart of study patients	53

Annexe 2

Figure 1. –	Distribution de l'Edi tonique médian – phase de récupération (0-1 an).....	86
Figure 2. –	Distribution de l'Edi tonique médian - phase de récupération (1-18 ans)	86

Liste des sigles et abréviations

BiPAP : Bilevel Positive Airway Pressure (pression positive à deux niveaux)

CO₂ : Dioxyde de carbone

CPAP : continuous positive airway pressure (pression positive continue)

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation (oxygénation par membrane extracorporelle)

Edi : Activité électrique diaphragmatique

EELV : End expiratory lung volumes (volumes pulmonaires de fin d'expiration)

FiO₂: Fraction inspire d'oxygène

IMV : Invasive mechanical ventilation (ventilation mécanique invasive)

mWCAS : Modified Wood's Clinical Asthma score

NAVA : Neurally-Adjusted Ventilatory Assist

NIRS: Near InfraRed spectroscopy

NIV : non-invasive ventilation (ventilation non-invasive)

PaO₂: Pression partielle d'oxygène artérielle

PELOD-2 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score

PEP : Pression expiratoire positive

SIP : Soins intensifs pédiatriques

VIDD : Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction

VILI : Ventilator-Induced Lung Injury

VNI : Ventilation non-invasive

Remerciements

Ce travail de maîtrise n'aurait pas été possible sans le soutien et la guidance exceptionnels de mon directeur de maîtrise Dr. Guillaume Emeriaud. Merci pour ta supervision toujours bien dosée et bienveillante et pour ton dévouement dans le développement académique des résidents et moniteurs cliniques du CHU Ste-Justine.

Merci également à toute l'équipe de soins intensifs pédiatriques pour votre expertise et votre accueil dans les trois dernières années.

Chapitre 1 – Introduction

1.1 Support ventilatoire aux soins intensifs pédiatriques

Le besoin de support ventilatoire est l'une des principales raisons d'admission aux soins intensifs pédiatriques (SIP). En effet, plus de la moitié des enfants admis nécessiteront une ventilation mécanique (1–3). Bien qu'il s'agisse d'une intervention essentielle et vitale pour préserver l'oxygénation et la ventilation, la ventilation mécanique est associée à plusieurs complications qui ont un impact sur le devenir des patients (4–6). Ces complications incluent entre autres les lésions pulmonaires induites par la ventilation (en anglais, *ventilator-induced lung injury*, VILI) (7, 8), l'atélectasie et le dérecrutement, les pneumonies acquises sous ventilateur et la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation (en anglais, *ventilator-induced diaphragmatic dysfunction*, VIDD) (5, 9–11).

La reconnaissance des effets néfastes de la ventilation sur le parenchyme pulmonaire a motivé la recherche de stratégies de ventilation dites protectrices. Les stratégies les plus reconnues sont la ventilation à petits volumes courants pour limiter le volutrauma (des lésions alvéolaires liées à la surdistension) et l'évitement de pressions inspiratoires trop élevées afin de prévenir des barotraumatismes tel que le pneumothorax. La prévention de l'atélectrauma, des lésions causées par des forces de cisaillement secondaires à l'alternance de recrutement et dérecrutement d'alvéoles instables à chaque cycle respiratoire, est également importante et comprend l'utilisation d'un niveau optimal de pression expiratoire positive (PEP) et certaines manœuvres de recrutement pulmonaire (12, 13).

Récemment, l'importance de stratégies de ventilation visant non seulement la protection du parenchyme pulmonaire, mais également du diaphragme a été soulignée (14). La dysfonction diaphragmatique est fréquente chez les patients ventilés et s'installe rapidement dès les premières 24h de ventilation (9–11). Il s'agit d'un processus multifactoriel incluant l'atrophie de sous-utilisation (patients sédatisés, paralysés par curares ou sur-assistés par le ventilateur), les lésions structurelles causées par des contractions concentriques (sous-assistance et détresse respiratoire, asynchronie patient-ventilateur) ou excentrique (asynchronie ou contraction durant

la phase expiratoire) ainsi que l'inflammation reliée à la défaillance multi-viscérale ou au sepsis (14–16). Les stratégies décrites pour préserver la fonction diaphragmatique durant la ventilation incluent la minimisation de la durée de ventilation, la préservation d'une ventilation spontanée, l'optimisation de la synchronie patient-ventilateur et l'optimisation du travail respiratoire et de la charge diaphragmatique durant la ventilation (14, 15).

L'application de toutes ces stratégies exige un ajustement optimal des paramètres ventilatoires et constitue un défi majeur pour le clinicien. Le réglage de la pression expiratoire positive (PEP) est particulièrement difficile faute de cibles objectives reconnues de façon consensuelle. La PEP est une pression supra-atmosphérique qui est conservée par le ventilateur durant tout le cycle respiratoire, et qui demeure donc appliquée aux alvéoles même durant l'expiration. C'est le principal paramètre qui détermine le recrutement pulmonaire en ventilation conventionnelle et son ajustement est important pour améliorer l'oxygénation du patient en réduisant le shunt intrapulmonaire (17, 18). Toutefois, tel que nous décrivons plus en détail dans la prochaine section, une pression expiratoire positive trop élevée peut également avoir des effets néfastes telles que la surdistension et la diminution du retour veineux. À ce jour, il n'existe pas de consensus sur la meilleure stratégie pour déterminer le niveau optimal de PEP chez un individu donné (12, 14). Il est probable qu'il existe une variabilité interindividuelle importante dans la réponse à la PEP, supportant une approche personnalisée. De plus, chez un même individu, la PEP dite « optimale » peut varier selon l'objectif thérapeutique qui est priorisé. En effet, tel que décrit plus bas, l'utilisation de la PEP peut viser à optimiser l'oxygénation, mais on peut aussi chercher à optimiser la clairance du CO₂, prévenir le VILI en optimisant la compliance ou en diminuant l'atélectrauma, et potentiellement optimiser la charge diaphragmatique pour atténuer la dysfonction diaphragmatique associée à la ventilation. De plus, un niveau de PEP « optimal » d'un point de vue respiratoire peut être délétère sur la délivrance d'oxygène s'il entraîne secondairement une diminution du retour veineux causant une diminution du débit cardiaque. Le niveau de PEP pour atteindre ces différents objectifs peut donc différer chez un même patient, augmentant la complexité de l'ajustement de ce paramètre.

En pratique clinique, une des stratégies de titration de la PEP très utilisée consiste à titrer la PEP selon la sévérité de l'hypoxémie à l'aide d'une grille PEEP-FiO₂ (tel que décrit dans l'étude de

l'ARDS Network (19)) ou selon le ratio PaO₂/FiO₂ (tel que suggéré par Gattinoni (20)). Toutefois, cette stratégie prend seulement en compte l'objectif « optimisation de l'oxygénation » et ne tient pas compte des effets sur la distension/clairance du CO₂ ni sur le diaphragme. Une autre stratégie fréquemment utilisée est d'effectuer une manœuvre de titration pour trouver la PEP associée à la compliance optimale (21, 22). Cette stratégie basée sur la courbe pression-volume permet d'individualiser le niveau de PEP selon la mécanique respiratoire et de détecter la surdistension, mais peut entrer en conflit avec l'objectif d'optimisation de l'oxygénation et ne tient pas en du potentiel effet sur la charge diaphragmatique ou de l'impact hémodynamique. De plus, cette méthode nécessite une titration au chevet et reflète la mécanique respiratoire au moment de la titration seulement, elle doit donc être répétée à une fréquence qui n'est pas déterminée. La contribution de la compliance de la paroi thoracique est également ignorée. Une troisième stratégie est basée sur la mesure de la pression œsophagienne pour estimer la pression transpulmonaire et ajuster la PEP pour viser une pression transpulmonaire positive en expiration (22, 23). Cette méthode permet de mieux distinguer la pression appliquée à l'alvéole de la pression appliquée au système poumon-cage thoracique et permet d'adresser spécifiquement l'objectif de prévention de l'atélectrauma.

Finalement, il est possible d'utiliser des techniques d'imagerie pour évaluer le recrutement et l'aération pulmonaire à différents niveaux de PEP. Le CT-scan donne l'évaluation la plus quantitative de la recrutabilité, mais son utilisation est limitée par des enjeux pratiques importants et par l'exposition à la radiation. La tomographie par impédance électrique (EIT) est une alternative intéressante qui permet une évaluation de l'aération de différentes zones pulmonaires au chevet du patient. Il s'agit toutefois d'une technique coûteuse et peu accessible pour le moment en dehors de contexte de recherche. De plus, une meilleure aération pulmonaire avec l'EIT ne semble pas refléter nécessairement l'ouverture de zones collabées qui est mieux évaluée avec le CT-scan (21, 22).

En résumé, la titration de la PEP demeure un débat et il n'existe pas de stratégie de titration qui incorpore tous les objectifs de traitement de manière dynamique dans le temps. De plus, aucune de ces stratégies ne tient compte spécifiquement de la charge diaphragmatique et de son impact sur le VIDD. Pour optimiser l'utilisation de la PEP chez les enfants ventilés, une compréhension

approfondie de la physiologie respiratoire liée au recrutement pulmonaire est donc nécessaire afin de réconcilier les différents objectifs de traitement cités plus haut.

1.2 Physiologie respiratoire et particularités pédiatriques

La fonction première du système respiratoire est d'assurer les échanges gazeux qui permettent l'oxygénation et la clairance du dioxyde de carbone (CO₂). Des échanges gazeux optimaux nécessitent le maintien de l'ouverture de l'alvéole, et donc des volumes pulmonaires, durant l'ensemble du cycle respiratoire. Les volumes pulmonaires sont régis par des relations entre différentes forces et pression au niveau du poumon et de la cage thoracique. À la fin d'une expiration normale, le volume qui demeure dans les poumons est appelé capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).

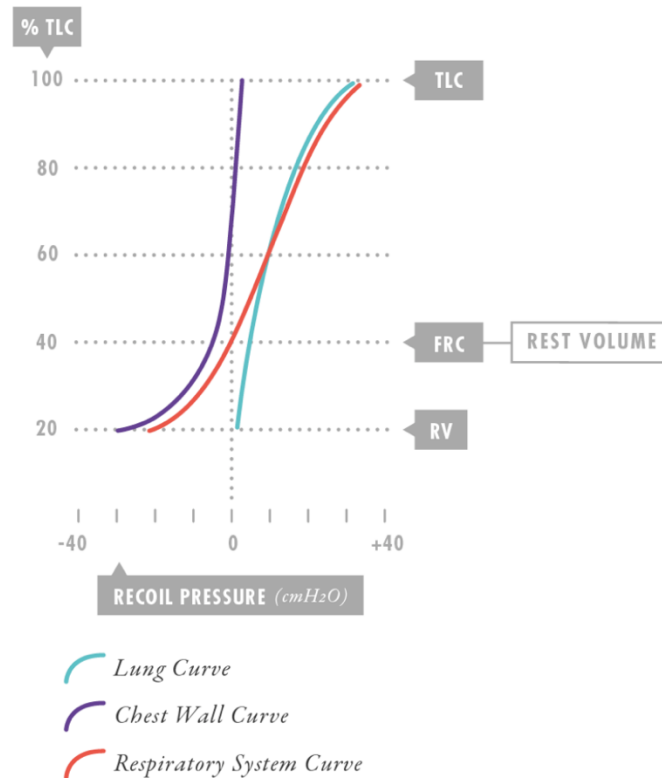
Le maintien d'un niveau optimal de CRF est essentiel. En effet, une CRF suffisante implique le maintien de l'ouverture des alvéoles qui permet de minimiser le shunt intrapulmonaire et d'optimiser le ratio ventilation/perfusion, ce qui permet d'améliorer l'oxygénation artérielle. Un recrutement pulmonaire optimal permet aussi de prévenir le collapsus des alvéoles et les cycles d'ouverture/fermeture alvéolaire qui sont mis en cause dans l'atélectrauma, et de diminuer le travail respiratoire en maintenant les volumes pulmonaires dans une zone où la compliance du poumon est optimale (18).

À l'inverse, un niveau excessif de CRF (par exemple par une pression expiratoire positive trop élevée) a le potentiel d'être délétère. En effet, une surdistension pulmonaire peut diminuer la compliance du poumon et pourrait aggraver des anomalies de ventilation/perfusion. La surdistension alvéolaire peut également entraîner une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, et ainsi augmenter la post-charge du ventricule droit (17). Cette physiologie sera particulièrement délétère en cas de dysfonction ventriculaire droite, comme on peut le voir dans les cardiopathies de type Tétralogie de Fallot. Si le niveau excessif de CRF est induit par une PEP trop élevée, l'augmentation de la pression intra-thoracique peut freiner le retour veineux ce qui peut potentiellement diminuer le débit cardiaque, surtout dans une situation d'hypovolémie (18). Des pressions intra-thoraciques positives peuvent aussi être nuisibles chez les patients avec

cardiopathie univentriculaire et physiologie de Glenn ou de Fontan, chez qui le retour veineux systémique vers les poumons est passif (24).

Chez l'adulte sain, la CRF est généralement équivalente au volume de relaxation du système respiratoire (Figure 1), c'est-à-dire le volume qui correspond au point d'équilibre entre la force élastique de rétraction du poumon (tendance à se déflater) et la force élastique de la cage thoracique (tendance à se distendre) lorsque tous les muscles respiratoires sont au repos (17). Ces forces sont déterminées par la compliance relative du poumon et de la cage thoracique. Ainsi, chez l'adulte, l'expiration est un processus passif causé par la somme de ces forces qui tendent à ramener le volume pulmonaire au volume de relaxation.

Figure 1. – Courbes pression-volume du système respiratoire au repos

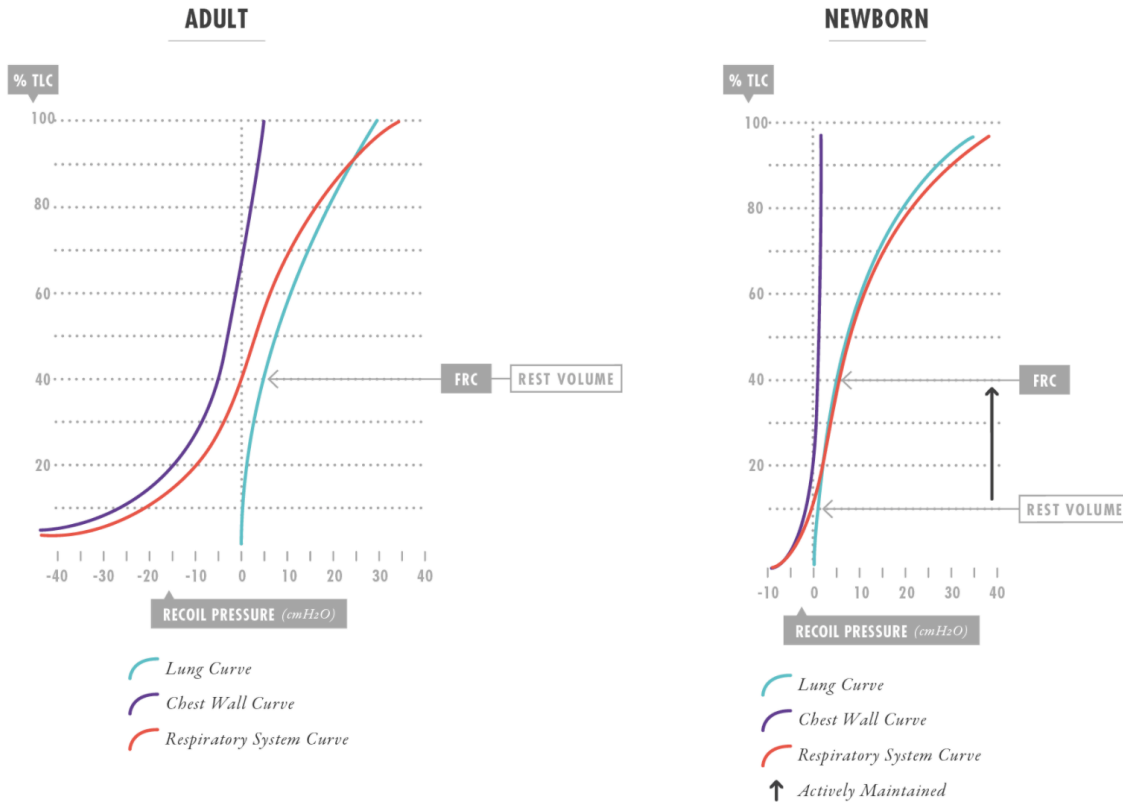


Courbes pression- volume du poumon (en vert), de la cage thoracique (en mauve) et du système respiratoire (en rouge) en repos. TLC = Total Lung Capacity (Capacité pulmonaire totale), FRC = fonctionnal residual capacity (capacité résiduelle fonctionnelle ou CRF), RV = residual volume (volume résiduel). Figure reproduite avec permission de : Modesto V, Medina A, Aguar A et al. Respiratory physiology. The physics of mechanical ventilation. Dans : Medina A, Pilar J, Garcia Cusco M et al (Ed). Handbook of Paediatric and Neonatal Mechanical Ventilation. 2nd Ed. Las Palmas de Gran Canaria (Spain): Tesela ediciones. 2021 (17)

Une particularité physiologique importante chez les nourrissons est la grande compliance de leur cage thoracique en raison de l'ossification costale incomplète et du faible tonus musculaire des muscles intercostaux (25). Ceci vient déplacer vers le bas le point d'équilibre du système respiratoire puisque la cage thoracique peu rigide résiste de façon moindre aux forces élastiques de rétraction du poumon (26–29). Dans cette population, le volume relaxation est donc très faible, et souvent même inférieur au volume de fermeture des petites voies aériennes (17). Les nourrissons présentent donc un risque augmenté de dérecrutement alvéolaire et d'atélectasie et un travail respiratoire accru à chaque inspiration.

Pour prévenir ceci, les nourrissons maintiennent activement leur CRF ou volume pulmonaire de fin d'expiration au-dessus du volume de relaxation du système respiratoire (28, 30, 31). Cette physiologie, illustrée à la figure 2, perdure généralement jusqu'à environ 1 an (30). Trois principaux mécanismes de maintien actif de la CRF ont été décrits. Premièrement, la fréquence respiratoire élevée chez les enfants avec un temps expiratoire plus court entraîne une élévation dynamique des volumes pulmonaires (25). Deuxièmement, un freinage expiratoire au niveau laryngé via la relaxation des muscles cricoaryténoïdiens postérieurs a été démontré par l'équipe de Kosch (31). Cette relaxation entraîne une adduction des cordes durant l'expiration qui augmente la résistance au débit expiratoire (17). Il est à noter que ce mécanisme peut être augmenté en cas de détresse respiratoire, conduisant au geignement (*grunting*) de l'enfant, mais que son effet est aboli en cas d'intubation trachéale pour ventilation mécanique invasive. Finalement, le maintien pendant l'expiration d'une activité tonique diaphragmatique contribue à la diminution du débit expiratoire et au maintien de la CRF. C'est à ce dernier mécanisme que mes travaux se sont principalement intéressés.

Figure 2. – Courbes pression-volume chez le nouveau-né comparé à l'adulte



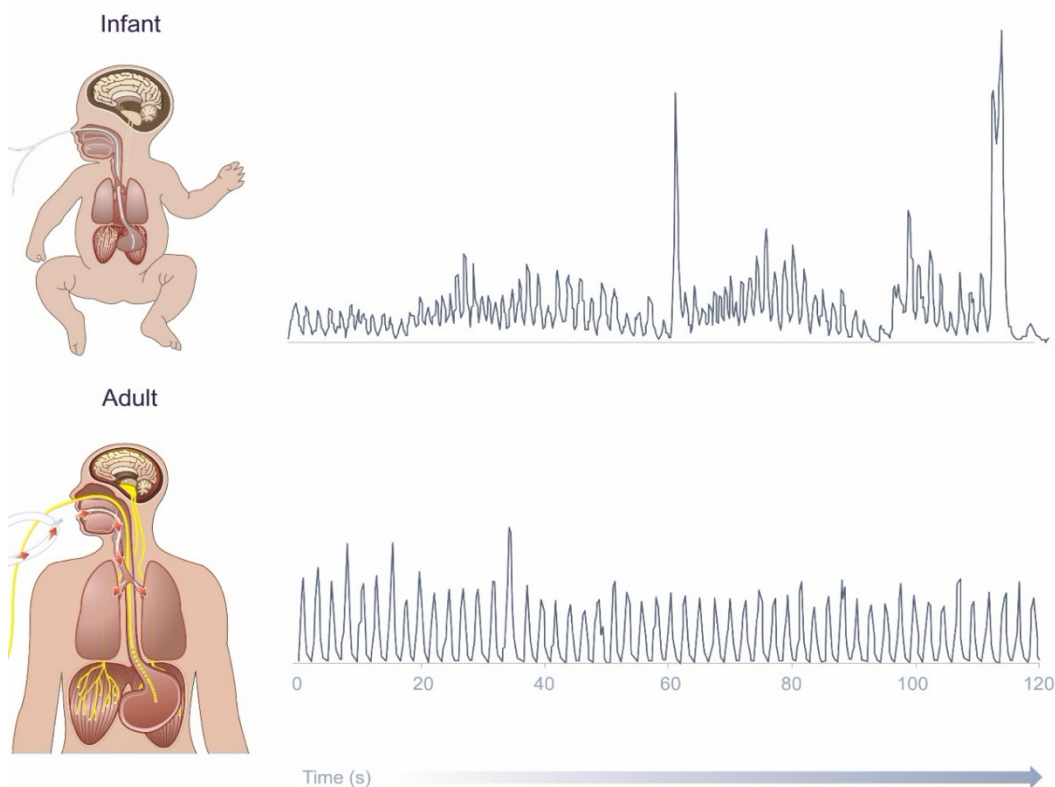
Courbes pression- volume du poumon (en vert), de la cage thoracique (en mauve) et du système respiratoire (en rouge) en repos. TLC = Total Lung Capacity (Capacité pulmonaire totale), FRC = fonctionnel residual capacity (capacité résiduelle fonctionnelle ou CRF), RV = residual volume (volume résiduel). Panneau de gauche : physiologie adulte où la CRF est égale au volume de relaxation du système respiratoire. Panneau de droite : physiologie néonatale où la CRF est activement maintenue au-dessus du volume de relaxation. Figure reproduite avec permission de : Modesto V, Medina A, Aguar A et al. Respiratory physiology. The physics of mechanical ventilation. Dans : Medina A, Pilar J, Garcia Cusco M et al (Ed). Handbook of Paediatric and Neonatal Mechanical Ventilation. 2nd Ed. Las Palmas de Gran Canaria (Spain): Tesela ediciones. 2021 (17)

1.3 Activité tonique diaphragmatique

L'activité tonique diaphragmatique (Edi tonique) est définie comme la persistance d'une contraction diaphragmatique durant l'expiration. Cela diffère de la physiologie adulte normale où le diaphragme (un muscle inspiratoire avec une activité phasique) est complètement relâché durant l'expiration et où celle-ci se fait par déflation passive jusqu'au retour au point de relaxation

du système respiratoire. Cette contraction du diaphragme en expiration freine le débit expiratoire, ce qui permet d'augmenter le volume pulmonaire de fin d'expiration et donc de contribuer au maintien de la CRF au-dessus du volume de relaxation. Cette activité tonique diaphragmatique (voir figure 3) a été démontrée autant chez les nourrissons en respiration spontanée que chez les nourrissons sous assistance ventilatoire (32–34). Une activité tonique diaphragmatique semble également pouvoir être réactivée en conditions pathologiques chez l'enfant plus vieux (33) et chez l'adulte (35).

Figure 3. – Tracés d'activité électrique diaphragmatique



Exemples de tracés de l'activité électrique diaphragmatique. Chez le nourrisson (tracé du haut), l'Edi ne revient pas toujours à zéro en expiration, témoignant d'une activité tonique du diaphragme. Chez l'adulte normal (tracé du bas), le diaphragme est complètement relâché en expiration. Figure reproduite de Principles and Practice of Mechanical Ventilation, Martin J. Tobin, 3rd edition, 2013, avec permission de McGraw-Hill Education.

Le rôle direct de l'Edi tonique dans le maintien de la CRF a été démontré dans plusieurs études animales. Une activité tonique diaphragmatique élevée a été observée dans diverses situations

de dérecrutement pulmonaire tel que la ventilation en pression négative (36), la distension abdominale (37) ainsi que durant le retrait de la PEP chez des animaux hypoxiques (38, 39). Pellegrini et al ont démontré une augmentation de l'Edi tonique lors de la diminution des volumes pulmonaires de fin d'expiration. Une élévation de l'Edi tonique durant de courtes périodes de retrait de la PEP a aussi été démontrée chez des nourrissons intubés (32). La corrélation entre l'activité tonique diaphragmatique et la CRF a également été illustrée dans une étude de Lopes et al. sur 8 nouveau-nés prématurés (40). La présence d'Edi tonique élevée peut donc être interprétée comme un reflet des efforts faits par le patient pour augmenter son volume pulmonaire de fin d'expiration.

Une Edi tonique soutenue pourrait entraîner une fatigue diaphragmatique (potentiellement par augmentation de son métabolisme et/ou une altération de sa perfusion, en l'absence de relaxation complète) (41, 42) et une altération de l'activité phasique normale du diaphragme en inspiration (39). De plus, cette forme de freinage expiratoire entraînerait une charge excentrique importante sur le diaphragme qui pourrait contribuer aux lésions mécaniques en cause dans le VIDD (14, 15, 38). L'augmentation de la PEP en présence d'Edi tonique élevée apparaît donc comme une stratégie logique pour mieux répondre à la demande du patient et l'aider à maintenir son volume pulmonaire.

Aux soins intensifs pédiatriques, il est maintenant possible de monitorer l'activité électrique du diaphragme (Edi) en continu en chevet du patient via un cathéter œsophagien spécifique contenant plusieurs paires d'électrodes miniatures. Cette technologie est minimalement invasive (le cathéter est semblable à un tube d'alimentation nasogastrique standard et peut également être utilisé à cette fin) et contourne plusieurs problématiques en lien avec l'acquisition de signaux avec des électrodes d'électromyographie de surface. En effet, des algorithmes mis au point par Sinderby et Beck (43, 44) permettent de réduire la contamination par d'autres muscles, adressent de manière efficace la problématique de variation de distance muscle-électrode qui se produit lors de la respiration (mouvement important du diaphragme) et permettent de filtrer le bruit et les artéfacts en lien avec l'activité cardiaque.

Figure 4. – Cathéter de monitoring de l’Edi

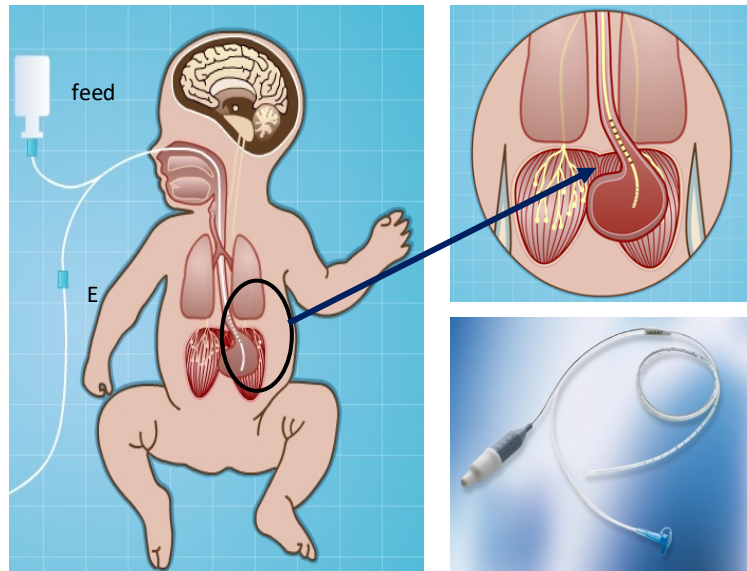
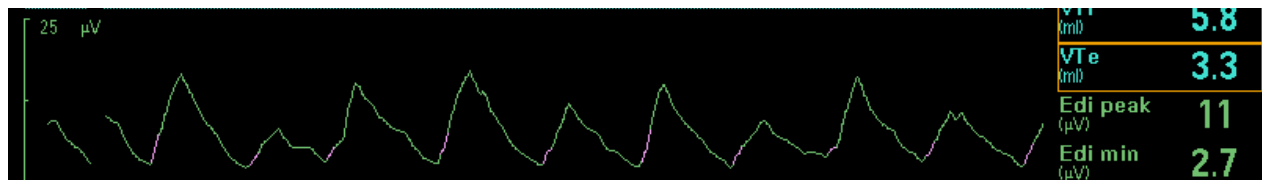


Image adaptée de Stein et al, Synchronized Mechanical Ventilation Using Electrical Activity of the Diaphragm in Neonates, Clinics in Perinatology, 2012. (45)

Figure 5. – Exemple de tracé d’Edi



Tracé d’Edi tel que visualisé sur un ventilateur de type Servo-i (Macquet, Solna, Suède)

Le signal d’Edi est un reflet en temps réel de la commande ventilatoire en provenance des centres respiratoires du patient. Cette technologie a permis le développement du mode de ventilation NAVA (*Neurally-Adjusted Ventilatory Assist*) dans lequel le support inspiratoire est synchronisé et proportionnel à l’Edi phasique inspiratoire (46). Au-delà de cette utilisation, le monitoring de l’Edi fournit des informations importantes sur le pattern respiratoire tel que la fréquence respiratoire neurale, les apnées centrales, l’amplitude de l’effort inspiratoire et permet aussi de quantifier en temps réel la présence d’activité tonique (43). Le tableau 1 présente un résumé des principales données disponibles à ce jour sur l’Edi tonique.

Tableau 1. – Résumé des principales études sur l’Edi tonique

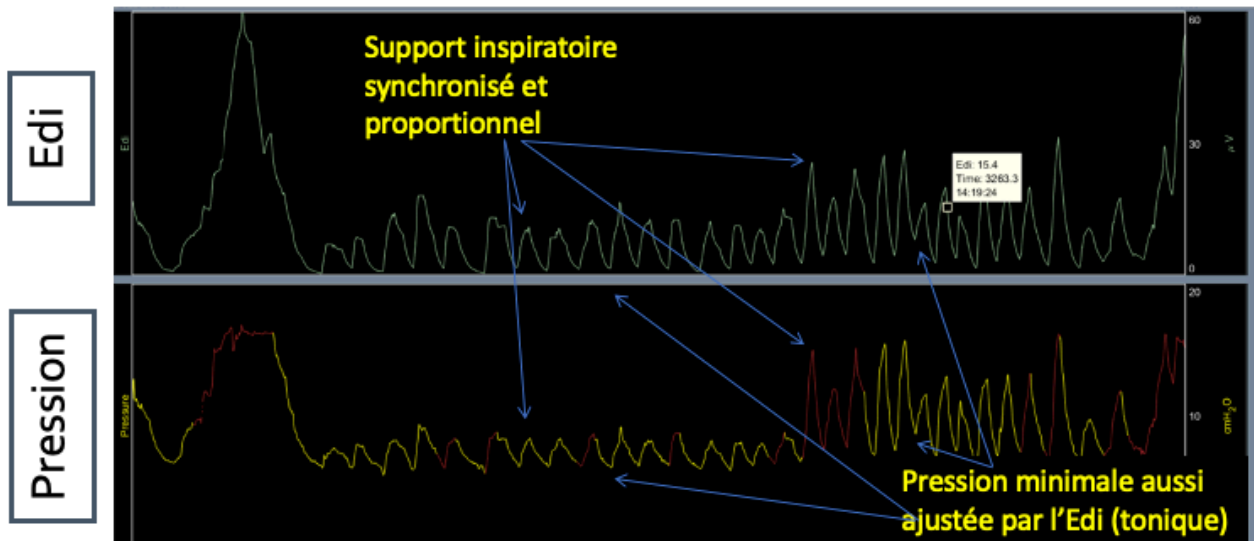
Études animales		
Meessen et al – 1993 (47)	Chats	Ventilation à pression négative entraîne activité tonique diaphragmatique Vagotomie abolit l’Edi tonique
D’Angelo et al - 2002 (37)	9 lapins	Distension abdominale aigue entraîne apparition d’activité tonique diaphragmatique Vagotomie bilatérale abolit l’Edi tonique
Allo et al - 2006 (39)	18 lapins adultes avec lésion pulmonaire induite ventilés en NAVA	Lorsque PEP = 0, activité tonique élevée et activité phasique faible et irrégulière Lorsque PEP augmentée progressivement, ↓ activité tonique et ↑ activité phasique Vagotomie bilatérale abolit l’Edi tonique
Beck et al - 2008 (48)	10 lapins avec lésion pulmonaire induite ventilés en NAVA	Edi tonique ↑ de 2,5 fois au retrait de la PEP chez animaux intubés, mais pas en VNI PEP requise pour minimiser Edi tonique chez animaux intubés = 8,5 +/- 3,3 cmH2O
Liu et al – 2015 (52)	9 lapins adultes ventilés en mode non-invasif et invasif	Mode NeuroPAP comparé au mode NAVA avec PEP=0 - Diminution de l’effort inspiratoire (diminution de l’Edi inspiratoire et des variations de pressions oesophagiennes) - Diminution de l’Edi tonique
Pellegrini et al - 2016 (38)	10 cochons avec lésion pulmonaire induite	Diminution de la PEP entraîne ↑ Edi tonique Démonstration d’un couplage électromécanique : ↑ Edi tonique corrélée avec ↑ pressions transdiaphragmatiques expiratoires et associé à freinage de l’expiration Lorsque contraction diaphragmatique éliminée par curarisation, ↓ aération pulmonaire et ↑ atélectasie durant l’expiration
Brander et al – 2017 (53)	7 lapins avec thorax ouvert et lésion pulmonaire induite ventilés en mode NeuroPAP	Retrait de la PEP entraîne dérecrutement, ↑ Edi tonique et Edi inspiratoire irrégulier chez lapins intubés (mais pas en VNI) Vagotomie bilatérale abolit l’Edi tonique
Études adultes		
Muller et al – 1981 (35)	5 adultes avec asthme	Edi tonique et volume thoracique diminuent après l’administration de salbutamol
Meessen et al - 1994 (36)	20 adultes	Ventilation à pression négative entraîne activité tonique diaphragmatique
Études pédiatriques		
Lopes et al – 1981 (40)	8 nouveau-nés prématurés	Perte de l’activité tonique diaphragmatique durant apnée centrale entraîne diminution de la CRF
Kosch et al - 1984 (31)	8 nouveau-nés normaux	Volume de fin d’expiration durant respiration spontanée sont supérieurs au volume de

		relaxation durant apnée centrale, suggérant maintien dynamique de la CRF
Colin et al - 1989 (30)	27 enfants de 1 mois à 8 ans	Pattern de frein expiratoire / maintien dynamique de la CRF prédomine chez < 6 mois alors que pattern relâché / expiration passive prédomine chez les > 1 an
Emeriaud et al - 2006 (32)	16 nourrissons < 6 mois intubés	Edi tonique médian = 13,5% de l'activité diaphragmatique inspiratoire Courte période de retrait de la PEP entraîne augmentation Edi tonique Edi tonique redescend lorsque la PEP est réinstaurée
Beck et al - 2011 (34)	10 prématurés	Activité tonique (>20% ligne de base) pendant 29% du temps d'enregistrement
Stein et al - 2012 (49)	3 nouveau-nés à terme en santé	Edi tonique moyen 3 +/- 2 mcV
Stein et al. - 2013 (50)	17 prématurés non intubés	Edi tonique moyen 2,8 +/- 1 mcV
Kallio et al - 2015 (51)	81 enfants ventilés en NAVA invasif puis non-invasif	Edi tonique moyen (patients post-opératoires) : 0,6 +/- 1 pré et post-extubation Edi tonique moyen (patients avec détresse respiratoire) : 2,3 +/- 1,3 pré-extubation, 3,6 +/- 3,1 post-extubation
Larouche et al – 2015 (33)	55 enfants (âge médian 10 mois)	Edi tonique persiste après l'extubation et la restauration du frein laryngé chez les nourrissons Edi tonique significatif (>1 mcV et > 10% Edi inspiratoire) chez 37% des enfants plus vieux (> 1an) - 90% de ces enfants étaient âgés de 1-3 ans Edi tonique est indépendamment associé à un diagnostic de bronchiolite Edi tonique médian au congé des soins intensifs : 3,7 mcV (2,7-5,5) chez < 1 an et 0,6 mcV (0,4-1,1) chez 1-18 ans
Garcia-Munoz Rodrigo et al. - 2018 (54)	19 prématurés en VNI-NAVA	Activité tonique (> 4 mcV) présente pendant 19% du temps d'enregistrement Edi tonique médian 2,5 mcV (2,2-4,2)
Mally et al - 2018 (55)	23 nouveau-nés intubés	Edi tonique médian 2 (1,5-3,1) en mode NAVA et 2,1 (1,7-3,5) en mode conventionnel
Gupta et al - 2019 (56)	10 prématurés en VNI	Edi tonique moyen 3,2 +/- 1 en CPAP et 3,1 +/- 0,5 en VNI-NAVA
Rochon et al - 2020 (57) 2020	20 prématurés stables en VNI	Mode NeuroPAP est faisable et toléré chez prématurés stables Edi tonique médian 1,6 (1,4-2,2) Pas de différence significative d'Edi tonique en VNI conventionnelle vs NeuroPAP
Araki et al - 2021 (58)	7 prématurés (<28 sem) ventilés en NAVA	Patients avec au moins un épisode de désaturation ont proportion plus élevée de poussées d'activités toniques
Van Leuteren – 2021 (59)	147 enfants ventilés (88% < 1 an)	Edi tonique élevée (> 3,4 mcV) est corrélée avec échec d'extubation

1.4 Stratégies d'ajustement de la PEP basées sur l'Edi tonique

L'utilisation du monitoring de l'Edi tonique pour mieux titrer la PEP chez les patients ventilés est une avenue intéressante qui pourrait permettre une approche individualisée et potentiellement une optimisation du recrutement pulmonaire et de l'oxygénation tout en préservant l'activité diaphragmatique phasique du patient. Ce principe a mené au développement d'un nouveau mode ventilatoire, le mode NeuroPAP, qui permet un ajustement neural continu de la PEP en fonction de l'Edi tonique. C'est un mode qui propose donc une adaptation continue personnalisée du support autant durant l'inspiration (comme en mode NAVA) que durant l'expiration.

Figure 6. – Support respiratoire en mode neuroPAP



Exemple de courbes d'Edi (panneau du haut) et de pression (panneau du bas) lors de la ventilation en mode NeuroPAP. Le niveau de pression délivrée au patient est synchronisé et proportionnel à l'Edi et ce, autant en inspiration qu'en expiration.

Chez l'animal avec lésion pulmonaire aiguë, Liu et al ont montré que l'utilisation du mode NeuroPAP fournit une PEP individualisée et est associée à une diminution de l'Edi tonique ainsi qu'à une diminution de l'effort inspiratoire, malgré des pressions inspiratoires moindres (52). Brander et al ont également mis en évidence que ce type de ventilation semble permettre la mise

en œuvre de mécanismes reflexes protecteurs contre la surdistension et le dérecrutement (53). Chez l'humain, la sécurité et la tolérance de ce mode ont récemment été testées sur 20 nouveau-nés en ventilation non-invasive, relativement stables (sans détresse respiratoire ni besoin important en oxygène) (57).

Toutefois, plusieurs questions doivent être résolues avant d'utiliser une stratégie de titration de la PEP basée sur l'Edi tonique dans la pratique clinique. Premièrement, il faut établir des valeurs de références d'Edi tonique et définir ce qui constitue une Edi tonique élevée en pédiatrie. De telles valeurs seraient essentielles pour servir de cibles thérapeutiques lors de l'ajustement de la PEP. Quelques études ont rapporté des mesures d'Edi tonique chez l'enfant (voir Tableau 1) mais la plupart décrivent seulement l'Edi tonique chez des nouveau-nés prématurés ventilés, sont limitées à des mesures en conditions pathologiques ou sont de petite taille.

Deuxièmement, il serait important de mieux caractériser les épisodes d'Edi tonique chez les patients ventilés aux soins intensifs et d'acquérir une meilleure compréhension des facteurs associés avec ces épisodes. En particulier, le lien entre les troubles d'oxygénation et les épisodes d'Edi tonique devrait être exploré puisqu'il est probable que l'hypoxémie et/ou le dérecrutement lié aux pathologies pulmonaires hypoxémiques stimulent l'Edi tonique comme mécanisme d'auto-régulation afin d'augmenter la CRF. Puisque plusieurs études animales montrent qu'une vagotomie bilatérale abolit complètement l'augmentation de l'Edi tonique (37, 39, 47, 50), le plus probable est que le principal stimuli pour l'Edi tonique soit le dérecrutement via la stimulation de mécanorécepteurs pulmonaires, plutôt que l'hypoxémie comme telle, mais cela demeure à confirmer.

Il est à noter que l'hypoxémie est classiquement définie et évaluée par la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂), mais que cette donnée est peu disponible en clinique puisqu'elle provient de prélèvements invasifs et effectués de manière ponctuelle. L'oxymétrie de pouls

(SpO₂) est fréquemment utilisée comme marqueur substitut de l'oxygénation artérielle. La SpO₂ a l'avantage d'être continue et non invasive, mais la relation entre la SpO₂ et la PaO₂ est complexe et non linéaire, surtout lorsque la SpO₂ est élevée (60–62). De plus, aux soins intensifs, l'administration d'oxygène est ajustée pour maintenir des saturations normales et la SpO₂ est donc fréquemment supérieure à 97%. Pour évaluer la sévérité de l'hypoxémie de manière continue en tenant compte de l'administration exogène d'oxygène et des limitations liées à la PaO₂ et la SpO₂ nommées ci-haut, il est possible d'utiliser le ratio PaO₂/FiO₂ estimé (ratio ePF) décrit par Sauthier et al (63). L'annexe 1 présente plus en détail le calcul du ratio ePF et les limitations des autres méthodes d'évaluation de la sévérité de l'hypoxémie.

Finalement, il est possible qu'une élévation de la PEP ne soit pas appropriée chez certains sous-groupes de patients malgré la détection d'Edi tonique élevée. On peut par exemple penser à des conditions causant une hypoxémie mais où une augmentation de la PEP pourrait être contre-indiquée, comme un pneumothorax ou un pneumomédiastin, ou une dysfonction ventriculaire droite importante comme on peut voir dans la Tétralogie de Fallot. Il serait important de décrire la proportion de patients qui présentent une Edi tonique élevée mais font partie d'un groupe à risque d'effet défavorable en cas d'augmentation de la PEP.

Chapitre 2 – Question de recherche, objectifs et hypothèses

2.1 Question de recherche

Tel que conclu dans la section précédente, le monitoring de l'activité tonique diaphragmatique est potentiellement utile pour l'ajustement de la PEP durant la ventilation mécanique. Un contrôle neural continu de la PEP serait même possible grâce à de nouveaux modes de ventilation innovants tel que le mode NeuroPAP. Dans ce contexte, j'ai entrepris un programme de recherche visant d'abord à répondre aux importantes questions préliminaires mentionnées plus haut sur l'Edi tonique élevée aux soins intensifs pédiatriques, puis à évaluer la pertinence, la faisabilité et l'impact à court terme du mode neuroPAP chez les nourrissons.

Ce mémoire présente la première étape de ce programme de recherche et vise à mieux caractériser la survenue d'épisodes d'Edi tonique élevée chez les enfants aux soins intensifs pédiatriques afin d'évaluer si une augmentation automatisée de la PEP semble une réponse appropriée dans ces situations. Cette partie est présentée principalement sous forme d'un article qui a été soumis à *Pediatric Critical Care Medicine* (demande de révisions en cours) (chapitre 3). Une sous-partie de cette étude qui a fait l'objet de 2 présentations en congrès, mais n'est pas incluse dans l'article, est présentée dans le chapitre 4. Après une discussion sur cette étude principale (chapitre 5), la deuxième partie de mon programme de recherche est présentée dans les perspectives (chapitre 6 et annexe 3) et visera à évaluer la faisabilité et l'impact clinique de l'ajustement neural continu de la PEP en fonction de l'Edi tonique chez des nourrissons présentant une activité tonique souvent élevée.

2.2 Objectifs

L'objectif général de ce travail est de décrire et caractériser la survenue d'épisodes d'Edi tonique élevée chez les patients aux soins intensifs pédiatriques, dans le but de déterminer la pertinence et la faisabilité de stratégies de titration de la PEP basée sur l'Edi tonique (incluant le contrôle neural continu de la PEP).

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1) Identifier des seuils définissant une Edi tonique « élevée » selon l'âge (0-1 an, 1-3 ans, 4-18 ans) chez les patients aux soins intensifs pédiatriques

a. Décrire la distribution de l'Edi tonique dans la phase de récupération (3 dernières heures de monitoring) dans cette population

b. Identifier le 97,5^e percentile d'Edi tonique médian dans chaque groupe d'âge pour définir une Edi tonique « élevée »

2) Décrire la prévalence d'épisodes d'Edi tonique élevée (épisodes de >45 min ou l'Edi est au-dessus du seuil défini à l'objectif 1) dans la phase aiguë de la ventilation (48 premières heures) aux soins intensifs pédiatriques.

3) Identifier les facteurs indépendamment associés à la survenue d'épisodes d'Edi tonique élevée dans la phase aiguë de la ventilation aux soins intensifs pédiatriques.

4) Décrire la proportion des patients avec épisodes d'Edi tonique élevée qui présentent une contre-indication potentielle à l'augmentation de la PEP, incluant les cardiopathies univentriculaires avec physiologie de Glenn ou de Fontan, les pneumothorax et les pneumomédiastins, une Tétralogie de Fallot ou une dysfonction ventriculaire droite significative, une surdistension pulmonaire sévère ou une hypovolémie sévère.

2.3 Hypothèses

Nos hypothèses principales sont que :

- L'Edi tonique « élevée » devrait être définie par des seuils différents chez les nourrissons de moins de 1 an et chez les enfants plus vieux.
- Les épisodes d'Edi tonique élevée surviennent majoritairement dans des situations où une augmentation de la PEP est appropriée

Chapitre 3 – Article

Dans ce chapitre se retrouve le texte de l'article « *ELEVATED DIAPHRAGMATIC TONIC ACTIVITY IN PICU PATIENTS: AGE-SPECIFIC DEFINITIONS, PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS* », par Virginie Plante MD, Clarice Poirier, Hélène Guay, Carla Said MSc, Michael Sauthier MD PhD MBI, Sally Al-Omar PhD, Karen Harrington MD MSc, Guillaume Emeriaud MD PhD. Cet article a été soumis à la revue *Pediatric Critical Care Medicine* et est actuellement en révision.

Voici la contribution de l'auteur de ce mémoire à cet article :

- Rédaction du protocole et soumission au comité d'  thique (100%)
- Collecte des données (60%)
- Analyse des données (80%)
- Rédaction du manuscrit (80%)
- Présentation préliminaire des résultats (80%)
 - **Plante V**, Poirier C, Guay H, Al-Omar S, Sauthier M, Emeriaud G , Factors associated with elevated diaphragmatic tonic activity in PICU patients. *Critical Care Medicine* 2022. *Congrès de la Society of Critical Care Medicine, 04/2022 (Abrégé publié et présentation par affiche)*
 - **Plante V**, Poirier C, Guay H, Al-Omar S, Sauthier M, Emeriaud G, Episodes of high tonic diaphragmatic activity in PICU patients : incidence and risk factors. *Congrès du Réseau en Santé Respiratoire du Québec, 10/2021. (Présentation par affiche)*
 - **Plante V**, Poirier C, Sauthier M, Al-Omar S, Emeriaud G, Elevated diaphragmatic tonic activity in children : an age-specific definition proposition. *World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies Congress. Mexico, December 2020. Pediatric Critical Care Medicine. 2021;22(S1):p.223-224. doi: 10.1097/01.pcc.0000740080.29157.a1. (Abrégé publié et présentation par affiche)*
 - **Plante V**, Poirier C, Sauthier M, Al-Omar S, Emeriaud G, Age-Specific reference values for elevated diaphragmatic tonic activity in children and its incidence in ventilated PICU patients, 35e édition du Congrès des étudiants des cycles

supérieurs et des postdoctorants en recherche au CHU Sainte-Justine, 11/2020.
(Présentation par affiche)

- **Plante V**, Poirier C, Sauthier M, Al-Omar S, Emeriaud G, Elevated Diaphragmatic Tonic Activity in Ventilated PICU Patients, 10e congrès annuel de la recherche des résidents et moniteurs cliniques en pédiatrie, 4/2021. (Présentation par affiche)

3.1 Introduction

Mechanical ventilation is needed in up to half of pediatric intensive care unit (PICU) admissions and is associated with complications including atelectasis, ventilator-induced lung-injury and diaphragmatic injury (1, 5, 10, 11, 41). Young children are at increased risk for alveolar derecruitment because of increased airway collapsibility, lack of collateral ventilation, more horizontally-oriented ribs and high chest wall compliance (26). To prevent this, infants tend to actively maintain end expiratory lung volumes (EELV) above the relaxation volume (28, 30, 31) by braking the expiratory flow, using laryngeal constriction and maintaining tonic diaphragmatic activity (tonic Edi). Tonic Edi represents sustained diaphragm activation throughout expiration and has been demonstrated both in mechanically ventilated and spontaneously breathing infants (32, 33). In older children, tonic Edi can be reactivated in disease states (33). Elevated tonic Edi can indicate patient's efforts to increase EELV (38). Since sustained elevated tonic Edi may lead to diaphragm fatigue and blunted phasic activity (39), it appears logical to adjust ventilatory settings – specifically the positive end expiratory pressure (PEEP), in response to patient's demand. Tonic Edi monitoring at bedside is possible using a specific esophageal catheter and is a potential tool to guide titration of ventilation (43). The principle of automatic continuous control of PEEP proportionally to tonic Edi has even led to the development of the new ventilatory mode NeuroPAP (52, 57).

Important questions must be answered before considering tonic Edi-based PEEP adjustment for use in clinical practice. First, pediatric tonic Edi reference values are limited. Second, there is a need to better understand factors associated with elevated tonic Edi, and its association with hypoxemia. Finally, PEEP elevation may be contraindicated in specific patient populations despite

the detection of high tonic Edi. The aims of this study were to 1) determine age-specific definitions of elevated tonic diaphragmatic activity in ventilated PICU patients and 2) describe the occurrence of sustained high tonic Edi episodes in the acute phase of ventilation and identify factors independently associated with such episodes.

3.2 Methods

This is a retrospective study of all children admitted to Ste-Justine's Hospital PICU between 2015 and 2020 with continuous Edi monitoring data. We used a high-resolution database collecting signals from monitors, ventilators, and electronic medical record every 5 to 30 seconds for all patients admitted to our PICU since 2015. This study was approved by the Research Ethics Committee of Sainte-Justine Hospital (approval number 2021-2983) and individual patient consent was waived.

In our PICU, as previously described by Ducharme et al (43), we routinely use a NAVA catheter (Maquet critical care, Solna, Sweden) for non-invasive and invasive NAVA ventilation with a Servo-I ventilator or occasionally for monitoring of diaphragmatic activity and synchrony during other modes of ventilation. Patient selection and use is at the discretion of the treating physician. As recommended by the manufacturer, a 6Fr or 8Fr nasogastric catheter is positioned using the "NAVA catheter positioning" screen on the servo-I. The correct positioning of the catheter is assessed regularly by respiratory therapists (every 1-2 hours) and nurses. The catheter is removed when it is no longer clinically needed for ventilation or enteral feeding. Edi data is recorded automatically in the high-resolution database as long as the catheter is connected to the servo-I ventilator.

For each patient, the following data was automatically extracted from the database: age, sex, weight, PICU length of stay (days - exact determination), diagnosis (principal and secondary), day 0 Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) score (automatic computer algorithm (64)), invasive (IMV) or non-invasive ventilation (NIV, including CPAP, BiPAP and non-invasive NAVA), ventilation mode, PEEP, FiO₂, respiratory rate, spO₂, tonic Edi and peak inspiratory Edi (respectively Edi_{min} and Edi_{max} extracted every 30 seconds from the Servo-I ventilator). To evaluate hypoxemia severity, we were limited by the high frequency (54%) of SpO₂ measurements

> 97% in the database (precluding the use of SpO_2/FiO_2 ratio(61, 62)) and the low frequency of arterial PaO_2 measurements. This frequency of SpO_2 measurements > 97% is consistent with data from many other ICU cohorts (65–68). We thus used the estimated PaO_2/FiO_2 ratio (ePF ratio) as described by Sauthier et al (63), which is valid across all values of SpO_2 . For every available data point, $ePaO_2$ was estimated from the SpO_2 by a mathematical model valid across all values of SpO_2 .

Age-specific definitions for high tonic Edi in PICU patients

For this objective, we sought to describe tonic Edi in conditions as close to normal as possible. We therefore targeted patients in their disease recovery phase by studying the final 3 hours of Edi monitoring. As the Edi signal is recorded by the ventilator, patients were still receiving ventilation (IMV or NIV) during this period. However, we excluded patients with signs of persistent disease during this period : $FiO_2 > 40\%$ to achieved prescribed SpO_2 goal, persistent need for respiratory support (either IMV, NIV or high-flow nasal cannula) >72h after the end of the Edi monitoring, or death in the same PICU stay. We also excluded patients with suspected diaphragmatic pathology (neuromuscular diseases, diaphragmatic paralysis), patients with a tracheostomy, outliers (tonic Edi more than $Q3 + 1.5 * IQR$ or less than $Q1 - 1.5 * IQR$), and patients with inspiratory activity (Edi_{max}) < 3mcV (to exclude patients in whom deep sedation, neuromuscular blockade or catheter malposition could impact Edi signal).

Tonic Edi and peak Edi during the final 3 hours of monitoring were described for 3 different age categories: 0-1 years old (infant physiology: a certain level of tonic Edi is expected in most patients because of the low chest wall elastance (30, 31)), 1-3 years old (transitional physiology : tonic Edi is normally low but can be reactivated in disease states (33)) and 4-18 years old (occurrence of significant tonic Edi is less known). The threshold for high tonic Edi was defined as the 97.5th percentile of tonic Edi for each age group.

Occurrence of high tonic Edi during the acute phase and associated factors

After defining high tonic Edi, we examined the acute phase (first 48 hours of monitoring) to identify patients with episodes of sustained elevated tonic Edi. An episode was defined as a period of > 45 minutes during which tonic Edi was consistently above the previously described

age-specific threshold (below threshold for no more than 10 minutes) and during which median tonic Edi for the entire period was above threshold. Patients on ECMO or with under 6 hours of continuous Edi monitoring were excluded.

Statistical analysis

We used multivariate logistic regression to identify factors associated with occurrence of at least one episode of high tonic Edi in the acute phase. Covariables were included in the multivariate analysis based on biological plausibility or potential statistical significance in univariate analysis ($p < 0.2$). Intubated patients and patients on NIV were analyzed separately to account for physiological differences in control of EELV (loss of expiratory braking at laryngeal level in intubated patients) and for the difference in sedation level (affecting respiratory drive and thus Edi).

An exploratory analysis was conducted in the NIV subgroup to further explore intra-patient variability in tonic Edi with the goal of appreciating a potential in phase relationship with oxygenation status (ePF ratio) and tachypnea. A mixed-effect model analysis of tonic Edi with individual patients as the random effect variable and ePF and respiratory rate as the fixed-effect variables was done (see supplemental digital content for details).

Categorical data are reported as absolute frequencies and percentages and analyzed using the chi square test (or Fisher's exact test if sample size < 10). Continuous data are reported using median (1st quartile-3rd quartile) and analyzed using the Mann-Whitney U test. To compare tonic Edi between the 3 prespecified age groups, Kruskal-Wallis analysis followed by pairwise Wilcoxon tests with Holm adjustment for multiple comparisons was used. Analyses were performed using R (version 4.0.2). The null hypothesis was rejected at the 5% threshold.

3.3 Results

There were 431 patients with Edi monitoring data available in the database between 2015 and 2020. Supplemental Figure 1 (Supplemental Digital Content) shows the patient flow chart.

Age-specific definitions of elevated tonic Edi in PICU patients

For this objective, 221 patients were included. One hundred and eighty-four (83%) were aged below one year; median age was 2.1 months (1.1-5.8). Subject's characteristics are detailed in Table 1. Tonic Edi during the recovery phase in the prespecified age groups is shown in Figure 1¹. Tonic Edi was significantly different between 0-1 y.o. and the two other prespecified age groups, 1-3 y.o. ($p=0.006$) and 4-18 y.o. ($p=0.006$). As there was no significant difference between the two groups of older children, 1-3 y.o. and 4-18 y.o. ($p=0.77$), they were combined (1-18 y.o.) for further analysis. Threshold value retained to define high tonic Edi was 3.2 mcV for infants < 1y.o and 1.9 mcV for older children.

Occurrence of high tonic Edi in the acute phase and associated factors

For this objective, 422 patients were included. Three hundred and ten patients (73%) were aged below 1 year; median age was 3.6 (1.3-13.1) months; 200 were intubated (47%) and 222 were on NIV (53%). Subject's characteristics are detailed in Table 2. Distribution of median tonic Edi during the acute phase (first 48 hours of Edi monitoring) in the different age and ventilatory support subgroups is shown in Figure 2. Median tonic Edi was highest in infants on NIV support at 1.3 mcV (0-.8-1.9) and lowest in intubated older children (0.4 (0.3-0.6) mcV).

Sixty-two of the 200 intubated patients (31%) and 139 of the 222 NIV patients (62%) presented at least one episode of high tonic Edi during the acute phase. These patients had a median of 2 (1-4) episodes which lasted 134 (90-248) minutes per episode, and they spent 21% (8-40) of monitored time in episodes of high tonic Edi. Characteristics of patients with and without episodes of high tonic Edi are presented in Table 3 (multivariate analysis) and in Table 4 (univariate analysis - supplemental content).

¹ Voir aussi Annexe 2 pour la distribution de l'Edi tonique

The occurrence of episodes of high tonic Edi was independently associated with a diagnosis of bronchiolitis and with a higher respiratory rate (Table 3 and Table 4). In NIV patients, it was also associated with lower ePF ratio. This association was not found in intubated patients.

In the mixed-effect model analysis exploring the intra-patient association of ePF and respiratory rate with tonic Edi in NIV patients, there was a significant association with respiratory rate but not with ePF ratio. Important intra-patient variability remained (see Table 5 in supplemental digital content).

3.4 Discussion

In this study, we propose age-specific definitions of elevated tonic Edi in ventilated PICU patients. Episodes of high tonic Edi episodes are frequent in PICU patients during assisted ventilation, suggesting efforts to increase lung recruitment. High tonic Edi episodes were associated with bronchiolitis diagnosis, tachypnea, and, in NIV patients, with more severe hypoxemia.

This is the largest study describing tonic Edi in PICU patients and the first to propose age-specific definitions for elevated tonic Edi. The tonic Edi values in our study are concordant with values previously described (33, 51, 54–56, 69). We observed higher median tonic Edi during the acute phase than during the recovery phase and in NIV-supported patients compared to intubated patients, similar to Kallio et al (51) study on 81 PICU patients. We also confirmed previous findings (33) of higher tonic Edi in infants < 1 year old, which reflects the active maintenance of EELV that is characteristic of infant breathing physiology (30, 31, 40).

We found that episodes of sustained high tonic Edi were frequent in critically ill infants, but also occurred in more than one-third of older children. This confirms that reactivation of this recruitment mechanism can occur during illness, as previously reported in older children (33) and in adults (35). The association of tonic Edi with tachypnea is worthy of a discussion. Tachypnea is a sign of respiratory distress and a known response to hypoxemia. It is logical that a patient trying to raise his EELV would both breathe faster and use diaphragmatic bracing. It may also be possible that tachypnea results in insufficient time for Edi to decrease, which, amplified by signal filtering, could result in high tonic Edi. Importantly, the association of high tonic Edi episodes with

bronchiolitis and lower ePF ratio remained significant independently of respiratory rate. The independent association of high tonic Edi with bronchiolitis has previously been described (33). This raises the hypothesis that the hyperinflation in bronchiolitis may not only be the consequence of the increased expiratory resistances, but that adaptative dynamic hyperinflation likely plays a role, as previously discussed in asthma (35). Finally, the finding that high tonic Edi is associated with more severe hypoxemia in patients on NIV substantiates the link between tonic Edi and patient's efforts to increase lung recruitment. This association was not found in intubated patients, which might be explained by the confounding effect of deeper sedation and lower respiratory drive in more severely hypoxemic patients. We were not able to confirm this hypothesis as good markers of sedation level in the acute phase were not available in this retrospective study. Another physiological difference between intubated and non-intubated patients is the loss of glottic braking due to interference by the endotracheal tube, which could theoretically increase the prevalence of high tonic Edi in intubated infants. In our study, this was not the case, and high tonic Edi episodes were more frequent in NIV patients. Beck et al (48) observed high levels of tonic Edi only during the intubation phase in adult rabbits with lung injury, with disappearance during noninvasive ventilation. Other authors have demonstrated persistence of tonic Edi after extubation in infants (33, 51, 54, 56) These different results might be explained by developmental aspects (the rabbits were adults) or inter-species differences. Importantly, in Beck's study, the intubated rabbits were not deeply sedated and were ventilated in NAVA. Activation of tonic Edi by hypoxia was previously demonstrated in animals (39, 48). Tonic Edi can also be activated when EELV is decreased by abdominal distension (37), negative pressure ventilation (36), or lower levels of PEEP in hypoxic animals (38, 39). Elevation of tonic Edi during short periods of PEEP suppression was also demonstrated in intubated infants (32). High tonic Edi may have important clinical implications. It could contribute to diaphragmatic load fatigue and is associated with blunting of inspiratory activity, which is restored when PEEP is applied (39). Van Leuteren et al. recently showed that the increase in tonic Edi (using surface EMG) after extubation had the highest discriminative value to predict extubation failure in PICU, as compared to other respiratory variables (59).

Our study has some limitations. We acknowledge that patients studied to define high tonic Edi were recovering from a critical illness and therefore not “normal”. However, we excluded patients with signs of significant persistent disease, and most patients were discharged within 24 hours following the observation period used in this analysis, suggesting the absence of significant lung pathology. The use of sedative medication during the recovery phase was not documented and could impact diaphragmatic activity, but the short delay between this period and ICU discharge makes deeper sedation unlikely. The level of sedation in the acute phase could also have affected the proportion of patients with high tonic Edi episodes. Because of its retrospective design, this study cannot infer causality of associations. It was also impossible retrospectively to confirm correct placement of the Edi catheter, but outlier Edi values were excluded. While our cohort is large, the group of children >1 year old was smaller and more heterogenous than the infant group. We consider tonic Edi as a reflection of lung recruitment effort, but this study did not measure EELV. As new technologies emerge to monitor lung volumes at the bedside, it will be interesting to study dynamic variation of EELV with tonic Edi. Because of the retrospective design and the low variability of the PEEP level during the 48h analysis window, we were not able to analyze changes in tonic Edi related to PEEP titration, but this should be studied in a future prospective study. Finally, the possibility of non-respiratory activity of the diaphragm (deglutition/reflux, postural role) exists. We specifically chose the duration of episodes (>45 min) to minimize the contamination with such activity. The standardized Edi processing algorithms also minimize contamination by other muscles and positioning issues compared to transcutaneous electromyography (44, 70–73).

3.5 Clinical implications and conclusion

We propose age-specific definitions of elevated tonic Edi in ventilated PICU patients, which will aid bedside identification of patient lung recruitment efforts and can prompt reassessment of optimal PEEP. The frequent occurrence of transient elevated tonic Edi episodes in PICU patients, especially in NIV patients and in patients with bronchiolitis, makes continuous neural adjustment of PEEP an interesting avenue (57). This contrasts with current clinical practice, where PEEP is fixed and rarely adjusted more than once or twice daily (1), and thus merits further study. Further research should evaluate the impact of a strategy of increased PEEP in response to

high tonic Edi on hypoxemia and clinical outcomes, and automatic neural control of PEEP should be explored.

3.6 Tables and Figures

Tableau 1. – Patient characteristics in the recovery phase (objective 1)

	All Patients (n=221)	0-1 y.o. (n=184)	1-18 y.o. (n=37)
Patient characteristics^a			
Male	132 (60)	114 (62)	18 (49)
Age - months	2.1 (1.1-5.8)	1.8 (0.9 – 3.2)	45 (16.4-67.8)
Main diagnosis			
Bronchiolitis	143 (65)	141 (77)	2 (5)
Respiratory disorder (other than bronchiolitis)	31 (14)	10 (5)	21 (56)
Cardiac disease	34 (15)	29 (16)	5 (14)
Neurological disorder	5 (2)	2 (1)	3 (8)
Other	8 (3)	2 (1)	6 (16)
Respiratory support			
Invasive ventilation	38 (17)	28 (15)	10 (27)
Non-invasive ventilation	183 (83)	156 (85)	27 (73)
Median FiO ₂ in recovery phase	23 (21-30)	21 (21-28)	25 (21-30)
ICU length of stay – days	5 (4-10)	5 (4-9)	6 (4-14)
Time between end of studied Edi period and ICU discharge – days	1.3 (0.8-2.4)	1.2 (0.8-2.2)	1.4 (1.1-3.3)
Peak Edi – μ V	13.2 (7.7-19.8)	13.8 (8.6-20.7)	10.8 (6.6-16.4)
Tonic Edi – μV			
Tonic Edi – median (IQR)	1.0 (0.6-1.6)	1.2 (0.7-1.8)	0.7 (0.4-1.1)
Tonic Edi – 97.5th percentile (threshold to define high tonic Edi)	3.1	3.2	1.9

^a Data are reported as number (percentage) or median (1st quartile – 3rd quartile)

Tableau 2. – Patient characteristics in the acute phase (objectives 2 and 3)

Patient characteristics in the acute phase	
N	422
Male	245 (58)
Age	
median - months	3.6 (1.3-13.1)
infants 0-1y.o.	310 (73)
Main diagnosis	
bronchiolitis	178 (42)
respiratory disorder (other than bronchiolitis)	95 (23)
cardiac	87 (21)
neuro	28 (7)
other	34 (8)
PELOD-2 ^b score at admission	
Non respiratory PELOD-2	3 (2-5)
Total PELOD-2	5 (2-8)
Type of ventilatory support	
invasive ventilation	200 (47)
non-invasive ventilation	222 (53)
Median FiO ₂	35 (25-40)
Median PEEP	7 (6-8)
ICU length of stay - days	9 (5-19)
Median Edi	
Peak Edi	9.8 (4.1-16.6)
Tonic Edi	0.9 (0.5-1.5)

^a Data are reported as number (percentage) or median (1st – 3rd quartile)

^b Day 0 Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 score

Tableau 3. – Factors associated with high tonic Edi episodes (multivariate regression)

	All	≥ 1 episode	No episode	aOR (95% CI)	<i>p</i> value
Intubated patients (n=200)^a					
Median age - months	6.2 (1.5-33.4)	3.5 (0.7-31.8)	7.3 (2.3-35)	1.01 (1.00-1.02)	0.058
Main diagnosis					
Bronchiolitis	31 (16)	18 (29)	13 (9)	2.79 (1.12-7.11)	0.029
Respiratory (not bronchiolitis)	55 (28)	13 (21)	42 (30)	/	/
Cardiac	65 (33)	18 (29)	47 (34)	/	/
Neurological	23 (12)	5 (8)	18 (13)	/	/
Other	26 (13)	8 (13)	18 (13)	/	/
Day 0 non-respiratory PELOD score	5 (3-8)	4 (2-8)	5 (3-7)	0.98 (0.89-1.07)	0.641
Median PEEP	7 (5-8)	7 (5-7)	7 (5-8)	0.83 (0.66-1.02)	0.086
Median respiratory rate	30 (24-35)	32 (24-38)	29 (25-34)	1.06 (1.00-1.13)	0.045
Median ePF ratio ^b	234 (175-309)	263 (199-317)	229 (166-309)	1.00 (1.00-1.00)	0.072
NIV patients (n=222)^a					
Median age - months	2.5 (1.2-6.0)	2.2 (1.2-5.3)	2.6 (1.3-9.3)	0.99 (0.98-1.01)	0.518
Main diagnosis					
Bronchiolitis	147 (66)	104 (75)	43 (52)	2.71 (1.24-6.00)	0.013
Respiratory (not bronchiolitis)	40 (18)	24 (17)	16 (19)	/	/
Cardiac	22 (10)	8 (6)	14 (17)	/	/
Neurological	5 (2)	1 (1)	4 (5)	/	/
Other	8 (4)	2 (1)	6 (7)	/	/
Day 0 non-respiratory PELOD score	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (1-4)	0.99 (0.87-1.13)	0.850
Median PEEP	7 (7-8)	7 (7-8)	7 (7-8)	1.20 (0.90-1.62)	0.212
Median respiratory rate	37 (32-41)	38 (35-42)	33 (28-38)	1.10 (1.05-1.16)	< 0.001
Median ePF ratio ^b	301 (237 - 366)	296 (227 - 350)	308 (259 - 385)	0.95 (0.92-0.98)	0.005

^a Data are reported as number (percentage) or median (1st – 3rd quartile)

^b Estimated PaO₂/FiO₂ ratio (63), aOR presented for each increment of 10 units of ePF ratio

Figure 1. – Median tonic Edi during the recovery phase

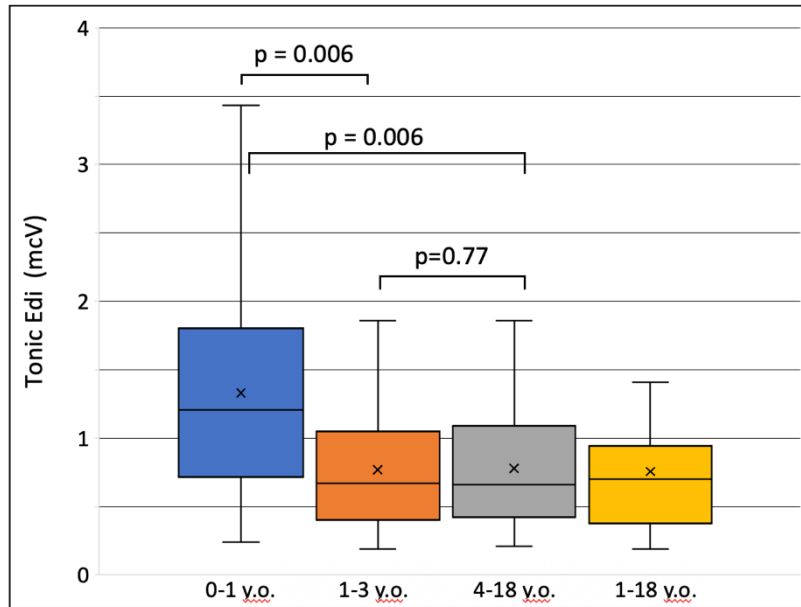
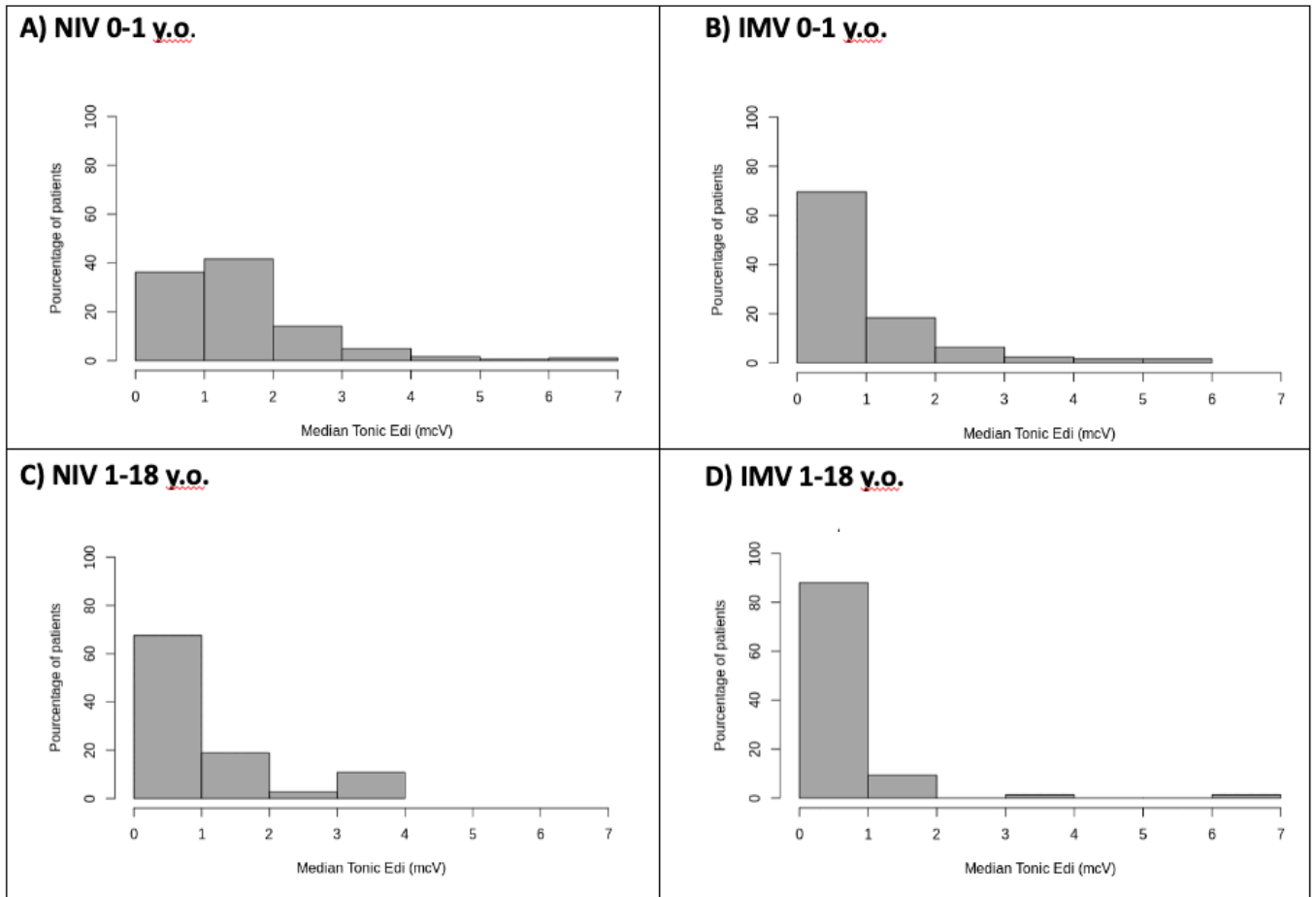


Figure 2. – Median tonic Edi during the acute phase



3.7 Supplemental Digital Content

Supplemental Method

Exploratory analysis on intra-patient variability

A mixed-effect model analysis of tonic Edi with individual patients as the random effect variable and ePF and respiratory rate (rr) as the fixed-effect variables was realized in the NIV subgroup. The R package “lmerTest” (2017) was used. In this model, tonic Edi, ePF ratio and respiratory rate were handled as continuous variables. The fixed-effect variables (respiratory rate and ePF ratio) were entered in the model as an interaction term because significant interaction was present. The final mixed-effect model was :

$$\text{EdiMin} \sim \text{rr} * \text{ePF} + (1 | \text{numadm})$$

Where rr is the respiratory rate and numadm is the individual patient’s identifier

The mixed-effect model was compared to a multiple regression model ($\text{Edimin} \sim \text{rr} * \text{ePF}$) and to a model with the random effect only ($\text{Edimin} \sim 1 + (1 | \text{numadm})$) for goodness of fit

Supplemental Results

Exploratory analysis on intra-patient variability

In the mixed effect model analysis, there was a significant association with respiratory rate (p-value < 0,001) but not with ePF ratio (p-value = 0.8739). The mixed-effect model demonstrated better overall adjustment than a multiple regression model with respiratory rate and ePF ratio and a model with the random effect only. (Supplemental table 2). However, the coefficient of determination remained low (R²=0.14) and significant intra-patient variability remained unexplained.

Tableau 4. – Factors associated with high tonic Edi episodes (univariate analyses)

	All	≥ 1 episode	No episode	<i>p value</i>
Intubated patients^a				
n (%)	200	62 (31)	138 (69)	
Male	114 (57)	37 (60)	77 (56)	0.720
Age				
Median age - months	6.2 (1.5-33.4)	3.5 (0.7-31.8)	7.3 (2.3-35)	0.03
Infants 0-1 y.o.	125 (63)	40 (65)	85 (62)	0.813
Children 1-18 y.o.	75 (37)	22 (35)	53 (38)	
Main diagnosis				0.01
Bronchiolitis	31 (16)	18 (29)	13 (9)	< 0.001
Respiratory (not bronchiolitis)	55 (28)	13 (21)	42 (30)	0.224
Cardiac	65 (33)	18 (29)	47 (34)	0.590
Neuro	23 (12)	5 (8)	18 (13)	0.435
Other	26 (13)	8 (13)	18 (13)	0.999
PELOD score at admission				
Non-respiratory	5 (3-8)	4 (2-8)	5 (3-7)	0.426
Total PELOD	8 (5-11)	7 (3-11)	8 (5-11)	0.295
Ventilatory mode				
Assist-control volume	92 (46)	29 (47)	64 (46)	1
Assist-control pressure	37 (19)	11 (18)	26 (19)	1
Pressure support	9 (5)	4 (6)	5 (4)	0.463
NAVA (invasive)	61 (31)	18 (29)	43 (31)	0.892
ICU length of stay - days	15 (7-34)	14 (7-32)	15 (8-35)	0.677
Ventilator-free days (at 28 days)	15.5 (0-22)	17 (0-22)	14.5 (0-22)	0.534
Median PEEP	7 (5-8)	7 (5-7)	7 (5-8)	0.296
Median respiratory rate	30 (24-35)	32 (24-38)	29 (25-34)	0.036
Median ePF ratio ^b	234 (175-309)	263 (199-317)	229 (166-309)	0.118
NIV patients^a				
n (%)	222	139 (63)	83 (37)	
Male	131 (59)	80 (58)	51 (61)	0.668
Age				
Median age - months	2.5 (1.2-6.0)	2.2 (1.2-5.3)	2.6 (1.3-9.3)	0.177
Infants 0-1 y.o.	185 (83)	122 (88)	63 (76)	0.035
Children 1-18 y.o.	37 (17)	17 (13)	20 (24)	

Main diagnosis				
Bronchiolitis	147 (66)	104 (75)	43 (52)	< 0.001
Respiratory (not bronchiolitis)	40 (18)	24 (17)	16 (19)	0.844
Cardiac	22 (10)	8 (6)	14 (17)	0.014
Neuro	5 (2)	1 (1)	4 (5)	0.066
Other	8 (4)	2 (1)	6 (7)	0.055
PELOD score at admission				
Non respiratory	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (1-4)	0.656
Total PELOD	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (2-5.5)	0.528
Ventilatory mode				
NIV-NAVA	196 (88)	126 (91)	70 (84)	0.231
Conventional NIV	24 (11)	13 (9)	11 (13)	0.495
CPAP	2 (1)	0 (0)	2 (2)	0.139
ICU length of stay - days	6 (4-10)	5 (4-10)	6 (4-13)	0.343
Ventilator-free days (at 28 days)	23 (18-24)	23 (19-24)	22 (16-24)	0.2325
median PEEP	7 (7-8)	7 (7-8)	7 (7-8)	0.177
Median respiratory rate	37 (32-41)	38 (35-42)	33 (28-38)	< 0.001
median ePF ratio ^b	301 (237 - 366)	296 (227 - 350)	308 (259 - 385)	0.095

^a Data are reported as number (percentage) or median (1st – 3rd quartile)

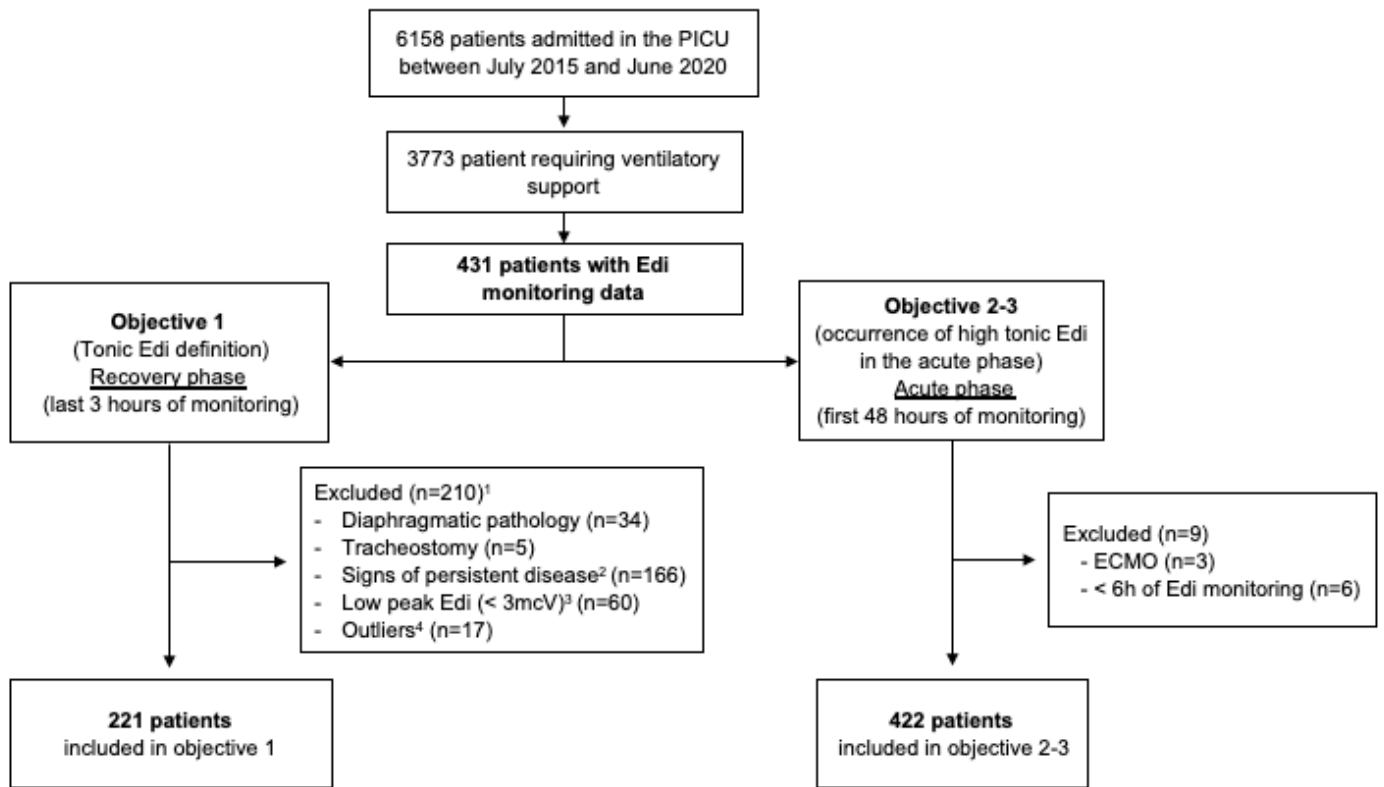
^b Estimated PaO₂/FiO₂ ratio (63), aOR presented for each increment of 10 units of ePF ratio

Tableau 5. – Comparison between the mixed-effect model and other models

	AIC	BIC	R ²
1) Mixed-effect model EdiMin ~ rr * ePF + (1 numadm)	1407809	1407876	0.1359
2) Multiple regression model Edimin ~ rr*ePF	1475819	1475875	0.0287
3) Model with random effect only Edimin~1+ (1 numadm))	1411367	1411400	0.0092

* Model (1) vs (2) (p-value < 2.2e-16) and (1) vs (3) (p-value < 2.2e-16) with ANOVA

Figure 3. – (Supplemental fig 1) - Flowchart of study patients



¹ Many patients had >1 exclusion criteria

² FiO₂ > 40%, continued need for respiratory support >72h after the end of the Edi monitoring period, death in the same admission).

³ To exclude patients in whom deep sedation, neuromuscular paralysis or Edi catheter malposition could impact the Edi signal.

⁴ Median tonic Edi more than Q₃+ 1.5 x (IQR) or less than Q₁ – 1.5 x (IQR)

Chapitre 4 : Contre-indications à l'augmentation de la PEP

Ce chapitre présente une partie non publiée de l'étude sur l'Edi tonique en lien avec l'objectif 4 de mon travail de maîtrise, soit d'évaluer la proportion des patients avec épisodes d'Edi tonique élevée qui présentent une contre-indication potentielle à l'augmentation de la PEP. Ces résultats ont été présentés au congrès du Réseau en Santé Respiratoire du Québec en octobre 2021 ainsi qu'au congrès de la Society of Critical Care Medicine en avril 2022 (voir annexe 4) (74).

4.1 Méthodologie

Il s'agit d'une analyse secondaire de l'étude présentée au chapitre 3 du présent mémoire. Les patients ayant présenté au moins un épisode d'Edi tonique élevée durant la phase aiguë de la ventilation ont été inclus dans cette sous-étude. Une revue de dossier a été réalisée pour identifier la présence de contre-indications potentielles à une augmentation de la PEP.

A priori, les conditions suivantes ont été considérées comme des contre-indications absolues :

- Cardiopathies univentriculaires avec physiologie de Glenn ou de Fontan
 - o Considérées comme une contre-indication absolue du fait de l'impact potentiellement délétère des pressions intra-thoracique positives sur le retour veineux passif vers les poumons en l'absence de ventricule sous-pulmonaire (24)
- Pneumothorax ou pneumomédiastin
 - o Recherchés dans les notes médicales, les rapports de radiologie et par une révision des images de radiographies, entre 48h avant et 48h après la période à l'étude.

Les conditions suivantes ont été considérées comme des contre-indications relatives :

- Tétralogie de Fallot ou dysfonction ventriculaire droite significative
 - o Considérées comme une contre-indication relative à cause de l'impact possible d'une PEP élevée sur la post-charge droite (17) et les pressions de remplissage du ventriculaire droit restrictif

- Surdistension pulmonaire sévère
 - Le rôle de la PEP chez ces patients est complexe et, bien que certains puissent individuellement bénéficier d'une PEP plus élevée, nous avons considéré que ces patients ne seraient pas nécessairement des candidats idéaux à un contrôle automatique de la PEP basé sur l'Edi, et qu'un ajustement manuel par le clinicien serait plus sécuritaire
 - Ce critère a été déterminé par une révision des rapports de radiologie, des notes médicales et des images des radiographies entre 48h avant et 48h après la période à l'étude
- Hypovolémie sévère
 - L'augmentation de la pression intra-thoracique peut diminuer le retour veineux ce qui peut potentiellement diminuer le débit cardiaque dans une situation d'hypovolémie (18)

Lorsque la présence de contre-indication était ambiguë à la première revue de dossier, une revue indépendante était effectuée par deux intensivistes et les différences résolues par consensus. La reproductibilité inter-observateur a été calculée pour 10% des dossiers en utilisant le coefficient kappa de Cohen.

4.2 Résultats

Parmi les 201 patients ayant présenté au moins un épisode d'Edi tonique élevé durant la phase aiguë, 161 (80%) n'avaient aucune contre-indication évidente à l'augmentation de la PEP. Une contre-indication absolue a été retrouvée chez 14 patients (7%) et une contre-indication relative chez 26 patients (13%) (voir tableau 1). La présence de contre-indications était moins fréquente chez les patients en VNI (16%) que chez les patients intubés (29%). La reproductibilité inter-observateur pour la présence ou l'absence de contre-indications était excellente avec un kappa de 0,83.

Tableau 1. – Contre-indications à l'augmentation de la PEP

	Tous (n = 201)	0-1 an (n = 162)	1-18 ans (n= 39)
Contre-indication relative – n (%)	26 (13)	21 (13)	5 (13)
Tétralogie de Fallot ou dysfonction ventriculaire droite significative	8 (4)	4 (2)	4 (10)
Surdistension sévère	18 (9)	17 (10)	1 (3)
Contre-indication absolue – n (%)	14 (7)	8 (5)	6 (15)
Glenn/Fontan	6 (3)	4 (2)	2 (5)
Pneumothorax/pneumomediastin	8 (4)	4 (2)	4 (10)

Chapitre 5 – Discussion

5.1 Synthèse

La réalisation de cette étude a permis de proposer une première définition de l'activité tonique diaphragmatique élevée chez les enfants aux soins intensifs pédiatriques. Nous avons également montré que des épisodes d'Edi tonique élevée sont fréquents durant la phase aiguë de la ventilation assistée dans cette population. La survenue de ces épisodes est indépendamment associée avec un diagnostic de bronchiolite et une fréquence respiratoire plus élevée. Chez les patients en ventilation non-invasive, nous avons également montré que la survenue d'épisode d'Edi tonique élevée est associée à une hypoxémie plus sévère. Finalement, la majorité des patients ayant présenté des épisodes d'Edi tonique élevée n'avaient pas de contre-indications évidentes à l'augmentation de la PEP.

Plusieurs éléments de cette étude méritent d'être analysés davantage. Nous discuterons d'abord de certains aspects de la méthodologie de l'étude non abordés en détail dans l'article. Nous allons ensuite compléter la discussion entamée dans l'article (voir chapitre 3.4) pour certains points clés. Finalement, nous allons discuter plus en profondeur des limites de l'étude.

5.2 Méthodologie

Devis

Cette étude a été réalisée en utilisant un devis longitudinal rétrospectif unicentrique. Ce choix a été fait compte tenu de la disponibilité de données de monitoring continu issues d'une base de données haute-fréquence en fonction dans notre unité depuis 2015 (voir section suivante). L'avantage principal était la faisabilité et l'obtention rapide d'un échantillon de taille suffisante pour décrire de manière précise les valeurs d'Edi tonique, dans des conditions cliniques. Nous avons estimé avoir besoin de 62 patients par groupe d'âge pour obtenir une précision de +/- 0,5 mcV lors de la description des valeurs d'Edi tonique, considérant un niveau de confiance à 95% et

un écart-type estimé de 2 mcV (basé sur les études décrites au Tableau 1). Puisque nous avons prédéfinis trois groupes d'âge, il nous fallait une taille d'échantillon de près de 200 patients, ce qui aurait nécessité une période de recrutement de plusieurs années avec un devis prospectif. Tel que discuté plus en détail plus loin, l'installation de cathéters de monitoring d'Edi à un large échantillon de nourrissons et d'enfants sans indication clinique et dans le seul but d'étudier prospectivement l'activité diaphragmatique aurait soulevé des enjeux éthiques et de recrutement, d'où notre choix d'utiliser la population accessible de la base de données.

Un tel type de devis comporte toutefois des inconvénients. Premièrement, l'information peut être incomplète et la qualité des données peut être moindre que dans une étude prospective. Par exemple, dans notre étude, il n'était pas possible de confirmer en rétrospectif le positionnement du cathéter Edi. Bien que ceci soit vérifié périodiquement (toutes les 2 à 4h) en contexte clinique dans notre unité par les inhalothérapeutes et les médecins, il est possible qu'un mauvais positionnement transitoire ait eu lieu durant la période à l'étude pour certains patients. Tel que décrit un peu plus loin, nous avons essayé de minimiser l'impact de cela en excluant les valeurs aberrantes de l'analyse. De plus, les conditions dans lesquelles l'Edi était enregistrée (position, niveau de sédation, agitation, interventions médicales) n'étaient pas standardisées, ce qui a pu augmenter la variabilité intra-individuelle et interindividuelle et ainsi diminuer la précision des résultats.

Ensuite, il n'est pas possible de confirmer la causalité des associations observées avec un tel devis. Les associations décrites pourraient, au-delà du lien de cause à effet, être le reflet de facteurs confondants, de biais ou d'artéfacts de mesure.

Finalement, ce type de devis est particulièrement sujet au biais de sélection. En effet, nous avons inclus les patients admis dans notre unité ayant eu un monitoring de l'activité tonique. Dans le contexte de notre unité, l'installation d'un cathéter de monitoring d'Edi est une décision prise par le clinicien traitant et, en très grande majorité, ceci est fait pour utiliser le mode de ventilation NAVA. Les patients chez qui un cathéter NAVA est installé ne représentent donc pas l'ensemble de la population des soins intensifs pédiatriques. On peut supposer par exemple que ces patients sont en général plus jeunes et moins sédatisés. Ceci peut limiter la généralisation de nos résultats

à l'ensemble de la population des soins intensifs pédiatriques et ainsi diminuer la validité externe de notre étude. Cependant, cette population, qui représente relativement la population chez qui l'utilisation d'un mode avec contrôle neural de la PEP serait envisagé, a pu être étudiée de manière exhaustive puisque tous les patients avec cathéter NAVA étaient éligibles et qu'aucun patient n'était perdu pour refus de participation.

Utilisation d'une base de données haute-résolution

Dans cette étude, nous avons utilisé des données extraites à partir d'une base de données haute-résolution qui est en fonction dans l'unité de soins intensifs pédiatriques du CHU Ste-Justine depuis 2015. Cette base de données collecte de manière automatique et continue les données du dossier clinique informatisé du patient ainsi que plusieurs bio-signaux provenant du ventilateur ainsi que des divers moniteurs et instruments médicaux utilisés dans l'environnement du patient.

L'utilisation d'une telle base de données comporte plusieurs avantages. Premièrement, le caractère exhaustif de cette base de données, qui inclut tous les patients admis dans notre unité depuis 2015, permet d'avoir accès à une quantité inégalée d'information, celles-ci étant recueillies de manière continue pendant toute la durée de l'épisode de soins du patient. Deuxièmement, le recueil simultané de plusieurs bio-signaux de manière synchrone et avec une haute résolution (données recueillies toutes les 1 à 5 secondes selon le signal) permet d'analyser la relation dynamique entre ceux-ci, ce qui serait difficilement réalisable manuellement.

Certains défis sont toutefois reliés aux études sur base de données. Un des enjeux importants est la qualité et la fiabilité des signaux, qui dépendent de plusieurs éléments pouvant être variables en contexte clinique réel tel que la bonne calibration des outils de mesure utilisée, le positionnement de certains cathéters ainsi que le contexte lors de la mesure (agitation, mouvement). L'enregistrement continu de ces bio-signaux peut aussi être affecté par des interruptions dues à des déplacements hors de l'unité ou au débranchement du capteur ou du moniteur du patient lors de mobilisations ou de soins cliniques, générant des données manquantes.

Il est donc important de tenir compte et d'adresser la possibilité de données aberrantes lorsque ces signaux continus sont utilisés en contexte de recherche. Nous décrivons dans la prochaine section comment nous avons tenté de minimiser l'impact potentiel de ces données aberrantes dans notre analyse du signal d'Edi.

Choix de la population

Tel que décrit dans l'article, nous avons répertorié 431 patients avec des données de monitoring Edi dans la base de données entre juillet 2015 et juin 2020. Nos critères d'inclusion et d'exclusion étaient différents pour l'objectif 1 (définition de l'Edi tonique élevée) et pour les objectifs 2 à 4 (caractérisation des épisodes d'Edi tonique élevée, facteurs associés et recherche de contre-indications à l'augmentation automatisée de la PEP).

Pour définir l'Edi tonique élevée chez les patients aux soins intensifs, nous avons cherché à décrire l'Edi tonique dans des conditions les plus près de la normale possible. Tel que mentionné plus haut, l'installation d'un cathéter œsophagien pour mesurer l'Edi tonique chez des enfants complètement exempt de pathologie aurait été difficilement faisable et nous avons utilisé la population accessible de patients ventilés ayant déjà un monitoring de l'Edi. Notre but était de cibler des patients en phase de récupération de leur maladie, à la toute fin de leur épisode de support respiratoire. Nous avons donc sélectionné les 3 dernières heures de monitoring Edi. Les patients avec des pathologies pouvant affecter l'activité physiologique du diaphragme (telles que les maladies neuromusculaires et la paralysie diaphragmatique) ont été exclus. Pour s'assurer que les patients étaient bel et bien dans une phase de récupération, plusieurs critères d'exclusion ont été utilisés. En effet, bien que pour la majorité des patients, le retrait du cathéter œsophagien et la fin du monitoring Edi correspondent à la fin de la période de support respiratoire, certaines exceptions peuvent survenir. D'abord, nous avons exclu les patients qui présentaient, durant cette période de 3h, des besoins d'oxygène supérieurs à 40%. Nous avons également exclu les patients qui étaient encore ventilés plus de 72h après la fin du monitoring Edi, les patients ventilés chroniquement par trachéostomie ainsi que les patients décédés dans la même admission. Ces critères d'exclusion ne couvrant pas toutes les situations possibles, il est probable que certains patients inclus n'étaient pas réellement en phase de récupération durant la période étudiée et

que cela ait causé une distribution asymétrique à droite. Pour pallier à cela, et pour adresser la possibilité de valeurs d'Edi aberrantes inhérente au mode automatique de recueil de donnée (tel que décrit ci-haut), les patients avec des valeurs médianes d'Edi tonique aberrantes (dépassant le troisième quartile par plus de 1,5 fois l'intervalle interquartile ou inférieur au premier quartile par plus de 1,5 fois l'intervalle interquartile) ont été exclus pour cet objectif. De plus, on peut se demander si l'atrophie diaphragmatique liée à la ventilation et à la maladie critique aurait pu influencer les mesures d'Edi tonique durant la phase de récupération et les rendre moins représentative de celles au moment de la phase aiguë. Toutefois, tel qu'indiqué dans le tableau 1 de l'article, il est rassurant de constater que ces patients avaient une durée de séjour aux soins intensifs relativement courte (médiane de 5 jours) et avaient leur congé des soins intensifs en médiane 1,3 jours après la « période de récupération » mesurée, ce qui rend une dysfonction respiratoire cliniquement importante peu probable. De plus, l'Edi inspiratoire médian durant cette période était de 12,2 (7,7-19,8), ce qui ne supporte pas une faiblesse diaphragmatique importante. De plus, dans l'étude de Emeriaud et al (75) sur l'évolution de l'Edi inspiratoire durant le séjour au soins intensif, l'Edi inspiratoire au congé des soins intensifs était similaire avec une médiane de 12,6 (8,1-21,3).

Pour les objectifs 2 à 4, nous souhaitons utiliser la définition d'Edi tonique élevée trouvée à l'objectif 1 pour décrire et caractériser la survenue d'épisodes d'Edi tonique élevée chez les patients ventilés. Nous avons choisi d'étudier les 48 premières heures de monitoring Edi pour refléter la phase aiguë de la maladie et pour minimiser l'accumulation de facteurs de confusion associée à une période d'observation plus prolongée. Une limite possible de cette sélection est que, pour certains patients, le cathéter de monitoring Edi pourrait avoir été installé dans un deuxième temps pour faciliter le sevrage de la ventilation plutôt que durant la phase aiguë de la maladie. Nous croyons qu'il s'agit d'une minorité de patients, mais il s'agit là d'une limite inhérente à notre devis rétrospectif.

5.3 Définition de l'Edi tonique élevée

Dans cette étude, nous proposons une première définition de l'Edi tonique élevée chez les enfants aux soins intensifs pédiatriques. Il s'agit à notre connaissance de la plus grande étude décrivant l'Edi tonique dans cette population. Tel que mentionné dans la discussion de l'article, nos résultats sont généralement en concordance avec les valeurs précédemment décrites dans de plus petites cohortes de patients (33, 49–51, 54–57). La plus grande cohorte précédemment décrite était celle de Kallio et al (51) et rapportait des valeurs d'Edi tonique plus élevée chez les patients plus jeunes et chez les patients avec détresse respiratoire comparativement à ceux ventilés pour des raisons non respiratoires (en post-opératoire). Chez les patients avec détresse respiratoire, de manière analogue aux patients durant la « phase aiguë » de notre étude, l'Edi tonique était plus élevée chez les patients non intubés. Kallio et al rapportait aussi une valeur moyenne d'Edi tonique de 0,6 mcV (+/- 1) chez les patients (intubés ou non) ventilés avec des poumons sains, ce qui est similaire à la médiane de 1,0 mcV (0,6-1,6) retrouvée dans notre étude pour l'ensemble de notre cohorte en phase de récupération. Les valeurs légèrement plus élevées dans notre cohorte pourraient s'expliquer par l'âge plus jeune de nos patients (les < 1 an représentaient seulement 44% des patients dans l'étude de Kallio comparativement à 73% des patients dans notre étude).

Les enjeux liés au choix de la population pour cet objectif ont été décrits dans la section précédente. Malgré le fait qu'il ne s'agit pas de valeurs « normales », nous croyons que les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés permettent de généraliser ces définitions à une population d'enfants ventilés aux soins intensifs, ce qui était notre population cible.

Nous avons posé comme hypothèse que les valeurs d'Edi tonique différaient selon l'âge et que la définition d'Edi tonique élevée devrait être décrite séparément selon les groupes d'âge. Nous avons pré-spécifié trois groupes d'âge distincts, les 0-1 ans, les 1-3 ans et les 4-18 ans. Tel que mentionné dans le chapitre 1, la distinction entre les nourrissons de moins de 1 an et les enfants plus vieux en termes de physiologie diaphragmatique (maintien actif de la CRF) est bien décrite

dans la littérature. Pour les enfants plus vieux, il était moins clair s'ils devaient être divisés en sous-groupe ou non. Nous avons fait le choix de décrire l'Edi tonique dans deux sous-groupes en se laissant la possibilité de les regrouper si aucune différence significative n'était retrouvée dans leurs valeurs d'Edi tonique. Le choix de la division (1-3 ans et 4-18 ans) se basait sur l'étude de Larouche et al (33) où la majorité (90%) des enfants de > 1 an ayant présenté une activité tonique significative étaient âgés de moins de 3 ans. Finalement, nous avons pris la décision de regrouper les deux groupes d'enfants plus vieux car il n'y avait aucune différence significative (ni statistique ni cliniquement significative) entre la médiane d'Edi tonique du groupe 1-3 ans et celle du groupe 4-18ans, alors que la médiane d'Edi tonique du groupe des 0-1 an était significativement différente de tous les autres groupes. Le désavantage principal de ce choix est que le groupe 1-18ans résultant de ce regroupement est plus hétérogène et demeure de taille relativement petite comparativement au groupe 0-1 an. Tel que mentionné plus haut, l'échantillon de patient représente les patients chez qui les cliniciens de notre unité installent des cathéters NAVA, majoritairement pour la ventilation en mode NAVA, et ces patients sont en général plus jeunes à cause des enjeux de synchronie dans les autres modes chez les nourrissons. Il est possible que les patients plus vieux chez qui on installe un cathéter NAVA aient des caractéristiques particulières et ne soient pas représentatifs de l'ensemble des patients. Il serait donc intéressant de faire des études supplémentaires, idéalement prospectives, sur ce sous-groupe de patients.

Nos résultats ont le potentiel d'avoir un impact clinique important, puisque ces définitions d'Edi tonique élevée pourront permettre d'identifier au chevet des patients qui effectuent des efforts de recrutement pulmonaire et ainsi inciter le clinicien à éventuellement réévaluer le niveau de PEP optimal. Ces définitions seront également utiles dans de futures études sur l'activité tonique diaphragmatique afin d'avoir une définition plus uniforme de ce que constitue une Edi tonique élevée. En arrondissant à 3mcV pour les 0-1 ans et 2 mcV pour les 1-18 ans, ces définitions se prêtent bien à l'utilisation clinique et sont faciles à retenir.

5.3 Prévalence d'épisodes d'Edi tonique élevée durant la phase aiguë

Nous avons choisi de décrire la prévalence d'épisodes d'Edi tonique élevée soutenue plutôt que la proportion du temps passé au-dessus du seuil afin de tenir compte de la grande variabilité intrapatient dans les valeurs d'Edi tonique, de la possibilité d'activité non respiratoire du diaphragme (par exemple la déglutition), de l'impact d'épisodes de pleurs/agitation ainsi que pour décrire des augmentations d'Edi tonique qui auraient un impact clinique et qui seraient suffisamment soutenues pour inciter un changement de PEP. Nous avons montré que des épisodes d'Edi tonique élevée soutenue sont fréquents dans la phase aiguë de la ventilation chez les enfants aux soins intensifs, surtout chez les patients en ventilation non-invasive (63% des patients). En plus d'être fréquents, ces épisodes sont souvent transitoires (médiane de 134 minutes), ce qui pourrait être un argument pour un ajustement continu de la PEP en fonction de l'Edi tonique (répondre à un besoin transitoire de recrutement), par rapport aux stratégies actuelles de ventilation où la PEP est plutôt fixe et rarement ajustée plus d'une fois par jour.

De manière importante, nous avons aussi montré que ces épisodes ne surviennent pas exclusivement chez les nourrissons, mais aussi chez plus du tiers des enfants de 1-18 ans. Ceci vient renforcer l'hypothèse énoncée par Larouche et al (33) et par plusieurs études animales d'une réactivation de l'Edi tonique dans des circonstances pathologiques. Bien que plusieurs études s'intéressent au rôle de l'activité tonique chez le nouveau-né (surtout prématuré), il serait donc intéressant d'étudier davantage la réactivation de ce mécanisme en conditions pathologiques chez l'enfant plus vieux et même l'adulte.

5.4 Association entre l'Edi tonique élevée et l'hypoxémie

Nous avons montré que la survenue d'épisodes d'Edi tonique élevée est associée à une hypoxémie plus sévère chez les patients en VNI. Bien que la différence de ratio ePF entre le groupe de patient avec épisode (ePF médian = 296) et le groupe sans épisode d'Edi tonique (ePF médian = 308) peut paraître petite, le rapport de cote de 0.95 est calculé pour chaque

augmentation de 10 unités de ratio ePF. Or, la ratio ePF peut varier de < 100 chez un patient avec hypoxémie sévère à près de 500 chez un individu normal. Ainsi, un patient avec un ratio ePF de 150 (seuil correspondant à un ARDS modéré-sévère) serait 2 fois plus susceptible de présenter un épisode d'Edi tonique élevé qu'un patient avec un ratio ePF de 300 (seuil pour l'ARDS léger), ce qui est certainement cliniquement significatif. Évidemment, tel que mentionné plus tôt, le caractère rétrospectif de notre étude ne nous permet pas de confirmer une relation causale entre l'hypoxémie et l'augmentation de l'Edi tonique. Un tel mécanisme est cependant plausible biologiquement, puisque tel que mentionné au chapitre 1, une CRF suffisante est nécessaire au maintien de l'ouverture de l'alvéole qui permet une oxygénation artérielle optimale en minimisant le shunt intra-pulmonaire et en optimisant le ratio ventilation/perfusion. Il est donc logique qu'un patient hypoxique tente d'augmenter son recrutement pulmonaire, et l'activité tonique diaphragmatique pourrait donc être un moyen d'y arriver. L'activation d'une activité tonique diaphragmatique par l'hypoxie a également été démontré dans des études animales. En effet, dans une étude de Allo et al(39) sur 18 lapins ventilés en mode NAVA invasif, l'induction d'une lésion pulmonaire aiguë par l'instillation d'acide hydrochlorique (avec comme résultante une baisse de la compliance pulmonaire et une baisse de la PaO₂ moyenne de 97 mmHg (+/- 28) à 56 mmHg (+/-21) entraînait une majoration de l'Edi tonique de l'ordre de près de 10 fois lorsque la PEP était maintenue à zéro. Beck et al avaient également observé une augmentation de l'Edi tonique de 0,3 (+/- 0,2) à 1,8 (+/- 1,3) après avoir infligé une lésion pulmonaire aiguë à 10 lapins adultes.

Chez l'humain, Araki et al ont récemment démontrés une association entre la présence de désaturation et de poussées d'activité tonique chez 10 nouveau-nés prématurés (58). Emeriaud et al (32) ont également montré une élévation de l'activité tonique durant de courtes périodes de retrait de la PEP chez des nourrissons intubés, renforçant le lien entre l'activité tonique et le recrutement pulmonaire.

On peut se poser la question si le stimulus pour l'Edi tonique est l'hypoxémie elle-même (baisse de PaO₂) ou la perte de volume pulmonaire liée à la sévérité de l'atteinte respiratoire hypoxémique sous-jacente. Dans notre étude, nous avons utilisé comme variable le ratio ePF qui est un marqueur de la sévérité du trouble d'oxygénation et de la maladie pulmonaire et non une mesure de l'hypoxémie elle-même comme la PaO₂ ou la saturation. Avec notre devis rétrospectif, il n'était pas possible d'évaluer le lien direct ou instantané avec la PaO₂ car très peu de patients avaient des mesures de gaz artériels. De plus, puisque la majorité des valeurs de SpO₂ étaient supérieures à 97%, il aurait été difficile d'utiliser cette variable. De manière intéressante, dans les différentes études animales mentionnées dans le tableau 1 (37, 39, 47, 50), la vagotomie bilatérale abolissait complètement l'augmentation de l'Edi tonique, suggérant que la stimulation de récepteurs pulmonaires communiquant avec les centres respiratoires par des afférences vagues explique l'Edi tonique, plus que l'hypoxémie dont l'influence serait centrale et non contrôlée par les nerfs vagues. Il est donc probable que le stimulus pour l'Edi tonique soit la perte de volume via une activation des mécanorécepteurs pulmonaires plutôt que l'hypoxie via les chémorécepteurs périphériques ou centraux, mais cela demeure à confirmer.

5.5 Limites de l'étude

Nous avons déjà discuté plus haut (section 5.2) et dans l'article (section 3.4) des limites inhérentes au devis rétrospectif de l'étude et de celles liées au choix de la population.

Une autre limite de l'étude mérite d'être discutée plus en profondeur, soit le fait que nous n'avons pas de mesures des volumes pulmonaires et que le lien causal entre l'Edi tonique et le recrutement pulmonaire demeure théorique. En effet, nous avons considéré la présence d'Edi tonique élevée comme un reflet d'efforts du patient pour augmenter son volume pulmonaire de fin d'expiration, mais ce volume n'était pas mesuré dans notre étude. Toutefois, tel que mentionné au chapitre 1, plusieurs études soutiennent le rôle de l'Edi tonique dans le maintien de la CRF. D'abord, plusieurs études ont montré une élévation de l'Edi tonique dans des situations de dérecrutement pulmonaire comme la ventilation en pression négative (36), la distension abdominale (37) ou le retrait de la PEP en ventilation mécanique (32, 38, 39). Pellegrini et al ont

démontré une augmentation de l'Edi tonique lors de la diminution des volumes pulmonaire de fin d'expiration (évalués par tomodynamométrie) chez le cochon en ventilation spontanée. Dans cette étude, la contraction diaphragmatique induite par cet Edi tonique était associée à un freinage de l'expiration et une augmentation de l'aération pulmonaire. De plus, Lopes et al (40) a démontré une corrélation entre les changements d'Edi tonique (mesuré avec un EMG diaphragmatique) et les changements de la CRF (via la mesure du diamètre antéropostérieur de la cage thoracique par un magnétomètre) chez 8 nouveau-nés prématurés. Cependant, il serait intéressant et important de reproduire ces résultats avec une plus grande cohorte et des outils plus modernes pour la mesure de l'Edi tonique (cathéter œsophagien) et des volumes pulmonaires (par exemple la tomographie par impédance électrique). En effet, il s'agit d'outils non invasifs qui permettraient d'étudier les variations dynamiques des volumes pulmonaires de fin d'expiration selon l'Edi tonique et la PEP.

Finalement, une autre limite non approfondie dans l'article est qu'il y a une grande variabilité inter-patient mais aussi intra-patient dans les valeurs d'Edi tonique, et les facteurs identifiés dans notre étude n'expliquent qu'une partie de cette variabilité. En effet, dans l'analyse exploratoire sur la variabilité intra-patient présentée dans les matériels supplémentaires, on remarque que les coefficients de détermination demeurent bas ($<0,2$). Il est probable que d'autres facteurs causaux n'étaient pas mesurés et pris en compte dans l'analyse, même si nous avons inclus un grand nombre de variables dans le modèle incluant celles reconnues dans la littérature comme jouant un rôle sur l'Edi tonique (âge, type de pathologie, rythme respiratoire, oxygénation, niveau de PEP). Un des éléments importants que nous n'avons pas pu considérer est le niveau d'éveil et de sédation. Il est probable que l'activité du diaphragme varie chez un même patient selon l'agitation et les stades de sommeil. Tel que mentionné dans l'article, nous ne disposions pas dans cette étude rétrospective de données fiables et continues sur le niveau d'éveil ou de sédation des patients. Cela pourrait entre autres avoir un impact sur l'association que nous avons observée entre la fréquence respiratoire et l'Edi tonique. Il serait intéressant d'étudier cette relation entre l'Edi tonique et l'éveil dans une étude prospective avec une évaluation des stades de sommeil par électroencéphalographie.

Chapitre 6 – Perspectives et directions futures

6.1 Évaluation clinique du mode NeuroPAP – étude NeuroPAP2

Les données que nous avons obtenues montrent que des épisodes d'Edi tonique élevée surviennent fréquemment chez les enfants ventilés aux soins intensifs pédiatriques, particulièrement chez les patients en VNI et chez les patients avec bronchiolite. La fréquence et le caractère transitoire et variable de ces épisodes laissent croire qu'un ajustement neural continu de la PEP pourrait être une avenue intéressante. Une telle manière de ventiler les patients contrasterait avec la pratique actuelle, où le niveau de PEP est fixe et rarement ajusté plus qu'une fois ou deux par jour.

Tel que mentionné dans le chapitre 1.4, le mode NeuroPAP est un nouveau mode ventilatoire qui permet un ajustement neural continu de la PEP en fonction de l'Edi tonique et permet donc une adaptation continue et individualisée du support durant tout le cycle respiratoire. Suite à deux études chez l'animal (52, 53), ce mode a récemment été testé sur 20 nouveau-né stables sous ventilation non-invasive (57). Cette étude, où des nouveau-nés prématurés avaient été ventilés en mode NeuroPAP pendant une période de 2h, avait montré que la ventilation non-invasive en mode NeuroPAP était faisable, bien tolérée et permettait un contrôle dynamique et continu de la PEP. Bien qu'il ne s'agissait pas de l'objectif primaire de l'étude, l'utilisation du mode NeuroPAP n'était pas associé à des changements dans les paramètres cliniques du patient, à l'exception d'une diminution légère de la fréquence respiratoire soit 50/min (45-57) vs 55/min (46-58) ($p=0,02$). Il est à noter que les patients de cette étude préliminaire étaient relativement stables, sans détresse respiratoire ni hypoxémie importantes, et avaient des niveaux d'Edi tonique relativement faibles.

Nous avons donc décidé de conduire une deuxième étude, l'étude NeuroPAP2, afin d'évaluer l'impact clinique du mode NeuroPAP dans une population pédiatrique à risque d'Edi tonique élevée. J'ai mené cette étude également comme première auteure, j'ai effectué la grande majorité de la collecte de données, le recrutement des patients est terminé, et je procède

actuellement aux analyses des résultats. Les éléments principaux des méthodes et l'état des analyses de cette étude sont présentés à l'Annexe 3.

6.2 Directions futures

Tel que mentionné précédemment, il serait intéressant de réaliser une étude prospective pour évaluer les variations dynamiques des volumes pulmonaires de fin d'expiration (par exemple avec la tomographie par impédance électrique) selon l'Edi tonique et la PEP, et d'observer les effets des changements de PEP sur l'Edi tonique et le volume pulmonaire de fin d'expiration. Cela nous permettrait de compléter la compréhension pathophysiologique de l'activité tonique diaphragmatique dans la détresse respiratoire.

De plus, maintenant que l'on dispose de valeurs de références pour l'Edi tonique aux soins intensifs pédiatriques et qu'on a pu décrire la prévalence d'épisodes d'Edi tonique élevée, il serait intéressant d'évaluer l'impact clinique d'une stratégie d'ajustement de la PEP basée sur l'Edi tonique à l'aide d'un essai clinique. Concrètement, il pourrait s'agir d'augmenter la PEP lorsque l'Edi tonique est supérieure au seuil pour l'âge si le patient ne présente pas de contre-indications. Avec l'hypothèse qu'une PEP mieux individualisée aux besoins de recrutement du patient améliorerait la distribution de la ventilation et donc l'hypoxémie, plusieurs issues cliniques pourraient potentiellement être améliorées tel que la durée de ventilation et la dysfonction diaphragmatique. L'utilisation de l'Edi tonique comme stratégie d'ajustement de la PEP a l'avantage d'être peu invasive et facile à utiliser. Il faut prévoir des coûts supplémentaires liés à l'utilisation généralisée de cathéters d'Edi au lieu de tube naso-gastrique conventionnels. Ces coûts pourraient potentiellement être absorbés si une diminution de durée de ventilation permet une diminution de la durée de séjour aux soins intensifs.

Par ailleurs, la complétion de ce programme de recherche permettra d'établir l'intérêt et la faisabilité du réglage neural de la PEP chez les nourrissons avec détresse respiratoire. Cela posera ainsi les bases essentielles pour soutenir la réalisation d'un essai clinique plus large évaluant l'impact clinique du mode NeuroPAP. Ce mode pourrait améliorer l'efficacité de la ventilation

non-invasive en permettant une meilleure synchronisation, une personnalisation du support avec une adaptation continue aux besoins du patient et une diminution du travail respiratoire. Si tel est le cas, de prochaines études pourraient évaluer si ce mode permet de réduire le besoin d'intubation, la durée de ventilation et le développement de dysplasie bronchopulmonaire.

Chapitre 7 – Conclusion

L'activité tonique diaphragmatique est l'un des moyens utilisés par les nourrissons pour maintenir leurs volumes pulmonaires de fin d'expiration. La présence d'activité tonique diaphragmatique élevée chez les enfants ventilés aux soins intensifs peut être interprétée comme un reflet des efforts de recrutement pulmonaire du patient et son monitoring est un outil potentiel pour l'ajustement de la PEP durant la ventilation mécanique.

Suite à l'étude présentée dans ce mémoire, nous proposons une définition de l'activité tonique diaphragmatique élevée selon l'âge aux soins intensifs pédiatriques. Cette définition permettra d'aider le clinicien à identifier au chevet les patients effectuant des efforts de recrutement et ainsi de pouvoir potentiellement réévaluer le niveau optimal de PEP à administrer. Nous avons également montré que des épisodes d'Edi tonique élevée surviennent fréquemment dans la phase aiguë de la ventilation chez l'enfant, particulièrement lors de la ventilation non-invasive. Nous avons identifié des facteurs de risque possiblement associés à ceux-ci tels que le diagnostic de bronchiolite, la tachypnée ainsi que l'hypoxémie.

La fréquence et le caractère transitoire de ces épisodes porte à croire qu'une stratégie d'ajustement neural continu de la PEP pourrait être une avenue intéressante pour certains patients sélectionnés. Dans cette optique, nous complétons présentement l'étude NeuroPAP2 présentée brièvement dans ce mémoire et visant à évaluer la faisabilité, la tolérance et l'impact clinique d'un mode NeuroPAP chez des nourrissons à risque d'Edi tonique élevée.

Les données générées dans cette étude permettront également de soutenir de futures études prospectives visant à évaluer l'impact des changements de PEP et de volumes pulmonaires sur l'Edi tonique afin de compléter notre compréhension de l'activité tonique diaphragmatique dans la détresse respiratoire aiguë de l'enfant.

À terme, nous espérons que ces nouvelles connaissances permettront de développer des modes et stratégies de ventilation innovants afin d'améliorer l'efficacité de la ventilation et le devenir des patients.

Références bibliographiques

1. Santschi M, Jouvét PA, Leclerc F, et al.: Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 2010;
2. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, et al.: Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: A multicenter study*. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:158–164
3. Jung M, Park H, Kang D, et al.: Age-Specific Distribution of Diagnosis and Outcomes of Children Admitted to ICUs: A Population-Based Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*, 2019; 20:e301–e310
4. Principi T, Fraser DD, Morrison GC, et al.: Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:452–457
5. Goligher EC, Dres M, Fan E, et al.: Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:204–213
6. Payen V, Jouvét P, Lacroix J, et al.: Risk factors associated with increased length of mechanical ventilation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:152–157
7. Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* 2013; 369:2126–2136
8. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, et al.: Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:985–992
9. Petrof BJ: Diaphragm Weakness in the Critically Ill: Basic Mechanisms Reveal Therapeutic Opportunities. *Chest* 2018; 154:1395–1403
10. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al.: Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008; 358:1327–1335
11. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al.: Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury

during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:364–371

12. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al.: Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017; 43:1764–1780

13. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group: Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:428–439

14. Goligher EC, Dres M, Patel BK, et al.: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;

15. Schreiber A, Bertoni M, Goligher EC: Avoiding Respiratory and Peripheral Muscle Injury During Mechanical Ventilation: Diaphragm-Protective Ventilation and Early Mobilization. *Crit Care Clin* 2018; 34:357–381

16. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, et al.: Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med* 2017; 43:1441–1452

17. Alapont VM, Villanueva AM, Carrascosa MA, et al.: Respiratory physiology: The physics of mechanical ventilation. In: Handbook of Paediatric and Neonatal Mechanical Ventilation. Tesela; 2021.

18. Heulitt MJ, Ranallo C, Wolf GK, et al.: Mechanical Ventilation. In: Rogers' textbook of pediatric intensive care. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.

19. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al.: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308

20. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M: Selecting the 'right' positive end-expiratory pressure level. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:50–57

21. Gattinoni L, Marini JJ: In search of the Holy Grail: identifying the best PEEP in ventilated patients. *Intensive Care Med* 2022; 48:728–731

22. Gattinoni L, Collino F, Maiolo G, et al.: Positive end-expiratory pressure: how to set it at

the individual level. *Ann Transl Med* 2017; 5:288

23. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al.: Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure–Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio₂ Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:846–857
24. Alexander P: Respiratory Physiology for Intensivists. In: Critical heart disease in infants and children. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
25. Neumann RP, von Ungern-Sternberg BS: The neonatal lung – physiology and ventilation. *Pediatr Anesth* 2014; 24:10–21
26. Trachsel D, Erb TO, Hammer J, et al.: Developmental respiratory physiology. *Pediatr Anesth* 2022; 32:108–117
27. Papastamelos C, Panitch HB, England SE, et al.: Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 1995; 78:179–184
28. Stark AR, Cohlman BA, Waggener TB, et al.: Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. *J Appl Physiol* 1987; 62:1117–1123
29. Ratjen FA, Colin AA, Stark AR, et al.: Changes of time constants during infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 1989; 67:2112–2115
30. Colin AA, Wohl ME, Mead J, et al.: Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants. *J Appl Physiol* 1989; 67:2107–2111
31. Kosch PC, Stark AR: Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 1984; 57:1126–1133
32. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, et al.: Diaphragm Electrical Activity During Expiration in Mechanically Ventilated Infants. *Pediatr Res* 2006; 59:705–710
33. Larouche A, Massicotte E, Constantin G, et al.: Tonic diaphragmatic activity in critically ill children with and without ventilatory support: Tonic Diaphragmatic Activity in Children. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50:1304–1312
34. Beck J, Reilly M, Grasselli G, et al.: Characterization of neural breathing pattern in

spontaneously breathing preterm infants. *Pediatr Res* 2011; 70:607–613

35. Muller N, Bryan AC, Zamel N: Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. *J Appl Physiol* 1981; 50:279–282

36. Meessen NE, van der Grinten CP, Luijendijk SC, et al.: Continuous negative airway pressure increases tonic activity in diaphragm and intercostal muscles in humans. *J Appl Physiol* 1994; 77:1256–1262

37. D'Angelo E, Pecchiari M, Acocella F, et al.: Effects of abdominal distension on breathing pattern and respiratory mechanics in rabbits. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 130:293–304

38. Pellegrini M, Hedenstierna G, Roneus A, et al.: The Diaphragm Acts as a Brake during Expiration to Prevent Lung Collapse. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 195:1608–1616

39. Allo J-C, Beck JC, Brander L, et al.: Influence of neurally adjusted ventilatory assist and positive end-expiratory pressure on breathing pattern in rabbits with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:2997–3004

40. Lopes J, Muller NL, Bryan MH, et al.: Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. *J Appl Physiol* 1981; 51:830–834

41. Petrof BJ, Hussain SN: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:67–72

42. Bellemare F, Grassino A: Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53:1190–1195

43. 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

44. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, et al.: Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 1997; 82:1370–1377

45. Stein H, Firestone K, Rimensberger PC: Synchronized Mechanical Ventilation Using Electrical Activity of the Diaphragm in Neonates. *Clin Perinatol* 2012; 39:525–542

46. Beck J, Emeriaud G, Liu Y, et al.: Neurally-adjusted ventilatory assist (NAVA) in children:

a systematic review. *Minerva Anesthesiol* 2016; 82:874–883

47. Meessen NE, van der Grinten CP, Folgering HT, et al.: Tonic activity in inspiratory muscles during continuous negative airway pressure. *Respir Physiol* 1993; 92:151–166
48. Beck J, Brander L, Slutsky AS, et al.: Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2008; 34:316–323
49. Liu L, Takahashi D, Qui H, et al.: Feasibility of neurally adjusted positive end-expiratory pressure in rabbits with early experimental lung injury. *BMC Anesthesiol* 2015; 15
50. Brander L, Moerer O, Hedenstierna G, et al.: Neural control of ventilation prevents both over-distension and de-recruitment of experimentally injured lungs. *Respir Physiol Neurobiol* 2017; 237:57–67
51. Stein HM, Wilmoth J, Burton J: Electrical Activity of the Diaphragm in a Small Cohort of Term Neonates. *Respir Care* 2012; 57:1483–1487
52. Stein H, Hall R, Davis K, et al.: Electrical activity of the diaphragm (Edi) values and Edi catheter placement in non-ventilated preterm neonates. *J Perinatol* 2013; 33:707–711
53. Kallio M, Peltoniemi O, Anttila E, et al.: Electrical activity of the diaphragm during neurally adjusted ventilatory assist in pediatric patients. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50:925–931
54. García-Muñoz Rodrigo F, Urquía Martí L, Galán Henríquez G, et al.: Neural breathing patterns in preterm newborns supported with non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2018; 38:1235–1241
55. Mally PV, Beck J, Sinderby C, et al.: Neural Breathing Pattern and Patient-Ventilator Interaction During Neurally Adjusted Ventilatory Assist and Conventional Ventilation in Newborns. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:48–55
56. Gupta A, Lumba R, Bailey S, et al.: Electrical Activity of the Diaphragm in a Small Cohort of Preterm Infants on Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist and Continuous Positive Airway Pressure: A Prospective Comparative Pilot Study. *Cureus* 2019; 11:e6291
57. Rochon M-E, Lodygensky G, Tabone L, et al.: Continuous neurally adjusted ventilation: a feasibility study in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;

58. Araki R, Tomotaki S, Akita M, et al.: Effect of electrical activity of the diaphragm waveform patterns on SpO₂ for extremely preterm infants ventilated with neurally adjusted ventilatory assist. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56:2094–2101
59. van Leuteren RW, de Waal CG, de Jongh FH, et al.: Diaphragm Activity Pre and Post Extubation in Ventilated Critically Ill Infants and Children Measured With Transcutaneous Electromyography. *Pediatr Crit Care Med* 2021; 22:950–959
60. Gadrey SM, Lau CE, Clay R, et al.: Imputation of partial pressures of arterial oxygen using oximetry and its impact on sepsis diagnosis. *Physiol Meas* 2019; 40:115008
61. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al.: Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410–417
62. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al.: Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:S23-40
63. Sauthier M, Tuli G, Juvet PA, et al.: Estimated Pao₂: A Continuous and Noninvasive Method to Estimate Pao₂ and Oxygenation Index. *Crit Care Explor* 2021; 3:e0546
64. Sauthier M, Landry-Hould F, Leteurtre S, et al.: Comparison of the Automated Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Versus Manual Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score for Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:e160–e169
65. Sauthier MS, Juvet PA, Newhams MM, et al.: Machine Learning Predicts Prolonged Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Pediatric Severe Influenza. *Crit Care Explor* 2020; 2:e0175
66. Young PJ, Beasley RW, Capellier G, et al.: Oxygenation targets, monitoring in the critically ill: a point prevalence study of clinical practice in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med* 2015; 17:202–207
67. Panwar R, Capellier G, Schmutz N, et al.: Current Oxygenation Practice in Ventilated Patients—An Observational Cohort Study. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41:505–514
68. Slater A, Straney L, Alexander J, et al.: The Effect of Imputation of PaO₂/FIO₂ From

SpO₂/FIO₂ on the Performance of the Pediatric Index of Mortality 3. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:520–525

69. Stein HM, Wilmoth J, Burton J: Electrical activity of the diaphragm in a small cohort of term neonates. *Respir Care* 2012; 57:1483–1487

70. Beck J, Sinderby C, Lindström L, et al.: Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1996; 81:1434–1449

71. Beck J, Sinderby C, Weinberg J, et al.: Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1995; 79:975–985

72. Sinderby C, Friberg S, Comtois N, et al.: Chest wall muscle cross talk in canine costal diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1996; 81:2312–2327

73. American Thoracic Society/European Respiratory Society: ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:518–624

74. Plante V, Poirier C, Guay H, et al.: 1170: FACTORS ASSOCIATED WITH ELEVATED DIAPHRAGMATIC TONIC ACTIVITY IN PICU PATIENTS. *Crit Care Med* 2022; 50:583–584

75. Emeriaud G, Larouche A, Ducharme-Crevier L, et al.: Evolution of inspiratory diaphragm activity in children over the course of the PICU stay. *Intensive Care Med* 2014; 40:1718–1726

ANNEXES

Annexe 1 : Évaluation de l'hypoxémie et calcul du ratio ePF

Caractéristiques des méthodes d'évaluation de la sévérité de l'hypoxémie

		Avantages	Désavantages
Index d'oxygénation (OI)	(FiO2 x 100 x pression moyenne des voies aériennes) / PaO2	Méthode de référence pour la sévérité de l'hypoxémie dans l'ARDS pédiatrique Incorpore pressions de ventilation	Invasif (prélèvement artériel) Intermittent Pressions moins fiables en ventilation non-invasive
Ratio PaO2/FiO2 (ratio PF)	PaO2 / FiO2	Méthode de référence pour la sévérité de l'hypoxémie dans l'ARDS adulte	Invasif (prélèvement artériel) Intermittent Ne tient pas compte du support respiratoire (pressions de ventilation)
Ratio SpO2 / FiO2 (ratio SF)	SpO2 / FiO2	Continue Non-invasif	Relation non linéaire entre la SpO2 et la PaO2 Utilisation non recommandée lorsque SpO2 > 97%

Ratio PaO2 / FiO2 estimé (ratio ePF) : principes et calcul

Le ratio ePF a été développé pour permettre une estimation continue de la sévérité de l'hypoxémie en utilisant le monitoring non invasif (SpO2) à l'aide d'un modèle mathématique optimisé qui est validé pour toutes les valeurs de SpO2 (y compris les valeurs > 97%). (63)

La PaO2 est estimée à partir de la SpO2 à l'aide de l'équation suivante :

$$ePaO2 = \left(\frac{27,8^{2,8}}{\frac{1}{SpO2} - 0,99} \right)^{\frac{1}{2,8}}$$

Annexe 2 : Distribution de l'Edi tonique durant la phase de récupération

Figure 1. – Distribution de l'Edi tonique médian – phase de récupération (0-1 an)

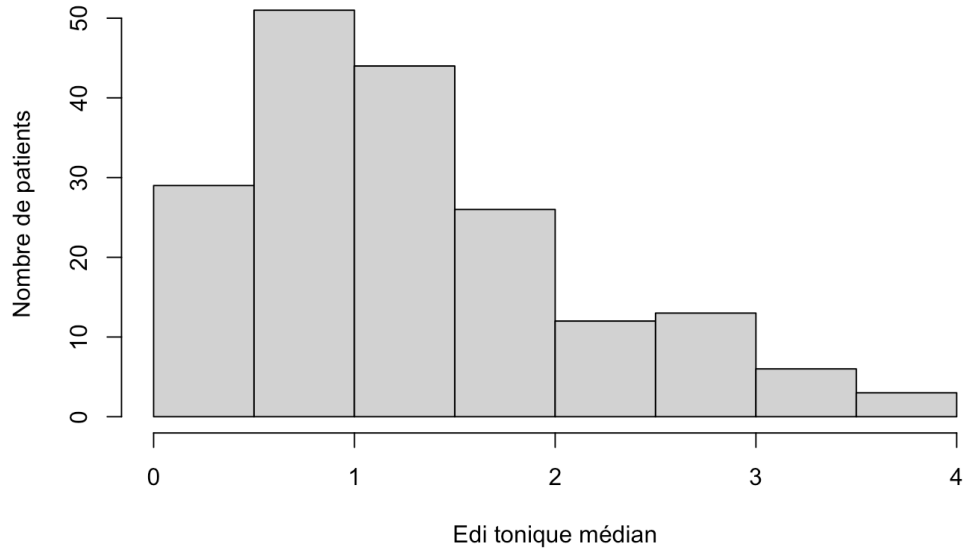
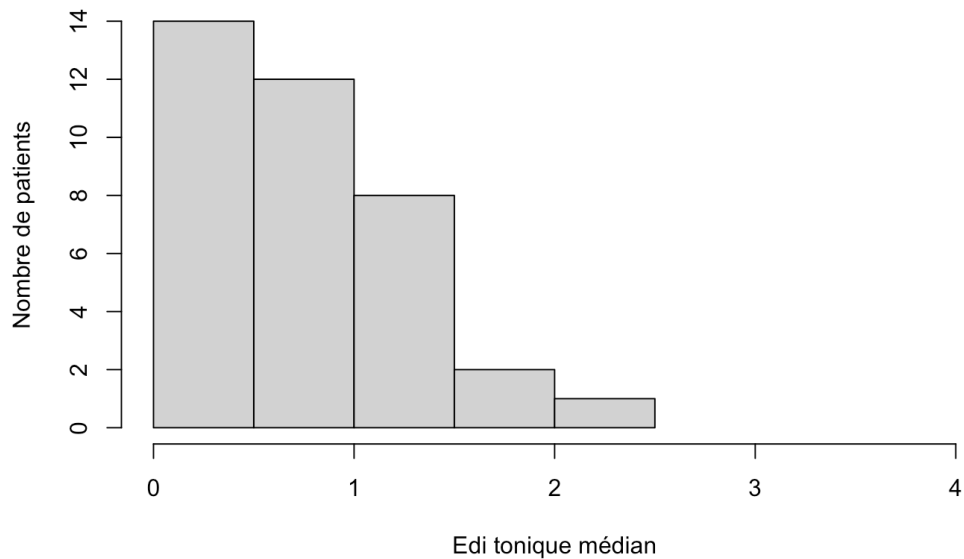


Figure 2. – Distribution de l'Edi tonique médian - phase de récupération (1-18 ans)



Annexe 3 : Description de l'étude NeuroPAP2

Objectifs de l'étude NeuroPAP2

1) Évaluer l'impact clinique à court terme du mode NeuroPAP chez des nourrissons à risque d'Edi tonique élevée en termes de :

- A) indices de travail respiratoire et oxygénation
- B) évènements cardio-respiratoires (apnées, désaturations, bradycardies)
- C) prévalence de certains patterns respiratoires spécifiques
- D) indices d'oxygénation cérébrale

2) Évaluer la faisabilité et la tolérance du mode NeuroPAP chez ces patients

Méthodes de l'étude NeuroPAP2

Devis : Il s'agit d'un essai clinique unicentrique avec un devis croisé réalisée au Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine.

Population : Deux sous-groupes de patients sont étudiés, un groupe de nouveau-nés prématurés avec détresse respiratoire sous VNI (unité de soins intensifs néonataux) et un groupe de nourrissons avec bronchiolite sévère sous VNI (unité de soins intensifs pédiatriques). Ces deux groupes ont été ciblés car ce sont des populations à risque d'Edi tonique élevée. La taille d'échantillon visée était de 20 patients par sous-groupes pour un total de 40 patients.

Les critères d'inclusion étaient :

- Sous-groupe de nouveau-nés prématurés
 - o Prématurés nés entre 25+0 et 34+0 semaines d'âge gestationnel
 - o Age post-natal minimal > 2 jours si âge gestationnel > 28 semaines ou > 6 jours si âge gestationnel < 28 semaines
 - o Age post-natal maximal 4 mois

- Ventilation non-invasive (incluant CPAP, VNI, NAVA non-invasif) avec Pression inspiratoire totale < 20 cmH₂, PEEP entre 4 et 9 cmH₂O, et FiO₂ < 50%
- Sous-groupe de nourrissons avec bronchiolite sévère :
 - Nourrissons de < 5kg avec diagnostic clinique de bronchiolite
 - Ventilation non-invasive (incluant CPAP, VNI, NAVA non-invasif) avec Pression inspiratoire totale < 20 cmH₂, PEEP entre 4 et 9 cmH₂O et FiO₂ < 50%
 - Insuffisance respiratoire persistante, marquée par la présence d'au moins 1 des critères suivants : Fréquence respiratoire > 50/min, Détresse respiratoire avec score mWCAS > 3, FiO₂ > 30%, Edi inspiratoire > 15 mcV de manière soutenue , nécessité de support biphasique (BiPAP ou NAVA)

Les critères d'exclusion incluait : Pneumothorax suspecté ou prouvé, contre-indication au placement d'un nouveau tube nasogastrique (coagulopathie sévère, malformation ou chirurgie récente au niveau nasopharyngé, oesophagien ou cervical), instabilité hémodynamique nécessitant inotropes, instabilité respiratoire sévère (nécessité intubation imminente selon le médecin traitant, FiO₂ > 50% pour atteindre saturation > 90% ou CO₂ > 75mmHg), limitation de niveau de soins, refus par le médecin traitant.

Protocole : Une fois les patients inclus dans l'étude, le monitoring habituel utilisé en clinique (saturomètre, électrodes d'ECG) était complété par l'installation de monitoring additionnel incluant un cathéter de monitoring Edi oesophagien (si non déjà en place pour des raisons cliniques), un capteur de pression proximal entre le masque de VNI et le circuit pour les patients avec une interface faciale, ainsi qu'un capteur de saturation régionale en oxygène au niveau frontal (mesure d'oxygénation cérébrale, *NIRS – Near InfraRed Spectroscopy*)

Les patients étaient ensuite ventilés successivement en ventilation non-invasive conventionnelle (dans le mode utilisé en clinique et prescrit par le médecin traitant) pendant 1h, puis en mode NeuroPAP (pendant 1h pour le groupe bronchiolite et 3h pour le groupe prématuré), puis de nouveau en ventilation non-invasive conventionnelle.

Critères d'évaluation et analyse prévue :

- Indices de travail respiratoire et d'oxygénation : l'évolution de l'Edi inspiratoire et de l'Edi tonique sera comparée entre les périodes. Une comparaison de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la FiO2 et du ratio PaO2/FiO2 estimé (ratio ePF) sera également réalisée.
- Évènements cardiorespiratoires : le nombre d'évènements cardio-respiratoires (apnées, désaturations, bradycardies) sera comparé entre les périodes.
- Indices d'oxygénation cérébrale : les valeurs d'oxymétrie cérébrale (NIRS) seront comparées entre les périodes.
- Patterns respiratoires : deux extraits de 20 minutes des tracés d'Edi seront analysés pour chaque période de ventilation. Ces tracés d'Edi seront analysés en mode « Breath-by-Breath » par deux intensivistes et le temps passé avec chaque type de pattern respiratoire sera décrit et comparé entre les périodes. Pour se faire, nous avons déterminé 7 catégories de pattern respiratoire. Ces catégories ont été adaptées à partir de celles utilisées dans les travaux de Beck et al (34) Mally et al (55), Araki et al (58) et Garcia-Munoz Rodrigo et al (54) et sont définies comme suit :
 - Apnée centrale : Edi plat pendant > 5 secondes
 - Pattern de faible amplitude irrégulier / hypopnée : Edi < 2 mcV ou fréquence respiratoire < 15 pendant 10 secondes qui ne répond pas à critère d'apnée centrale
 - Respiration phasique régulière : respiration phasique régulière sans activité tonique
 - Activité tonique : Edi tonique > 3mcV pendant au moins 10 cycles avec préservation de l'activité phasique (cette définition a été ajustée pour tenir compte des résultats de l'étude sur l'Edi tonique aux soins intensifs pédiatriques présentée dans ce mémoire au chapitre 3).

- « Burst » d'activité tonique : Activité tonique élevée soutenue sans activité phasique ou avec activité phasique très irrégulière
- Soupir : inspiration de grande amplitude avec Edi et/ou temps inspiratoire plus de deux fois supérieure aux respirations précédentes
- Non classifiable

État d'avancement de l'étude NeuroPAP 2

Le recrutement de l'étude a débuté en octobre 2018 et s'est terminé en octobre 2021. Le recrutement a été considérablement ralenti durant la pandémie de COVID-19, avec un arrêt complet du recrutement de mars 2020 à octobre 2020 (interruption des activités de recherche du fait de la pandémie) et un ralentissement du recrutement du bras « bronchiolite » secondaire à la modification importante de l'épidémiologie et de la transmission des virus respiratoires liée aux mesures sanitaires strictes. Un total de 40 patients (20 patients par sous-groupes) a été enregistré. Le tableau 1 présente les caractéristiques des patients inclus dans l'étude. L'extraction et l'analyse des données est présentement en cours.

Tableau 1. – Caractéristiques des patients inclus dans l'étude NeuroPAP2

	Bras bronchiolites ^a (N=20)	Bras prématurés ^a (N=20)
Age gestationnel à la naissance (sem)	38 (36.3-38.6)	27.9 (26-29.1)
Age corrigé à l'inclusion (sem)	-	32 (31.2-34)
Age chronologique (jours)	33 (17-49)	27 (20-44)
Poids à l'inclusion (g)	4000 (3575-4275)	1600 (1355-2055)
Sexe masculin	12 (60)	7 (35)
Interface de VNI	Masque facial	Nasal (alternance entre canule nasopharyngé et masque nasal q6h)
Paramètres durant la VNI conventionnelle		
Ventilateur	Servo I : 20 (100)	Servo I: 4 (20) Servo N: 6 (30) VN-500 : 10 (50)
Mode	CPAP : 2 (10) BiPAP: 2 (10) NAVA: 16 (80)	CPAP: 10 (50) BiPAP : 1 (5) NAVA : 9 (45)
PEP	7 (7-8)	6.5 (6-7)
Niveau NAVA (si mode NAVA)	0.8 (0.6-1)	0.6 (0.4-0.8)
PIP (si mode BiPAP)	11.5 (11-12)	13 (13-13)
Fréquence respiratoire (si mode BiPAP)	22.5 (19-26)	5 (5-5)
FiO2	24 (21-30)	22 (21-26)
Sédation		
Aucune	7 (35)	20 (100)
Dexmedetomidine	12 (60)	0 (0)
Clonidine	1 (5)	0 (0)
Traitement par caféine	2 (10)	20 (100)

^a Les données sont rapportées en nombre (pourcentage) ou médiane (Q1-Q3)

Annexe 4 : Abrégé publié

Ci-bas se retrouve le texte exact de l'abrégé « FACTORS ASSOCIATED WITH ELEVATED DIAPHRAGMATIC TONIC ACTIVITY IN PICU PATIENTS » publié dans Critical Care Medicine et qui a fait l'objet d'une présentation au congrès de la Society of Critical Care Medicine en avril 2022. La référence se lit comme suit :

- Plante V, Poirier C, Guay H, et al.: 1170: FACTORS ASSOCIATED WITH ELEVATED DIAPHRAGMATIC TONIC ACTIVITY IN PICU PATIENTS. *Crit Care Med* 2022; 50:583–584

INTRODUCTION: Tonic diaphragmatic activity (Tonic Edi) represents sustained activation of the diaphragm throughout expiration and reflects patients' efforts to increase lung recruitment. Its monitoring is a potential tool to titrate ventilation. We recently proposed age-specific definitions of high tonic Edi in the pediatric intensive care unit (PICU) population. Our aims were now to 1) describe the occurrence of episodes of sustained high tonic Edi in the acute phase of ventilation in PICU patients and 2) describe factors independently associated with such episodes.

METHODS: Using a high-resolution database, we retrospectively analyzed all patients admitted to Ste-Justine's Hospital PICU between 2015 and 2020 who had continuous Edi monitoring. Patients supported on ECMO and patients with less than 6 hours of monitoring were excluded. We used our previously described age-specific thresholds for high tonic Edi (3.2mcV in infants < 1 y.o. and 1.9 mcV in children 1-18 y.o.) to identify patients with episodes of sustained (>45min) elevated tonic Edi in the first 48h hours of monitoring (acute phase). We then used multivariate logistic regression to identify associated factors.

RESULTS: We included 422 patients, with a median age of 3.6 months (1.3-13.1). Sixty three percent of patients on non-invasive ventilation (139/222 patients) and 31% of intubated patients (62/200 patients) presented at least one episode of high tonic Edi. The occurrence of tonic Edi episodes was independently associated with a diagnosis of bronchiolitis (intubated patients: aOR=2.81 (1.13-7.13), p=0,03, NIV patients: aOR=2.68 (1.23-5.90), p=0,01) and a higher respiratory rate (intubated patients: aOR=1.06 (1.00- 1.13), p=0,045, NIV: aOR= 1,10 (1.05-1.15),

$p < 0,001$). In patients on NIV, it was also associated with lower estimated PaO₂/FiO₂ ratio (aOR = 0,99 (0,99-0,99), $p=0,03$) or SpO₂/FiO₂ ratio (aOR= 0,99 (0,99-0,99), $p=0,004$).

CONCLUSION: Elevated tonic Edi episodes occur frequently in the acute phase, suggesting efforts to increase lung recruitment. It is more frequent in patients with bronchiolitis and is associated with markers of hypoxemia in patients on NIV. Further research is underway to explore if titration of PEEP could be guided by this marker.