

Université de Montréal

Le mode de ventilation *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) est faisable, bien toléré, et permet la synchronie entre le patient et le ventilateur pendant la ventilation non invasive aux soins intensifs pédiatriques.

Étude physiologique croisée

par

Laurence Ducharme-Crevier

Programme de Sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M. Sc.)
en Sciences Biomédicales
option recherche clinique

Juillet 2016

© Laurence Ducharme-Crevier, 2016

Résumé

Introduction: La ventilation non invasive (VNI) est un outil utilisé en soins intensifs pédiatriques (SIP) pour soutenir la détresse respiratoire aiguë. Un échec survient dans près de 25% des cas et une mauvaise synchronisation patient-ventilateur est un des facteurs impliqués. Le mode de ventilation NAVA (*neurally adjusted ventilatory assist*) est asservi à la demande ventilatoire du patient. L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité et la tolérance des enfants à la VNI NAVA et l'impact de son usage sur la synchronie et la demande respiratoire.

Méthode: Étude prospective, physiologique, croisée incluant 13 patients nécessitant une VNI dans les SIP de l'hôpital Ste-Justine entre octobre 2011 et mai 2013. Les patients ont été ventilés successivement en VNI conventionnelle (30 minutes), en VNI NAVA (60 minutes) et en VNI conventionnelle (30 minutes). L'activité électrique du diaphragme (AEdi) et la pression des voies aériennes supérieures ont été enregistrées pour évaluer la synchronie.

Résultats: La VNI NAVA est faisable et bien tolérée chez tous les enfants. Un adolescent a demandé l'arrêt précoce de l'étude en raison d'anxiété reliée au masque sans fuite. Les délais inspiratoires et expiratoires étaient significativement plus courts en VNI NAVA comparativement aux périodes de VNI conventionnelle ($p < 0.05$). Les efforts inefficaces étaient moindres en VNI NAVA (résultats présentés en médiane et interquartiles) : 0% (0 - 0) en VNI NAVA vs 12% (4 - 20) en VNI conventionnelle initiale et 6% (2 - 22) en VNI conventionnelle finale ($p < 0.01$). Globalement, le temps passé en asynchronie a été réduit à 8% (6 - 10) en VNI NAVA, versus 27% (19 - 56) et 32% (21 - 38) en périodes de VNI conventionnelle initiale et finale, respectivement ($p = 0.05$). Aucune différence en termes de demande respiratoire n'a été observée.

Conclusion: La VNI NAVA est faisable et bien tolérée chez les enfants avec détresse respiratoire aiguë et permet une meilleure synchronisation patient-ventilateur. De plus larges études sont nécessaires pour évaluer l'impact clinique de ces résultats.

Mots clés : soins intensifs pédiatriques (SIP), physiologie respiratoire, ventilation non invasive (VNI), ventilation en pression positive, Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA), synchronie patient-ventilateur, activité électrique du diaphragme (AEdi).

Abstract

Introduction: The need for intubation after noninvasive ventilation (NIV) failure is frequent in the pediatric intensive care unit (PICU). One reason is patient-ventilator asynchrony during NIV. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) is a mode of ventilation controlled by the patient's neural respiratory drive. The aim of this study was to assess the feasibility and tolerance of NIV-NAVA in children and to evaluate its impact on synchrony and respiratory effort.

Methods: This prospective, physiologic, crossover study included 13 patients requiring NIV in the PICU of Sainte-Justine's Hospital from October 2011 to May 2013. Patients were successively ventilated in conventional NIV as prescribed by the physician in charge (30 minutes), in NIV-NAVA (60 minutes), and again in conventional NIV (30 minutes). Electrical activity of the diaphragm (EAdi) and airway pressure were simultaneously recorded to assess patient-ventilator synchrony.

Results: NIV-NAVA was feasible and well tolerated in all patients. One patient asked to stop the study early because of anxiety related to the leak-free facial mask. Inspiratory trigger dys-synchrony and cycling-off dys-synchrony were significantly shorter in NIV-NAVA versus initial and final conventional NIV periods (both $p < 0.05$). Wasted efforts were also decreased in NIV-NAVA (all values expressed as median and interquartile values): 0 (0 - 0) in NIV-NAVA versus 12% (4 - 20) and 6% (2 - 22) in initial and final conventional NIV, respectively ($p < 0.01$). As a whole, total time spent in asynchrony was reduced to 8% (6 - 10) in NIV-NAVA, versus 27% (19 - 56) and 32% (21 - 38) in initial and final conventional NIV, respectively ($p = 0.05$). No difference in term of respiratory effort was noted.

Conclusion: NIV-NAVA is feasible and well tolerated in PICU patients and allows improved patient-ventilator synchronization. Larger controlled studies are warranted to evaluate the clinical impact of these findings.

Key words: pediatric intensive care unit (PICU), respiratory physiology, noninvasive ventilation (NIV), positive pressure ventilation, Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA), patient-ventilator synchrony, electrical activity of the diaphragm (EAdi)

Table des matières

Résumé.....	ii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles et abréviations	ix
Remerciements	xi
Chapitre 1. Introduction	1
1.1 La détresse respiratoire aigüe en pédiatrie	1
1.2 La ventilation non invasive	1
1.2.1 Historique de la ventilation non invasive	1
1.2.2 Soutien de la détresse respiratoire	2
1.2.3 L'échec est fréquent et a de graves conséquences	2
1.2.4 Le rôle de l'asynchronie dans l'échec	3
1.3 Survol physiologique de la commande respiratoire	4
1.3.1 Le contrôle de la respiration	4
1.3.2 L'activité électrique du diaphragme.....	5
1.4 Le mode de ventilation Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)	6
1.4.1 Le principe du mode de ventilation NAVA	6
1.4.2 Les connaissances actuelles.....	7
Chapitre 2. Article 1	12
Chapitre 3. Article 2	20
Chapitre 4. Objectifs et hypothèses	30
4.1 Objectifs.....	30
4.2 Hypothèse de travail et outils de mesures.....	30
Chapitre 5. Article 3	31
Chapitre 6. Discussion / Critique.....	42
6.1 La méthodologie.....	42

6.1.1 Le type d'étude.....	42
6.1.2 Le choix de la population.....	43
6.1.3 Le nombre de patients.....	46
6.1.4 Le protocole de l'étude.....	46
6.1.5 L'analyse de l'asynchronie.....	48
6.2 Le recrutement.....	49
6.3 Les forces de l'étude.....	50
6.4 Limites de l'étude.....	52
6.5 Les recherches futures.....	52
Chapitre 7. Conclusion.....	liv
Références.....	lv

Liste des tableaux

Mémoire

Tableau 1. Résumé des études adultes et pédiatriques portant sur la VNI NAVA.

1^{er} article

Table 1. Search strategy for identifying related articles in Medline.

2^e article

Tableau 1. Résumé des études adultes et pédiatriques portant sur la VNI NAVA.

3^e article

Table 1. Patient characteristics.

Table 2. Noninvasive Ventilation parameters.

Table 3. Patient–Ventilator asynchrony parameters in the three NIV conditions.

Liste des figures

Mémoire

Figure 1. Physiologie de la genèse de l'effort respiratoire.

Figure 2. Méthode semi-automatique pour l'analyse de la synchronie.

1^{er} article

Figure 1. Specific nasogastric 8F catheter for EAdi monitoring and screenshot of the specific interface for catheter positioning.

Figure 2. Evolution of ventilatory pressure and electrical activity of the diaphragm surrounding extubation in a 2-year-old girl with meningitis.

Figure 3. Evolution of respiratory rate, minute ventilation and EAdi in a 15-day-old girl in the postoperative period of aortic valvotomy.

Figure 4. Example of very high level of tonic EAdi.

Figure 5. Daily evaluation of ventilatory drive in a 5-year-old patient with cervical myelitis.

2^{er} article

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

Figure 2. Exemple représentatif de la synchronisation des tracés de pressions des voies aériennes supérieures (P_{VAS}) et de l'activité électrique du diaphragme (AEdi) d'un enfant sous ventilation non invasive en mode aide inspiratoire et en mode NAVA.

Figure 3. Algorithme décrivant notre pratique pour le choix du mode de ventilation non invasive en réanimation pédiatrique.

3^e article

Figure 1. Patients flow chart.

Figure 2. Example of synchronization between ventilator pressure (P_{VENT}) and electrical activity of the diaphragm (EAdi) in 2 children under NIV.

Figure 3. Inspiratory dys-synchrony (ms), cycling-off dys-synchrony (ms), ineffective efforts (%) and autotriggered breaths (%) in initial conventional NIV, NIV-NAVA and final conventional NIV.

Figure 4. Comparison of mean EAdi during conventional and NAVA NIV.

Liste des sigles et abréviations

Abréviations en français

AEdi	Activité électrique du diaphragme
CPAP	Pression positive continue
IA	Index d'Asynchronie
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
PEEP	Pression positive expiratoire
PELOD	Pediatric logistic organ dysfunction
PEPi	Pression positive intrinsèque
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
PVAS	Pression des voies aériennes supérieures
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIP	Soins intensifs pédiatriques
VI	Ventilation invasive
VNI	Ventilation non invasive

Abréviations en anglais

CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EAdi	Electrical Activity of the diaphragm
EELV	End-Expiratory Lung Volume
F	Female
M	Male
MV	Mechanical Ventilation
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
NIV	Noninvasive Ventilation
NVE	Neuroventilatory Efficiency
PC	Pressure Control
PEEP	Positive End Expiratory Pressure

PELOD	Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PIM 2	Pediatric Index of Mortality 2
PSV	Pressure Support Ventilation
P_{VENT}	Airway Pressure
SIMV	Synchronized Intermittent Mechanical Ventilation

Remerciements

À mon directeur de maîtrise Dr Guillaume Emeriaud, un merci particulier pour ton enseignement, ton soutien et ta guidance tout au long de ce projet. Tu es un mentor exceptionnel.

À Dr Geneviève Du Pont-Thibodeau, pour ta présence rassurante dans les hauts et les bas de cette aventure.

Je tiens également à souligner le support financier du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Chapitre 1. Introduction

1.1 La détresse respiratoire aigüe en pédiatrie

La détresse respiratoire aigüe est une des causes principales de mortalité chez les enfants; 28 000 enfants en décèdent chaque année en Amérique du Nord (1). La détresse respiratoire est une raison fréquente d'admission aux soins intensifs pédiatriques (SIP) et plus de la moitié des enfants admis dans une unité de SIP nécessitent un support ventilatoire (2). L'objectif est de soutenir les muscles respiratoires tout en maintenant les échanges gazeux du poumon en attendant la guérison de la maladie causant la défaillance respiratoire. La ventilation invasive délivrée à l'aide d'un tube endotrachéal est une thérapie vitale. Elle a longtemps été le seul support ventilatoire disponible en pédiatrie. Elle est associée à des effets secondaires délétères rapportés chez 40% des patients ventilés: complications mécaniques (sténose sous-glottique, pneumothorax), infectieuses (pneumonie associée au ventilateur), lésions pulmonaires générées par la ventilation et atrophie du diaphragme (3). Ces effets adverses peuvent exacerber la pathologie initiale et compliquer l'hospitalisation en majorant la morbidité et la durée de l'hospitalisation.

1.2 La ventilation non invasive

1.2.1 Historique de la ventilation non invasive

La première description de l'utilisation de ventilation à pression positive sans tube endotrachéal, c'est-à-dire la ventilation non invasive (VNI), remonte aux années 1930 (4). Barach et collègues ont rapporté l'effet physiologique de la VNI chez les sujets sains et les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et ont ainsi établi la base scientifique du traitement de l'œdème pulmonaire aigu par la ventilation en pression positive (4). L'utilisation moderne de la VNI telle qu'on la connaît aujourd'hui remonte à il y a une vingtaine d'années. Tout d'abord utilisée pour les patients adultes avec maladie pulmonaire restrictive, l'utilisation de la VNI s'est rapidement étendue aux soins aigus critiques et à la population pédiatrique.

1.2.2 Soutien de la détresse respiratoire

La VNI respiratoire permet de soutenir efficacement le travail respiratoire dans un contexte d'insuffisance (5–8) tout en minimisant les complications liées à la ventilation invasive (9, 10). La VNI est de plus en plus utilisée aux SIP (11–15) et est devenue le principal mode de ventilation dans le traitement de certaines pathologies (7). Les données disponibles dans la littérature pour appuyer cette utilisation croissante restent limitées. En médecine adulte, il existe formellement quatre indications pour l'utilisation de la VNI en soins critiques, soutenues par des études randomisées et contrôlées : 1) l'œdème pulmonaire aigu; 2) l'exacerbation de la bronchopneumopathie chronique obstructive; 3) la facilitation de l'extubation de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive; et 4) l'insuffisance respiratoire chez patients immunocompromis (16). Chez adulte, il a été prouvé que l'utilisation de VNI chez les patients hospitalisés aux soins intensifs diminue l'incidence des pneumonies associées au ventilateur, réduit la durée de séjour à l'hôpital et ainsi diminue les coûts liés à l'hospitalisation (9, 17–20). La plupart des données pédiatriques concernent des groupes de patients hétérogènes et proviennent d'études observationnelles ou rétrospectives. En pédiatrie, le succès de la VNI permet une diminution de la survenue de surinfection (15) et réduit la durée de séjour aux soins intensifs comparativement à la ventilation invasive (14, 21, 22). En l'absence de larges études randomisées contrôlées, ces potentiels bénéfices de la VNI sont rapportés comme des associations plutôt que des preuves absolues d'efficacité. Toutefois, de larges études historiques ont mis en évidence une association entre l'utilisation croissante de la VNI et une forte diminution du taux d'intubation chez les patients avec bronchiolites aux SIP (14, 23, 24).

1.2.3 L'échec est fréquent et a de graves conséquences

La VNI ne permet pas un contrôle complet de la fonction pulmonaire comme il est possible avec la ventilation invasive et l'échec reste donc fréquent. La littérature rapporte un taux d'échec entre 10 et 45% (12, 25). L'échec de la VNI se définit par le besoin d'une intubation endotrachéale et l'instauration d'une ventilation invasive. Or, ceci est associé à plusieurs effets néfastes. En effet, les enfants intubés suite à un échec de VNI ont une plus grande incidence de pneumonie acquise sous ventilateur, une durée de support ventilatoire

plus longue et des séjours aux soins intensifs et à l'hôpital plus longs que les enfants ayant reçu la VNI avec succès (14, 26–28) et les enfants intubés en première intention (28, 29). Plusieurs variables peuvent prédire le succès de la VNI. L'amélioration de la fréquence respiratoire, de la fréquence cardiaque, de l'oxygénation, du CO₂ et du pH à 2, 6, 12 et 24 heures post initiation de VNI seraient des marqueurs efficaces permettant de juger de l'efficacité du support respiratoire (11, 22, 30–32). Une maladie chronique sous jacente, une initiation de VNI pour pneumonie ou syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) et un score de sévérité (PRISM et PELOD) élevé sont par ailleurs des facteurs de risque d'échec de la VNI (11, 21, 22, 31). Certains facteurs d'échec sont aussi dépendants de l'opérateur tels que l'indication de VNI et la titration du support (33).

1.2.4 Le rôle de l'asynchronie dans l'échec

La VNI peut être délivrée avec une pression positive continue (CPAP) ou une ventilation à deux niveaux de pression. En mode CPAP, le ventilateur délivre une pression constante dans les voies respiratoires supérieures pendant tout le cycle respiratoire. Bien que la CPAP ne génère pas de pression additionnelle en inspiration et ainsi ne supporte pas la ventilation en soi, certains effets indirects peuvent contribuer à la ventilation, notamment via l'amélioration de la compliance pulmonaire. En ventilation à deux niveaux de pression, le ventilateur alterne entre une pression positive expiratoire et une pression positive inspiratoire dans les voies respiratoires. En VNI conventionnelle, l'assistance est déclenchée par une détection de changement de pression ou débit dans le circuit du ventilateur. La différence de pression entre l'inspiration et l'expiration supporte la ventilation. Ainsi, dans ce mode de ventilation à deux niveaux de pression, une interaction entre le patient et son ventilateur est nécessaire.

En ventilation invasive, la synchronisation adéquate entre le patient et son ventilateur pourrait améliorer le confort du patient, réduire le travail respiratoire et diminuer la durée de support ventilatoire (34, 35). L'asynchronie patient-ventilateur est un conflit entre la respiration du patient et le support qu'offre le ventilateur. Elle est définie comme un décalage entre l'inspiration du patient et le support ventilatoire fourni par le ventilateur. Il est à noter

que le délai inspiratoire n'est qu'une des mesures de l'asynchronie. L'asynchronie entre le patient et son ventilateur est très fréquente chez les enfants, en ventilation invasive (36–38) tout comme en non invasive (14, 19, 20). Afin de quantifier ce phénomène, l'Index d'Asynchronie (IA) est fréquemment utilisé, représentant le nombre de cycles asynchrones par minute et exprimé en pourcentage du nombre total de cycles délivrés par le ventilateur. Un seuil de 10% est généralement considéré comme une asynchronie sévère (34).

De multiples effets délétères de l'asynchronie patient-ventilateur en ventilation invasive sont décrits dans la littérature adulte: une moins bonne réduction du travail respiratoire, un inconfort, des troubles du sommeil et un support ventilatoire prolongé (34, 39). En VNI, l'asynchronie est associée à une oxygénation inférieure, une décharge moindre des muscles respiratoires (40) et à un inconfort (40–42). L'augmentation de la durée de ventilation liée à l'asynchronie n'a pas été démontrée en pédiatrie, mais une association avec une diminution de la décharge du travail respiratoire a été mise en évidence (35). Chez l'enfant, les asynchronies sont très fréquentes, avec un IA de 25 à 60% en fonction du type de support (37, 41, 43). Chez des enfants avec obstruction des voies aériennes hautes ventilés en VNI, Essouri *et al.* (35) ont démontré une proportion importante (>50%) de cycles respiratoires du patient non détectés par le ventilateur et des délais élevés entre la respiration du patient et l'aide du ventilateur. L'asynchronie et les conséquences qui en découlent sont donc des causes possibles d'échec de la VNI (44). Ainsi, la diminution de l'asynchronie patient-ventilateur permettrait potentiellement de diminuer les échecs de la VNI. Il est donc essentiel de trouver une façon d'optimiser la synchronie entre le patient pédiatrique et son ventilateur afin de parvenir à un meilleur succès de la VNI.

1.3 Survol physiologique de la commande respiratoire

1.3.1 Le contrôle de la respiration

Au plan physiologique, la respiration est un phénomène rythmique contrôlé par le tronc cérébral. Les neurones des centres respiratoires, situés dans la médulla et la protubérance, projettent leurs axones au niveau de la moelle épinière où ils font synapses avec les neurones moteurs des muscles inspiratoires et expiratoires. Sous l'influence de

chémorécepteurs, l'inspiration est initiée au niveau des centres respiratoires afin de maintenir une homéostasie de l'échange gazeux. C'est ainsi que les neurones du tronc cérébral transmettent la stimulation aux nerfs phréniques afin d'activer le diaphragme, muscle principal responsable de l'inspiration (Figure 1). Il s'ensuit une contraction du diaphragme, qui génère une pression intrapleurale négative amenant un mouvement d'air de l'atmosphère vers les poumons.

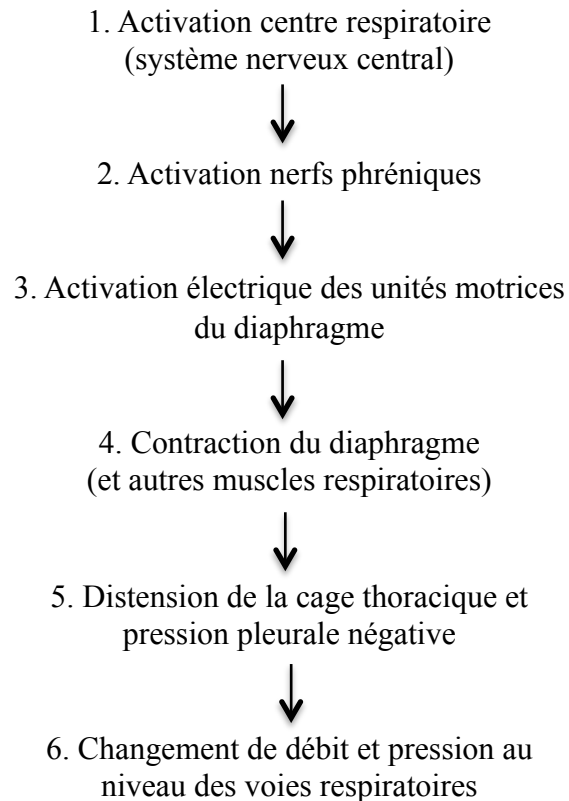


Figure 1. Physiologie de la génèse de l'effort respiratoire.

1.3.2 L'activité électrique du diaphragme

L'activité électrique du diaphragme (AEdi) réfère à l'activation électrique des unités motrices du diaphragme. Elle peut être mesurée de façon continue à l'aide d'une sonde gastrique munie de microélectrodes et d'un algorithme de traitement de signal validé, permettant de rectifier les artéfacts liés aux bruits et aux autres activités musculaires

(notamment cardiaque) et de garder une distance muscle-électrode stable malgré les mouvements du diaphragme via les multiples électrodes et la détection de la position du diaphragme (45). Le signal de l'AEdi peut être utilisé par le mode de ventilation NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) pour contrôler l'aide inspiratoire tel que décrit plus bas (point 1.4). Il est important de noter que le signal d'AEdi est beaucoup plus précoce dans la chaîne de transduction entre les centres respiratoires et l'ouverture des voies aériennes que le signal pneumatique (pression ou débit) utilisé pour déclencher le ventilateur en VNI conventionnelle. Outre son intérêt pour asservir le mode NAVA, la possibilité de monitorer l'AEdi aux soins intensifs a ouvert de nouvelles perspectives importantes pour les cliniciens. En effet, l'AEdi reflète directement la commande ventilatoire des centres respiratoires. Nous avons publié un article portant sur l'intérêt du monitoring de l'AEdi aux SIP. Cet article est inclus dans le mémoire (voir Chapitre 2). Dans le contexte de ce mémoire, une notion importante est l'impact de la détresse respiratoire du patient et du soutien ventilatoire sur le niveau d'AEdi. Colombo *et al.* ont décrit les changements de l'AEdi chez les patients adultes en réponse à la modification de l'assistance respiratoire en ventilation mécanique invasive conventionnelle et NAVA (46). Dans les deux modes de ventilation, une augmentation du niveau d'assistance s'accompagne d'une diminution de l'AEdi. Ce rétro-contrôle puissant et rapide reflète la décharge respiratoire avec un plus haut niveau d'assistance, résultant en une diminution de la demande respiratoire du patient, illustrée par la baisse de l'AEdi. Ce principe de rétro-contrôle a été confirmé dans plusieurs études chez l'adulte (40, 47–50) et l'enfant (51).

1.4 Le mode de ventilation Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

1.4.1 Le principe du mode de ventilation NAVA

Le mode NAVA est un nouveau mode de ventilation, ajusté à la demande respiratoire du patient. Il permet de détecter les efforts respiratoires du patient plus rapidement qu'un mode de ventilation conventionnel en mesurant l'AEdi. Le ventilateur déclenche une assistance dès la détection d'une AEdi (inflexion de $0.5\mu\text{V}$ par rapport à la ligne de base) et cette assistance s'interrompt lorsque l'AEdi diminue à moins de 70% du pic atteint à l'inspiration en cours. Le support inspiratoire délivré par le ventilateur est variable et

proportionnel à l'AEdi en termes d'amplitude et de durée afin de permettre une adaptation selon l'état du patient (52). Le médecin traitant doit sélectionner une PEEP (pression positive expiratoire), tout comme en ventilation conventionnelle, et un niveau NAVA. La valeur de l'aide inspiratoire délivrée (cm H₂O) est obtenue en multipliant le niveau NAVA réglé (cm H₂O. μV^{-1}) par le niveau d'AEdi mesuré (μV). Tel que discuté, l'AEdi est un bon reflet de la demande ventilatoire des centres respiratoires du patient. Chez un modèle animal, il a été démontré qu'une charge inspiratoire plus grande, secondaire à une obstruction des voies aériennes supérieures, est associée à une augmentation de l'AEdi, reflétant ainsi la plus grande demande respiratoire (53). Le mode NAVA est donc un mode de ventilation adapté en amplitude et en temps à la demande ventilatoire du patient. La ventilation en mode NAVA représente un avantage majeur car elle n'est pas influencée par les fuites au masque ou les conditions mécaniques de ventilation rencontrées dans les modes conventionnels. Le mode NAVA s'applique à la ventilation invasive et à la VNI.

1.4.2 Les connaissances actuelles

La littérature médicale discutant de la VNI en mode NAVA est essentiellement d'ordre physiologique et décrit l'amélioration de la synchronie entre le patient et son ventilateur. Notre équipe a publié en 2013 une revue de la littérature pédiatrique et adulte sur la VNI NAVA (54). Cet article est inclus dans le mémoire actuel (voir Chapitre 3). Le tableau 1 de ce mémoire présente un résumé des résultats de ces études. Beck *et al.* (55) en 2009 ont été les premiers à démontrer la faisabilité de la VNI NAVA chez les prématurés de petits poids et ce malgré des fuites importantes. Cette étude portait sur des nouveau-nés ventilés tout d'abord en ventilation invasive conventionnelle, puis en ventilation invasive de type NAVA et, suite à l'extubation, en VNI NAVA. En ventilation invasive, la synchronie en mode NAVA était supérieure à la synchronie en mode conventionnel. La synchronie en VNI NAVA était similaire à la synchronie en ventilation invasive NAVA et ce malgré la différence d'interface (tube endotrachéal versus lunette nasale). Plus récemment, une équipe de la Corée a aussi évalué la VNI NAVA chez des enfants prématurés après extubation (56). L'IA a diminué de façon significative, tout comme les délais inspiratoires, les doubles déclenchements et les efforts inefficaces. Ces deux études confirment l'amélioration de la synchronie patient-

ventilateur en VNI NAVA chez les enfants de soins intensifs néonataux nécessitant une ventilation mécanique invasive puis une VNI pour une insuffisance respiratoire liée à la prématurité.

Au moment de la réalisation de ce travail de maîtrise, aucun article concernant la VNI NAVA chez la population de soins intensifs pédiatriques n'était disponible dans la littérature. Depuis ce temps, trois articles ont été publiés. Tout d'abord Vignaux *et al.* (25) ont effectué une étude de type croisé chez des enfants âgés de 4 semaines à 5 ans nécessitant une VNI suite à une détresse respiratoire post-extubation. L'évaluation de la synchronisation a été réalisée sur deux sessions : VNI conventionnelle et VNI NAVA. La session en VNI conventionnelle était sous-divisée en trois modes ventilatoires randomisés : VNI tel que prescrit par le médecin traitant, VNI ajustée avec un déclenchement expiratoire plus sensible et finalement un déclenchement expiratoire moins sensible, dans le but d'obtenir un cyclage expiratoire optimal en VNI conventionnelle. Les trois périodes de ventilation en VNI conventionnelle étaient d'une durée de 15 minutes chacune et la période de ventilation en NAVA de 20 minutes. L'optimisation de la VNI conventionnelle permettait une diminution modérée et non significative de l'IA (40% (28 - 65) versus 65.5% (42 - 76), ($p= 0.05$), alors que la VNI NAVA entraînait une réduction fortement significative de l'IA (2.3% (0.7 - 5) vs 65.5% (42 - 76), ($p< 0.001$)). Aucune différence dans l'évolution des autres paramètres respiratoires (AEdi, fréquence respiratoire et volume courant) n'a été détectée. Baudin *et al.* ont étudié le mode VNI NAVA chez onze enfants de moins de 3 mois avec bronchiolite sévère à virus respiratoire syncytial démontrant un échec de CPAP (57). Les patients étaient successivement ventilés en VNI à deux niveaux de pression et en VNI NAVA, pour deux périodes de 2 heures. Les paramètres du ventilateur étaient ajustés pendant les 20 premières minutes de la période de ventilation en VNI conventionnelle. La PEEP était ajustée pour obtenir une saturation adéquate avec une FiO_2 de moins de 35%, et l'aide inspiratoire pour obtenir un compromis entre une diminution de la détresse respiratoire et un niveau de fuite acceptable. En mode VNI NAVA, la PEEP restait inchangée et le niveau NAVA était réglé pour obtenir une pression inspiratoire maximale équivalente à celle en VNI à deux niveaux de pression. En VNI NAVA, les patients ont démontré une grande amélioration de leur IA comparativement à la VNI conventionnelle (3% vs 38% respectivement, $p< 0.0001$). En termes de fréquence cardiaque,

saturation, pCO₂ transcutanée et score de gravité de Wood (score utilisé en crise d'asthme), aucune différence n'a été notée. Finalement, Houtekie et ses collègues ont étudié par un devis croisé la VNI NAVA chez les enfants de moins de 5 kg en post-opératoire de chirurgie cardiaque (et post circulation extracorporelle) (58). Dix patients, d'âge variant entre 1 et 22 semaines, ont été ventilés en VNI suite à une extubation. Cette population était soumise en alternance à deux périodes de ventilation, en CPAP et VNI NAVA, l'ordre variant selon la randomisation. Chaque période totalisait 30 minutes. Cette étude a démontré la faisabilité de la VNI NAVA chez cette population pédiatrique spécifique. L'analyse de la synchronie en mode VNI NAVA a démontré une bonne synchronie patient-ventilateur dans 99.3% des cycles respiratoires. Dans cette étude, le signal pneumatique a déclenché le ventilateur dans seulement 3.4% des cycles respiratoires. Les patients étant ventilés en CPAP lors de la ventilation en mode VNI conventionnelle, aucune mesure de synchronie n'a pu être effectuée pour cette période. La fréquence respiratoire en VNI NAVA était significativement plus élevée qu'en mode CPAP lorsque les comparaisons étaient faites après 25 minutes de ventilation dans chaque mode (52 respirations par minute vs 40, $p < 0.001$). De plus, l'analyse de l'AEdi entre la 2^e et 6^e minute de ventilation dans chaque mode a démontré une AEdi plus basse en VNI NAVA. Par contre, aucune différence n'a été démontrée dans l'analyse faite à 25 minutes. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une décharge des muscles respiratoires suite à l'extubation plus rapide en VNI NAVA qu'en mode CPAP, mais la trajectoire de l'évolution du travail respiratoire reste à confirmer.

Quelques données adultes existent également sur la VNI NAVA. Cinq études ont évalué le mode VNI NAVA chez des patients de soins intensifs adultes, avec des devis de type croisé (40, 42, 59–61). Ces études confirment toutes l'amélioration significative de la synchronisation patient-ventilateur en VNI NAVA. Quatre de ces études ont démontré un taux d'asynchronie de moins de 10% chez les patients ventilés en NAVA. Toutes ces études ont confirmé, au minimum, la diminution des efforts inefficaces en VNI NAVA, voire même l'absence de ceux-ci. En résumé, les études publiées chez l'adulte et les jeunes enfants confirment toutes l'intérêt majeur du mode NAVA pour améliorer la synchronisation du patient et son ventilateur en VNI.

Tableau 1. Résumé des études adultes et pédiatriques portant sur la VNI NAVA

Étude Auteur, année	Population	Devis, type VNI, durée	Interface VNI	Évolution des paramètres d'asynchronie en NAVA	Évolution des autres paramètres en NAVA
<i>Études en soins intensifs adultes</i>					
Cammarota 2011	10 patients post-extubation	Croisée AI 20 minutes NAVA 20 minutes AI 20 minutes	Casque	Diminution délais inspiratoires Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchrone	Aucun changement: AEdi, FR, gaz artériel, ratio paO_2/FiO_2
Piquilloud 2012	13 patients	Croisée randomisée AI 20 min NAVA 20 min	Masque facial	Diminution délais inspiratoires Diminution délais de cyclage prématurés et tardifs Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchrone	Aucun changement: AEdi, FR, V_t , gaz artériel, ratio paO_2/FiO_2
Schmidt 2012	17 patients post-extubation	Croisée randomisée AI 10 min AI VNI+ 10 min NAVA 10 min NAVA VNI+ 10 min	Masque oronasal	Diminution délais inspiratoires Diminution délais de cyclage prématurés et tardifs Diminution double déclenchements Diminution Index Asynchrone	Diminution V_t Aucun changement: AEdi, FR
Bertrand 2013	13 patients	Croisée randomisée NAVA 30 min AI 30 min	Masque facial	Diminution délais inspiratoires Diminution délais de cyclage tardifs Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchrone	Augmentation AEdi Aucun changement: V_t , gaz artériel, ratio paO_2/FiO_2
Almayrac 2013	9 patients post-opératoires chx aortique	Croisée AI 15 min NAVA 15 min	Casque	Diminution délais inspiratoires Diminution délais de cyclage Diminution efforts inefficaces Index Asynchrone idem	FR augmentée P _{lmax} diminué Aucun changement: AEdi, V_t

Études en soins intensifs pédiatriques

Vignaux 2013	6 enfants post-opératoires	Croisée randomisée AI 15 min AI TE -15% 15 min AI TE +15% 15 min NAVA 20 min	Lunette nasale Masque facial	Diminution délais inspiratoires Diminution délais de cyclage prématurés Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchrone	Aucun changement: AEdi, FR, Vt
Baudin 2014	11 enfants bronchiolites	Croisée PAC 120 min NAVA 120 min	Masque facial	Diminution délais inspiratoires Diminution efforts inefficaces Diminution Index Asynchrone	AEdi diminuée FR augmentée Aucun changement: Sat, FC, pCO ₂ transcutanée

Houekie 2015	10 enfants post-opératoires chx cardiaque	Croisée randomisée Cpap 30 min NAVA 30 min	Lunette nasale		AEdi diminuée FR augmentée
-----------------	---	--	----------------	--	-------------------------------

Études en soins intensifs néonataux

Lee 2015	15 prématurés	Croisée randomisée AI 15 min NAVA 15 min	Lunette nasale Masque nasal	Diminution délais inspiratoires Diminution effort inefficace Diminution double déclenchement Diminution Index Asynchrone	AEdi diminuée FR augmentée Pimax diminuée Aucun changement : VM, PVAS
-------------	---------------	--	--------------------------------	--	---

AEdi: activité électrique du diaphragme; AI: aide inspiratoire; chx: chirurgie; Cpap : pression positive continue; FC: fréquence cardiaque ; FR: fréquence respiratoire; NAVA : neurally adjusted ventilatory assist; VNI+: algorithme pour VNI; TE: trigger expiratoire; PAC: pression assistée contrôlée; PI: pression inspiratoire; PVAS: pression des voies respiratoires supérieures; Sat: saturation; VM: ventilation minute; Vt: volume courant.

Chapitre 2. Article 1

L'objectif de cette revue est de revoir l'intérêt clinique de la surveillance de l'activité électrique du diaphragme dans les soins intensifs pédiatriques, en termes d'ajustement individualisé des paramètres ventilatoires, évaluation du soutien respiration, évitement de la surassistance, détection de l'asynchronie, préparation à l'extubation et détermination de la capacité respiratoire des patients.

La version finale et définitive de cet article a été publiée dans *Critical Care Research and Practice*, vol. 2013, en 2013 par Hindawi Publishing Corporation.

Copyright © Hindawi Publishing Corporation 2013

Interest of monitoring diaphragmatic electrical activity in the pediatric intensive care unit.

Laurence Ducharme-Crevier¹, Geneviève Du Pont-Thibodeau¹, Guillaume Emeriaud¹

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

Review Article

Interest of Monitoring Diaphragmatic Electrical Activity in the Pediatric Intensive Care Unit

Laurence Ducharme-Crevier, Geneviève Du Pont-Thibodeau, and Guillaume Emeriaud

Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, 3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montreal, QC, Canada H3T 1C5

Correspondence should be addressed to Guillaume Emeriaud

Received 20 July 2012; Revised 15 January 2013; Accepted 21 January 2013

Academic Editor: Dick G. Markhorst

Copyright © 2013 Laurence Ducharme-Crevier et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The monitoring of electrical activity of the diaphragm (EAdi) is a new minimally invasive bedside technology that was developed for the neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) mode of ventilation. In addition to its role in NAVA ventilation, this technology provides the clinician with previously unavailable and essential information on diaphragm activity. In this paper, we review the clinical interests of EAdi in the pediatric intensive care setting. Firstly, the monitoring of EAdi allows the clinician to tailor the ventilatory settings on an individual basis, avoiding frequent overassistance leading potentially to diaphragmatic atrophy. Increased inspiratory EAdi levels can also suggest insufficient support, while a strong tonic activity may reflect the patient efforts to increase its lung volume. EAdi monitoring also allows detection of patient-ventilator asynchrony. It can play a role in evaluation of extubation readiness. Finally, EAdi monitoring provides the clinician with better understanding of the ventilatory capacity of patients with acute neuromuscular disease. Further studies are warranted to evaluate the clinical impact of these potential benefits.

1. Introduction

In the pediatric intensive care unit (PICU), up to half of patients require mechanical ventilation (MV) [1]. The objectives of this therapy are to support the failing respiratory muscles and allow better gas exchange while awaiting recovery. As simple a concept as MV may seem, it can be also detrimental and delay healing if not judiciously adjusted to the individual patient. Ventilation not synchronized with patients' efforts, as well as both insufficient or excessive support, can delay recovery, prolong the MV duration, and contribute to muscle wasting [2, 3]. It has long been considered crucial to monitor the respiratory activity of critically ill patients in order to limit these complications, but available monitoring methods were complex and rarely used in clinical practice [4, 5].

Over the last decade, a new minimally invasive technology has been developed to continuously record the electrical activity of diaphragm (EAdi) at bedside. The main purpose of this technology is to synchronize and adapt the ventilatory support following the EAdi signal during the neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) mode [6]. In addition

to NAVA ventilation, EAdi monitoring also provides the clinician with a comprehensible continuous evaluation of the diaphragm's function. The aim of this paper is to emphasize the importance of this new information in clinical practice.

2. Materials and Methods

2.1. Data Collection. This paper is based on both data from the medical literature and the authors' experience in the field. The authors are pediatric intensive care specialists with extensive clinical and research experience in pediatric mechanical ventilation and particularly in EAdi monitoring. In the last two years, we conducted more than 150 EAdi recordings in our PICU for clinical or research purposes. The extensive review of the medical literature on monitoring of the diaphragm and other respiratory muscles function in critically ill children was conducted using the PubMed research tool. The research strategy is described in Table 1.

2.2. Electrical Activity of Diaphragm Monitoring. EAdi monitoring in our PICU is conducted using the technology

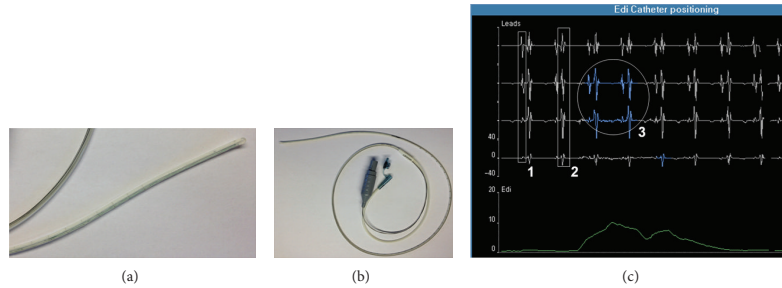


FIGURE 1: Specific nasogastric 8F catheter for EAdi monitoring (b), with an enlargement of the distal tip of the catheter equipped with microelectrodes (a). Screenshot of the specific interface for catheter positioning (c) with the three key components of the optimal position: (1) presence of P waves in the proximal lead with disappearance in distal lead; (2) decrease in the QRS amplitude from the upper to the lower leads; and (3) diaphragm electrical activity highlighted mostly in the central leads (in blue).

TABLE 1: Search strategy for identifying related articles in Medline.

No. 1	Pediatric OR paediatric OR infant* OR child OR children [All]
No. 2	Mechanical ventilation [All]
No. 3	Assisted ventilation [All]
No. 4	No. 2 OR No. 3
No. 5	Diaphragm electromyography [All]
No. 6	Diaphragmatic electromyography [All]
No. 7	Electrical activity diaphragm [All]
No. 8	Diaphragm* function [All]
No. 9	Respiratory muscle monitoring [All]
No. 10	No. 5 OR No. 6 OR No. 7 OR No. 8 OR No. 9
No. 11	No. 1 AND No. 4 AND No. 10

No limits were set for the time period or the language of publication.

provided by the servo I ventilator (MAQUET Critical Care, Solna, Sweden). The signal is obtained using specific nasogastric feeding tube (Figure 1) equipped with miniaturized electrodes placed at its distal end (NAVA catheter, MAQUET, Solna, Sweden). Crural EAdi signals are continuously processed with algorithms originally described by Sinderby et al. [7–10] to address the problems associated with the muscle-to-electrode distance and the influence of cardiac activity and esophageal peristalsis on the signal strength. The processed signal can be simply characterized by its amplitude on inspiration (peak inspiratory EAdi) and expiration (end-expiratory EAdi). The EAdi is controlled by the brainstem respiratory center and therefore reflects the respiratory drive [11].

In our PICU, as recommended by the manufacturer, the EAdi catheter is initially positioned using the “NAVA catheter positioning” screen on the servo I, as illustrated in Figure 1. This window screen displays four leads not filtered for ECG activity and the EAdi curve. Assessing the position of the microelectrodes relative to the heart allows for optimal positioning of the catheter, when the P waves

and QRS complexes are large in the upper leads and smaller in the lower leads. The diaphragm activity highlighted in blue during inspiratory effort should appear mostly in the two middle leads. Respiratory therapists regularly check the correct position the same way. Nurses also regularly verify the position of the tube with its length marks. We consider this technology to be as minimally invasive as the nasogastric tube is standard of care in critically ill children with respiratory failure.

3. Results and Discussion

3.1. Adjustment of Ventilatory Support with EAdi Monitoring.

In the past decade, there has been growing concerns regarding the impact of prolonged intubation on diaphragmatic function. As little as 12 hours of full mechanical support can suffice to induce diaphragmatic atrophy [12]. Jaber et al. [13] observed similar findings on postmortem diaphragm biopsies of brain-dead organ donors, with a decrease in low-twitch and fast-twitch muscle fibers of 57% and 53%, respectively compared to a control group. This atrophy was associated with a proportional loss in diaphragm contractility [13]. In the pediatric population, data are more limited, but similar atrophy has been reported [14]. Oxidative stress induced by muscle inactivity seems to contribute to muscle atrophy [15]. Oxidative stress to actin and myosin triggers degradation of the myofibrillar lattice through the proteolysis pathway [16]. In addition, unloading the diaphragm reduces protein synthesis by 30% within the first 6 hours of ventilation and persistently so for the following 12 hours [17]. Diaphragm atrophy becomes clinically very relevant once the patient is ready to be weaned off the ventilator since respiratory muscles strength is key to a successful extubation [18]. These findings suggest that the maintenance of a diaphragm activity by avoiding full support ventilation may limit atrophy and lead to an earlier extubation [19, 20]. Even assisted mode can induce muscle atrophy if the level of support is excessive [21]. Determining the optimal support is therefore a clinical challenge. EAdi becomes an essential clinical device since it

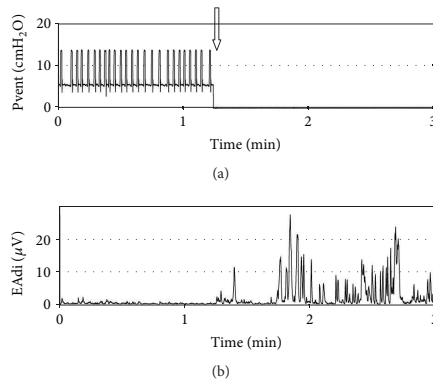


FIGURE 2: Evolution of ventilatory pressure (a) and electrical activity of the diaphragm (b) surrounding extubation (arrow) in a 2-year-old girl with meningitis. Note the very low diaphragm activity prior to extubation on low level of assisted ventilation (pressure support of 7 cm H₂O).

allows the physician to monitor the diaphragmatic efforts and adjust appropriately the ventilator settings protecting against potential atrophy.

EAdi variation in response to modification of respiratory assistance in conventional mechanical ventilation as well as in NAVA mode has been described by Colombo et al. [22]. Increasing ventilatory support decreases or abolishes neural respiratory drive, which may suggest overassistance, while decreasing ventilatory support increases EAdi, suggesting underassistance. In our experience, we were surprised to frequently observe abolished ventilatory drive in intubated children. Around 25–30% of patients with conventional ventilation have no measurable inspiratory EAdi. The majority of these observations were made in patients in whom ventilatory drive suppression had not been desired by the treating physician. Suppressed ventilatory drive can even be observed in patients with low levels of support, particularly in patients with normal lungs. This concept is well illustrated in Figure 2, which shows the almost absent ventilatory drive of a 2-year-old girl intubated for meningitis and ventilated with pressure support of 7 cm H₂O. It contrasts well with the clear phasic EAdi after extubation. Periods of absent ventilatory drive have also been reported in neonates and children [23]. When clinically indicated, a decrease of the ventilatory support or a switch to NAVA usually leads to the reappearance of diaphragm activity.

On the other hand, very high inspiratory EAdi can be observed in patients with severe respiratory conditions (severe bronchiolitis, severe bronchopulmonary dysplasia, extubation failure, acute respiratory distress syndrome, and so on). Adjusting the support (e.g., increase of the support level, or introduction of noninvasive ventilation in case of post-extubation distress) usually succeeds in normalizing levels of EAdi. Figure 3 describes the evolution of EAdi

following extubation in a 15-day-old girl in the postoperative period of aortic valvotomy. The infant was initially supported with high flow nasal cannula, but progressive respiratory distress led to the introduction of noninvasive ventilation with NAVA 3 hours after extubation. Interestingly, the EAdi monitoring showed an increase in EAdi shortly after extubation, prior to the onset of clinical respiratory distress. The improvement of the respiratory failure with noninvasive ventilation was paralleled by the decrease in EAdi, toward preextubation levels.

Noteworthy, certain patients (typically infants with severe bronchopulmonary dysplasia) continue to maintain elevated drive despite MV adjustment, demonstrating the severity of their lung disease.

This shows how the level of ventilatory support can interfere with the child's respiratory drive. It is a challenge for physicians to detect both excessive or insufficient support based solely on clinical examination. This often leads to inappropriate assistance and increased risk of diaphragmatic atrophy. EAdi provides unique information to the clinician and allows better tailoring of the ventilatory support.

3.2. Tonic Activity of the Diaphragm. Tonic EAdi is the diaphragm activity that persists until the end of expiration above baseline. Tonic EAdi is usually absent in normal adult or children older than one year [24]. In normal infants, the end-expiratory lung volume (EELV) is actively maintained above the relaxation volume to prevent derecruitment of the alveoli. Different mechanisms involved in this process include rapid respiratory rate with short expiration, braking of expiratory flow with larynx constriction, and persistence of diaphragm activity into expiration [25]. In intubated children, the endotracheal tube precludes the laryngeal braking, reinforcing the importance of tonic EAdi. Animal models have shown that conditions of abdominal distension, lung deflation, pulmonary edema, and acute lung injury can increase the tonic activity of the diaphragm [26–29]. In intubated infants, the suppression of PEEP also induces an increase in tonic EAdi [25]. Elevated tonic EAdi may increase the risk of respiratory fatigue by increasing diaphragm metabolism in situations of possible inappropriate perfusion [25, 30, 31]. Increased tonic EAdi may reflect patient efforts to increase his EELV. Adjusting positive end-expiratory pressure (PEEP) should be considered. Figure 4 illustrates the case of a patient with severe acute respiratory distress syndrome secondary to a pneumonia in whom the use of the NAVA catheter allowed the physician to notice an unusual elevated tonic EAdi. The PEEP was consequently increased from 7 to 10 cm H₂O, and this adjustment was followed by a rapid decrease in tonic EAdi and improved arterial saturation. This improvement in this case might also have been the result of other manoeuvres such as secretion suctioning and opening of atelectatic areas. However, the importance of normalizing EAdi cannot be undermined.

3.3. Extubation Readiness Evaluation. Adequate diaphragmatic function is paramount to ventilator weaning [32]. Using EAdi monitoring to help predict extubation success

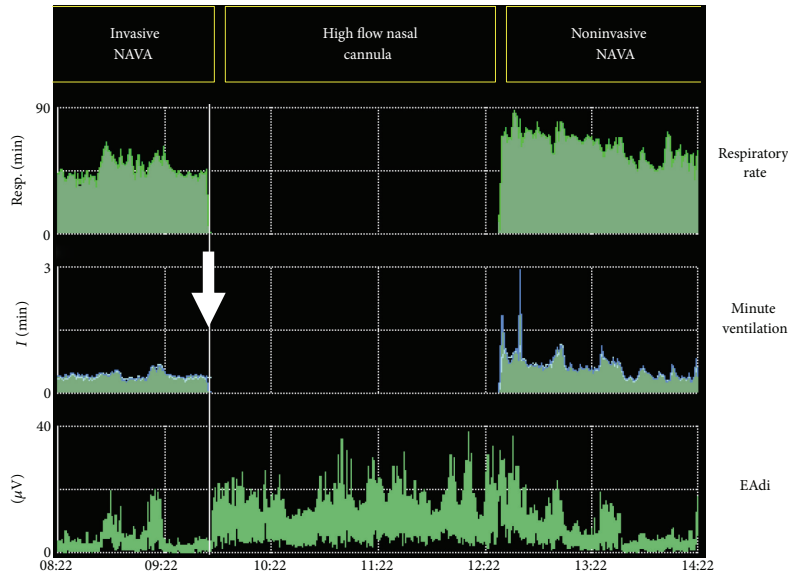


FIGURE 3: Evolution of respiratory rate, minute ventilation, and EAdi in a 15-day-old girl in the postoperative period of aortic valvotomy. After extubation (arrow), the infant was immediately supported with high flow nasal cannula. Progressive respiratory failure led to the introduction of noninvasive ventilation with NAVA 3 hours after extubation. An increase in EAdi was evident shortly after extubation, prior to the onset of clinical respiratory distress. The improvement of the respiratory failure with noninvasive ventilation was rapidly followed by a decrease in EAdi, toward preextubation levels.

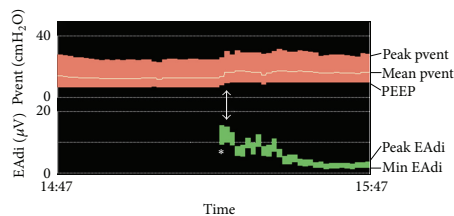


FIGURE 4: Example of very high level of tonic EAdi (*) observed in a 2-year-old boy with acute respiratory distress and hypoxemia. Tonic EAdi rapidly decreased following the increase in PEEP from 7 to 10 cm H₂O (arrow) (see text for details).

has therefore been considered. The concept of neuroventilatory efficiency (NVE) represents the ratio between the tidal volume and the EAdi and therefore the ability of the diaphragm to generate a tidal volume normalized to the neural drive. In the only pediatric study done on extubation readiness, Wolf et al. [33] observed that the ability to generate a higher diaphragmatic activity for the same tidal volume

in pressure support ventilation was a predictor of successful extubation. This may appear somehow counterintuitive, as the ratio of tidal volume to EAdi should reflect the performance of the neuromechanical coupling. However, it is important to mention that the ratio was measured during ventilatory support, the latter varying among patients. As previously mentioned, ventilatory support can influence children's ventilatory drive in very different ways accordingly to the disease. It would therefore be important to measure this ratio in absence of any ventilatory support, in order to precisely evaluate the intrinsic ability of the diaphragm rather than that of the ventilator. In a recent study by Liu et al. [34] on extubation readiness in critically ill adult patients, a higher NVE value during a spontaneous breathing test was observed in successfully extubated patients. On the contrary, patients in the extubation failure group had an EAdi increase twice that observed in the successfully extubated group. Furthermore, Wolf et al. also demonstrated a direct correlation between EAdi and negative inspiratory airway opening pressure [33]. The latter is a valuable measure of neuromuscular drive and extubation readiness [35, 36]. While EAdi seems to be a promising clinical tool to predict extubation readiness, further pediatric studies are warranted to identify the clinical predictive variables and to analyze their prognostic performance.

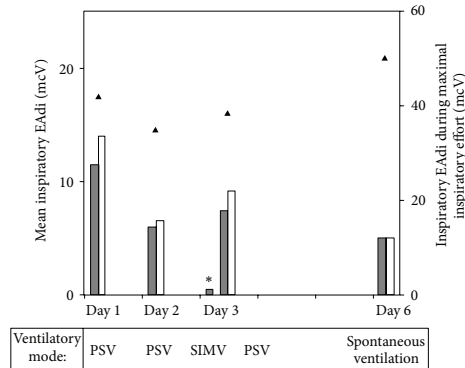


FIGURE 5: Daily evaluation of ventilatory drive in a 5-year-old patient with cervical myelitis. Each day, mean inspiratory EAdi was recorded during 5 minutes with the ventilation prescribed by the attending physician (grey bars) and 5 minutes under continuous positive airway pressure (CPAP, white bars). Inspiratory EAdi was also measured during 2 voluntary maximal inspiratory efforts (triangle). A period of overassistance with absent ventilatory drive was detected at day 3 (*). The recovery of the ventilatory drive was observed rapidly after adjustment of the support. (PSV: pressure-support ventilation; SIMV: synchronized intermittent mechanical ventilation).

3.4. Followup of Diaphragm Function in at-Risk Children. In patients with acute neuromuscular disease, it is essential to be able to rapidly detect the worsening of the disease and its impact on ventilatory function. Clinical observation alone might be insufficient. A recent case report illustrates the clinical utility of EAdi monitoring in the particular setting of two infants with botulism [37]. In our PICU, we routinely monitor the evolution of EAdi in at-risk population such as patients with Guillain-Barré syndrome, infant botulism, transverse myelitis, or cervical spinal cord injury. In order to compare EAdi values and detect a true trend, it is important to measure EAdi under the same conditions. In extubated patients, EAdi is recorded at rest and during respiratory efforts such as coughing or deep inspiration. In intubated patients, we measure EAdi in predetermined periods of CPAP or low pressure support mode on repeated occasions. Moreover, with the continuous monitoring, the physician is able to recognize whether his patient is either over- or underventilated, which may be particularly detrimental in such conditions. Figure 5 illustrates the daily evolution of EAdi parameters during the PICU stay of a 5-year-old patient with cervical myelitis. No clear deterioration of ventilatory drive was observed in this patient, but daily monitoring allowed the detection of a period of overassistance with absent ventilatory drive at day 3. Ventilatory drive recovered rapidly after adjustment of the support.

3.5. Detection of Patient-Ventilator Asynchrony. To maintain an appropriate respiratory drive, synchronization is key. Patient-ventilator asynchrony is defined as a mismatch between the inspiratory and expiratory phases of the patient and the ventilator. This includes the inspiratory and expiratory delays (time between patient demand and ventilator

response), wasted efforts (efforts undetected by the ventilator), autotriggering (ventilator assist delivered in absence of patient demand), and double-triggering (two rapidly successive ventilator assists following a single effort). In adults, asynchrony is associated with prolonged ventilator support, longer stay in the intensive care unit, and total hospital length of stay [3, 38, 39]. Asynchrony is very difficult to appreciate by visual examination of the patient and evaluation of the ventilator waveforms [40]. In contrast, EAdi monitoring permits an easy detection of asynchrony. A few years ago a study from our center demonstrated poor synchronization between infants ventilated in the synchronized intermittent mandatory ventilation mode and their ventilator with conflict occurring $53 \pm 26\%$ of the time [41]. Similar results were shown in a more recent study, with asynchrony occurring $25 \pm 10\%$ during conventional ventilation [42]. NAVA mode which adapts support according to EAdi should be considered in patients with marked asynchrony if adjustment of conventional ventilator settings has failed. This strategy has been proven effective in adults [22, 43] and children [23, 42, 44–46].

3.6. Limitations of EAdi Monitoring. The EAdi technology is relatively new. Many of the concepts mentioned in this paper are theoretical and have not been confirmed by large studies. In particular, the impact of this monitoring on clinical outcomes (MV duration, extubation failure, and so on) remains to be validated. Like any new technology, it is important to balance its risks, costs, and benefits. So far, no complications have been detected.

Another limitation to EAdi monitoring is the lack of reference values for both healthy and critically ill children. With experience, it becomes rather easy to interpret clearly

abnormal values. More studies are needed to determine the optimal individual EAdi target.

It is important to emphasize that EAdi represents respiratory drive and not diaphragmatic contractility. Diaphragmatic strength can be estimated by the volume or pressure generated by a given EAdi value (neuromechanical efficiency). This has not been studied in children. Contractile performance can also be tested using other more complex methods, for example, airway occlusion pressure generated by the diaphragm during phrenic nerve stimulation [47] and transdiaphragmatic pressure measurement during a standardized task.

Finally, this technology is simple to use but can also be misinterpreted. In particular, the appropriate position of the catheter should always be confirmed before interpretation of EAdi values.

4. Conclusions

In conclusion, EAdi monitoring is a very accessible bedside technology that provides relevant information regarding the patient's respiratory drive during critical illness. It allows the clinician to better adjust ventilatory settings to each patient's particular condition and protect against asynchrony and diaphragmatic atrophy. Further studies are needed to evaluate the impact of this new technology on clinical outcome.

Conflict of Interests

All the authors have no conflict of interests to declare.

Acknowledgment

MAQUET Critical Care provided 100 NAVA catheters and lent a servo I to facilitate a study on asynchrony in the authors' PICU.

References

- [1] M. Santschi, P. Jouviet, F. Leclerc et al., "Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 11, no. 6, pp. 681–773, 2010.
- [2] F. Lemaire, "Difficult weaning," *Intensive Care Medicine*, vol. 19, Supplement 2, pp. S69–S73, 1993.
- [3] A. W. Thille, P. Rodriguez, B. Cabello, F. Lellouche, and L. Brochard, "Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation," *Intensive Care Medicine*, vol. 32, no. 10, pp. 1515–1522, 2006.
- [4] M. J. Tobin, "Respiratory monitoring during mechanical ventilation," *Critical Care Clinics*, vol. 6, no. 3, pp. 679–709, 1990.
- [5] J. W. Fitting, "Respiratory muscle function in the critically ill patient," *Acute Care*, vol. 14–15, pp. 313–349, 1989.
- [6] C. Sinderby, P. Navalesi, J. Beck et al., "Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure," *Nature Medicine*, vol. 5, no. 12, pp. 1433–1436, 1999.
- [7] J. Beck, C. Sinderby, L. Lindström, and A. Grassino, "Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram," *Journal of Applied Physiology*, vol. 81, no. 3, pp. 1434–1449, 1996.
- [8] J. Beck, C. Sinderby, J. Weinberg, and A. Grassino, "Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram," *Journal of Applied Physiology*, vol. 79, no. 3, pp. 975–985, 1995.
- [9] C. A. Sinderby, J. C. Beck, L. H. Lindström, and A. E. Grassino, "Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG," *Journal of Applied Physiology*, vol. 82, no. 4, pp. 1370–1377, 1997.
- [10] C. Sinderby, J. Beck, J. Spahija, J. Weinberg, and A. Grassino, "Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease," *Journal of Applied Physiology*, vol. 85, no. 6, pp. 2146–2158, 1998.
- [11] R. V. Lourenço, N. S. Cherniack, J. R. Malm, and A. P. Fishman, "Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing," *Journal of Applied Physiology*, vol. 21, no. 2, pp. 527–533, 1966.
- [12] S. Levine, T. Nguyen, N. Taylor et al., "Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans," *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 13, pp. 1327–1335, 2008.
- [13] S. Jaber, B. J. Petrof, B. Jung et al., "Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, no. 3, pp. 364–371, 2011.
- [14] A. S. Knisely, S. M. Leal, and D. B. Singer, "Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs," *Journal of Pediatrics*, vol. 113, no. 6, pp. 1074–1077, 1988.
- [15] S. K. Powers, A. N. Kavazis, and K. C. DeRuisseau, "Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress," *American Journal of Physiology*, vol. 288, no. 2, pp. R337–R344, 2005.
- [16] R. A. Shanely, M. A. Zergeroglu, S. L. Lennon et al., "Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 166, no. 10, pp. 1369–1374, 2002.
- [17] R. A. Shanely, D. Van Gammeren, K. C. DeRuisseau et al., "Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 170, no. 9, pp. 994–999, 2004.
- [18] T. Vassilakopoulos and B. J. Petrof, "Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 169, no. 3, pp. 336–341, 2004.
- [19] L. Brochard, A. Harf, H. Lorino, and F. Lemaire, "Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation," *American Review of Respiratory Disease*, vol. 139, no. 2, pp. 513–521, 1989.
- [20] E. Futier, J. M. Constantin, L. Combaret et al., "Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm," *Critical Care*, vol. 12, no. 5, article R116, 2008.
- [21] M. B. Hudson, A. J. Smuder, W. B. Nelson, C. S. Bruells, S. Levine, and S. K. Powers, "Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy," *Critical Care Medicine*, vol. 40, no. 4, pp. 1254–1260, 2012.
- [22] D. Colombo, G. Cammarota, V. Bergamaschi, M. De Lucia, F. D. Corte, and P. Navalesi, "Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure," *Intensive Care Medicine*, vol. 34, no. 11, pp. 2010–2018, 2008.

- [23] M. Alander, O. Peltoniemi, T. Pokka, and T. Kontiokari, "Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care," *Pediatric Pulmonology*, vol. 47, no. 1, pp. 76–83, 2012.
- [24] A. A. Colin, M. E. B. Wohl, J. Mead, F. A. Ratjen, G. Glass, and A. R. Stark, "Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants," *Journal of Applied Physiology*, vol. 67, no. 5, pp. 2107–2111, 1989.
- [25] G. Emeriaud, J. Beck, M. Tucci, J. Lacroix, and C. Sinderby, "Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants," *Pediatric Research*, vol. 59, no. 5, pp. 705–710, 2006.
- [26] N. E. L. Meessen, C. P. M. Van Der Grinten, H. T. M. Folgering, and S. C. M. Luijendijk, "Tonic activity in inspiratory muscles during continuous negative airway pressure," *Respiration Physiology*, vol. 92, no. 2, pp. 151–166, 1993.
- [27] E. D'Angelo, M. Pecchiari, F. Acocella, A. Monaco, and F. Bellemare, "Effects of abdominal distension on breathing pattern and respiratory mechanics in rabbits," *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 130, no. 3, pp. 293–304, 2002.
- [28] A. Ma, M. Bravo, and C. T. Kappagoda, "Responses of bronchial C-fiber afferents of the rabbit to changes in lung compliance," *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 138, no. 2–3, pp. 155–163, 2003.
- [29] S. Gunawardena, K. Ravi, J. C. Longhurst et al., "Responses of C fiber afferents of the rabbit airways and lungs to changes in extra-vascular fluid volume," *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 132, no. 3, pp. 239–251, 2002.
- [30] S. N. Hussain, "Regulation of ventilatory muscle blood flow," *Journal of Applied Physiology*, vol. 81, no. 4, pp. 1455–1468, 1996.
- [31] F. Bellemare and A. Grassino, "Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue," *Journal of Applied Physiology*, vol. 53, no. 5, pp. 1190–1195, 1982.
- [32] F. Laghi, S. E. Cattapan, A. Jubran et al., "Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm?" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, no. 2, pp. 120–127, 2003.
- [33] G. K. Wolf, B. K. Walsh, M. L. Green, and J. H. Arnold, "Electrical activity of the diaphragm during extubation readiness testing in critically ill children," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 12, no. 6, pp. e220–e224, 2011.
- [34] L. Liu, H. Liu, Y. Yang et al., "Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients," *Critical Care*, vol. 16, no. 4m article R143, 2012.
- [35] R. Kuhlen, S. Hausmann, D. Pappert, K. Slama, R. Rossaint, and K. Falke, "A new method for P0.1 measurement using standard respiratory equipment," *Intensive Care Medicine*, vol. 21, no. 7, pp. 554–560, 1995.
- [36] S. N. Nemer, C. S. V. Barbas, J. B. Caldeira et al., "Evaluation of maximal inspiratory pressure, tracheal airway occlusion pressure, and its ratio in the weaning outcome," *Journal of Critical Care*, vol. 24, no. 3, pp. 441–446, 2009.
- [37] A. Bordessoule, G. Emeriaud, N. Delnard, J. Beck, and P. Jouviet, "Recording diaphragm activity by an oesophageal probe: a new tool to evaluate the recovery of diaphragmatic paralysis," *Intensive Care Medicine*, vol. 36, no. 11, pp. 1978–1979, 2010.
- [38] D. C. Chao, D. J. Scheinhorn, and M. Stearn-Hassenpflug, "Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation," *Chest*, vol. 112, no. 6, pp. 1592–1599, 1997.
- [39] M. de Wit, S. Pedram, A. M. Best, and S. K. Epstein, "Observational study of patient-ventilator asynchrony and relationship to sedation level," *Journal of Critical Care*, vol. 24, no. 1, pp. 74–80, 2009.
- [40] D. Colombo, G. Cammarota, M. Alemani et al., "Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony," *Critical Care Medicine*, vol. 39, no. 11, pp. 2452–2457, 2011.
- [41] J. Beck, M. Tucci, G. Emeriaud, J. Lacroix, and C. Sinderby, "Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants," *Pediatric Research*, vol. 55, no. 5, pp. 747–754, 2004.
- [42] A. Bordessoule, G. Emeriaud, S. Morneau, P. Jouviet, and J. Beck, "Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction in infants compared to conventional ventilation," *Pediatric Research*, vol. 72, no. 2, pp. 194–202, 2012.
- [43] J. Spahija, M. De Marchie, M. Albert et al., "Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist," *Critical Care Medicine*, vol. 38, no. 2, pp. 518–526, 2010.
- [44] J. Beck, M. Reilly, G. Grasselli et al., "Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants," *Pediatric Research*, vol. 65, no. 6, pp. 663–668, 2009.
- [45] C. Breatnach, N. P. Conlon, M. Stack, M. Healy, and B. P. O'Hare, "A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population*," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 11, no. 1, pp. 7–11, 2010.
- [46] K. C. Clement, T. L. Thurman, S. J. Holt, and M. J. Heulitt, "Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis," *Intensive Care Medicine*, vol. 37, no. 11, pp. 1826–1832, 2011.
- [47] G. F. Rafferty, N. Mustfa, W. D. Man et al., "Twitch airway pressure elicited by magnetic phrenic nerve stimulation in anesthetized healthy children," *Pediatric Pulmonology*, vol. 40, no. 2, pp. 141–147, 2005.

Chapitre 3. Article 2

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les données actuelles de la littérature concernant le mode VNI NAVA chez l'enfant et de fournir des repères pratiques pour l'utilisation de ce mode, à partir des évidences et de l'expérience clinique de notre équipe.

La version finale et définitive de cet article a été publiée dans Réanimation, vol. 23, issue 1 en janvier 2014 par SRLF et Springer-Verlag.

Copyright © SRLF et Springer-Verlag France 2014

La ventilation non invasive en mode NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) en réanimation pédiatrique.

Laurence Ducharme-Crevier¹, Sandrine Essouri^{1,2}, Alexandrine Larouche¹, Guillaume Emeriaud¹

¹Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

² Soins intensifs pédiatriques, CHU Kremlin Bicêtre, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction

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

L. Ducharme-Crevier · S. Essouri · A. Larouche ·
G. Emeriaud (✉)
Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine,
Université de Montréal, 3175 chemin de la côte Sainte-Catherine,
Montréal (Qc) H3T 1C5, Canada

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

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

Principes du mode NAVA

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

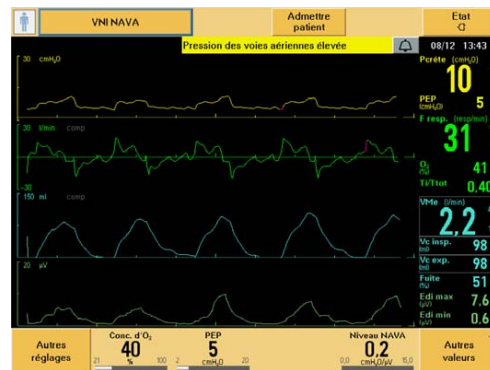


Fig. 1 Copie d'écran du ventilateur en mode VNI-NAVA

tance dès la détection d'une activation électrique du diaphragme, et cette assistance s'interrompt lorsque l'AEdi diminue à 70 % de son pic. En outre, le support inspiratoire délivré est proportionnel à l'AEdi afin de permettre l'adaptation du support à la demande du patient [25]. Le niveau de l'aide inspiratoire (cmH_2O) délivré est obtenu en multipliant le niveau NAVA ($cm H_2O \cdot \mu V^{-1}$) réglé par le niveau d'AEdi (μV) mesurée. L'inspiration peut être déclenchée par le signal AEdi ou par le trigger pneumatique classique selon le système « premier arrivé premier servi ».

Importance de l'asynchronie patient-ventilateur

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

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

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

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

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

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

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

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

Données de la littérature

Les études sur la VNI-NAVA chez l'adulte

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

Les études sur la VNI-NAVA en réanimation pédiatrique

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

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

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

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

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

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

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

La VNI-NAVA en pratique

Interfaces

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

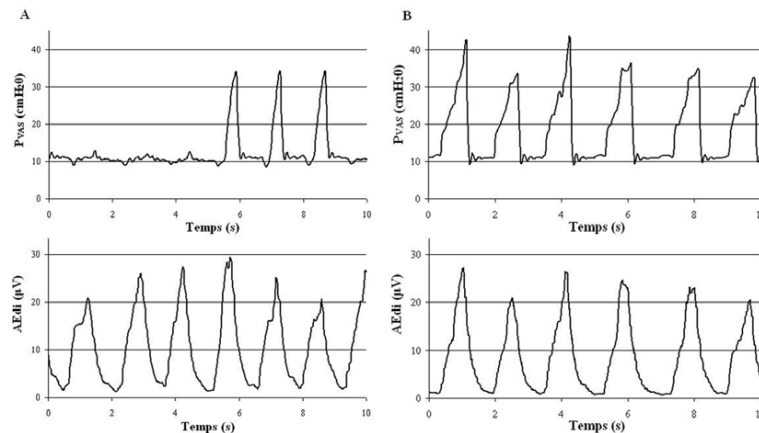


Fig. 2 Exemple représentatif de la synchronisation des tracés de pression des voies aériennes supérieures (PVAS) et de l'activité électrique du diaphragme (AEdi) d'un enfant sous ventilation non invasive en mode aide inspiratoire (panel A) et en mode NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) (panel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

Sonde gastrique spécifique

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

Réglages

Le niveau NAVA

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

Autres réglages

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

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

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

Surveillance

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

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

Situations particulières et indications préférentielles

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

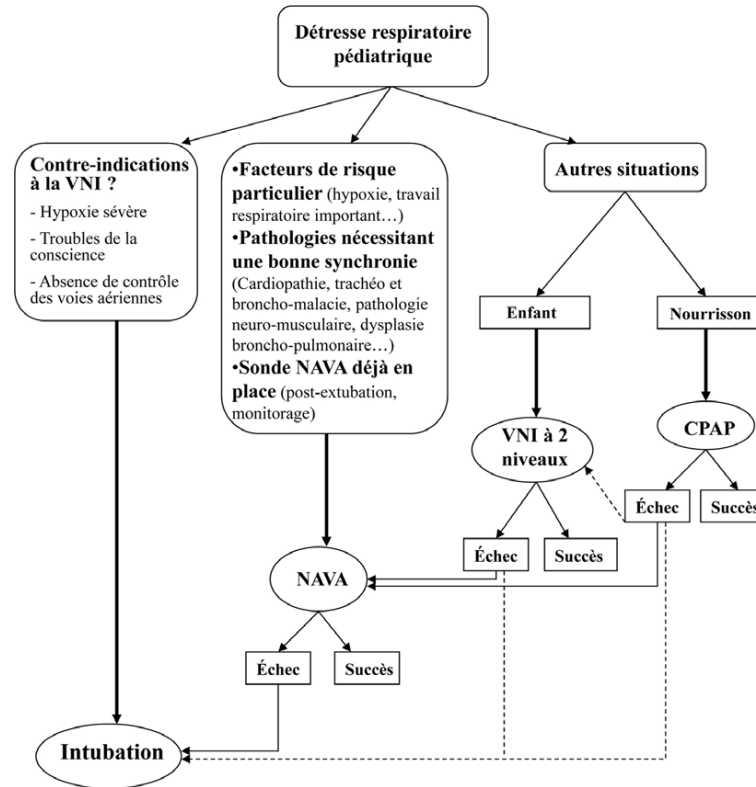


Fig. 3 Algorithme décrivant notre pratique pour le choix du mode de ventilation non invasive en réanimation pédiatrique. Cet algorithme est indicatif et reflète les situations les plus fréquentes, mais d'autres choix sont régulièrement faits en fonction des conditions particulières. VNI : ventilation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

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

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

Problèmes potentiels

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

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

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

Conclusion

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

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

Références

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

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

Chapitre 4. Objectifs et hypothèses

4.1 Objectifs

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité du mode NAVA en VNI pédiatrique par rapport aux modes conventionnels de VNI. L'**objectif principal** était d'étudier la faisabilité et la tolérance de la VNI NAVA chez les enfants de soins intensifs. Les **objectifs secondaires** étaient de comparer le mode VNI NAVA aux modes de VNI conventionnelle en termes de (1) synchronie; et (2) demande ventilatoire du patient.

4.2 Hypothèse de travail et outils de mesures

Notre hypothèse de travail principale était que le mode de ventilation VNI NAVA est faisable et bien toléré chez la population pédiatrique générale de soins intensifs. La faisabilité et la tolérance de la VNI NAVA ont été évaluées selon les critères suivants : obtention d'un signal d'AEdi approprié; pourcentage de temps passé en mode NAVA; présence ou absence d'interruption de la ventilation en mode VNI NAVA; et stabilité des signes vitaux et paramètres respiratoires du patient (SaO_2 , FiO_2 , fréquence respiratoire et fréquence cardiaque).

Les hypothèses secondaires étaient: 1) l'amélioration de la synchronie entre le patient pédiatrique et le ventilateur en VNI NAVA; et 2) un impact positif de la VNI NAVA sur l'effort respiratoire, c'est-à-dire une diminution de la demande respiratoire du patient ventilé en VNI NAVA comparativement aux modes de VNI conventionnelle. Les mesures d'asynchronie étaient les suivantes : délai de déclenchement inspiratoire; délai de cyclage; efforts inefficaces; auto-déclenchement; et temps total passé en asynchronie. La demande respiratoire du patient était évaluée selon l'AEdi du patient, reflétant l'activation du diaphragme.

Chapitre 5. Article 3

La version finale et définitive de cet article a été publiée dans *Critical Care*, vol. 19, issue 1 en février 2015 par BioMed Central.

Copyright © 2015 Ducharme-Crevier et al.; licensee BioMed Central.

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: a crossover physiological study.

Laurence Ducharme-Crevier¹, Jennifer Beck², Sandrine Essouri^{1,3}, Philippe Jovet¹, Guillaume Emeriaud¹

¹ Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, University of Montreal, 3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Qc, Canada, H3T 1C5

² Keenan Research Centre for Biomedical Science and Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada

³ Pediatric Intensive Care Unit, CHU Kremlin Bicêtre, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France

RESEARCH

Open Access

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: a crossover physiological study

Laurence Ducharme-Crevier^{1*}, Jennifer Beck², Sandrine Essouri^{1,3}, Philippe Jovet¹ and Guillaume Emeriaud¹

Abstract

Introduction: The need for intubation after a noninvasive ventilation (NIV) failure is frequent in the pediatric intensive care unit (PICU). One reason is patient-ventilator asynchrony during NIV. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) is a mode of ventilation controlled by the patient's neural respiratory drive. The aim of this study was to assess the feasibility and tolerance of NIV-NAVA in children and to evaluate its impact on synchrony and respiratory effort.

Methods: This prospective, physiologic, crossover study included 13 patients requiring NIV in the PICU of Sainte-Justine's Hospital from October 2011 to May 2013. Patients were successively ventilated in conventional NIV as prescribed by the physician in charge (30 minutes), in NIV-NAVA (60 minutes), and again in conventional NIV (30 minutes). Electrical activity of the diaphragm (EAdi) and airway pressure were simultaneously recorded to assess patient-ventilator synchrony.

Results: NIV-NAVA was feasible and well tolerated in all patients. One patient asked to stop the study because of anxiety related to the leak-free facial mask. Inspiratory trigger dys-synchrony and cycling-off dys-synchrony were significantly shorter in NIV-NAVA versus initial and final conventional NIV periods (both $P < 0.05$). Wasted efforts were also decreased in NIV-NAVA (all values expressed as median and interquartile values) (0 (0 to 0) versus 12% (4 to 20) and 6% (2 to 22), respectively; $P < 0.01$). As a whole, total time spent in asynchrony was reduced to 8% (6 to 10) in NIV-NAVA, versus 27% (19 to 56) and 32% (21 to 38) in conventional NIV before and after NIV-NAVA, respectively ($P = 0.05$).

Conclusion: NIV-NAVA is feasible and well tolerated in PICU patients and allows improved patient-ventilator synchronization. Larger controlled studies are warranted to evaluate the clinical impact of these findings.

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT02163382. Registered 9 June 2014.

Introduction

Respiratory failure is one main reason for admission to the pediatric intensive care unit (PICU) [1]. Mechanical ventilation-related complications occur in 40% of patients [2,3]. Noninvasive ventilation (NIV) aims to minimize those complications while supporting the patient's breathing [4,5]. However, NIV failure requiring intubation occurs

in 19% to 45% of children [6-9] and is associated with a prolonged PICU stay [8-10]. The inability of the ventilator to detect the patient's breathing efforts crucially limits the efficiency of NIV [11,12]. Patient-ventilator synchronization is critical to reduce the work of breathing [13] and to achieve successful NIV. Obtaining an optimal synchrony during pediatric NIV is a challenge [11]. The presence of leaks at the patient-mask interface, the small tidal volume, and the agitation of the patient impair the detection of the patient breathing effort. Therefore, CPAP (continuous positive airway pressure) is the NIV modality most often

¹Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, University of Montreal, 3175 Chemin de la côte Sainte-Catherine, Montreal, QC H3T 1C5, Canada
Full list of author information is available at the end of the article

used for infants, because asynchronous bilevel pressure ventilation does not seem to offer any advantage [11].

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) is a mechanical ventilation modality in which the ventilator assists the patient breath in proportion to and in synchrony with the electrical activity of the diaphragm (EAdi) [14]. EAdi is a fast and accurate reflection of phrenic nerve activity arising from central respiratory centers [15]. Six pediatric studies showed improved patient-ventilator interaction with NAVA delivered via endotracheal tube [12,16-20]. As synchronization in NAVA is independent of pressure or flow trigger and independent of leaks [21,22], NAVA has a strong potential to increase NIV efficiency. Few studies have evaluated NAVA in pediatric noninvasive conditions. A preliminary study conducted in six postsurgery children tends to confirm this potential [23].

The main objective of this study is to evaluate the feasibility and tolerance of NIV-NAVA in children treated for respiratory failure of different etiologies in PICU. The secondary objectives are to compare the synchrony and the mean EAdi, as a reflection of patient work of breathing, during conventional NIV and NIV-NAVA. We hypothesized that NIV-NAVA is feasible, improves patient-ventilator synchrony in children compared with conventional NIV, and therefore reduces the patient's effort.

Methods

This is a prospective, physiological, crossover study comparing NIV-NAVA versus conventional NIV in children admitted to the PICU for respiratory failure. This study was conducted from October 2011 to May 2013 in the PICU of Sainte-Justine's Hospital. The protocol was approved by the Ethics Committee of Sainte-Justine Research center (reference 3388). Written informed consent was obtained from the parents or legal tutors. This study follows CONSORT recommendations.

Study population

Children older than 3 days and younger than 18 years with respiratory failure, expected to require NIV for more than 6 hours, were eligible. Patient screening was done on a daily basis on weekdays by research staff. The exclusion criteria were (a) contraindication to the placement of a new nasogastric tube; (b) hemodynamic instability requiring dopamine ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, epinephrine, norepinephrine, or dobutamine; (c) severe respiratory instability requiring imminent intubation, according to the attending physician, or $\text{FiO}_2 > 60\%$, or $\text{PaCO}_2 > 80$ mm Hg on blood gas in the last hour; (d) cardiac patient in the postoperative course; (e) all patients without nasogastric tube, as adding a tube for EAdi recording would represent adding an intervention in their care; and (f)

absence of parent or tutor for consent. Patients for whom limitation of life-support treatment was discussed were also excluded.

As per these exclusions, we selected a pediatric intensive care population critically ill from a respiratory standpoint, with NIV and nasogastric tube needs for more than 6 hours.

Study protocol

After enrollment, a specific nasogastric tube equipped with miniaturized electrodes (NAVA catheter, 6, 8, or 12 Fr; Maquet, Solna, Sweden) was installed, by using the "catheter positioning" screen on the Servo I ventilator (v 6.0; Maquet). Patients were initially studied on conventional NIV as per their prestudy settings for 30 minutes, then converted to NIV-NAVA for 60 minutes, and finally returned to conventional NIV for 30 minutes.

Conventional and NIV-NAVA management

During both conventional NIV periods (before and after NIV-NAVA), the parameters were set as prescribed before the study. The management of NIV, the choice of the ventilator, and that of the airway interface were not guided by written protocol. NIV was always delivered with a ventilator equipped with specific NIV algorithm. With the Servo-I, we usually use the infant mode in children smaller than 10 kg.

For the NAVA period, the patient was switched to a Servo I ventilator. Positive end expiratory pressure (PEEP) and FiO_2 were not modified. For patient previously ventilated with two levels of pressure, the NAVA level was initially determined to achieve the same peak inspiratory pressure as in the conventional mode. For a patient previously on CPAP, the NAVA level was set to achieve a minimal level of respiratory support (5 cm H_2O). During the first 30 minutes, the NAVA level could be adjusted based on the respiratory status, to aim for respiratory rate $\leq 40/\text{minute}$ and $\geq 12/\text{minute}$, minimizing respiratory efforts, and to compensate for air leaks when resulting delivered pressure was low (>3 cm H_2O). The NAVA level was kept constant during the last 30 minutes of the NAVA period. During the entire study, settings modifications by caregivers were permitted and documented.

Data acquisition and measurements

Baseline patient characteristics, cause and modality of NIV, PIM 2 [24], and PELOD 1 [25] scores were collected prospectively. SpO_2 , FiO_2 , ventilatory settings, and heart rate were recorded throughout the study period. EAdi and airway pressure (P_{vent}) were simultaneously recorded, as previously described [17,26].

Feasibility and tolerance assessment

Feasibility was assessed by the ability to obtain a correct EAdi signal (compatible with NAVA ventilation), the percentage of time spent in NIV-NAVA mode, and NIV-NAVA interruption. Tolerance was evaluated on the respiratory rate, saturation, FiO₂, and EAdi.

Safety guidelines

To provide safety guidelines, the study protocol had termination criteria including (a) decrease of SpO₂ < 92% with FiO₂ > 60% for more than 5 minutes; (b) cardiac rate >180/minute for >10 minutes; (c) respiratory rate >60/minute for more than 10 minutes; (d) uncontrolled agitation; or (e) intolerance suspected by the attending physician.

Asynchrony analysis

The last 10 minutes of each period were analyzed. The following asynchrony parameters were analyzed: inspiratory trigger dys-synchrony, cycling-off dys-synchrony, and incidence of ineffective efforts and of autotriggered breaths. The total time spent in asynchrony was calculated as the cumulative time spent in each asynchrony form throughout the whole recording time.

The following definitions were used for patient-ventilator interaction [27,28]: (a) inspiratory trigger dys-synchrony: time between the beginning of neural inspiration and the ventilator pressurization; (b) cycling-off dys-synchrony: time lag between the end of neural inspiration activity (70% of peak EAdi) and the end of the inspiratory pressure assistance by the ventilator. The cycling-off dys-synchronies are reported as absolute values as cycling-off dys-synchronies usually have a wide distribution of values with positive or negative values [17,29]; (c) ineffective effort: neural breath not assisted by the ventilator; (d) autotriggered breath: initiation of mechanical assist by the ventilator without an inflection of EAdi. The four types of events were detected breath-by-breath with semiautomatic analysis (one automatic step followed by a manual verification) of EAdi and airway pressure waveforms, comparing the neural timing and the ventilator timing [30]. The inspiratory and cycling-off dys-synchrony can be positive (that is, the ventilator action is delayed compared with EAdi) or negative (that is, the ventilator action is premature in relation to EAdi). The ineffective efforts are expressed in percentage of neural cycles and the autotriggered breaths are expressed in percentage of ventilator breaths. These parameters were measured for all patients during NIV-NAVA period and during conventional NIV periods for patients on the bilevel type of conventional NIV. The total time spent in asynchrony was calculated as the cumulative time spent in each asynchrony form throughout the whole recording time.

This global percentage was chosen rather than the Asynchrony Index described by Thille *et al.* [27] because inspiratory and cycling-off dys-synchronies are particularly important in the pediatric population. CPAP periods were not included in synchrony analysis.

To evaluate objectively the ventilatory effort, mean EAdi was calculated as the area under the curve for the entire period of NIV. Two periods (one in initial NIV and one in NIV-NAVA) were excluded from EAdi analysis because of technical problems.

Statistical analysis

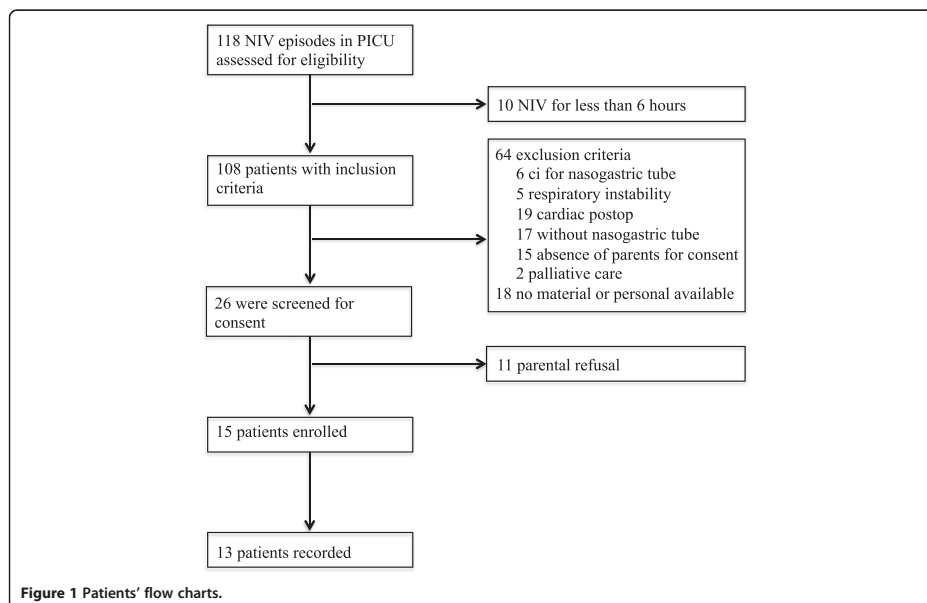
Data are reported as median (interquartile range), unless otherwise specified. Continuous variables were compared between the three periods by using the nonparametric Friedman test and the Wilcoxon Signed-Rank Test for *post hoc* intergroup analysis. Patients in whom CPAP was used during conventional NIV were excluded from the statistical analysis of asynchrony parameters. Level of significance was set to $P < 0.05$.

In this convenience sample, inclusion of 15 patients was planned to attempt to represent the PICU population in this feasibility study.

Results

During the study period, 118 NIV episodes were screened for possible inclusion. Ten patients did not meet the inclusion criteria, 75 patients had exclusion criteria, and for 18 patients, material or personnel for the study was not available (Figure 1). In total, 15 patients were enrolled in the study. Two included patients could not be recorded because of personnel or material unavailability. Thirteen patients were included in the analysis. The patient's characteristics are summarized in Table 1. The median age was 42 (2 to 109) months. Eight patients were admitted for pneumonia or bronchiolitis. Six patients were taking NIV to facilitate extubation. The ventilator settings are described in Table 2. At baseline, three patients were on CPAP, five on PSV, and five on PCV. Three types of interface were used: four nasopharyngeal tubes, three nasal masks, and six nasobuccal masks. The conventional NIV was delivered with Servo I ($n = 5$), BiPAP version ($n = 1$), VPAP III ($n = 1$), Trilogi ($n = 3$), or babylog 8000 ($n = 3$).

It was possible to obtain an EAdi signal and to provide NIV-NAVA in all patients. No apnea, reversion to backup ventilation, or interruption of NIV-NAVA was observed, despite patient manipulation or sedation. The study was interrupted prematurely for one patient (patient 4). This adolescent was used to chronic NIV with a nasal mask at home during the night, and a change of mask was required for the purpose of the study. During the initial conventional NIV period, he was ventilated by using pressure-control mode, with a PEEP of 6 cm H₂O,



inspiratory pressure of 16 cm H₂O, respiratory rate of 18 per minute, and FiO₂ of 21%, resulting in mean EAdi of 3.3 μV, which increased to 7.5 μV during the NAVA period. The patient argued that the new nasobuccal leak-free mask caused him anxiety in both modes, which ultimately led to refusal of any kind of NIV and interruption of

the study at the end of the NAVA period. No side effects were reported.

A median of 380 (295 to 617) pneumatic-triggered breaths per period per patient were analyzed. As illustrated in representative patients (Figure 2) and for the entire group (Figure 3), a good synchrony was achieved for all

Table 1 Patient characteristics

Patient	Gender	Age (months)	Weight (kg)	PIM 2 (admission)	PELOD	After extubation	Reason for PICU admission	Conventional NIV mode admission	Prestudy NIV duration (hours)
1	M	1.5	4.5	0.3	10	No	Bronchiolitis	CPAP	20
2	F	2.5	2.3	1.5	2	Yes	Bronchiolitis	CPAP	6
3	M	42	15	4.3	1	Yes	Pneumonia	PSV	19
4	M	151	24.7	0.6	3	Yes	Postop scoliosis	PCV	19
5	M	190	55	0.5	3	Yes	Postop scoliosis	PCV	167
6	M	61.5	21.2	0.3	1	No	Pneumonia	PSV	12
7	M	142	20	0.3	3	Yes	Postop scoliosis	PSV	7
8	M	2	4.8	38.5	13	Yes	Heart failure	CPAP	22
9	F	8	6.8	0.2	0	No	Bronchiolitis	PSV	25
10	M	76	14.8	0.3	0	No	Aspiration pneumonia	PCV	13
11	F	46	15.4	0.4	0	No	Pneumonia	PSV	25
12	M	1	3.1	0.6	0	No	Bronchiolitis	PCV	24
13	F	1	3.3	0.31	0	No	Bronchiolitis	PCV	37

PICU, pediatric intensive care unit; NIV, noninvasive ventilation; EAdi, electrical activity of the diaphragm; M, male; F, female; CPAP, continuous positive airway pressure; PSV, pressure support ventilation; PCV, pressure control ventilation.

Table 2 Noninvasive ventilation parameters

	Initial conventional NIV period	NIV-NAVA period	Final conventional NIV period
NIV settings			
NIV mode	3 CPAP, 5 PSV, 5 PCV	13 NAVA	3 CPAP, 5 PSV, 5 PCV
FiO ₂ (%)	35 (27-40)	30 (25-35)	33 (30-36)
Set respiratory rate (n/min)	14 (10-19)	–	14 (10-19)
PEEP (cm H ₂ O)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)
Pressure support (cm H ₂ O)	10 (7-12)	–	10 (7-12)
NAVA gain level (cm H ₂ O/μV)	–	0.4 (0.3-0.6)	–
Measured respiratory parameters			
Respiratory rate (per minute)	41 (31-64)	41 (31-61)	39 (29-63)
Mean airway pressure (cm H ₂ O)	12.3 (8.8-14.8)	10.6 (8.1-14.2)	11.9 (9.2-14.1)
Peak EAdi (μV)	13.4 (6.8-35.1)	15.1 (10.0-27.9)	16.1 (7.2-34.4)
End-expiration EAdi (μV)	1.1 (0.3-3.3)	1.2 (0.8-2.8)	1.7 (0.3-3.3)
Mean EAdi (μV)	7.0 (2.2-16.2)	7.6 (6.2-11.4)	7.7 (2.3-16.6)

All values expressed as median and interquartile values. NIV, noninvasive ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure; PSV, pressure support ventilation, PCV, pressure control ventilation.

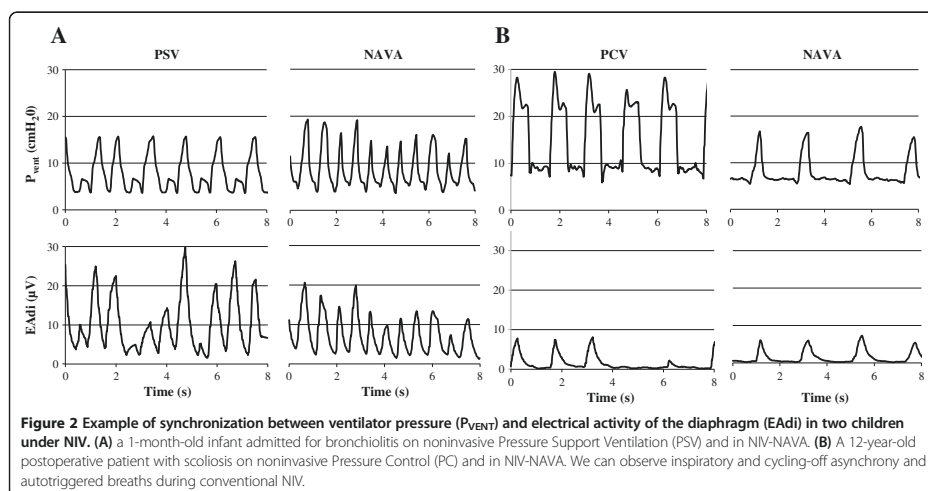
patients in NIV-NAVA, as opposed to conventional NIV. As detailed in Table 3, the total time spent in asynchrony was 8% (6% to 10%) in NAVA, versus 27% (19% to 56%), and 32% (21% to 38%), in conventional NIV before and after periods, respectively ($P=0.05$). Inspiratory trigger dys-synchrony, cycling-off dys-synchrony, and wasted efforts were significantly reduced in NIV-NAVA ($P<0.05$; $P<0.05$, and $P<0.01$, Table 3 and Figure 3). The difference for auto-triggering did not reach significance.

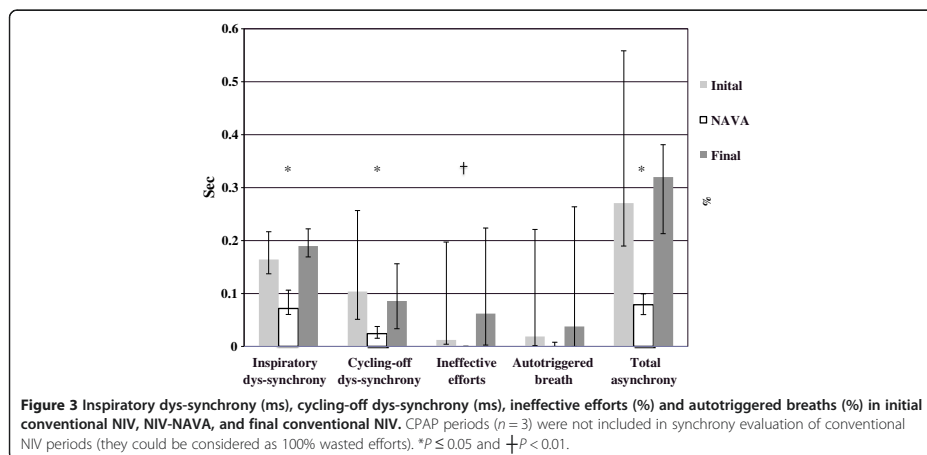
The peak and minimal EAdi values were similar in all three periods ($P=0.3$ and $P=0.9$, Table 3). The mean EAdi, a reflection of the patient effort, was similar in all

periods. However, the evolution of mean EAdi differed, depending on baseline EAdi, as illustrated in Figure 4. Patients with low baseline mean EAdi (area under the curve below 10 μV, Patients 4, 5, 7, and 13) showed an increase of mean EAdi during NIV-NAVA, whereas patients with higher mean baseline EAdi showed a decrease of EAdi in NAVA.

Discussion

The current study provides evidence for the feasibility and tolerance of NIV-NAVA in children. Furthermore, NIV-NAVA delivered a well-synchronized support, whereas





conventional NIV was associated with important patient-ventilator asynchrony. No difference in patient effort was found among NIV conditions as a whole, even if it tended to decrease in patients with high baseline EAdi.

As dys-synchrony may be associated with negative impact on outcome [27], optimization of patient-ventilator synchrony is probably necessary for NIV success. NIV is increasingly used in PICU [5,31,32]. However, NIV failure is relatively frequent (19% to 45%) [6-9,28,32] and is associated with a longer length of stay than that in patients with invasive ventilation only [5]. To decrease NIV failure, progress of NIV technology is therefore crucial. CPAP currently represents the NIV modality of choice for infants in most PICUs, as bilevel support did not prove any advantage over CPAP [11,33], probably because of the lack of synchronization. Essouri *et al.* [11] described the poor synchrony during conventional NIV in children with upper airway obstruction. Two thirds of breaths were not detected, trigger delays were long (300 ms), and cycling-off was not synchronized [11].

During invasive pediatric ventilation, our team [17] and others [12,19,22] demonstrated the efficacy of NAVA to

improve patient-ventilator synchrony. The present study confirms that NAVA also improves patient-ventilator interaction in pediatric NIV conditions. NIV-NAVA did significantly reduce ineffective efforts and dys-synchrony in trigger and cycling-off. The results agree with those of previous adult studies on NIV-NAVA, demonstrating a decrease in premature and delayed cycling, abolishment of ineffective effort, reduction of asynchrony events, and a preserved CO₂ clearance [34-36]. Our results are also concordant with the only pediatric study of NIV-NAVA, reported by Vignaux *et al.* [23], which documented a significant decrease in ineffective efforts and overall asynchrony index in six postsurgery patients with respiratory distress after extubation. A previous preliminary study by Beck *et al.* [22] showed an adequate synchrony in NIV-NAVA in five premature babies with low birth-weight, despite important leaks.

The present study confirms the benefit of NIV-NAVA on synchrony in a group of critically ill children with different underlying diseases, different ages and weights and different baseline NIV settings, reflecting the actual practice in PICUs.

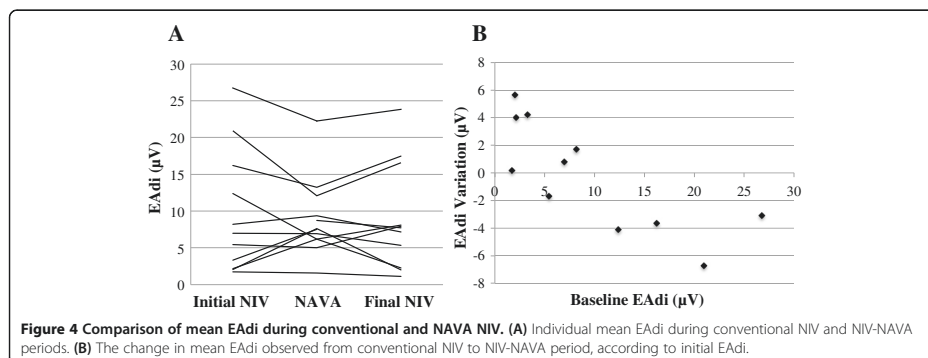
Table 3 Patient-Ventilator asynchrony parameters in the three NIV conditions

	Initial conventional NIV period	NIV-NAVA period	Final conventional NIV period	P value ^a
Inspiratory trigger synchrony (ms)	164 (137-217)	71 (60-106)	190 (168-222)	0.02 ^b
Absolute cycling-off asynchrony (ms)	104 (51-257)	24 (14-38)	86 (33-156)	0.02 ^b
Wasted efforts (% neural breath)	12 (4-20)	0 (0-0)	6 (2-22)	<0.01 ^b
Autotriggering (% ventilator breath)	2 (0-22)	0 (0-1)	4 (0-26)	0.34
Asynchrony time (% total time)	27 (19-56)	8 (6-10)	32 (21-38)	0.05

All values expressed as median and interquartile values.

^aFriedman test. The statistical analyses were restricted to the 10 patients in whom conventional NIV was not CPAP.

^bSignificant difference between Initial conventional and NIV-NAVA and between NIV-NAVA and Final Conventional.



Inspiratory trigger and cycling-off dys-synchrony are important components of asynchrony in the pediatric population. Children present short inspiratory and expiratory times and delays to activate or inactivate the assistance have a higher proportional significance [17,26]. In our study, these delays contributed markedly to asynchrony during conventional NIV. This asynchrony time was increased by the occurrence of wasted efforts and autocycled breaths. Of note, the total time spent in asynchrony in conventional NIV was similar in younger (≤ 2 years old) and older children in the present study. In NIV-NAVA, most of these asynchrony events improved, and the total time spent in asynchrony decreased to 8%. Of note, some asynchrony remained in NIV-NAVA, mainly inspiratory trigger delay and cycling-off asynchrony, both of brief duration (71 and 24 ms, respectively). We were not able to record the type of trigger that was activated during NAVA ventilation, so the asynchrony parameters during NAVA include both breaths triggered by the EAdi and the pneumatic triggers. Autotriggered breaths in NAVA may be explained by the pneumatic triggering, which can be activated, besides neural triggering, on a first-come, first-served principle.

Another potential interest of synchrony is the improved airway control. Studies in lambs have shown that conventional NIV is associated with glottal constriction during the inspiratory assist [37]. The authors speculated that the rapid insufflating flow could trigger a reflex constriction of the glottal constrictor muscle. Laryngeal constriction was not observed during NIV-NAVA [38]. In healthy adults, hyperventilation can also result in glottis narrowing and decrease in diaphragmatic activity, whereas normal spontaneous breathing is associated with glottis widening [39]. During NAVA, the inspiratory assistance is in proportion to the patient respiratory drive, and the normal respiratory pattern of the airway and respiratory muscles may be better respected.

Our study reinforces the feasibility of NIV-NAVA in the PICU. In clinical conditions, including the use of sedation, nursing care, physical examination and agitation, there was no interruption related to NAVA technology, and no reversal to backup ventilation. NIV-NAVA is not associated with an increase of invasiveness, as a nasogastric tube is used in most children during NIV. The only premature interruption seemed to be related to anxiety from a leak-free mask, although this was a subjective perception, and we cannot rule out an effect of the NIV algorithm or flow. Any NIV mode has a risk of discomfort [40], and mask failure is close to 15% [41].

The improvement in synchrony may have clinical benefits. Asynchrony has been associated with discomfort, inadequate unloading of work of breathing, and longer ventilatory support [27]. We did not evaluate the impact on discomfort, and the study was not designed to evaluate the NIV success rate. We did not confirm that NIV-NAVA could decrease the mean EAdi, a reflection of the work of breathing. This can be partially explained by the fact that four patients on bilevel pressure ventilation had very low EAdi at baseline, suggesting they may be over-assisted during conventional NIV, a condition that has previously been reported in healthy adults, although with different asynchrony patterns [39]. Two of them were in a postoperative state with NIV conducted as a prophylactic measure after extubation. The two other patients (one with heart failure and one with bronchiolitis) were recovering at the time of recording and exhibited very little respiratory efforts. In these conditions, an increase in EAdi during NAVA is expected, because of feedback and absence of overassistance in this mode [42,43]. Contrastingly, all patients with high mean EAdi ($>10 \mu\text{V}$) exhibited a decrease in EAdi with NAVA. Interestingly, these patients had acute respiratory failure from bronchiolitis (three infants) and pneumonia (one child).

From these observations, we could hypothesize that the mode of ventilation NAVA may allow the patient to regulate his or her work of breathing. This also suggests that future trials that will evaluate the clinical benefits of NAVA should focus mostly on patients in whom a clear benefit is expected; this may include particularly patients with significant respiratory failure (or high EAdi). It is important to note that the cutoff value of 10 μ V is referring not to peak EAdi but to the mean EAdi. The mean EAdi (the area under the curve for the entire recording) was chosen to represent all components of diaphragm activity (inspiration, expiration, frequency) for the entire period (and not limited to a selected period). Inspiratory peak EAdi values in critically ill children have recently been described by our team [17,18,44], and in the recovery phase, median (interquartile) observed peak EAdi values were 13 (8 to 21) μ V [44], whereas the area under the curve for EAdi was 6 (2 to 9) μ V (unpublished data).

Besides patient's condition, the setting of NAVA level also influences EAdi. The NAVA level was adjusted based on the respiratory status, as in our clinical practice, and a different NAVA level could have resulted in other EAdi profiles. In a feasibility study in rabbits, the NAVA level had to be increased to achieve a similar unloading, as compared with the pre-extubation condition, mainly because of major air leaks [21].

Several limitations of the study must be outlined. This feasibility study included a limited number of patients in a single PICU, and a majority of NIV-exposed patients during the period were excluded, thereby limiting ability to generalize our findings. The population was intentionally heterogeneous, and representative of various ages and pathologies. The sample size does not permit to assess differences among these groups, but the study results provide further evidence regarding NAVA feasibility, which will permit us to prepare and justify for future studies in these groups. The study included some patients with significant distress, but also patients with prophylactic NIV, in whom few signs of respiratory failure were present. This may have diminished the power to detect a decrease in the work of breathing. We included patients on CPAP, even though no synchrony can be analyzed, because CPAP is the primary NIV option for infants in our PICU. We therefore did not want to exclude those patients from this evaluative study. The study duration was limited to a 2-hour period, to limit period effect. Future longer-term evaluation is therefore necessary. We did not evaluate the impact of the NIV mode on the delivered pharyngeal pressure or tidal volumes, but the EAdi evolution provided some indications on the work of breathing changes.

Conclusion

NIV-NAVA is feasible and well tolerated in critically ill children. It improves patient-ventilator synchrony when

compared with conventional NIV. Further studies are warranted to evaluate the clinical impacts of NIV-NAVA, especially on NIV success, ventilator-support duration, and comfort.

Key messages

- Asynchrony occurs during almost a third of the time during pediatric conventional noninvasive ventilation.
- Noninvasive NAVA allows us to support the ventilation in synchrony with patient efforts.
- The potential of NAVA to improve noninvasive ventilation success must be studied in children.

Abbreviations

CPAP: continuous positive airway pressure; EAdi: electrical activity of the diaphragm; F: female; M: male; NAVA: neurally adjusted ventilatory assist; NIV: noninvasive ventilation; PC: pressure control; PEEP: positive end-expiratory pressure; PELOD: pediatric logistic organ dysfunction; PICU: pediatric intensive care unit; PIM 2: pediatric Index of Mortality 2; PSV: pressure support ventilation; Pvent: airway pressure.

Competing interests

LDC, PJ, SE, and GE declare that they have no competing interests. "Dr. Beck has made patented inventions related to neural control of mechanical ventilation. The patents are assigned to the academic institutions where inventions were made. The license for these patents belongs to Maquet Critical Care. Future commercial uses of this technology may provide financial benefit to Dr. Beck through royalties. Dr Beck owns 50% of Neurovent Research Inc (NVR). NVR is a research and development company that builds the equipment and catheters for research studies. NVR has a consulting agreement with Maquet Critical Care."

Authors' contribution

GE contributed to the conception and design of the study, data analysis, interpretation of results, and development of the manuscript. LDC contributed to the recordings, data analysis, writing, and revision of the manuscript. JB contributed to the conception and design of the study, interpretation of results, and revisions of the manuscript, and approved final version of the manuscript. SE contributed to the interpretation of results, revision of the manuscript, and approved final version of the manuscript. PJ contributed to the conception and design of the study, interpretation of results, and revisions of the manuscript, and approved the final version of the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank Mariana Dumitrascu, Laurence Bertout, and Noémie Loron for their help in the screening and enrollment process, Nicole Poitras for the study management support, the respiratory therapists for their logistic help, the PICU fellows and attendings for their collaboration, and Norman Comtois for his support regarding signal recording and analysis. Written informed consent was obtained from the parents or legal tutors for publication of this manuscript and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Funding

GE holds a salary research award from Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRQS) and a young investigator grant of the Réseau en santé respiratoire de FRQS. LDC holds a scholarship awards from the CHU Sainte-Justine Foundation (Master's level).

Author details

¹Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, University of Montreal, 3175 Chemin de la côte Sainte-Catherine, Montreal, QC H3T 1C5, Canada. ²Keenan Research Centre for Biomedical Science and Li Ka Shing Knowledge

Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada. ³Pediatric Intensive Care Unit, CHU Kremlin Bicêtre, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France.

Received: 24 July 2014 Accepted: 23 January 2015
Published online: 17 February 2015

References

- Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, Harrison R, Dean JM, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatric Crit Care Med*. 2009;10:1–11.
- Principi T, Fraser DD, Morrison GC, Farsi SA, Carrelas JF, Maurice EA, et al. Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:452–7.
- Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014;18:208.
- Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339:429–35.
- Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, Egan J. Increase in use of non-invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. *Intensive Care Med*. 2012;38:1177–83.
- Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, Concha A, Menéndez S. Success and failure predictors of non-invasive ventilation in acute bronchiolitis. *An Pediatr*. 2009;70:34–9.
- Bernet V, Hug ML, Frey B. Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:660–4.
- Lum LCS, Abdel-Latif MEF, de Bruyne JA, Nathan AM, Gan CS. Noninvasive ventilation in a tertiary pediatric intensive care unit in a middle-income country. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:e7–13.
- Piastra M, Luca DD, Marzano L, Stival E, Genovese O, Pietrini D, et al. The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 2011;37:1510–6.
- Payen V, Jouve P, Lacroix J, Ducruet T, Gauvin F. Risk factors associated with increased length of mechanical ventilation in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:152–7.
- Essouri S, Nicot F, Clément A, Garabedian E-N, Roger G, Lofaso F, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive Care Med*. 2005;31:574–80.
- Vignaux LM, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton NR, Karam O, Jaeklin T, et al. Optimizing patient-ventilator synchrony during invasive ventilator assist in children and infants remains a difficult task. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:316–25.
- Leung P, Jubran A, Tobin MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1940–8.
- Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med*. 1999;5:1433–6.
- Lourenço RV, Chermiack NS, Malm JR, Fishman AP. Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J Appl Physiol*. 1966;21:527–33.
- Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:76–83.
- Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, Jouve P, Beck J. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. *Pediatr Res*. 2012;72:194–202.
- De la Oliva P, Schüffelmann C, Gómez-Zamora A, Villar J, Kacmarek RM. Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients: a non-randomized cross-over trial. *Intensive Care Med*. 2012;38:838–46.
- Clement KC, Thurman TL, Holt SJ, Heulitt MJ. Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2011;37:1826–32.
- Breatnach C, Conlon NP, Stack M, Healy M, O'Hare BP. A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:7–11.
- Beck J, Brander L, Slutsky AS, Reilly MC, Dunn MS, Sinderby C. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2008;34:316–23.
- Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, et al. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2009;65:663–8.
- Vignaux LP, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton N, Karam O, Levy-Jamet Y, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:e357–64.
- Slater A, Shann F, Pearson G. Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003;29:278–85.
- Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. *Lancet*. 2006;367:897.
- Beck J, Tucci M, Emeriaud G, Lacroix J, Sinderby C. Prolonged Neural Expiratory Time Induced by Mechanical Ventilation in Infants. *Pediatr Res*. 2004;55:747–54.
- Thille A, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32:1515–22.
- Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2009;35:840–6.
- Berger D, Bloechlinger S, Takala J, Sinderby C, Brander L. Heart-lung interactions during neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care*. 2014;18:499.
- Passath C, Takala J, Tuchscherer D, Jakob SM, Sinderby C, Brander L. Physiologic response to changing positive end-expiratory pressure during neurally adjusted ventilatory assist in sedated, critically ill adults. *Chest*. 2010;138:578–87.
- Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:329–34.
- Najaf-Zadeh A, Leclerc F. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in children: a concise review. *Ann Intensive Care*. 2011;1:15.
- Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;369:611–20.
- Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, Lambermont B, Sottiaux T, Roeseler J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med*. 2012;38:1624–31.
- Bertrand P-M, Futier E, Coisel Y, Matecki S, Jaber S, Constantin J-M. Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study. *Chest*. 2013;143:30–6.
- Schmidt M, Dres M, Raux M, Deslandes-Boutmy E, Kindler F, Mayaux J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40:1738–44.
- Roy B, Samson N, Moreau-Bussièrre F, Ouimet A, Dorion D, Mayer S, et al. Mechanisms of active laryngeal closure during noninvasive intermittent positive pressure ventilation in nonsedated lambs. *J Appl Physiol*. 2008;105:1406–12.
- Hadj-Ahmed MA, Samson N, Bussièrre M, Beck J, Praud J-P. Absence of inspiratory laryngeal constrictor muscle activity during nasal neurally adjusted ventilatory assist in newborn lambs. *J Appl Physiol*. 2012;113:63–70.
- Jouiniaux V, Aubert G, Dury M, Delguste P, Rodenstein DO. Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal awake subjects. *J Appl Physiol*. 1995;79:176–85.
- Vaschetto R, De Jong A, Conseil M, Galia F, Mahul M, Coisel Y, et al. Comparative evaluation of three interfaces for non-invasive ventilation: a randomized cross-over design physiologic study on healthy volunteers. *Crit Care Lond*. 2014;18:R2.
- Girault C, Briel A, Benichou J, Hellot M-F, Dachraoui F, Tamion F, et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2009;37:124–31.

42. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte F, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2008;34:2010–8.
43. Meric H, Calabrese P, Pradon D, Lejaille M, Lofaso F, Terzi N. Physiological comparison of breathing patterns with neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) and pressure-support ventilation to improve NAVA settings. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;195C:11–8.
44. Emeriaud G, Larouche A, Ducharme-Crevier L, Massicotte E, Fléchelles O, Pellerin-Leblanc A-A, et al. Evolution of inspiratory diaphragm activity in children over the course of the PICU stay. *Intensive Care Med.* 2014;40:1718–26.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Chapitre 6. Discussion / Critique

La réalisation de cette étude a permis de confirmer la faisabilité et la tolérance de la VNI NAVA chez les patients de soins intensifs pédiatriques nécessitant un support respiratoire pour une détresse respiratoire aigüe. Elle a aussi permis de définir l'impact physiologique de la VNI en mode NAVA en termes de synchronisation patient-ventilateur chez cette population. L'hypothèse d'une diminution de la demande ventilatoire en mode VNI NAVA n'a pu être confirmée. Plusieurs aspects de cette étude méritent d'être analysés en profondeur. Nous allons discuter de l'aspect méthodologique de cette étude (type d'étude, choix de la de population cible, nombre de patients, analyse de la synchronisation), du processus de recrutement, des forces et limitations de cette étude et finalement des possibilités de recherche future.

6.1 La méthodologie

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la faisabilité et la tolérance du mode de ventilation VNI NAVA chez les enfants admis aux soins intensifs pédiatriques présentant une insuffisance respiratoire aigüe de diverse étiologie.

6.1.1 Le type d'étude

Cet essai prospectif a été effectué sous la forme d'un devis de type croisé. Une étude expérimentale de devis croisé implique que les participants soient leur propre contrôle. Ainsi, les sujets sont soumis en alternance aux interventions en évaluation selon une séquence aléatoire. Dans le cadre de cette étude, le choix d'un essai croisé a permis d'utiliser chaque patient comme son propre témoin. L'avantage est d'assurer une forte comparabilité entre les deux groupes, dans notre cas les patients soumis à une VNI conventionnelle et une VNI NAVA. La population ciblée dans cette étude étant vaste et l'étiologie et l'évolution de la détresse respiratoire diverses, seul un essai croisé pouvait permettre une telle comparabilité entre les groupes. De plus, à effectif identique, l'essai croisé est plus puissant que l'essai impliquant deux groupes parallèles, permettant ainsi de diminuer la taille d'échantillon requise. Cette augmentation de puissance est secondaire à la diminution de la variance reliée à la mesure de l'effet (si les mesures

effectuées chez le même sujet sont moins variables que celles effectuées entre sujets). Cet avantage en termes de taille d'échantillon n'était pas important pour l'atteinte de l'objectif principal de cette étude, c'est-à-dire la faisabilité et la tolérance de la VNI NAVA, mais a pu avoir un impact sur les objectifs secondaires de synchronie et demande ventilatoire.

Il faut des conditions particulières pour réaliser une étude croisée. L'étude croisée a quelques limites potentielles réduisant l'applicabilité de ce genre d'étude, mais aucune ne s'appliquait dans notre cas. Premièrement, l'issue de recherche doit pouvoir être mesurée à plusieurs reprises chez le même sujet. Pour notre étude, la faisabilité, la tolérance, la synchronie et la demande respiratoire peuvent effectivement être évaluées à répétition. Par ailleurs, afin que les sujets soient soumis à des conditions similaires pour chaque période de l'étude, l'effet des traitements à l'étude doit être réversible et ne pas influencer la période subséquente. Ensuite, il ne doit pas y avoir d'interférence dans l'ordre des traitements, dans notre cas l'ordre des modes de ventilation, et leurs effets respectifs. Ainsi, une période de lavage (« washing out ») peut être nécessaire entre les périodes d'évaluation pour permettre aux effets du traitement administré en premier de disparaître. Dans notre cas, l'impact d'un certain type de ventilation est limité dans le temps à la période où cette ventilation s'applique (62). Finalement, la maladie de base ne doit pas évoluer de façon significative entre les périodes à l'étude. Afin d'assurer que cette condition soit remplie, nous avons établi dans le protocole une ventilation en VNI conventionnelle pré et post VNI NAVA et limité le temps de ventilation dans chaque période (voir la section 6.1.4).

6.1.2 Le choix de la population

Pour répondre à nos objectifs, nous avons ciblé une population d'enfants âgés de plus de 3 jours de vie jusqu'à 18 ans. Nous avons choisi d'exclure les enfants de 3 jours de vie et moins car la physiologie des pathologies respiratoires affectant les nouveau-nés diffère grandement de celle des autres enfants. En période néonatale immédiate, les principales pathologies nécessitant une assistance respiratoire chez le nouveau-né à terme impliquent la synthèse et fonction du surfactant ainsi que la transition de la circulation fœtale à la circulation néonatale. Ce critère d'inclusion nous a donc permis de favoriser

une population pédiatrique globale représentative des enfants admis aux soins intensifs pédiatriques. Les patients en période post-opératoire de chirurgie cardiaque étaient automatiquement exclus étant donné la difficulté logistique du recrutement de ce type de patient et la différence physiologique de leur détresse. Tout enfant présentant une insuffisance respiratoire aigüe ou une anticipation d'insuffisance respiratoire post-extubation et nécessitant une VNI pour un minimum de 6 heures était éligible. Le critère de temps minimum de ventilation avait tout d'abord pour objectif de nous assurer de sélectionner une population nécessitant une VNI à moyen terme, mais également d'exclure les patients avec une VNI anticipée de trop courte durée pour la réalisation de l'étude. La complétion du protocole de l'étude nécessitant un certain nombre d'heures, les patients instables sur le plan hémodynamique ou respiratoire pour lesquelles une escalade des soins médicaux était probable ont donc été exclus. La VNI est une option thérapeutique pour les enfants avec insuffisance respiratoire aigüe et chronique. Cette étude se rapportant aux enfants admis aux soins intensifs pour insuffisance respiratoire de novo, seuls les patients présentant une pathologie aigüe ont été recrutés. Finalement, l'étude ayant comme objectif principal d'évaluer la faisabilité et la tolérance de la VNI NAVA, nous avons choisi de ne pas augmenter le niveau d'invasivité des soins pour les seules fins de cette étude. Ainsi, les patients sans tube nasogastrique au moment du dépistage ont été exclus.

Ces critères d'inclusion et d'exclusion ont permis de définir une population d'enfants d'âge varié, hospitalisés aux soins intensifs pédiatriques, excluant la population de soins intensifs pédiatriques cardiaques, présentant diverses étiologies d'insuffisance respiratoire aigüe. Ces enfants étaient assez malades pour être hospitalisés aux soins intensifs, sans toutefois être dans une condition critique ou instable et nécessitaient une VNI pour une période anticipée d'au moins 6 heures. Cette population représente bien la diversité de la population de soins intensifs pédiatriques, tout en excluant la population critiqueusement malade. Cette spécificité dans la population incluse est importante lorsque vient le temps de généraliser ces résultats (validité externe).

Une particularité de cette étude mérite d'être approfondie d'avantage, soit l'inclusion de patients ventilés en VNI de tout type, plus particulièrement en CPAP. Premièrement, tel que discuté dans l'introduction de ce mémoire, la VNI peut être délivrée avec une simple pression positive continue ou une ventilation à deux niveaux de pression. Nous avons choisi d'inclure dans cette étude les patients ventilés à l'aide d'un ou l'autre de ces deux types de VNI. Dans la littérature de SIP, il existe peu d'évidence concernant le bénéfice ou la supériorité d'un mode ou l'autre de VNI. Le mode CPAP est largement utilisé, plus particulièrement chez les nouveau-nés et les enfants plus jeunes. Une étude récente décrit l'évolution de l'utilisation de la VNI dans les unités de SIP italiennes et rapporte l'utilisation des différents modes de VNI selon l'âge. La CPAP est utilisée comme modalité de VNI chez les nouveau-nés dans environ 85% des cas, chez les enfants d'âge pré-scolaire dans 67%, chez les enfants d'âge scolaire dans 38% et finalement chez les adolescents dans 41% (24). La modalité CPAP est préférée à la VNI à deux niveaux de pression pour plusieurs raisons, notamment pour son efficacité à diminuer le travail respiratoire dans la bronchiolite (31), l'évitement de l'asynchronie patient-ventilateur évident en VNI à deux niveaux de pression (25, 35) et l'absence de littérature démontrant la supériorité d'une mode de VNI par rapport à l'autre. Dans ce contexte, la CPAP est le mode de VNI le plus prévalent dans notre unité de SIP. En planifiant la structure de notre étude, nous avons donc choisi d'inclure les patients ventilés en CPAP afin de représenter la population nécessitant une VNI aux SIP. L'exclusion de cette population spécifique aurait limité la population cible et potentiellement introduit un biais de sélection. Par contre, ce choix méthodologique a entraîné certaines limitations. Ainsi, chez les patients supportés initialement en CPAP, aucune analyse de synchronie n'a pu être obtenue, la CPAP offrant un niveau de pression continue sans égard à la respiration du patient, évitant l'interaction patient-ventilateur. Ceci a donc limité l'analyse statistique de synchronie uniquement aux patients ventilés en VNI à deux niveaux de pression, mais n'a eu aucun impact sur l'objectif principal de faisabilité et tolérance.

6.1.3 Le nombre de patients

Cette étude avait pour objectif principal d'étudier la faisabilité et la tolérance de la VNI NAVA chez la population de soins intensifs pédiatriques. Ce type d'étude permet de déterminer si l'intervention est appropriée pour des études futures. Les données recueillies servent ainsi de base à des études ultérieures. Dans cette circonstance, nous avons choisi un échantillon de convenance totalisant 15 patients représentatifs de la population cible. Ainsi, aucun calcul de puissance d'échantillon n'a été effectué.

6.1.4 Le protocole de l'étude

Périodes de ventilation

Dans une étude expérimentale de devis croisé, le temps de participation des patients est divisé en un certain nombre de périodes. Durant chacune de ces périodes, le patient reçoit un traitement différent. Pour cette étude, l'ordre des périodes semblait s'imposer de façon naturelle. Nous voulions tout d'abord étudier la VNI conventionnelle, telle qu'utilisée couramment dans les soins intensifs. Par la suite, nous avons étudié la VNI NAVA, qui est l'intervention dans cette étude. Suite à la ventilation en mode VNI NAVA, un retour en VNI conventionnelle nous a permis de comparer les périodes de VNI conventionnelle avant et après VNI NAVA. La comparaison de ces deux périodes permet potentiellement de détecter une évolution significative de la maladie de base, situation qui aurait pu fausser les résultats de ce devis croisé. La durée de ventilation a été décidée de façon arbitraire. Le but était de ventiler les patients assez longtemps pour apprécier l'impact de chaque mode de ventilation sur la respiration, mais aussi de limiter le temps pour éviter un effet relié à la variation naturelle de la maladie. Dans la majorité des pathologies respiratoires pédiatriques nécessitant un support ventilatoire il y a une variation et une évolution naturelle de la détresse respiratoire. Deux périodes de 30 minutes en VNI conventionnelle et une période de 60 minutes en VNI NAVA nous semblaient donc appropriées afin de limiter ce problème potentiel. La période de VNI NAVA était plus longue, c'est-à-dire d'une durée de 60 minutes, étant donné que pendant les 30 premières minutes de cette période, le niveau NAVA pouvait être ajusté selon le statut respiratoire du patient. Ce temps de ventilation nous paraissait aussi suffisant pour

évaluer l'impact de chaque mode de ventilation, les études adultes sur le sujet comportant des périodes de 10 à 20 minutes (40, 42, 59–61). Cette décision de durée de ventilation était arbitraire. L'analyse statistique nous a par la suite confirmé la similitude entre les deux périodes de ventilation en VNI conventionnelle, démontrant une fréquence respiratoire similaire (46 et 43 respirations par minute, $p= 0.91$), un temps inspiratoire et un temps expiratoire semblables également ($p= 0.41$ et $p= 0.27$).

Gestion des périodes de VNI conventionnelle et VNI NAVA

Durant les deux périodes de ventilation en VNI conventionnelle (avant et après VNI NAVA), les paramètres de la ventilation ont été déterminés selon la prescription de l'équipe traitante. La gestion de la VNI conventionnelle, en termes de ventilateur, modalité et paramètres, était identique à la VNI précédant le début de l'étude, sans aucune guidance ou protocole de la part de notre équipe. Il n'y a pas de standardisation de l'utilisation de la VNI conventionnelle dans notre unité de SIP.

Ensuite, la transition de la VNI conventionnelle vers la VNI NAVA a parfois impliqué un changement de ventilateur (seul le ventilateur Servo i de Maquet supporte la ventilation en mode NAVA) et la détermination d'un niveau NAVA. La stratégie pour déterminer le niveau NAVA dépendait du mode de VNI conventionnelle. En effet, tel que discuté précédemment, la pression inspiratoire maximale en mode NAVA est le résultat de la multiplication du niveau NAVA et de l'AEdi maximale. Tout d'abord, pour les patients ventilés à deux niveaux de pression, un niveau NAVA était déterminé pour atteindre une pression inspiratoire maximale identique à celle obtenue en mode conventionnel. Pour les patients ventilés en mode CPAP, le niveau NAVA était choisi afin d'atteindre un support respiratoire minimal (préalablement déterminé à 5 cm H₂O). Pendant les 30 premières minutes de cette période, le niveau NAVA pouvait être ajusté selon le statut respiratoire du patient. Le but était d'optimiser la VNI en mode NAVA pour chaque patient selon l'âge, le poids et la pathologie respiratoire, en visant une fréquence respiratoire entre 12 et 40 respirations par minute et une réduction de l'effort respiratoire clinique. En cas de fuites avec faible pression délivrée résultante (moins de 3 cm H₂O), une compensation était effectuée. Une fois le niveau NAVA optimal déterminé,

ce niveau était gardé constant pendant les dernières 30 minutes de la période de ventilation en VNI NAVA.

6.1.5 L'analyse de l'asynchronie

L'analyse de la synchronie compare l'AEdi, indicateur de l'effort respiratoire du patient, à la pression des voies aériennes supérieures, reflet de l'action du ventilateur. Afin d'évaluer cette synchronie, une méthode semi-automatique a été utilisée. Cette technique a été décrite par J. Beck et son équipe (63) et a été précédemment utilisée par notre équipe (37). Pour chaque cycle respiratoire, les courbes d'AEdi et de pression des voies aériennes supérieures ont été analysées. La Figure 2 illustre cette analyse de synchronie. L'inflexion de l'AEdi par rapport à son niveau de base définit le début de l'inspiration neurale (ligne verte de la Figure 2). Une diminution de 30% de l'AEdi maximale indique la fin de l'inspiration neurale (ligne rouge). Le début, le pic (ligne aqua) et la fin de l'inspiration neurale sont prédéterminés par le logiciel d'analyse semi-automatique mais sont vérifiés et changés au besoin lors de l'analyse de la courbe d'AEdi. Quant à l'analyse de la courbe de pression des voies respiratoires supérieures, le début et la fin de l'aide du ventilateur nécessitent d'être identifiés de façon manuelle. L'inflexion de la courbe illustre le début de l'aide inspiratoire (ligne jaune) et la fin de cette aide (ligne bleue) est atteinte lors de la déflexion de la courbe. Pour chaque enregistrement (périodes en VNI conventionnelle initiale et finale et période en NAVA) toutes les cycles respiratoires pendant une période de 10 minutes ont été analysés. Les dernières 10 minutes de chaque période ont été analysées. Les définitions des différents types d'asynchronie utilisées dans cet article sont les mêmes que celles retrouvées dans la littérature. Ces définitions sont élaborées dans l'article 3.

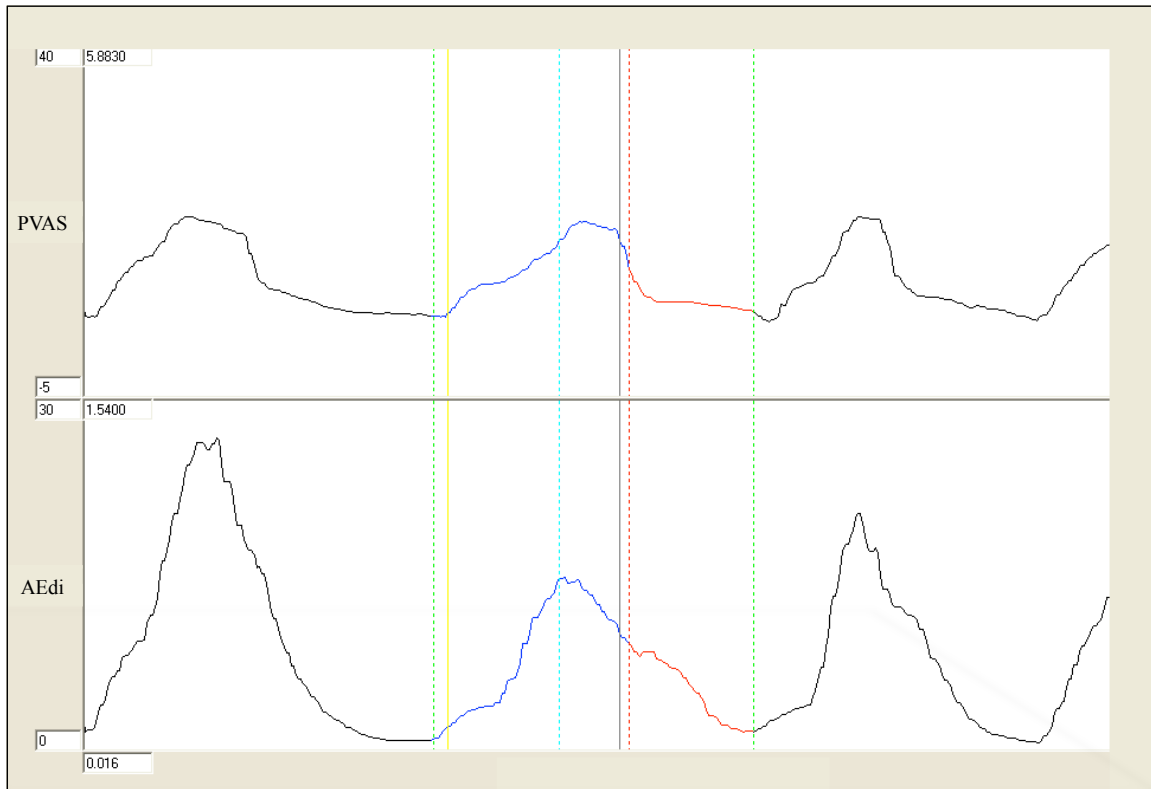


Figure 2. Méthode semi-automatique pour l'analyse de la synchronie. L'inspiration neurale du patient (courbe d'AEdi) est comparée à l'aide apportée par le ventilateur (courbe de pression des voies aériennes supérieures (PVAS)). Le début de l'aide inspiratoire du ventilateur (ligne jaune) et la fin de cette aide (ligne bleue) sont identifiés via la courbe de PVAS (partie supérieure). Le début (ligne verte), le pic (ligne aqua) et la fin (ligne rouge) de l'inspiration neurale sont recensés sur la courbe de l'AEdi (partie inférieure).

6.2 Le recrutement

À toutes les étapes d'un essai clinique, de la rédaction du protocole au déroulement de l'étude, des difficultés peuvent être rencontrées. Dans le cadre de cette étude, le recrutement a été ardu. Le processus de recrutement était initié par le personnel de recherche des SIP de Ste-Justine. Chaque matin, une infirmière de recherche passait en revue les patients hospitalisés dans notre unité de soins intensifs pour identifier les enfants potentiellement admissibles selon les critères d'inclusion et d'exclusion. Par la suite, mon directeur de recherche ou moi-même confirmions l'éligibilité et attestions avec

l'équipe traitante. Nous avons identifié au total 118 épisodes de VNI pendant la période cible, mais seulement 26 épisodes respectaient les critères d'inclusion et d'exclusion. Au final, 15 patients ont été enrôlés. De ces patients, deux n'ont pu être enregistrés pour des raisons logistiques (manque de personnel ou d'équipement), ainsi au final 13 patients ont été étudiés. La plupart des exclusions (n=64) étaient reliées aux critères d'exclusion. Notre unité de SIP est une unité mixte incluant les patients en période post-opératoire de chirurgie cardiaque et cette population était automatiquement exclue (n=19). De plus, plusieurs patients (n=17) n'avaient pas de tube nasogastrique en place. Tel que discuté préalablement, cette exclusion était reliée au désir de notre équipe de ne pas augmenter le niveau d'invasivité des procédures des patients participants à cette étude. Étant donné la logistique de cette étude, elle devait avoir lieu en présence d'un des deux investigateurs principaux. Ainsi, 18 patients n'ont pu être recrutés en raison d'un manque de matériel ou de personnel. Un nombre significatif de parents n'étaient pas joignables pour consentir à l'étude (n=15). Parmi ceux qui ont été rejoints, 11 parents ont refusé de participer à l'étude, c'est-à-dire 42% des patients éligibles. Ces taux d'exclusion et de refus parental sont similaires à ceux obtenus lors d'une étude précédente portant sur la NAVA invasive effectuée dans notre unité (64) et s'expliquait le plus souvent par le refus de changer le tube gastrique, ou de participer à une étude dans un contexte stressant. Ainsi, ceci pourrait potentiellement introduire un biais de sélection, qui doit être pris en compte en termes de généralisation de l'étude. Malgré cela, notre population reflète assez bien la population habituelle des patients avec besoin aigu de VNI aux SIP.

6.3 Les forces de l'étude

Premièrement, notre étude confirme la faisabilité de la VNI NAVA en SIP. Peu d'études pédiatriques ont étudié la VNI NAVA en condition clinique réelle, impliquant l'utilisation de médication analgésique et sédatrice et de soins par le personnel infirmier et médical. L'utilisation de sédatifs comporte le risque théorique de diminution de la commande respiratoire, qui contrôle le ventilateur en mode NAVA. Malgré cela, une seule interruption de la VNI NAVA a eu lieu dans notre étude. Cette interruption était reliée à l'anxiété provoquée par l'utilisation d'un masque sans fuite et non à l'utilisation du mode de ventilation VNI NAVA en soi. L'inconfort en VNI est bien rapporté et

semble plutôt relié à l'utilisation de différents types de masque (65) et non au mode de ventilation comme tel.

Contrairement aux études déjà publiées, qui se concentraient sur une population spécifique, notre étude démontre l'amélioration de la synchronie en VNI NAVA chez une population de soins intensifs pédiatriques d'âge et de pathologies variés. En effet, l'étude de Vignaux *et al.* ciblait les enfants en période post-opératoire (25), Baudin *et al.* les enfants avec bronchiolite (57) et Houtekie *et al.* les enfants en période post-opératoire de chirurgie cardiaque (58). Une évaluation d'une population plus sélective aurait possiblement pu permettre des résultats plus homogènes, mais aurait été moins représentative de l'ensemble des patients de SIP. Grâce à la diversité de nos sujets à l'étude, cette étude a permis de cibler une population spécifique pouvant possiblement bénéficier de la synchronisation optimisée en mode de ventilation VNI NAVA en termes de travail respiratoire. L'hypothèse d'une diminution de la demande ventilatoire en mode VNI NAVA n'a pu être confirmée en étudiant la population globale de cette étude. Par contre, tel que discuté dans l'article, les enfants qui avaient une activité élevée initialement, incluant notamment trois enfants avec bronchiolite et un enfant avec une pneumonie, ont démontré une diminution de l'AEdi et ainsi une diminution de la demande respiratoire en VNI NAVA (voir Figure 4 de l'article 3). En contraste, certains enfants avaient une détresse respiratoire moins sévère à l'état de base, par exemple un adolescent avec maladie neuromusculaire chez qui une VNI a été installée de façon prophylactique en période post-opératoire de chirurgie de scoliose. Dans ces cas particuliers, il était alors difficile de montrer une amélioration de l'effort respiratoire. Il est possible de penser que les enfants avec une insuffisance respiratoire aigüe significative pourraient représenter une population cible pouvant bénéficier davantage de la VNI NAVA. L'étude étant limitée à seulement 13 patients, il faut cependant être prudent avant de tirer de telle conclusion. Finalement, cette étude confirme que la VNI conventionnelle n'est que peu ou pas synchronisée à la respiration neurale du patient. Ces observations sont similaires à deux études pédiatriques récentes (25, 57) et souligne la mauvaise synchronisation patient-ventilateur en VNI conventionnelle.

6.4 Limites de l'étude

Cette étude de faisabilité a inclus un nombre limité de patients provenant d'une unique unité de soins intensifs pédiatriques. Bien qu'étant une étude de faisabilité et tolérance de la VNI NAVA et donc une étude exploratoire, la validité externe de cette étude demeure limitée. De plus, les scores de gravité (PIM et PRISM) bas de nos sujets représentent bien la faible sévérité des pathologies de notre population à l'étude. La taille de l'échantillon de cette étude est trop petite pour analyser la différence entre certains sous-groupes (selon l'âge, la pathologie, le niveau de détresse respiratoire...), mais une étude plus détaillée de ces sous-ensembles de population serait intéressante.

Deux types d'utilisation de la VNI ressortent de cette étude : l'utilisation de la VNI pour une détresse respiratoire aiguë et l'utilisation de la VNI en prophylaxie pour faciliter l'extubation d'une population à risque. Nous n'avions pas anticipé, lors de la rédaction du protocole, recruter un tel nombre de patients dans cette deuxième catégorie. Les patients avec utilisation de la VNI en prophylaxie semblent avoir une physiologie différente et ont démontré une détresse respiratoire moindre, tel qu'illustre leur niveau d'AEdi bas. Ceci a sans doute limité la puissance de notre étude à discerner une différence dans la demande et le travail respiratoire des patients en VNI conventionnelle vs en VNI NAVA.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que malgré une durée de ventilation en VNI NAVA courte (60 minutes), deux patients ont été convertis en VNI NAVA après l'étude. L'équipe traitante a fait ce choix suite à l'amélioration clinique observée durant ce mode de ventilation comparativement à la VNI conventionnelle initialement prescrite.

6. 5 Les recherches futures

Notre étude actuelle de faisabilité et tolérance prépare et supporte la tenue de futures études cliniques de plus grande envergure. Les données récoltées pourront servir à faire le calcul d'échantillon pour les études à venir, préciser la population à étudier, et

potentiellement aider à justifier le financement de ces dernières. Les résultats de notre étude s'ajoutent à la littérature d'ordre physiologique portant sur la VNI NAVA confirmant l'intérêt majeur du mode VNI NAVA en médecine de soins intensifs pédiatriques et adultes pour améliorer la synchronisation entre le patient et son ventilateur. Cependant, le bénéfice clinique de cette synchronisation optimisée en termes de confort, travail respiratoire, échec de VNI et taux d'intubation, durée de ventilation et durée de séjour reste à être démontré. Ces bénéfices éventuels devront également être mis en balance avec la complexité du mode et le coût additionnel lié à l'équipement spécifique de la VNI NAVA. Il est donc essentiel dans le futur de procéder à des études supplémentaires incluant un plus grand nombre de patients ventilés en VNI NAVA pour une période prolongée. Une étude randomisée contrôlée ayant pour but d'évaluer l'impact clinique de la VNI NAVA sur les enfants de soins intensifs pourrait être bénéfique. En effet, une étude démontrant une supériorité de la VNI NAVA influencera la pratique dans les unités : les enfants malades pourraient bénéficier de la VNI NAVA pour, par exemple, réduire la durée de ventilation aux soins intensifs. Si aucun bénéfice clinique n'est identifié, l'utilisation du mode NAVA devra être remise en question compte tenu du coût plus élevé d'utilisation de cette technologie par rapport aux modes conventionnels. Cette étude a permis de démontrer des barrières possibles à la préparation et à la réalisation de futures études : 1) le recrutement étant un défi, l'option d'une étude multicentrique pourrait augmenter la puissance d'analyse; 2) une population cible de patients avec une détresse respiratoire élevée devrait être visée, en sachant que cette option limiterait le recrutement en termes de vitesse et nombre de patients; et 3) finalement, le nombre de patients nécessaires est vraisemblablement très élevé. En effet, si l'objectif primaire est une comparaison de moyennes de durée de ventilation, l'étude nécessiterait donc 550 patients dans chaque bras ou 1100 patients au total (différence clinique minimale significative établie à 12 heures, moyenne de ventilation de 100 heures et écart-type de 80 heures, alpha bilatéral de 5% et un seuil de puissance de 80%) (11, 22, 23, 30, 66).

Chapitre 7. Conclusion

La VNI NAVA est faisable et bien tolérée chez les enfants admis aux soins intensifs pédiatriques avec insuffisance respiratoire aigüe et ce, en condition clinique réelle impliquant l'utilisation de médication analgésique et sédatrice et de soins par le personnel infirmier et médical. De plus, la VNI NAVA permet une synchronisation patient-ventilateur améliorée lorsque comparée aux modes de VNI conventionnelle à deux niveaux de pression en termes de délais inspiratoires, délais de cyclage, efforts inefficaces et temps total passé en asynchronie. La supériorité en termes de diminution du travail respiratoire n'a pas pu être démontrée dans cette étude avec échantillon de convenance. Il est possible que les enfants avec insuffisance respiratoire aigüe plus sévère puissent bénéficier de la VNI NAVA pour diminuer leur travail respiratoire, mais cela reste à confirmer. À priori, la VNI NAVA semble mieux synchronisée et adaptée aux besoins des patients que la VNI conventionnelle. De plus larges études sont nécessaires afin de documenter les implications cliniques de la VNI NAVA, en termes de confort, travail respiratoire, échec de VNI et taux d'intubation, durée de ventilation et durée de séjour.

Références

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al.: Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379:2151–2161
2. Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, et al.: Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2009; 10:1–11
3. Principi T, Fraser DD, Morrison GC, et al.: Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:452–457
4. Barach AL, Martin J, Eckman M: Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1938; 12:754–795
5. L’Her E, Deye N, Lellouche F, et al.: Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1112–1118
6. Essouri S, Durand P, Chevret L, et al.: Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:2248–2255
7. Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, et al.: A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med Sept 2008* 2008; 9:484–489
8. Cambonie G, Milési C, Jaber S, et al.: Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1865–1872
9. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al.: A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435
10. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al.: Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA J Am Med Assoc* 2000; 284:2361–2367
11. Essouri S, Chevret L, Durand P, et al.: Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:329–334
12. Najaf-Zadeh A, Leclerc F: Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in children: a concise review. *Ann Intensive Care* 2011; 1:15

13. 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 J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2012; 13:158–164
14. Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, et al.: Increase in use of non-invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. *Intensive Care Med* 2012; 38:1177–1183
15. Javouhey E, Barats A, Richard N, et al.: Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1608–1614
16. Garpestad E, Brennan J, Hill NS: Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 2007; 132:711–720
17. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al.: Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997; 25:1685–1692
18. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al.: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344:481–487
19. Masip J, Roque M, Sánchez B, et al.: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc* 2005; 294:3124–3130
20. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al.: Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817–822
21. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al.: Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 2009; 35:527–536
22. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, et al.: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep* 2012; 4:e16
23. Essouri S, Laurent M, Chevret L, et al.: Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intensive Care Med* 2014; 40:84–91
24. Wolfler A, Calderini E, Iannella E, et al.: Evolution of Noninvasive Mechanical Ventilation Use: A Cohort Study Among Italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:418–427

25. Vignaux LP, Grazioli S, Piquilloud L, et al.: Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:e357-64
26. Tullu MS, Deshmukh CT, Baveja SM: Bacterial nosocomial pneumonia in Paediatric Intensive Care Unit. *J Postgrad Med* 2000; 46:18–22
27. Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, et al.: Ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: a 30-month prospective surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am* 2004; 25:753–758
28. Payen V, Jouvet P, Lacroix J, et al.: Risk factors associated with increased length of mechanical ventilation in children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2012; 13:152–157
29. Crulli B, Loron G, Nishisaki A, et al.: Safety of paediatric tracheal intubation after non-invasive ventilation failure. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51:165–172
30. Munoz-Bonet JJ, Flor-Macian EM, Brines J, et al.: Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med Novemb 2010* 2010; 11:675–680
31. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, et al.: Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: feasibility and failure criteria. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2006; 13:1404–1409
32. Lum LCS, Abdel-Latif ME, de Bruyne JA, et al.: Noninvasive ventilation in a tertiary pediatric intensive care unit in a middle-income country. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2011; 12:e7–13
33. Bhatti H, Ramdass A, Cury JD, et al.: Operator dependent factors implicated in failure of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) for respiratory failure. *Clin Respir J* 2016; n/a-n/a
34. Thille A, Rodriguez P, Cabello B, et al.: Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1515–1522
35. Essouri S, Nicot F, Clément A, et al.: Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive Care Med* 2005; 31:574–580
36. Vignaux LM, Grazioli S, Piquilloud L, et al.: Optimizing Patient-Ventilator Synchrony During Invasive Ventilator Assist in Children and Infants Remains a Difficult Task. *Pediatr Crit Care Med Sept 2013* 2013; 14:316–325

37. Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, et al.: Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. *Pediatr Res* 194AD; 72:194–202
38. Beck J, Tucci M, Emeriaud G, et al.: Prolonged Neural Expiratory Time Induced by Mechanical Ventilation in Infants. *Pediatr Res* 2004; 55:747–754
39. Pierson DJ: Patient-Ventilator Interaction. *Respir Care* 2011; 56:214–228
40. Schmidt M, Dres M, Raux M, et al.: Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med June 2012* 2012; 40:1738–1744
41. Vignaux L, Tassaux D, Carteaux G, et al.: Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support: a clinical study. *Intensive Care Med* 2010; 36:2053–2059
42. Bertrand P-M, Futier E, Coisel Y, et al.: Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study. *Chest* 2013; 143:30–36
43. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, et al.: Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants. *Pediatr Res* 2006; 59:705–710
44. Hess DR: Patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Respir Care* 2011; 56:153–165
45. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, et al.: Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1997; 82:1370–1377
46. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, et al.: Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2008; 34:2010–2018
47. Spahija J, Beck J, de Marchie M, et al.: Closed-Loop Control of Respiratory Drive Using Pressure-Support Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1009–1014
48. Brander L, Leong-Poi H, Beck J, et al.: Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest* 2009; 135:695–703
49. Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, et al.: Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med* 2011; 37:1087–1094

50. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, et al.: Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:419–424
51. Firestone KS, Fisher S, Reddy S, et al.: Effect of changing NAVA levels on peak inspiratory pressures and electrical activity of the diaphragm in premature neonates. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2015; 35:612–616
52. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al.: Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999; 5:1433–1436
53. Lourenço RV, Cherniack NS, Malm JR, et al.: Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J Appl Physiol* 1966; 21:527–533
54. Ducharme-Crevier L, Essouri S, Larouche A, et al.: La ventilation non invasive en mode NAVA (neurally adjusted ventilatory assist) en réanimation pédiatrique. *Réanimation* 2014; 23:84–92
55. Beck J, Reilly M, Grasselli G, et al.: Patient-ventilator Interaction during Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 2009; 65:663–668
56. Lee J, Kim H-S, Jung YH, et al.: Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: a randomised phase II crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F507-513
57. Baudin F, Pouyau R, Cour-Andlauer F, et al.: Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) reduces asynchrony during non-invasive ventilation for severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50:1320–1327
58. Houtekie L, Moerman D, Bourleau A, et al.: Feasibility Study on Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Noninvasive Ventilation After Cardiac Surgery in Infants. *Respir Care* 2015; 60:1007–1014
59. Cammarota G, Olivieri C, Costa R, et al.: Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1943–1950
60. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, et al.: Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient–ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med* 2012; 38:1624–1631
61. Almayrac A, Demoule A, Kindler F, et al.: Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator synchrony during prophylactic helmet ventilation following aortic surgery. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2013; 32:e177–e183

62. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, et al.: High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010; 65:303–308
63. Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al.: Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *CHEST J* 2007; 131:711–717
64. 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
65. Vaschetto R, De Jong A, Conseil M, et al.: Comparative evaluation of three interfaces for non-invasive ventilation: a randomized cross-over design physiologic study on healthy volunteers. *Crit Care Lond Engl* 2014; 18:R2
66. Borckink I, Essouri S, Laurent M, et al.: Infants with severe respiratory syncytial virus needed less ventilator time with nasal continuous airways pressure than invasive mechanical ventilation. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992* 2014; 103:81–85