



HAL
open science

Activité électrique diaphragmatique au cours du sevrage ventilatoire après insuffisance respiratoire aigue

Hadrien Rozé

► To cite this version:

Hadrien Rozé. Activité électrique diaphragmatique au cours du sevrage ventilatoire après insuffisance respiratoire aigue. Biologie cellulaire. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0293 . tel-01140080

HAL Id: tel-01140080

<https://theses.hal.science/tel-01140080>

Submitted on 7 Apr 2015

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

PHYSIOLOGIE

Par Hadrien, ROZE

**Activité électrique diaphragmatique au cours du sevrage
ventilatoire après insuffisance respiratoire aigue**

Sous la direction de : Alexandre, OUATTARA

Soutenue le 12 décembre 2014

Membres du jury :

M. MARTHAN, Roger	Professeur Université de Bordeaux	Président
M. RICHARD, Jean-Christophe	Professeur Université de Créteil	Rapporteur
M. RAUX, Mathieu	Maitre de conférence Université Paris 6	Rapporteur
M. VARGAS, Frédéric	Professeur Université de Bordeaux	Examineur
M. LEONE, Marc	Professeur Université d'Aix Marseille	Examineur
Mme. THOBY-BRISSON, Muriel	Docteur Université de Bordeaux	Invitée
M. OUATTARA Alexandre	Professeur Université de Bordeaux	Directeur

REMERCIEMENTS :

Je remercie,

Le Professeur Roger Marthan, Président. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci de m'avoir ouvert la porte de votre école doctorale, la respiration est une fonction passionnante, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Le Professeur Jean Christophe Richard, Rapporteur. Votre thèse a été pour moi un modèle dont les résultats servent aujourd'hui quotidiennement en réanimation. Votre aptitude à encadrer des gens intéressés par la ventilation est un exemple. Vous faites partie de ceux qui sont à l'origine de mon intérêt pour la ventilation et je vous en remercie.

Le Docteur Mathieux Raux, Rapporteur. Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de cette thèse. Votre connaissance et vos travaux de physiologie sur la commande ventilatoire rendent essentiel votre avis sur ce travail. J'espère pouvoir travailler avec vous à l'avenir sur cette thématique. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Le Professeur Frederic Vargas, Examineur. Vous me faites l'honneur d'être examinateur de cette thèse. Vos travaux sur la ventilation donnent à votre examen sur cette thèse toute sa pertinence. Soyez assuré de ma profonde estime.

Le Professeur Marc Leone, Examineur. Vous me faites l'honneur d'être examinateur de cette thèse. Merci d'avoir accepté d'évaluer ces travaux cliniques chez des patients de réanimation chirurgicale et de greffe pulmonaire pour lesquels vous avez une grande expertise.

Le Docteur Muriel Thoby-Brisson, Invitée. Vous m'avez fait l'honneur d'être tuteur de cette thèse et d'en évaluer le travail à mi-chemin. Votre grande rigueur scientifique dans vos différents travaux sur la commande ventilatoire est pour moi un exemple. Soyez assurée de ma profonde estime.

Le Professeur Alexandre Ouattara, Directeur. Vous m'avez incité et fait confiance depuis le début pour la réalisation de cette thèse. Vous m'avez appris la rigueur pour écrire un article médical. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité qui a eu un rôle majeur dans l'élaboration de cette thèse.

Le Professeur Thierry Couffinhal. Vous nous avez accueilli dans votre unité INSERM et nous vous en remercions. Veuillez trouver dans ce manuscrit l'expression de notre profonde reconnaissance.

Le Professeur Laurent Brochard. Vos travaux et votre immense expertise en ventilation sont pour moi un exemple. Vous avez eu la gentillesse d'encadrer le travail compliqué chez les transplantés pulmonaires. Votre rigueur et votre recul m'ont impressionné, veuillez trouver dans ce manuscrit l'expression de ma gratitude.

Mes collègues au quotidien, médecins, chirurgiens, infirmiers, aides soignants, kinésithérapeutes et secrétaires médicales, merci pour votre aide. Tous disponibles et experts mais pas irremplaçables ou indispensables ;)

A Julie, ma femme exceptionnelle, et à Lou, mes deux Amours.

PLAN

I. Introduction

- A. Le sevrage respiratoire
- B. La commande diaphragmatique
- C. L'activité électrique diaphragmatique
- D. La dysfonction diaphragmatique lors de la ventilation mécanique
- E. La fatigue respiratoire
- F. Le mode NAVA
- G. Interprétation clinique de l'EAdi et de ses index

II. Présentation du travail

- A. Objectifs du travail de thèse
- B. Organisation du travail
- C. Publications sur lesquelles repose ce travail
- D. Aspects éthiques

III. Outils et méthodes

- A. Activité électrique diaphragmatique
- B. Recueil des données

IV. Utilisation clinique de l'activité électrique diaphragmatique, étude 1 à 4

- A. Titration de l'activité électrique diaphragmatique sous NAVA
- B. Couplage Neuro-Ventilatoire au cours du sevrage ventilatoire sous NAVA
- C. Effet de la sédation résiduelle sur l'activation électrique diaphragmatique au cours du sevrage
- D. Volume courant sous NAVA après dénervation pulmonaire en transplantation pulmonaire

V. Synthèse des résultats

VI. Perspectives

Effet sur le travail respiratoire d'une optimisation du mode VSAI avec l'EAdi chez les BPCO, comparaison avec la VSAI en cyclage électrique

VII. Résumé

VIII. Références bibliographiques

I. Introduction

L'insuffisance respiratoire aiguë est une des principales causes d'hospitalisation en réanimation. Il existe à cette phase aiguë de nombreux mécanismes physiopathologiques locaux et systémiques qui vont nécessiter d'assister entièrement le patient sur le plan ventilatoire. Dès lors que la réparation de ces lésions le permet, le patient doit récupérer une autonomie respiratoire et être sevré du ventilateur. Cela nécessite la récupération d'une commande ventilatoire, qui peut être perturbée par la sédation, ainsi que la récupération d'une fonction pompe respiratoire avec en premier lieu le diaphragme.¹ Ces récupérations progressives se font sous assistance ventilatoire adaptée aux besoins du patient et avec la meilleure interaction patient ventilateur possible. L'objectif de cette thèse est d'étudier l'activité électrique du diaphragme au cours du sevrage respiratoire lors de la récupération d'une autonomie après insuffisance respiratoire aiguë chez des patients ventilés, sédatisés et parfois transplantés pulmonaires. Cela nécessite de poser les bases du sevrage respiratoire, de la commande diaphragmatique, de l'activité électrique diaphragmatique et de la dysfonction diaphragmatique.

A. Le sevrage respiratoire

Le sevrage respiratoire est une étape clé dans le traitement des patients ayant fait une insuffisance respiratoire aiguë. Cette étape peut représenter la partie la plus longue de la durée de ventilation d'un patient. La stratégie permettant de réduire cette durée est primordiale en réanimation. Malgré une stratégie adaptée, le sevrage peut être plus ou moins difficile.² De nombreux facteurs ont été identifiés comme responsables d'un sevrage difficile, que ce soit sur le plan respiratoire, cardiaque, neurologique, anatomique.

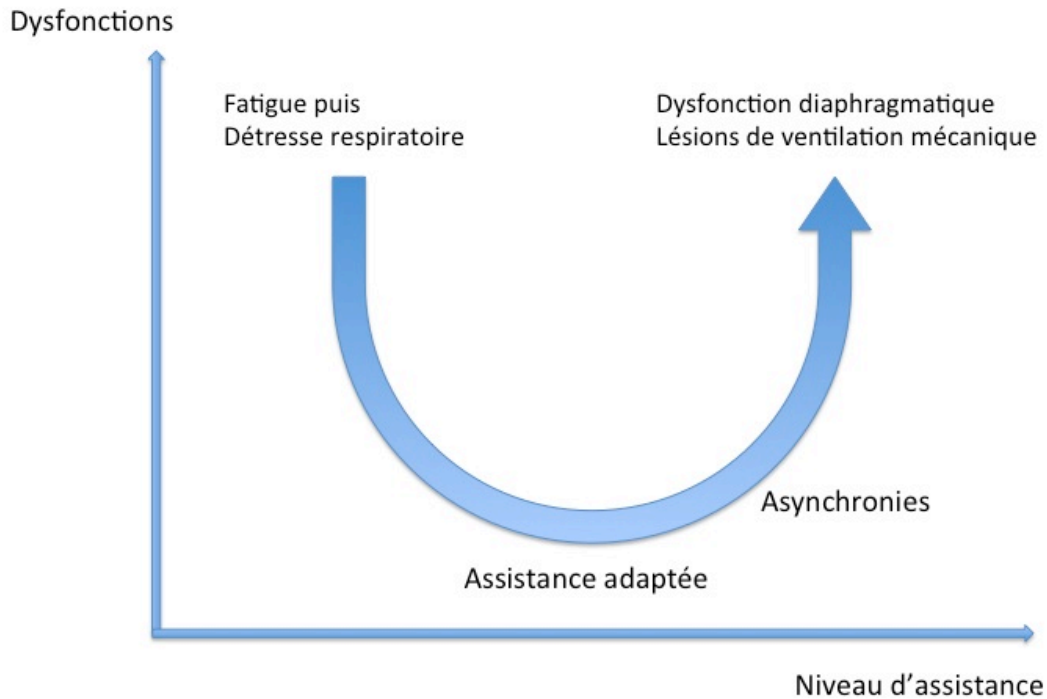
Sur le plan respiratoire, il est nécessaire d'éviter une assistance inutile. Le premier test de sevrage est souvent réussi, ce qui pose la question d'un retard de détection de la possibilité de séparer le patient du respirateur. Cela passe par une stratégie de sevrage à usage quotidien systématique au sein des services.³ De plus, la présence d'une sur-assistance peut faire

penser, à tort, que le patient nécessite encore de hauts niveaux d'aide retardant la séparation patient-ventilateur.⁴

Lorsque le test de sevrage est un échec, il peut s'agir d'une inhibition de la commande ventilatoire par une sédation résiduelle. Le monitoring, l'évaluation et la protocolisation de l'utilisation de la sédation des patients en réanimation sont donc là aussi des points extrêmement importants.⁵

Le patient, à la suite d'une ventilation mécanique contrôlée plus ou moins longue, associée à un état septique, peut avoir développé une dysfonction diaphragmatique.⁶⁻⁸ Il existe alors une faiblesse musculaire qui peut participer à l'échec de sevrage respiratoire. Les études animales ont montré que les modes assistés limitent cette perte de force musculaire si on les compare aux modes contrôlés.⁶ La sur-assistance peut donc être responsable d'une dysfonction diaphragmatique. Celle-ci peut être parfois associée à des lésions de ventilation mécanique, type baro ou volo traumatisme. En effet, la sur-assistance peut entraîner une surdistension alvéolaire.⁹ Celle-ci sera d'autant plus importante que le patient reprend une respiration spontanée pour un niveau d'assistance fixe et synchronisé.¹⁰ Il existe donc un lien entre les dysfonctions et le niveau d'assistance, **figure 1**.

Figure 1 : Niveau d'assistance et dysfonctions au cours du sevrage respiratoire



Enfin, une mauvaise interaction patient ventilateur pourrait être responsable d'une augmentation de la durée de sevrage.¹¹ Il est fréquent qu'un patient désadapté du respirateur soit remis en ventilation contrôlée, et sédaté. Un mode qui améliore la synchronie et adapte le niveau d'assistance au travail respiratoire en ventilation assistée proportionnelle (PAV+) améliore la durée de ventilation spontanée et limite le recours aux sédatifs lors des 48 premières heures du sevrage.¹²

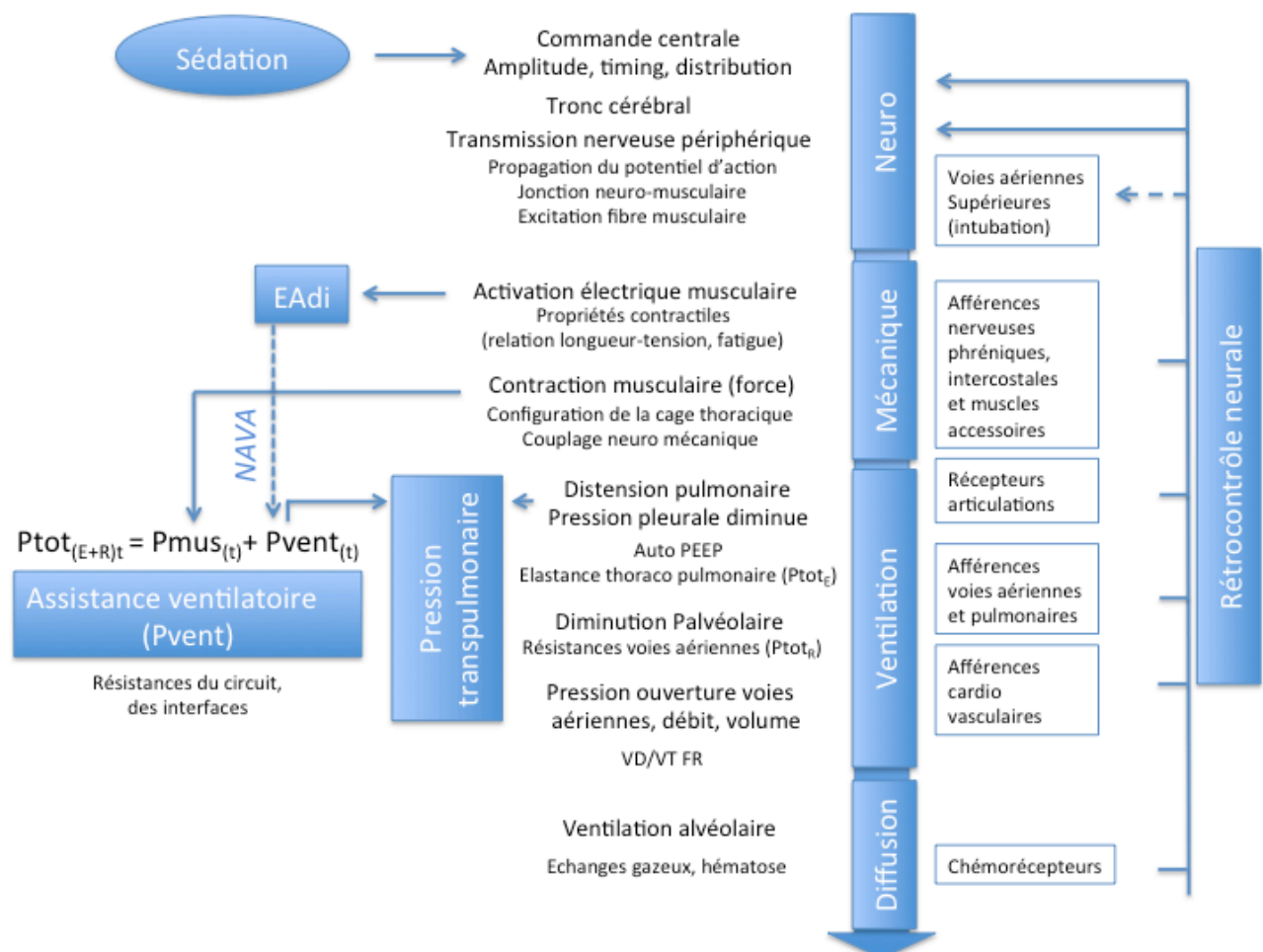
Ces différentes causes d'échec de sevrage ventilatoire chez les patients nécessitent de développer de meilleures interactions patient-respirateur intégrant des moyens de monitoring et d'évaluation de la commande et de la contraction diaphragmatique.

B. La commande diaphragmatique

La commande ventilatoire, dont la commande diaphragmatique ne représente qu'une des composantes, est un processus complexe qui garantit le maintien de la ventilation tout au long de la vie, quel que soit l'état d'éveil.¹³

L'activation électrique du diaphragme est un des éléments de la chaîne d'évènements qui a lieu lors de la ventilation spontanée. Cela commence par l'initiation centrale d'une respiration jusqu'à la génération d'un débit de ventilation puis la diffusion des gaz à travers la membrane alvéolo-capillaire, le tout sous rétrocontrôle neural permanent, **figure 2**.

Figure 2 : Commande ventilatoire sous assistance respiratoire.



P_{tot} représente la pression totale du système thoracopulmonaire nécessaire à chaque instant pour vaincre l'élastance (E) et la résistance (R) du système. P_{mus} représente la pression générée par les muscles respiratoires et P_{vent} l'assistance ventilatoire. EAdi représente l'activation électrique du diaphragme et NAVA représente le mode Neurally Adjusted Ventilatory Assist.

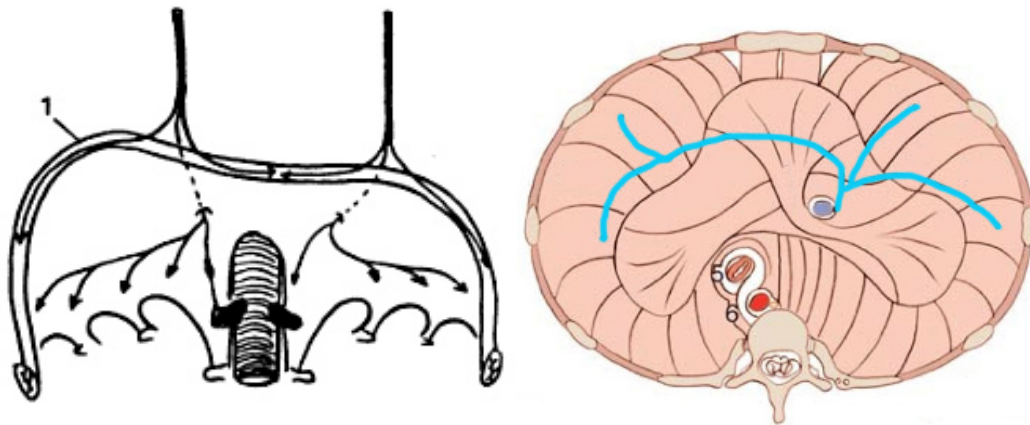
La commande ventilatoire est produite de manière automatique à distance des organes effecteurs de la ventilation que sont les muscles, à la différence du cœur dont la commande est intrinsèque. Cette commande automatique peut être modulée volontairement ou non. Elle est utilisée à des fins autres que ventilatoires. Elle est ainsi impliquée dans la parole, ou dans la parturition, s'agissant de sa composante diaphragmatique.

La commande automatique, trouve sa source dans le tronc cérébral au sein de deux « générateurs » en interaction l'un avec l'autre.¹⁴ Le complexe pré-Botzinger possède une activité phasique responsable de l'activité inspiratoire au moyen de groupes neuronaux en interactions réciproques. Ce complexe est inhibé par les afférences provenant des tensio-récepteurs à réponse lente, témoins de l'inflation pulmonaire, ainsi que par les morphiniques. Il est activé par les tensio-récepteurs à réponse rapide, l'informant de la déflation pulmonaire et de la nécessité d'initier une nouvelle inspiration. Ce complexe pré-Botzinger est en interaction avec le groupe respiratoire para-facial / noyau rétro-trapézoïdal, disposant d'une activité tonique, et dont l'activité phasique expiratoire se démasque lors de l'augmentation des besoins métaboliques.

A cette commande, on oppose une *commande volontaire*, dont la source est suprapontique (corticale et sous-corticale). En fait, la « commande ventilatoire » ne se résume pas à cette dualité, et les structures suprapontiques de la commande volontaire (cortex cingulaire antérieur, aire motrice supplémentaire, cortex prémoteur, cortex moteur primaire) sont impliquées dans la réponse comportementale à toute contrainte venant menacer l'écoulement de l'air.

Le diaphragme est un des effecteurs de la fonction pompe. Chaque coupole diaphragmatique est innervée par un nerf phrénique. Ces deux nerfs sont formés par les afférences sensibles du diaphragme ainsi que par ses motoneurones. Ces derniers naissent de la partie antérieure de la corne ventrale de la moelle cervicale, majoritairement en C4 (75%) et pour le reste les racines adjacentes C3 et C5. Ils cheminent dans le médiastin antérieur entre la plèvre et le péricarde puis se divisent 1 à 2 cm au dessus du diaphragme en 3 à 4 branches de chaque côté qui pénètrent dans l'épaisseur du diaphragme. Ils se projettent sur le diaphragme de manière rayonnée, en partant du diaphragme crural qui est au contact de l'œsophage vers le diaphragme costal, **figure 3**.

Figure 3 : Projection anatomique des nerfs phréniques



Le déploiement des nerfs phréniques se fait dans l'épaisseur du muscle diaphragmatique (1, figure de gauche) et de manière rayonnée (en bleu, figure de droite)

Différents récepteurs participent à la commande ventilatoire.¹⁵ Outre les chémorécepteurs renseignant sur la valeur de la PaCO_2 , le système intègre des informations provenant de mécanorécepteurs.

Les chémorécepteurs centraux régulent 75 à 80 % de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie. Ces chémorécepteurs situés dans le tronc cérébral¹⁶ sont stimulés par la diminution du pH du liquide cébrospinal. Les chémorécepteurs périphériques sont situés au niveau de la bifurcation carotidienne et leurs afférences forment le nerf glossopharyngien. Ils sont également présents au niveau de la crosse aortique où ils sont innervés par le nerf vague. A la différence des chémorécepteurs centraux, ils sont davantage sensibles à l'hypoxémie qu'à l'hypercapnie.¹⁷

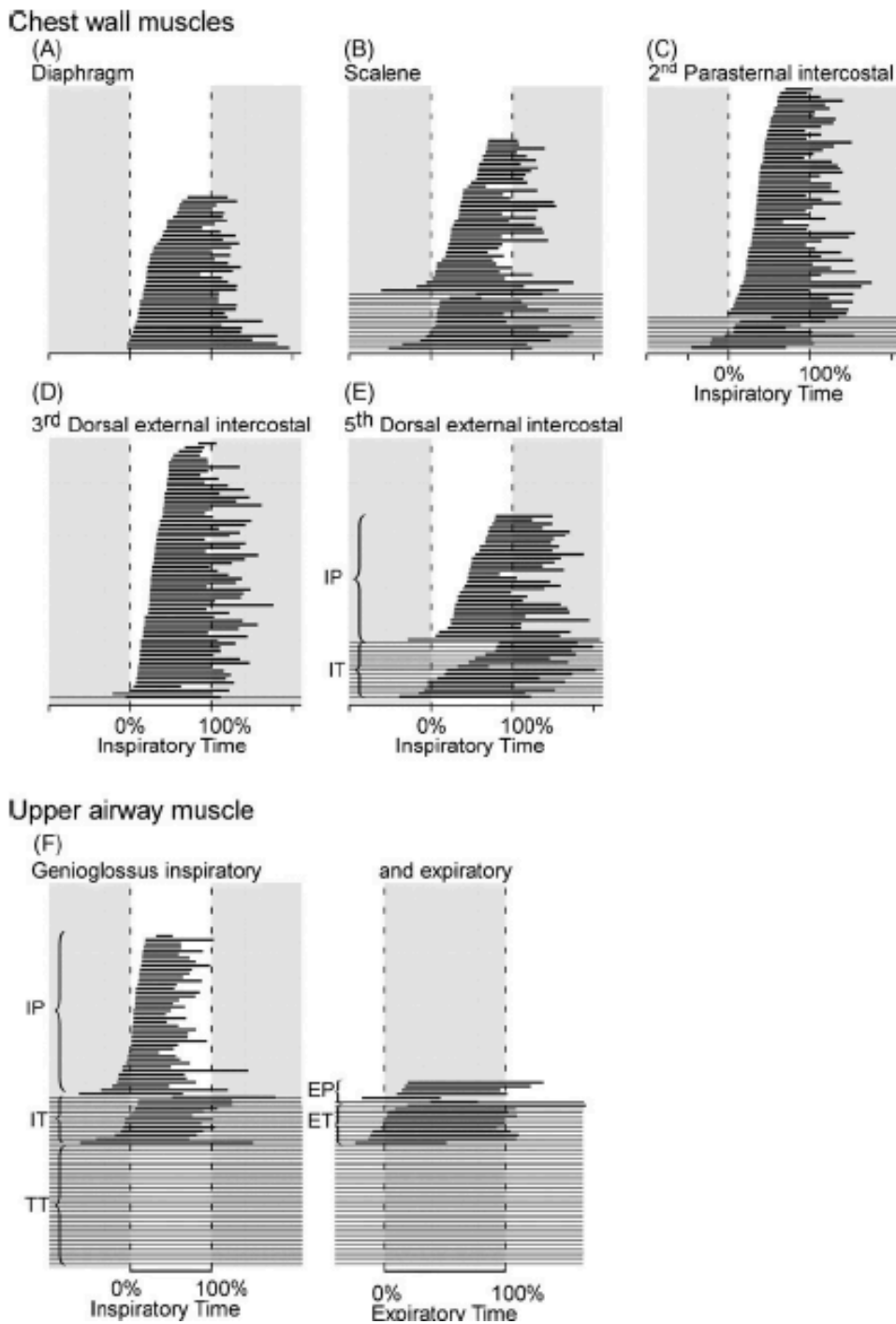
Les mécanorécepteurs pulmonaires sont présents à la fois dans les bronches et le parenchyme ainsi que dans les muscles proches de la lumière bronchique. Les tensio-récepteurs à adaptation lente renseignent le générateur central sur le volume pulmonaire, par l'intermédiaire du nerf vague. Leur recrutement augmente avec le volume pulmonaire. Ils font ainsi partie des structures impliquées dans le réflexe de *Hering Breuer* caractérisé par la survenue d'une apnée en réponse à la distension du poumon chez l'homme anesthésié.¹⁸ A l'inverse, l'activité des tensio-récepteurs à adaptation rapide (de même topographie que les précédents) diminue avec la distension pulmonaire.

Les récepteurs de la paroi thoracique comprennent les mécanorécepteurs des muscles squelettiques (organe tendineux de Golgi, fuseaux neuro-musculaires) et la proprioception des articulations. Ils répondent aux changements de longueur, de tension et de mouvement.

Enfin, les bronches portent des récepteurs irritants activés par différents stimuli agressifs comme la distension pulmonaire et les agents irritants. Ces récepteurs participent aux mécanismes de défense du poumon, en provoquant toux et broncho-constriction ainsi qu'une respiration rapide et superficielle, interprétée comme limitant la pénétration plus en distalité de l'agent vulnérant. Les récepteurs J, situés au niveau de l'interstitium, répondent à l'augmentation de volume de ce dernier (œdème pulmonaire cardiogénique par exemple). Ils correspondent à la forme juxta alvéolaire des terminaisons libres des fibres C, retrouvées par ailleurs dans les bronches et les alvéoles. Les informations collectées par ces terminaisons libres ainsi que par les récepteurs irritants sont véhiculées par des fibres C amyéliniques au sein du nerf vague.

La distribution de la ventilation suit un « patron temporel » de la commande ventilatoire qui est transmis à un groupe de neurones ventilatoires situés au niveau du tronc cérébral, et dont la fonction est d'assurer la distribution temporo-spatiale de la commande aux différents groupes musculaires de manière coordonnée. Ces éléments importants participent à l'interaction patient-ventilateur au repos et à l'effort en réanimation. La commande ventilatoire est distribuée dans un premier temps vers les muscles dilatateurs des voies aériennes, puis vers les muscles pompes, de sorte que les voies aériennes soient perméables lors de la mobilisation du volume d'air. La distribution de la commande aux muscles pompes favorise les muscles possédant le meilleur rendement ventilatoire mécanique. En d'autres termes, la commande ventilatoire est orientée préférentiellement vers les muscles dont la participation à la production du volume courant est la plus importante.¹⁴ Ce rendement se définit comme le ratio de volume courant produit pour un raccourcissement du muscle donné. Il existe ainsi un gradient raustro-caudal dans la distribution de la commande ventilatoire au repos.¹⁹⁻²¹ Cette distribution est à l'origine de différences de délais d'activation entre les muscles respiratoires. Au repos, le diaphragme est le premier muscle « pompe » à être activé, suivi des muscles intercostaux, **Figure 4.**^{21 22} Ces activations sont phasiques pour le diaphragme et toniques et phasiques avec des proportions différentes pour les autres muscles respiratoires.²² D'autres muscles posturaux, tels les scalènes, participent à la production du volume courant. Le fait que les muscles accessoires participent à la posture

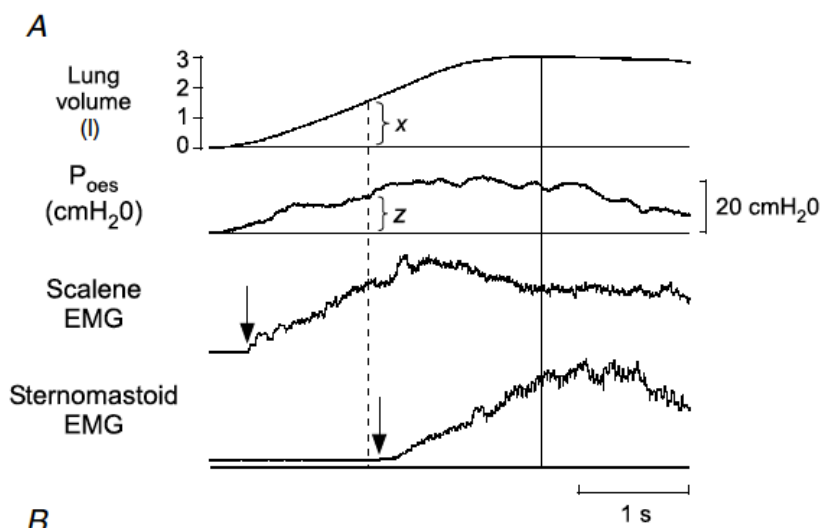
peut expliquer leur pré activation avant l'inspiration.



Chronologie de la décharge d'unités motrices de 6 muscles respiratoires durant une respiration calme. Le temps expiratoire correspond à la zone grisée. Adaptée de Butler et coll. ^{23 21}

Face à une contrainte à l'écoulement de l'air, le « système ventilatoire » s'adapte afin de maintenir la ventilation. Du point de vue de la production de la commande ventilatoire, les structures du tronc cérébral (complexe pré-Botzinger et groupe respiratoire parafacial / noyau rétro-trapézoïdal) sont assistées par les structures corticales et sous-corticales de la commande suprapontique.²⁴ Le patron temporel de cette commande ventilatoire renforcée est transmis au groupe de neurones respiratoires assurant l'organisation temporo-spatiale de la commande ventilatoire, comme lors de la ventilation de repos. Les muscles extra diaphragmatiques sont recrutés à mesure qu'augmente l'effort ventilatoire, **figure 5**.²⁵

Figure 5 : Recrutement des muscles accessoires

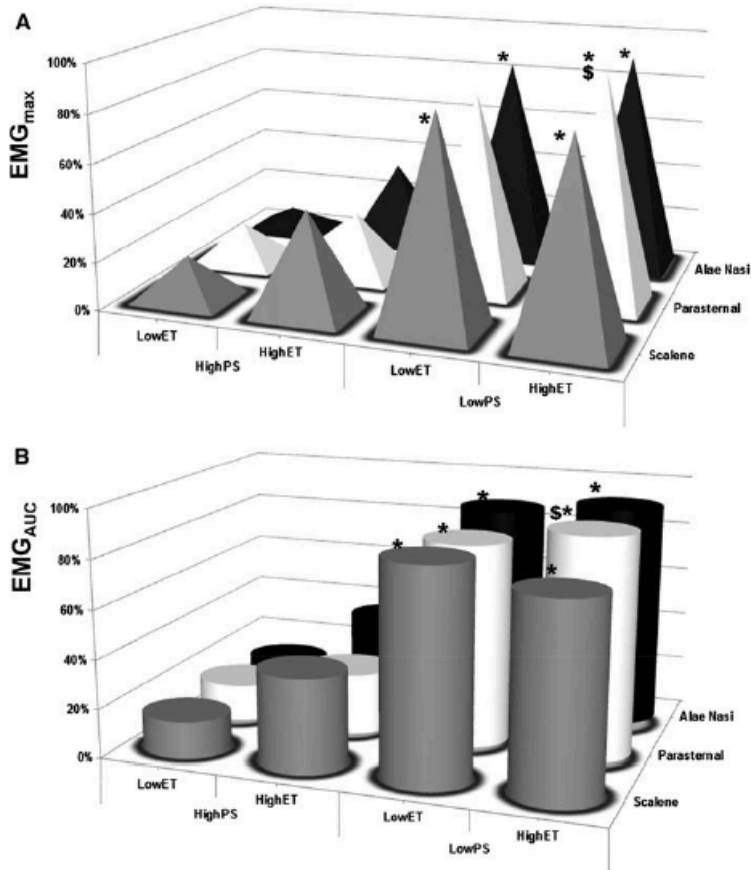


Le recrutement (EMG) des muscles accessoires scalène arrive avant celui du sternocleidomastoïdien au cours d'un effort allant de la CRF à la TLC chez un volontaire sain. Adaptée de Hudson et coll. ²⁵

Pour évaluer la contribution des muscles accessoires, on utilise la mesure des pressions pleurales et gastriques.²⁶ Ainsi, l'activation des muscles accessoires en condition de charge pourrait avoir pour fonction de « protéger » le diaphragme de tout phénomène de fatigue lié à la charge à l'écoulement de l'air²⁷ à celle des muscles intercostaux.²⁸

L'enregistrement de l'électromyogramme de surface des muscles accessoires permet aussi d'apprécier la charge et la décharge respiratoire sous ventilation mécanique, **figure 6**.²⁹

Figure 6 : Electromyogramme des muscles accessoires en fonction de la charge sous ventilation en aide inspiratoire.

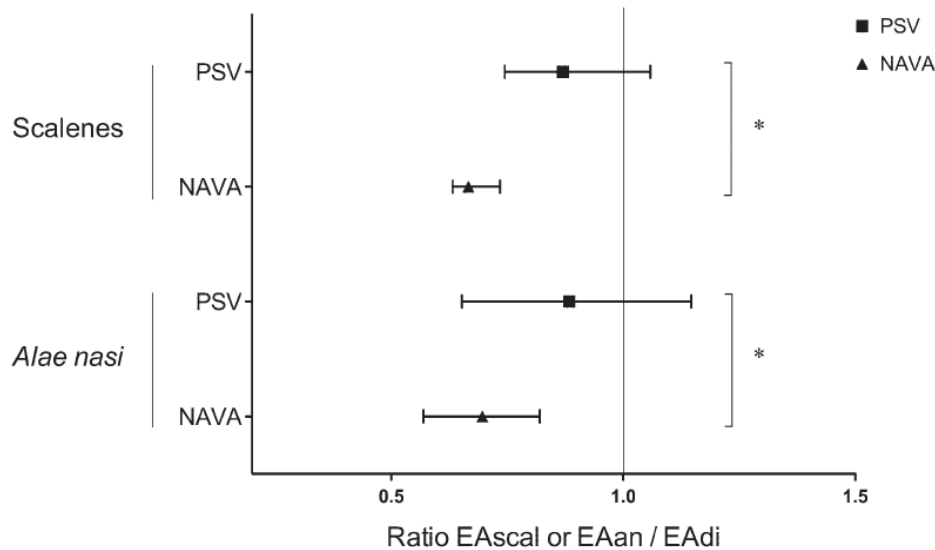


Cette figure illustre l'électromyogramme des muscles accessoires (EMG pic et aire sous la courbe) en fonction de la charge (niveau d'assistance en VSAI : highPS (élevé) et lowPS (bas)), ET représente le niveau de cyclage expiratoire (Elevé ou Bas). L'augmentation de la charge par diminution du niveau d'assistance entraîne une augmentation de l'EMG des muscles accessoires. Adapté de Schmidt et coll. ²⁹

L'activité électrique du diaphragme est liée à celle des muscles accessoires par la commande ventilatoire. Les intensités de ces deux activités varient dans le même sens sous ventilation assistée. Le mode de ventilation Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) qui est asservi à l'activité électrique diaphragmatique ne prend pas en compte l'activité électrique des muscles accessoires. Cependant il a été montré que le mode NAVA réduit aussi l'activité électrique des muscles respiratoires extra diaphragmatiques. Il existe même une diminution significative de

l'activité électrique des muscles respiratoires extra diaphragmatiques sous NAVA si on compare au mode VSAI à niveau de l'EAdi diaphragmatique, **figure 7**.³⁰

Figure 7 : Activité électrique des muscles inspiratoires diaphragmatiques, scalènes et alae nasi lors d'une ventilation spontanée avec les modes NAVA et VSAI.

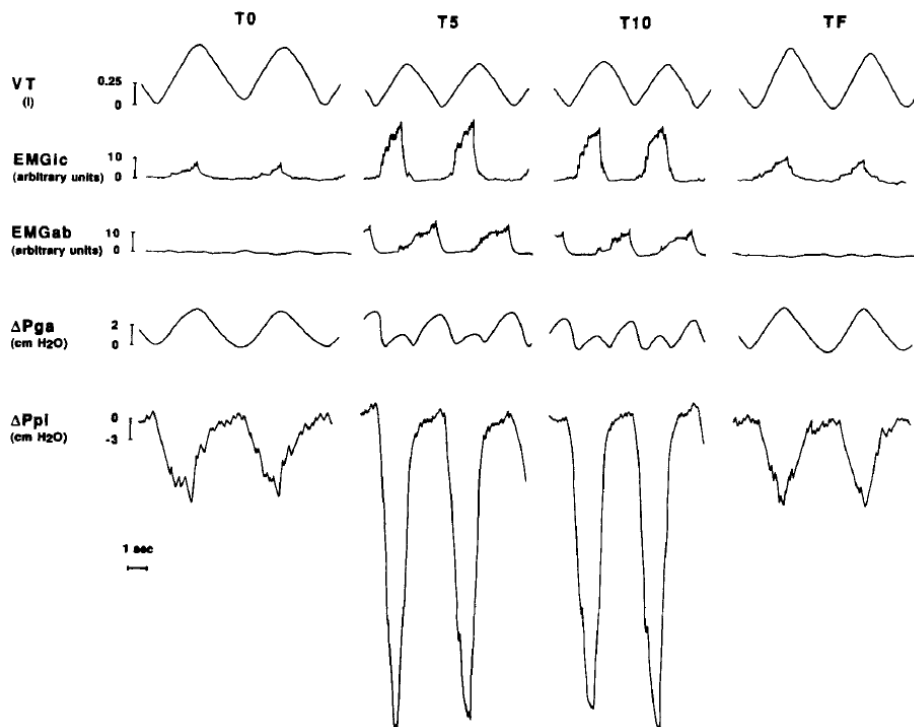


L'activité électrique des muscles inspiratoires diaphragmatiques scalènes et alae nasi lors d'une ventilation en mode NAVA est comparée au mode VSAI. La comparaison entre les modes est faite à même activité électrique diaphragmatique. La contribution du diaphragme est plus importante en NAVA (ratio E_{Ascal} ou E_{Aan} sur $E_{Adi} < 1$). Adapté d'après Cecchini et coll.³⁰

Enfin la sédation utilisée en réanimation joue un rôle majeur sur la commande ventilatoire, celle-ci dépend des molécules utilisées. Il peut être observé une diminution de la sensibilité à l'hypercapnie et à l'hypoxémie ainsi qu'une bradypnée, une hypotonie des muscles dilatateurs de voies aériennes supérieures ou encore une diminution des volumes pulmonaires mobilisés à chaque cycle.³¹⁻³⁴ Les benzodiazépines sont responsables d'une myorelaxation avec réduction de l'activité tonique et phasique des muscles du pharynx. Une parésie diaphragmatique apparaît également et est responsable d'une hypoventilation alvéolaire. Cependant celle-ci a peu été étudiée alors que le diaphragme est responsable d'une grande partie de la génération du volume courant. La majorité des études concernent des patients en ventilation spontanée où l'augmentation des résistances des voies aériennes après injection de midazolam induit une augmentation du travail respiratoire avec utilisation des

muscles accessoires, ce qui entraîne une augmentation de la dépression pleurale.³² Ainsi, les benzodiazépines sont responsables d'une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures et d'une diminution du volume courant, **figure 8**^{35 32} alors que les morphiniques vont induire essentiellement une bradypnée.³⁶ De plus, tous les deux seront responsables d'une diminution de la sensibilité à l'hypercapnie et à l'hypoxie.

Figure 8 : Effet du midazolam et du flumazenil sur la ventilation de volontaires sains.



Les différents temps montrent l'effet de l'injection de midazolam puis de flumazenil chez un volontaire sain non intubé. T0 représente l'état de base puis T5 et T10 correspondent à la situation 5 puis 10 minutes après l'injection de midazolam. TF correspond au temps après l'injection d'un antagoniste des benzodiazépines : le flumazenil. VT Volume courant, EMGic pour l'électromyogramme des muscles intercostaux, EMG ab pour les muscles abdominaux. Pga pression gastrique, Ppl pression pleurale. On note l'augmentation de la dépression pleurale associée à une activation des muscles accessoires (EMG) sous benzodiazépine et la réversibilité sous flumazénil. Cette augmentation du travail respiratoire est en partie due à l'hypotonie des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures. Adaptée de Molliex et coll.³²

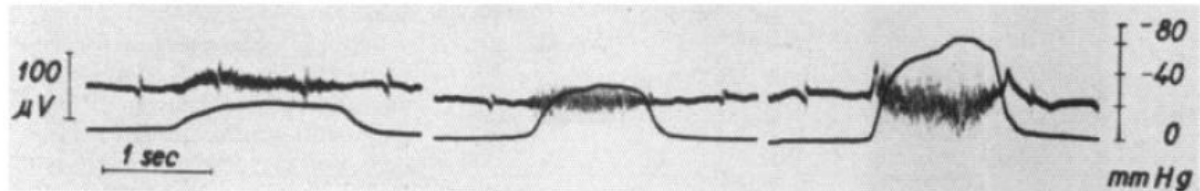
Les benzodiazépines pourraient aussi avoir une action inhibitrice directe sur la fibre musculaire diaphragmatique.^{37 38}

L'activation du diaphragme est donc sous contrôle de la commande ventilatoire. L'activité électrique diaphragmatique permet de déterminer quantitativement la commande respiratoire neurale du diaphragme. Cette commande nécessite de nombreuses afférences et différents types de récepteurs pour former des boucles de contrôle. Elle est synchrone avec les muscles respiratoires accessoires au repos. L'intensité de son activation dépend des besoins ventilatoires et est associée aux muscles accessoires qui sont là pour l'épargner. Enfin, la sédation va modifier significativement les boucles de contrôle de la commande ventilatoire.

C. Activité électrique diaphragmatique

L'enregistrement de l'activité électrique du muscle diaphragmatique est ancien, **figure 9**.³⁹

Figure 9 : Enregistrement de l'EMG diaphragmatique et de la Pression trans diaphragmatique.



Cette figure de 1960 montre l'électricité diaphragmatique associée à l'électricité cardiaque et la pression trans-diaphragmatique (courbe du bas en mmHg) au cours de 3 efforts inspiratoires croissants. Adaptée d'Agostoni et coll. ³⁹

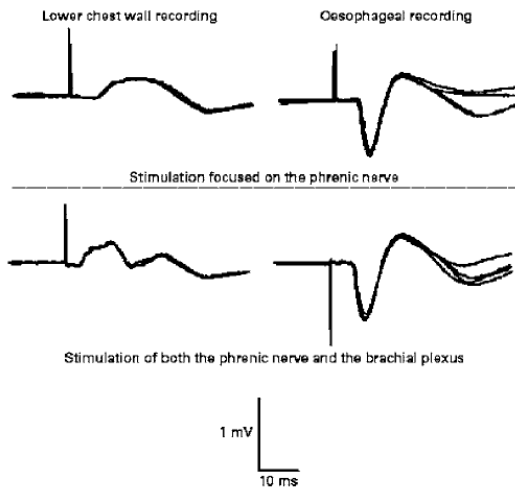
Cet enregistrement permet une évaluation électrique de l'activité du diaphragme et du nerf phrénique. Cette activité pourrait permettre d'apprécier l'intégrité et l'intensité de la commande respiratoire dirigée vers le diaphragme, le temps neural, et enfin d'asservir un respirateur tant sur le temps neural que sur le niveau d'assistance.

L'activité électrique diaphragmatique se mesure par 3 méthodes : les électrodes de surface, les aiguilles plantées dans le muscle entre les côtes et la voie oesophagienne. L'enregistrement puis le traitement du signal est complexe du fait de la contamination par d'autres muscles qui se contractent de manière synchrone, l'activité électrique cardiaque, la mobilité de la source électrique par rapport au capteur, la mobilité du capteur, le péristaltisme oesophagien, les interférences de bruit de fond et des phénomènes d'aliasing.⁴⁰

I. Contamination par d'autres muscles respiratoires ou de posture

Avec les électrodes de surface, il existe une contamination par d'autres muscles qui se contractent de manière synchrone. Il peut s'agir d'une co-activation du plexus brachial avec le nerf phrénique⁴¹ ou de l'activation des muscles intercostaux et abdominaux, **figure 10**.⁴²

Figure 10 : Contamination du signal électrique oesophagien par le plexus brachial.



La contamination du signal électrique diaphragmatique, en bas, par la stimulation et la contraction d'un muscle du membre supérieure est enregistrée avec les électrodes en surface (à gauche). Le signal oesophagien (à droite) n'est lui pas modifié. Adapté de Luo et coll.⁴¹

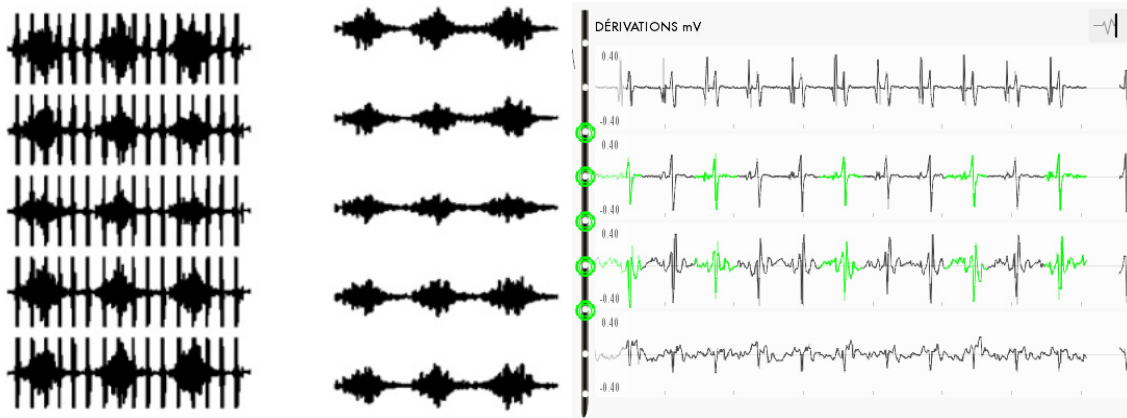
Dans les années 90, les électrodes de surfaces étaient gênées par la réflexion du signal électrique dès qu'il existait une distance plus importante entre le muscle et la peau du fait d'un tissu adipeux plus important.⁴³ Enfin, le positionnement des électrodes sur la cage thoracique étant variable d'un patient à l'autre, la possibilité de comparer les patients est limitée.

II. L'activité électrique cardiaque

L'activité électrique cardiaque se superpose et doit donc être soustraite dans le traitement du signal. Un filtre ne suffit pas puisque la fréquence de l'ECG est entre 0 et 50 Hz alors que celle de l'activité électrique diaphragmatique est entre 20 et 250 Hz. Le chevauchement des gammes de fréquence entre 20 et 50 Hz ne permet donc pas de différencier systématiquement les 2 signaux électriques cardiaque et diaphragmatique. Il est donc nécessaire d'utiliser d'autres techniques plus complexes dites de gating et de soustraction pour effacer l'ECG.⁴⁴ La méthode de gating supprime les portions de signal où les signaux électriques du cœur et du diaphragme se chevauchent. La portion manquante est compensée par la mesure du signal moyennée sur plusieurs cycles respiratoires. La portion de signal analysée se situe entre 50 et

75 % de l'intervalle RR du QRS. La méthode de soustraction est plus complexe et permet de supprimer le signal électrique cardiaque en continu, **figure 11**.⁴⁵

Figure 11 : Traitement du signal pour supprimer l'ECG.



Le traitement du signal permet de supprimer le signal électrique cardiaque (figure de gauche) ou de faire apparaître en vert l'activation électrique du diaphragme au sein du signal cardiaque (figure de droite).

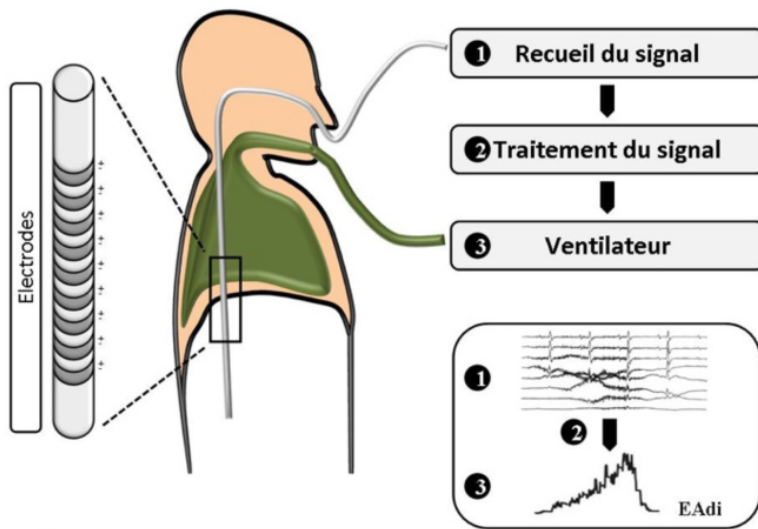
Une régression linéaire de la portion analysée permet de soustraire le bruit de fond et d'obtenir la ligne de base. Les portions manquantes liées au QRS seront analysées avec la valeur zéro dans la transformée de Fourier (Zero padding).⁴⁶

III. Mobilité de la source électrique

Du fait des difficultés techniques citées précédemment, la voie trans-oesophagienne semble être la plus adaptée, puisqu'elle permet après traitement du signal de résoudre certaines des problématiques des électrodes de surface, **figure 12**.

D'un point de vue anatomique, il existe deux portions du muscle diaphragmatique, une portion crurale et une portion costale.⁴⁷ Ainsi, la voie trans-oesophagienne donne accès à une activation électrique du diaphragme dans sa portion crurale, celle qui entoure l'oesophage. Cependant, l'activité électrique de ces deux muscles est bien corrélée.⁴⁸

Figure 12 : Recueil du signal électrique par sonde oesophagienne.



De multiples cathéters oesophagiens ont été testés avec un nombre différent d'électrodes et de configurations. L'enregistrement par paires, avec de 1 à 3 cm de distance entre les deux électrodes de chaque paire, semble permettre de recueillir et de traiter au mieux le signal électrique.⁴³ L'éloignement de 2 électrodes diminue la résolution, et la perte de signal augmente rapidement avec l'augmentation de la distance (d) électrodes - source électrique dans un rapport $1/d^2$.

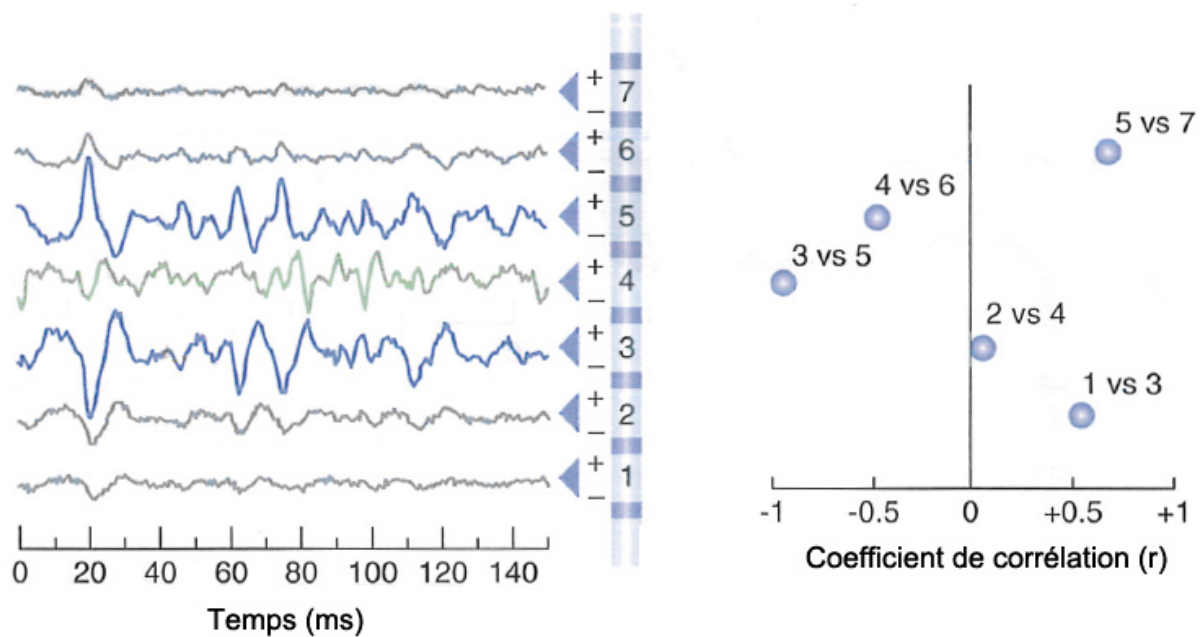
Le traitement du signal nécessite de mettre en place des filtres, notamment pour le bruit de fond, d'au moins 20 Hz puisque le signal électrique du diaphragme a une fréquence minimale de 20Hz.

L'enregistrement de l'activité électrique du diaphragme est confronté à la mobilité de la source électrique puisque le diaphragme se déplace lors de sa contraction du fait de sa configuration anatomique en deux héli-coupoles. Ainsi, des modifications d'amplitude du signal électrique pourraient être dues non pas à une diminution de l'activation électrique du diaphragme mais à un éloignement de la source électrique qu'est le diaphragme crural des électrodes sur le cathéter oesophagien. Un cathéter muni d'un ballon pour limiter son déplacement a été testé sans franc succès.⁴⁹ Pour limiter l'effet du déplacement, les cathéters ont été équipés de multiples électrodes (autour de 8) afin d'avoir toujours une paire d'électrode qui enregistre au plus près du centre électrique. L'axe entre les paires d'électrodes

et le diaphragme est perpendiculaire et l'objectif est donc d'avoir le meilleur signal en position centrale avec une polarité inversée entre les paires d'électrodes caudales et céphaliques.

Pour déterminer quelle est la paire d'électrodes la plus proche de la source électrique diaphragmatique, Sinderby et al. ont développé une technique de corrélation croisée. Celle-ci permet de trouver le bipôle d'électrodes qui donnera la plus grande activité électrique, **figure 13**.

Figure 13 : Traitement du signal électrique par corrélation



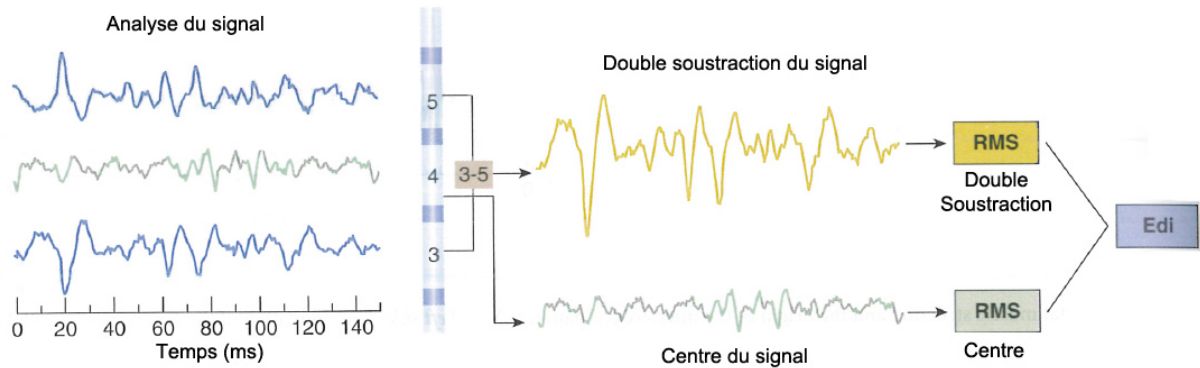
La recherche du centre électrique (EARdi ctr) permet de réaliser la soustraction entre le signal mesuré par le bipôle 3 et le signal mesuré par le bipôle 5 qui sont les bipôles d'électrodes (en bleu foncé) les plus proches de l'EARdi ctr (en vert) ; ce couple de bipôles affiche un coefficient de corrélation proche de -1 indiquant l'opposition de phase de ces signaux. D'après ⁴⁶.

Le coefficient de corrélation est calculé pour chaque couple de bipôle mesuré. Le couple sélectionné pour l'analyse ultérieure est celui affichant la valeur de corrélation la plus proche de -1, indiquant ainsi une opposition de phase des signaux. Ces deux bipôles sont alors soustraits, figure 14, ayant pour effets :

- 1) la minimisation des signaux parasites éloignés des électrodes,
- 2) la maximisation du signal utile.

Cette technique, appelée double soustraction est présentée en détail par Sinderby et al, **figure 14.**⁴⁶

Figure 14 : Double soustraction



La soustraction se fait entre le signal mesuré par le bipôle 3 et le signal mesuré par le bipôle 5 qui sont les bipôles d'électrodes (en bleu) les plus proches de l'EARDi ctr (en vert) ; ce couple de bipôle affiche un coefficient de corrélation proche de -1 indiquant l'opposition de phase de ces signaux. La double soustraction permet d'obtenir un signal amplifié et moins parasité en jaune. Celui ci sera ensuite traité en transformée de Fourier puis en Root Mean Square (RMS) pour donner l'EAdi. D'après⁴⁶.

IV. Analyse du signal électrique en fréquence

Après avoir isolé le signal électrique diaphragmatique et réalisé la technique de double soustraction, le signal obtenu doit être transformé afin d'en obtenir un marqueur proportionnel à l'activité du muscle pour refléter la sommation temporelle et spatiale du recrutement d'unités motrices et l'intensité de leur décharge.

Ainsi, pour chaque fenêtre d'observation, la densité spectrale de puissance du signal est calculée par une transformée de Fourier. La moyenne sur les fréquences de cette densité spectrale de puissance est appelée Root Mean Square (RMS), et est calculée à partir des équations ci-dessous. Le RMS peut être vu comme l'énergie contenue dans le signal sur la fenêtre de temps considérée et être ainsi un bon marqueur de l'activité musculaire du diaphragme.

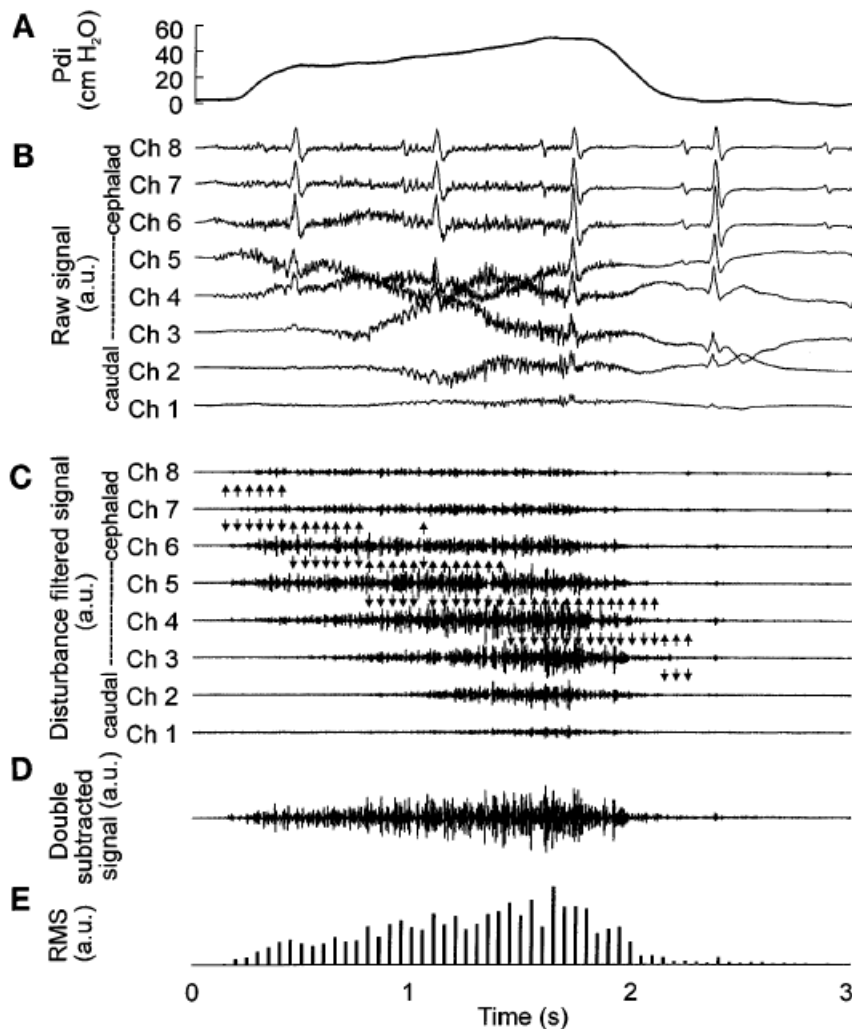
$$RMS = \sqrt{\frac{1}{p} M_0}$$

où p est le nombre de points de la fenêtre d'observation, et $S(f)$ la transformée de Fourier du signal issu de la double soustraction.

$$M_0 = \frac{1}{p} \sum_p |S(f)|^2$$

Ainsi, pour des fenêtres d'observation glissantes de quelques centaines de millisecondes, on obtient pour le RMS, une vague dont l'amplitude à un instant T est liée à l'énergie du signal électrique diaphragmatique, **Figure 15**.⁵⁰ On a ainsi un index de l'activation globale du diaphragme dont dépendra la Pression trans-diaphragmatique.⁵¹ Le pic de fréquence est liée à l'intensité électrique (énergie) et si on y associe le temps (énergie x temps), on obtient le travail qu'a développé le muscle sur cette période. L'aire sous la courbe et le pic de cette vague, sont donc liés.

Figure 15 : Traitement du signal électrique et pression transdiaphragmatique



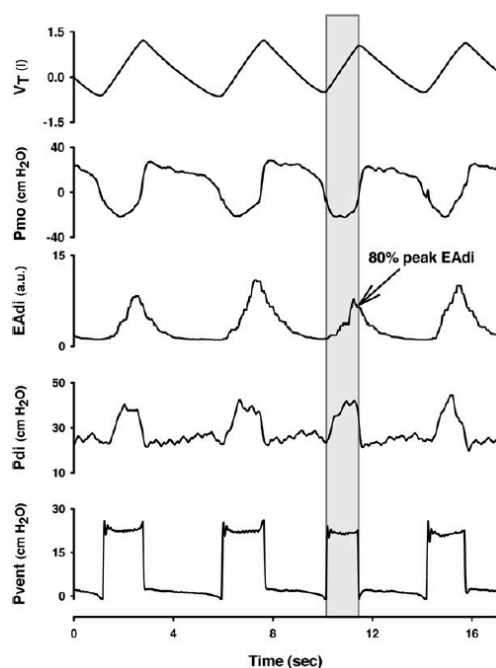
Le traitement du signal permet d'obtenir une onde d'activité électrique diaphragmatique (E) qui suit la Pdi (A) de manière synchrone et proportionnelle. D'après ⁵⁰

Ainsi l'activité électrique diaphragmatique mesurée par une sonde oesophagienne que l'on appelle EAdi est obtenue sous forme de vague, et constitue la sommation temporelle et spatiale de l'influx nerveux phrénique transformée en potentiel d'action des fibres musculaires diaphragmatiques. L'amplitude des vagues est corrélée aux variations de fréquence de décharge des unités motrices et à leur recrutement.

V. Activation électrique et définition du temps neural

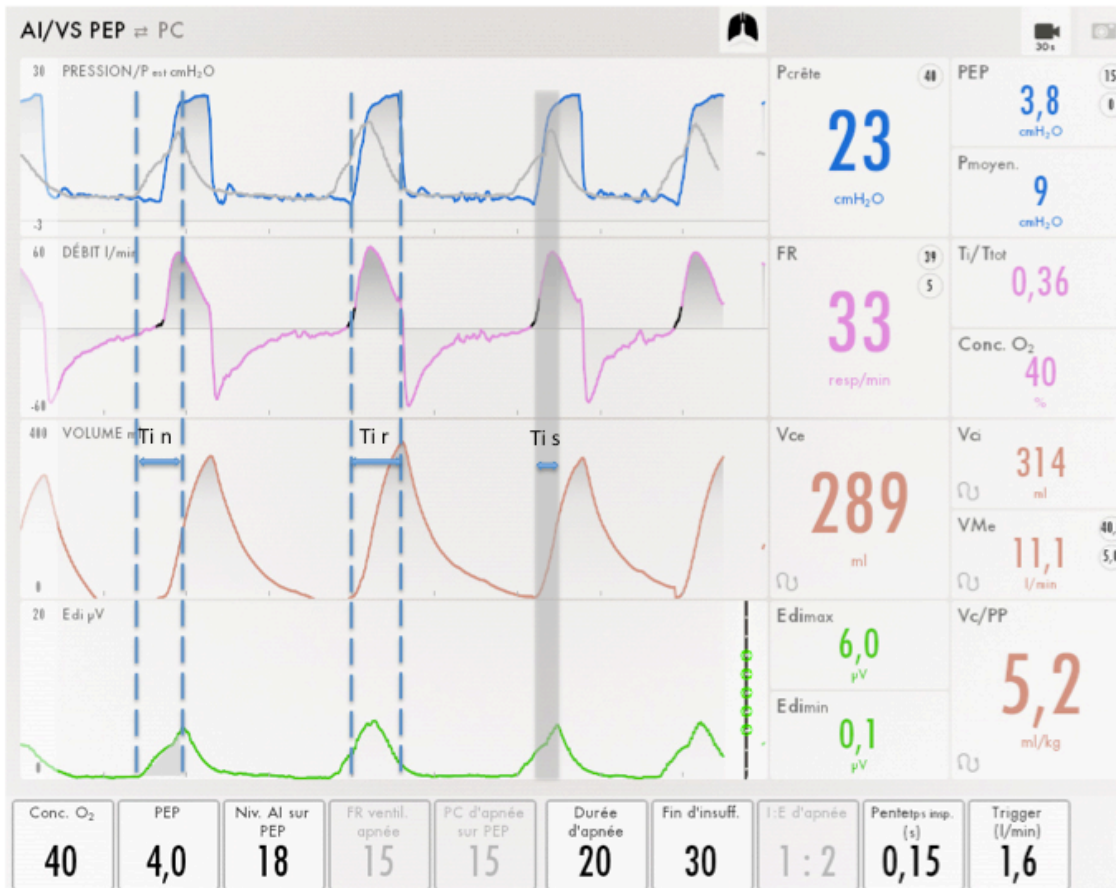
L'activation électrique diaphragmatique permet d'apprécier l'interaction patient-ventilateur en évaluant le temps neural par rapport au temps respirateur, à condition que tous les muscles inspiratoires soient synchrones avec le diaphragme.²⁰ On obtient ainsi le début de l'activation électrique synchrone avec la négativation de la pression trans-diaphragmatique. La fin de l'inspiration en terme de pression trans-diaphragmatique survient un peu à près le pic d'EAdi (80% du pic), **figure 16**.⁵² L'application clinique directe du monitoring de l'EAdi est l'évaluation de l'asynchronie patient-respirateur d'un patient ventilé, figure 17.⁵³

Figure 16 : Temps inspiratoire neural déterminé par l'EAdi



Cette figure illustre la durée de l'inspiration en gris et montre que la fin de l'inspiration correspond à 80 % du pic d'EAdi. D'après ⁵².

Figure 17 : Asynchronie d'un patient ventilé en VSAI



Cette copie d'écran de respirateur montre la détermination du temps neural à partir de l'EAdi (Ti_n), et sa comparaison avec les temps du respirateur en VSAI avec un réglage standard chez un patient de réanimation en sevrage (Ti_r), on voit ainsi que le temps ou les deux sont synchrones (Ti_s) est à 50% du Ti_r .

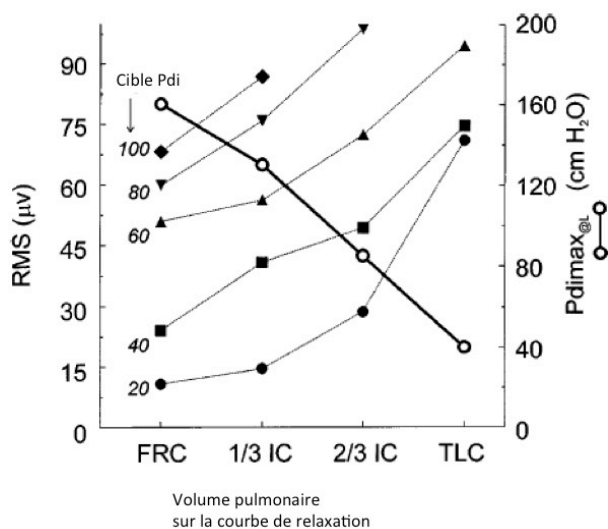
A partir de l'EAdi tous les types d'asynchronies peuvent être mis en évidence, efforts inefficaces, doubles déclenchements, auto déclenchement, entrainement.^{11 39} Cependant, le traitement du signal électrique doit être comparé aux courbes de spirométrie du respirateur ou à la Pression pleurale car il peut y avoir des artefacts électriques confondus avec des efforts inefficaces, et de faibles contractions non détectées par les électrodes oesophagiennes confondus avec des auto déclenchements.

VI. Activation électrique et force de contraction

L'activation électrique diaphragmatique mesurée par voie trans-oesophagienne permet d'évaluer l'intensité de la commande ventilatoire dirigée vers le diaphragme et aussi d'apprécier la pression inspiratoire générée. Pour lier l'activation électrique d'un muscle à sa force de contraction, cela nécessite plusieurs conditions : l'intégrité de la commande respiratoire centrale, de la transmission nerveuse et de la jonction neuro musculaire. L'activation électrique du muscle diaphragmatique crée ainsi la jonction entre la commande neurale et l'action mécanique. Les propriétés contractiles, la relation longueur-tension des fibres musculaires et la fatigabilité du muscle sont en aval du recueil du signal d'activation électrique.

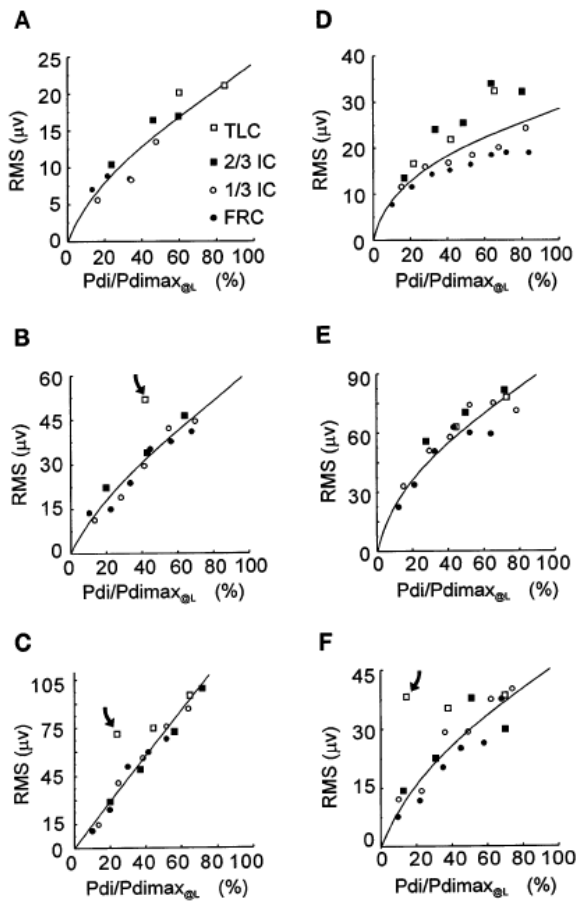
Sinderby et al ont montré que l'activation électrique mesurée au niveau de l'œsophage pour un effort donné, n'était pas modifiée par les variations de volume pulmonaire.⁵¹ L'activation électrique diaphragmatique a été comparée à l'activation globale du diaphragme représentée par le ratio Pression trans-diaphragmatique/ Pression trans-diaphragmatique max à une longueur donnée du muscle ($P_{di}/P_{di\ max@L}$), le tout à différents volumes pulmonaires. Il a été observé une relation directe entre le Root Mean Square (RMS) du signal EMG et le ratio $P_{di}/P_{di\ max@L}$ sans modification liée au volume pulmonaire, **Figures 18 et 19**.

Figure 18 : Activité électrique et pression transdiaphragmatique ciblée.



Activation électrique diaphragmatique (représentée par le RMS) à différents efforts ciblés en pression transdiaphragmatique (Pdi) et à différents volumes pulmonaires de la capacité résiduelle fonctionnelle (FRC) à la capacité pulmonaire totale (TLC). La Pdi max@L (cercles vides) représente la longueur d'étirement du muscle diaphragmatique avant contraction à ces différents volumes (relation proportionnellement inversée).

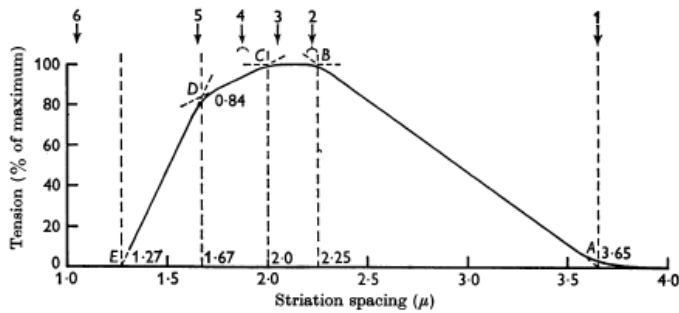
Figure 19 : Activité électrique en fonction de l'activation globale du diaphragme



La figure 19 illustre l'activation électrique diaphragmatique comparée à l'activation globale du diaphragme représentée par le ratio Pression trans-diaphragmatique/ Pression trans-diaphragmatique max à une longueur donnée du muscle (Pdi/Pdi max@L), le tout à différents volumes pulmonaires. Pour chaque volume pulmonaire le volontaire sain a fait un effort ciblé en Pdi et l'activité électrique correspondante a été mesurée. D'après ⁵¹

La force de contraction d'un muscle quel qu'il soit, est liée à son activation neurale et aussi à la relation longueur-tension au niveau du sarcomère, **Figure 20.**⁵⁴

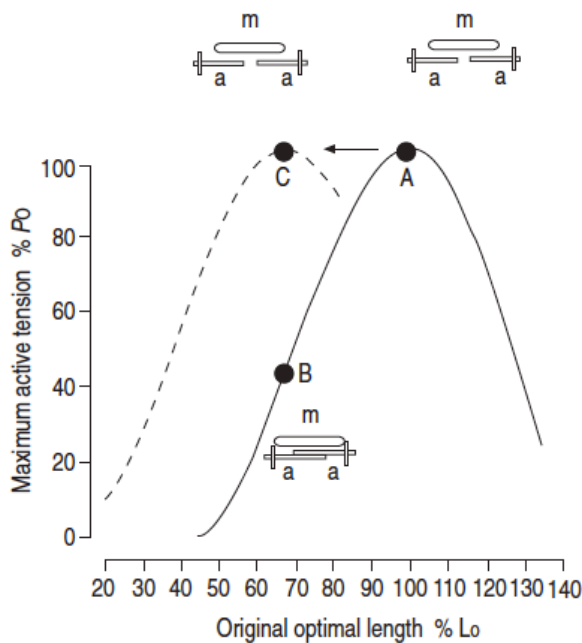
Figure 20 : Relation tension longueur de la fibre musculaire



Relation tension-longueur pour un sarcomère isolé, la force est maximale lorsque la longueur du sarcomère est comprise entre 2 et 2,2 micromètres. D'après⁵⁴.

Cette relation tension-longueur du diaphragme sera dégradée par l'apparition d'une hyperinflation pulmonaire (BPCO par exemple), qu'elle soit aiguë ou chronique⁵⁵, **figure 21**.

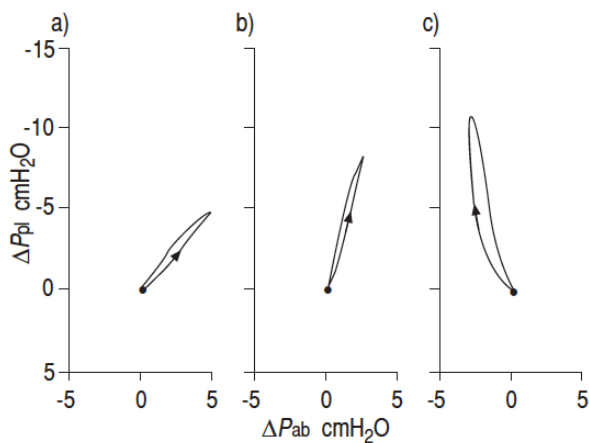
Figure 21 : Relation tension longueur en cas d'hyperinflation



La figure 21 illustre la relation tension-longueur du diaphragme chez des hamsters. A est un cas contrôlé, B un cas d'hyperinflation aiguë et C un cas d'hyperinflation chronique. m représente le filament de myosine et a celui d'actine, les différents schémas illustrent le degré de superposition des différentes fibres. D'après⁵⁶

Ainsi, une diminution de la longueur du diaphragme de 50% entraîne une tension quasi nulle. Une des premières causes d'anomalie de la relation tension-longueur est l'hyperinflation liée à la BPCO. Les effets de l'hyperinflation sur le diaphragme concernent sa longueur, sa géométrie, les différents composants en opposition à sa contraction, ses insertions et les interactions entre les différentes parties du muscle.⁵⁵ Ces différents phénomènes vont donc altérer le couplage neuro ventilatoire et neuro mécanique avec une modification de l'activation électrique du muscle associée à une modification de sa force de contraction, **figure 22**.

Figure 22 : Contribution diaphragmatique à l'effort en cas d'hyperinflation



Contribution diaphragmatique à l'effort entre un patient sain (a), un patient modérément hyperinflaté (b) et un patient sévère (c). D'après⁵⁷

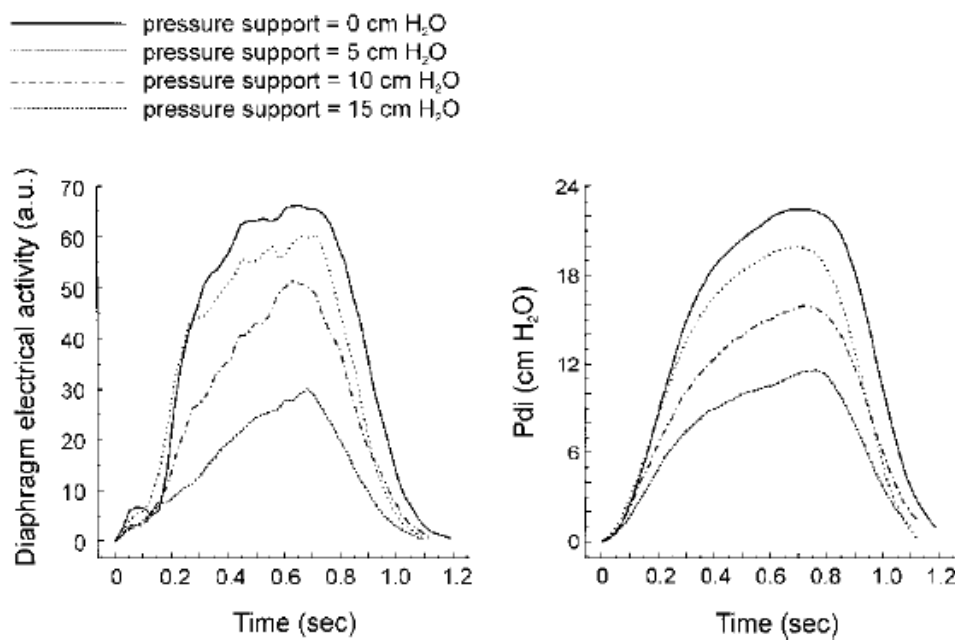
Pour un même rapport tension-longueur de la fibre musculaire diaphragmatique, la force générée peut dépendre de la géométrie du diaphragme. Cela s'explique par la loi de Laplace. Ainsi l'hyperinflation des patients obstructifs peut réduire le rayon de courbure (aplatissement du diaphragme) et donc diminuer la force générée par la contraction. Il existe donc pour chaque patient un lien différent, évolutif avec une pathologie respiratoire, entre la pression inspiratoire générée et l'activation électrique du diaphragme.

Lorsque tous les facteurs qui affectent les propriétés contractiles du muscle sont constants, tout changement de l'activation du muscle va entraîner un changement de force musculaire.

Force musculaire = activation x K (K est une constante liée à la longueur du muscle)

Ainsi, l'activité électrique diaphragmatique peut permettre d'évaluer la force de contraction du diaphragme. Le lien entre la Pdi et l'EAdi peut aussi être modifié par le recrutement des muscles accessoires en condition de charge.^{25 58} Pour chaque patient les variations d'EAdi et de Pdi en fonction de la charge sont corrélés. Beck et al. ont montré chez des patients intubés et ventilés en VSAI, la corrélation entre l'EAdi et la Pdi, **figures 23 et tableau 1**.

Figure 23: Variation de l'activité électrique diaphragmatique et de la pression transdiaphragmatique en fonction du niveau d'assistance.



La figure 23 illustre la variation de l'activité électrique diaphragmatique et de la pression transdiaphragmatique en fonction du niveau d'assistance en ventilation spontanée avec aide inspiratoire. D'après⁵⁹

Tableau 1: Corrélation l'activité électrique diaphragmatique et de la pression transdiaphragmatique pour chaque patient.

Patient No.	Mean RMS versus Mean Pdi	Peak RMS versus Peak Pdi
1	0.93	0.98
2	0.60	0.82
3	0.79	0.90
4	1.00	0.96
5	0.82	0.88
6	0.84	0.94
7	0.79	0.68
8	0.95	0.96
9	0.76	0.92
10	0.94	0.97
Mean	0.84	0.90
SD	0.12	0.09

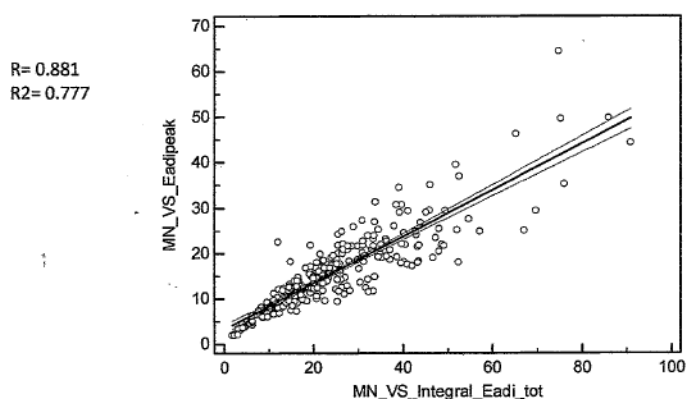
Ce tableau illustre pour chaque patient intubé la corrélation entre l'EAdi et la Pdi. D'après ⁵⁹.

Piquilloud et al. ont montré chez 15 volontaires sains, respirant à travers une résistance, que la PTPoeso était corrélée à l'intégrale en fonction du temps (AUC) de l'onde d'EAdi, **tableau 1**. Les valeurs moyennes des corrélations entre la PTP oeso et l'AUC de l'EAdi sur le temps inspiratoire total par sujet étaient $r=0,76$ [0,24-0,94]. ⁶⁰ Le pic d'EAdi et l'AUC EAdi sont donc corrélés entre eux ainsi qu'au travail respiratoire (PTPoeso), **tableau 2, figure 24**.

Sans résistance	Volume courant	Eadi pic	Intégrale Eadi sur Tin	Intégrale Eadi global
Coefficient R	0.72	0.50	0.57	0.67
IC	0.66-0.77	0.38-0.58	0.49-0.65	0.59-0.73

Avec résistance	Volume courant	Eadi pic	Intégrale Eadi sur Tin	Intégrale Eadi global
Coefficient R	0.75	0.62	0.60	0.61
IC	0.69-0.80	0.54-0.69	0.51-0.67	0.53-0.68

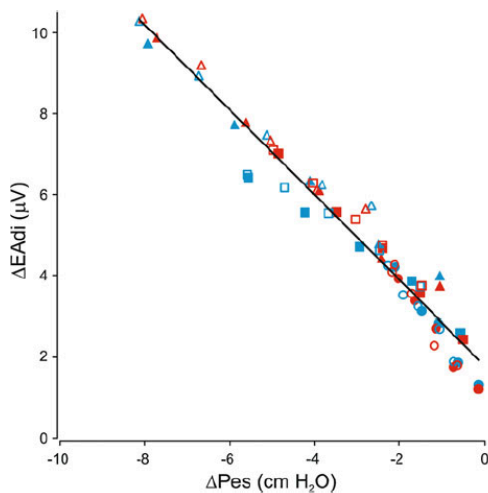
Figure 24 : Corrélation entre l'intégrale de l'EAdi sur le temps inspiratoire total et le pic d'EAdi



Cette figure 24 illustre la corrélation entre l'intégrale de l'EAdi sur le temps inspiratoire total et le pic d'EAdi (EAdi peak). D'après ⁶⁰.

Une étude chez des lapins sous NAVA, ayant une détresse respiratoire aigüe ou respirant à travers une résistance élevée, a trouvé pour différents niveaux NAVA une corrélation très nette entre la variation de Poeso et celle de l'EAdi ($r^2=0,96$), **figure 25**.⁶¹

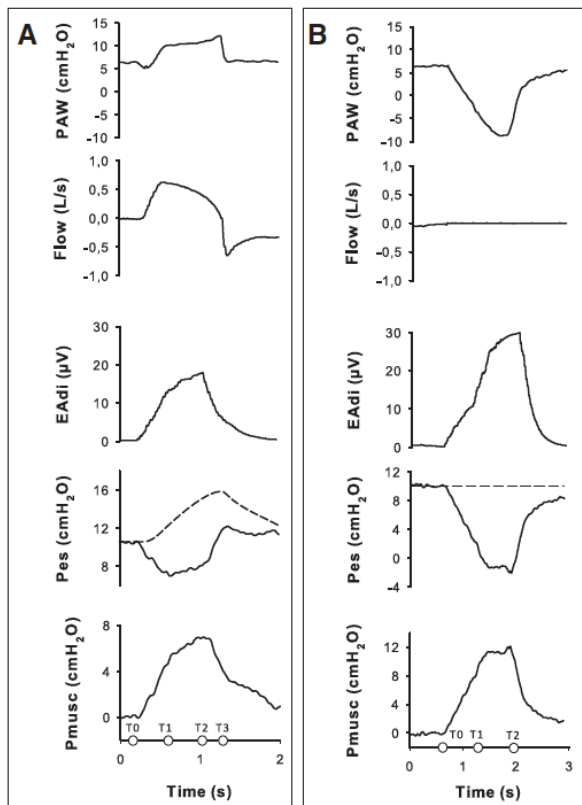
Figure 25 : Corrélation entre la Poeso et l'EAdi lors de la titration du niveau NAVA chez des lapins en détresse respiratoire



Corrélation entre la Poeso et l'EAdi lors de la titration du niveau NAVA chez des lapins en détresse respiratoire (cercle) résistance faible (carré) et résistance élevée (triangle). D'après ⁶¹

Bellani et al. ont montré chez des patients de réanimation que la P_{musc} et l'activité électrique diaphragmatique (EAdi) étaient corrélées pour différents niveaux d'assistance.⁶² Dans cette étude, la P_{musc} était calculée comme étant la différence entre la pression oesophagienne et la pression permettant de vaincre les forces de rétraction de la cage thoracique à un volume donné soit le produit volume x élastance de la cage thoracique, **figure 26**.

Figure 26 : Mécanique respiratoire et EAdi en VSAI et pendant un test d'occlusion



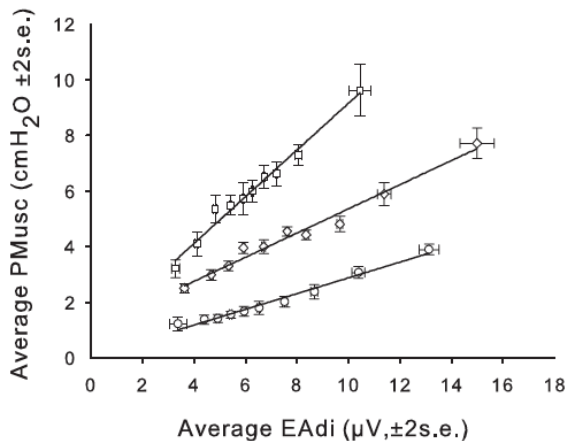
Cette figure montre la mesure de la Pmusc d'après la mesure de Poeso et de la pression nécessaire pour vaincre les forces de rétraction élastique de la paroi thoracique (en pointillé) Panel A en ventilation spontanée avec aide inspiratoire, Panel B lors d'une occlusion téléexpiratoire. Lors de cette occlusion la Poeso et la Paw donne la valeur de Pmusc (10cmH₂O) pour une EAdi de 30 µvolts. L'index Pmusc/EAdi (PEI) donne la correspondance entre les µvolts et les cmH₂O. D'après ⁶².

Cette étude a permis de mettre en évidence chez des patients de réanimation ventilés l'intérêt de l'index Pmusc / EAdi (PEI). Celui-ci donne la correspondance entre les µvolts et les cmH₂O. Sous ventilation assistée, les auteurs ont trouvé un facteur de correction de 1,5 pour passer de l'EAdi à la Pmusc après les mesures lors d'un test d'occlusion, ils ont obtenus:

$$Pmus_{(t)} = 1,5 \times PEI \times EAdi_{(t)}$$

Tout cela a été validé avec la Poeso. Par ailleurs, ils ont montré la corrélation linéaire entre EAdi et Pmusc pour chaque patient. Les différentes pentes obtenues pour chaque patient s'expliquaient par des valeurs d'EAdi variables d'un patient à l'autre, **figure 27**.

Figure 27 : Corrélation entre la P_{musc} et l'EAdi chez 3 patients



Corrélation linéaire entre la P_{musc} et l'EAdi chez 3 patients. D'après ⁶²

La relation qui existe entre l'activation électrique et la contraction diaphragmatique peut donc permettre d'estimer l'effort inspiratoire. Tobin et al. ont montré que les patients en échec de sevrage avaient une PTP oeso plus élevée en fin d'épreuve.⁶³ Par conséquent, l'EAdi pourrait permettre d'apprécier le travail respiratoire et définir s'il est trop important, au risque d'entraîner un échec de test de sevrage.

Il a donc été montré par l'équipe de Sinderby, que l'EAdi enregistré au niveau de l'œsophage n'est pas influencée artificiellement par le changement de configuration de la cage thoracique ou du volume pulmonaire lors d'une contraction volontaire. L'augmentation de l'EAdi est donc bien liée à la commande ventilatoire qui compense le raccourcissement des fibres musculaires pour des volumes plus importants. Cela a aussi été montré chez des patients avec une attente respiratoire de type BPCO.⁶⁴ Cette activation électrique est donc transformée en contraction musculaire qui génère une certaine pression transdiaphragmatique afin de déplacer un volume pendant un temps donné.

D'autres indicateurs de la commande ventilatoire que l'activation électrique du diaphragme ont déjà été utilisés en clinique dans le sevrage. Il s'agit de la pression d'occlusion à 0,1 seconde (P_{0,1t}). Hilbert et al. ont montré que celle-ci est plus élevée après extubation chez les patients BPCO qui vont faire une détresse respiratoire hypercapnique.⁶⁵ Mancebo et al. ont déterminé le meilleur niveau de PEEP externe sur le respirateur chez des patients BPCO en VSAI ayant une auto PEEP. Ils ont montré que le meilleur réglage en terme de travail respiratoire était corrélé à la P_{0,1t} la plus basse.⁶⁶ L'activité électrique diaphragmatique, comme la P_{0,1t}, pourrait donc permettre d'évaluer les réglages du respirateur et les capacités

du patient avant de réaliser le test de sevrage ou après extubation pour anticiper un échec.

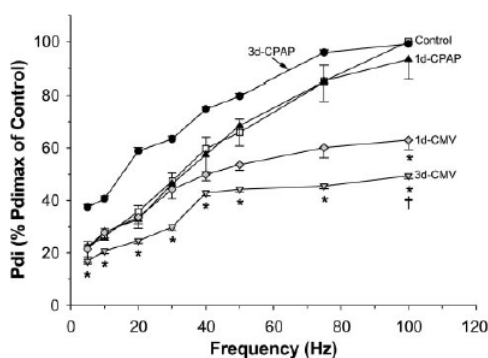
L'activité électrique diaphragmatique est un signal complexe à recueillir qui nécessite une sonde oesophagienne. L'activité électrique diaphragmatique permet de déterminer le temps neural et visualiser une asynchronie. Sous certaines conditions, les variations d'activité électrique diaphragmatique peuvent être corrélées à la force de contraction du diaphragme. La connaissance de l'intensité de la commande respiratoire ou de la force de contraction pourrait permettre d'optimiser le niveau d'assistance, ainsi que de déterminer les patients à risque d'échec du test de sevrage ou de détresse respiratoire post extubation.

D. Dysfonction diaphragmatique sous ventilation mécanique

L'intérêt clinique de l'EAdi pourrait être lorsque le sevrage respiratoire va débuter chez les patients de réanimation ayant subi une ventilation contrôlée plus ou moins prolongée. L'objectif serait de cibler le niveau d'assistance en fonction de l'intensité de stimulation de la commande ventilatoire évaluée à travers l'EAdi. Il convient donc de préciser les effets délétères de la ventilation mécanique sur la fonction diaphragmatique. Lors de la ventilation spontanée, les effets d'une assistance inadaptée peuvent aussi être dommageables pour la fonction diaphragmatique, du fait de lésions liées à un excès d'assistance ou à l'inverse à une fatigue.

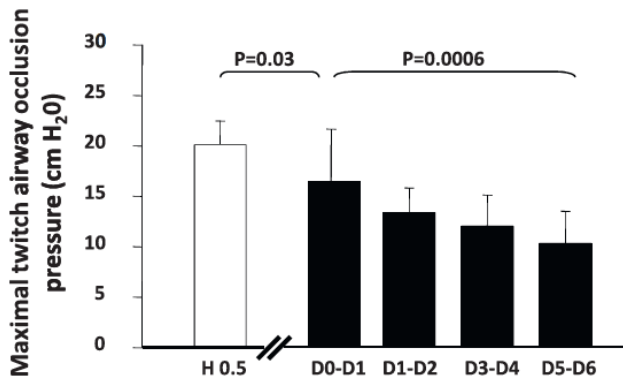
La fonction pompe du diaphragme est mise au repos lors de la ventilation mécanique. Cela peut être responsable d'altérations de sa contractilité chez les patients de réanimation.⁶⁷ Il existe alors une diminution de la force qu'il est capable de générer. Cela a été initialement décrit chez différents animaux ventilés⁶ (**figure 28**) puis récemment chez l'homme ventilé en réanimation avec la technique de stimulation magnétique corticale, **figure 29 et 30**.⁸

Figure 28 : Pression trans-diaphragmatique pour des stimulations d'intensité croissante en fonction de la ventilation



La figure 28 illustre chez des lapins la diminution de la pression trans-diaphragmatique pour des stimulations d'intensité croissante en fonction de la ventilation : spontanée (control), assistée (CPAP), contrôlée 1 jour (1d CMV), contrôlée 3 jours (3d CMV). D'après ⁶.

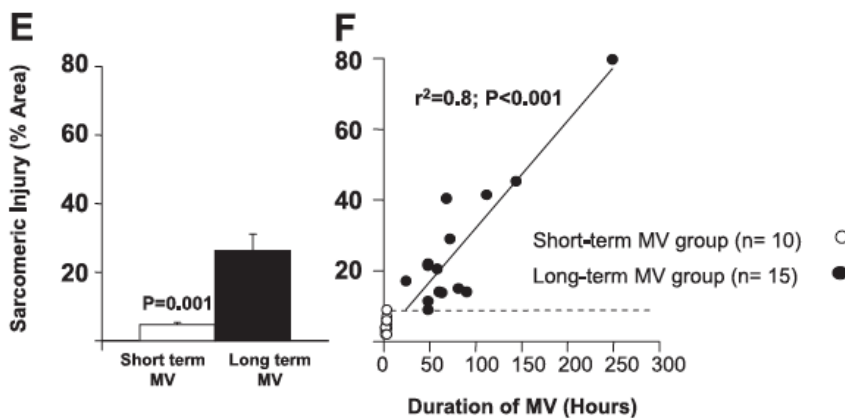
Figure 29 : Diminution de la pression générée lors d'une stimulation magnétique cérébrale maximale des nerfs phréniques en fonction de la durée de ventilation mécanique



La figure 29 illustre, chez l'homme, la diminution de la pression générée lors d'une stimulation magnétique cérébrale maximale des nerfs phréniques en fonction de la durée de ventilation mécanique. D'après ⁸.

Les diaphragmes sous ventilation contrôlée prolongée ont une atrophie des fibres musculaires qui sont la conséquence d'une augmentation de la protéolyse et d'une diminution de la synthèse protéique.⁷

Figure 30 : Corrélation entre les anomalies de structure du diaphragme et la durée de ventilation mécanique



Corrélation entre les anomalies de structure du diaphragme (lésions du sarcomère) et la durée de ventilation mécanique. D'après ⁸.

Il existe aussi des anomalies de structure avec la présence de lésions des fibres musculaires associées à un remodelage de celles-ci. ^{68 69} Cette atrophie est plus marquée chez les patients ayant eu un sepsis en réanimation et concerne préférentiellement le diaphragme si on

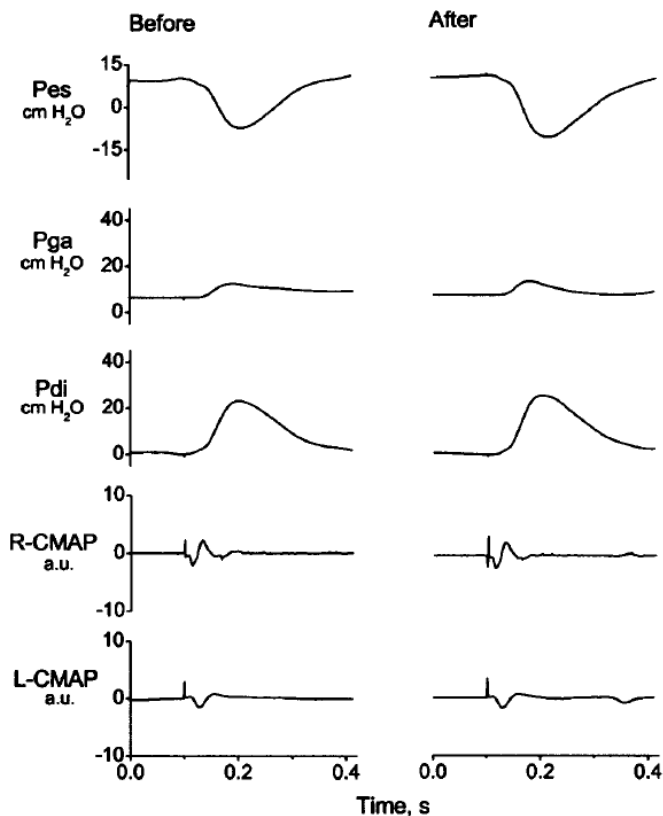
compare au muscle psoas.⁷⁰ Un des moyens de lutte de cette dysfonction diaphragmatique est d'éviter la mise au repos complète du muscle diaphragmatique avec le maintien à minima d'une activité respiratoire spontanée à la phase aigue d'une insuffisance respiratoire en réanimation.⁷¹ Dès lors que des modes de ventilation assistée sont utilisés, il faut que la pression d'assistance ventilatoire ne dépasse pas la demande respiratoire du patient car cela entraînerait une inhibition de sa commande ventilatoire et par conséquent une inactivité diaphragmatique puis une atrophie.

E. La fatigue respiratoire

La fatigue musculaire est un autre aspect d'une dysfonction du diaphragme. Celle-ci pourrait survenir lors d'une détresse respiratoire aigue du fait d'une charge trop importante. Il faut donc que la charge imposée au système respiratoire soit adaptée aux capacités neuro musculaires du patient. Le monitoring de l'EAdi pourrait être un moyen de détecter une fatigue respiratoire. Tobin et al. ont recherché des signes prédictifs d'une détresse respiratoire lors de l'échec de sevrage comme le rapport FR/V_T ⁷² puis ont essayé de mettre en évidence et d'évaluer si la fatigue respiratoire, lors des échecs de sevrage, était liée à une diminution de la fréquence de décharge du muscle diaphragmatique enregistrée par des électrodes de surface (7^e et 8^e espace intercostal).⁷³ Pour rechercher une fatigue, ils ont utilisé une stimulation magnétique de la commande ventilatoire, avant et après échec de sevrage, alors que la pression transdiaphragmatique était recueillie (Twitch Pdi). En plus de l'activité électrique diaphragmatique de surface, ils ont mesuré le Pressure Time Product oesphagien (PTPoeso) par cycle et par minute ainsi et que l'index Tension-Temps diaphragmatique (TTdi) qui permet d'estimer l'effort inspiratoire diaphragmatique en fonction de sa force : $TTdi=(Pdi/Pdimax) \times (T_i/T_{TOT})$.⁷⁴ Ils n'ont pas réussi à mettre en évidence de fatigue respiratoire à fréquence lente car l'apparition des signes de détresse respiratoire des patients nécessitait de re-ventiler les patients sans attendre, **figure 31**.

Figure 31 : Mécanique respiratoire et activité électrique de surface diaphragmatique lors d'une

stimulation magnétique avant et après échec d'épreuve de sevrage



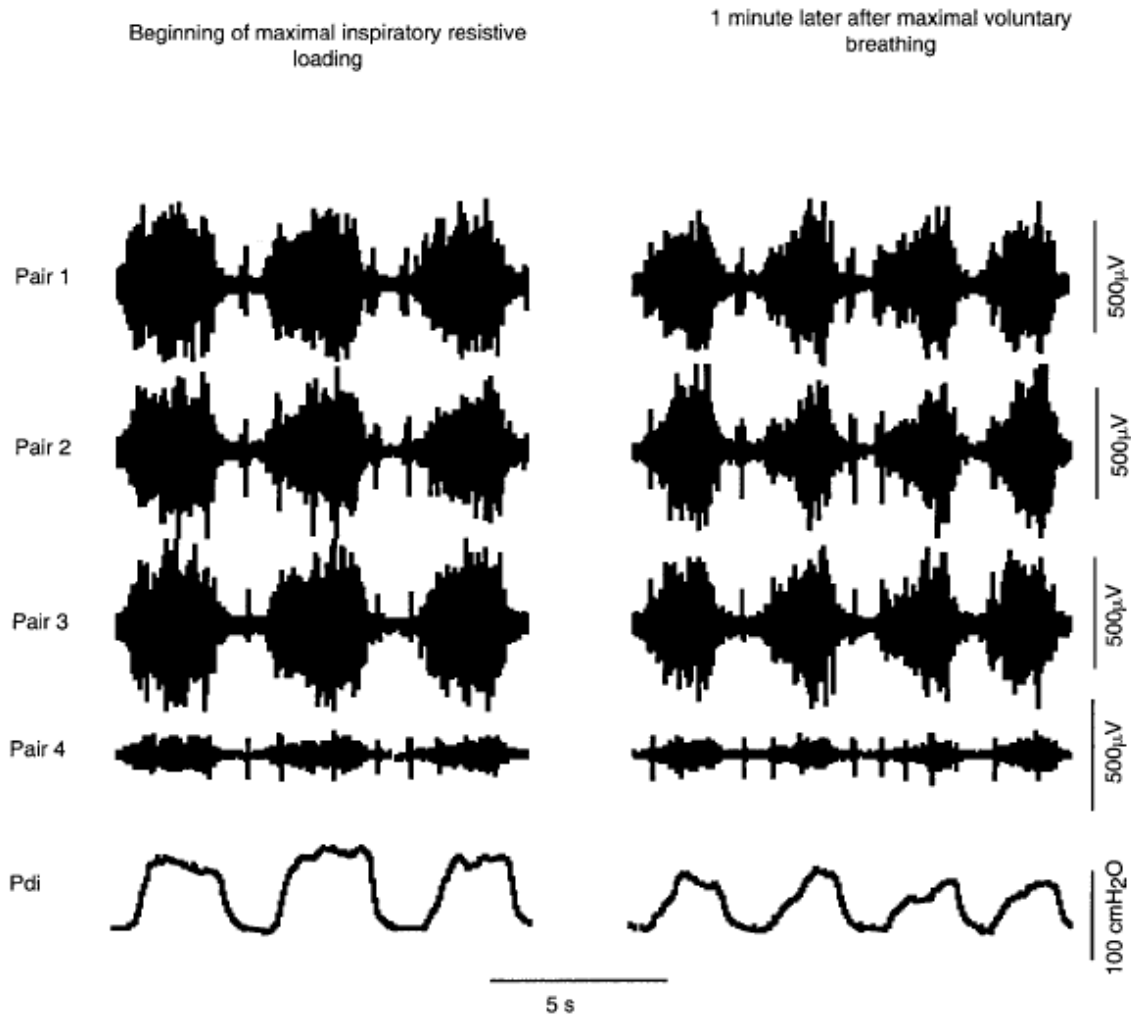
Absence de modification de l'activité électrique de surface diaphragmatique à droite et à gauche (R et L CMAP) et de Pdi lors d'une stimulation magnétique avant et après échec d'épreuve de sevrage. D'après ⁷³.

L'analyse du domaine de fréquence de l'EMG diaphragmatique a été proposée pour définir la survenue d'une fatigue respiratoire. Cela consiste à utiliser le ratio entre les hautes et basses fréquences ou alors la fréquence moyenne. Les résultats ont cependant été contradictoires.⁷⁵

76

Luo et al. ont trouvé, chez des volontaires sains mis en situation de fatigue respiratoire, une diminution de la commande respiratoire évaluée par le RMS de l'EMG du diaphragme recueilli par 4 électrodes oesophagiennes.⁷⁷ La fatigue, après un effort intense, était appréciée par une diminution de la pression transdiaphragmatique lors d'une stimulation phrénique magnétique. Il y a probablement une participation centrale par diminution de la commande dans l'apparition d'une diminution du ratio twitch Pdi/Pdi max après stimulation magnétique phrénique, **figure 32**.⁷⁸

Figure 32 : Diminution de la Pdi et du RMS de l'EMG diaphragmatique après un effort intense



Diminution de la Pdi et du RMS de l'EMG diaphragmatique après un effort intense ayant pour objectif de créer une fatigue respiratoire. D'après ⁷⁷

Ils ont par ailleurs retrouvé une très bonne corrélation entre le RMS de l'EMG et le volume courant sans et avec présence d'une fatigue respiratoire, **tableau 3**.

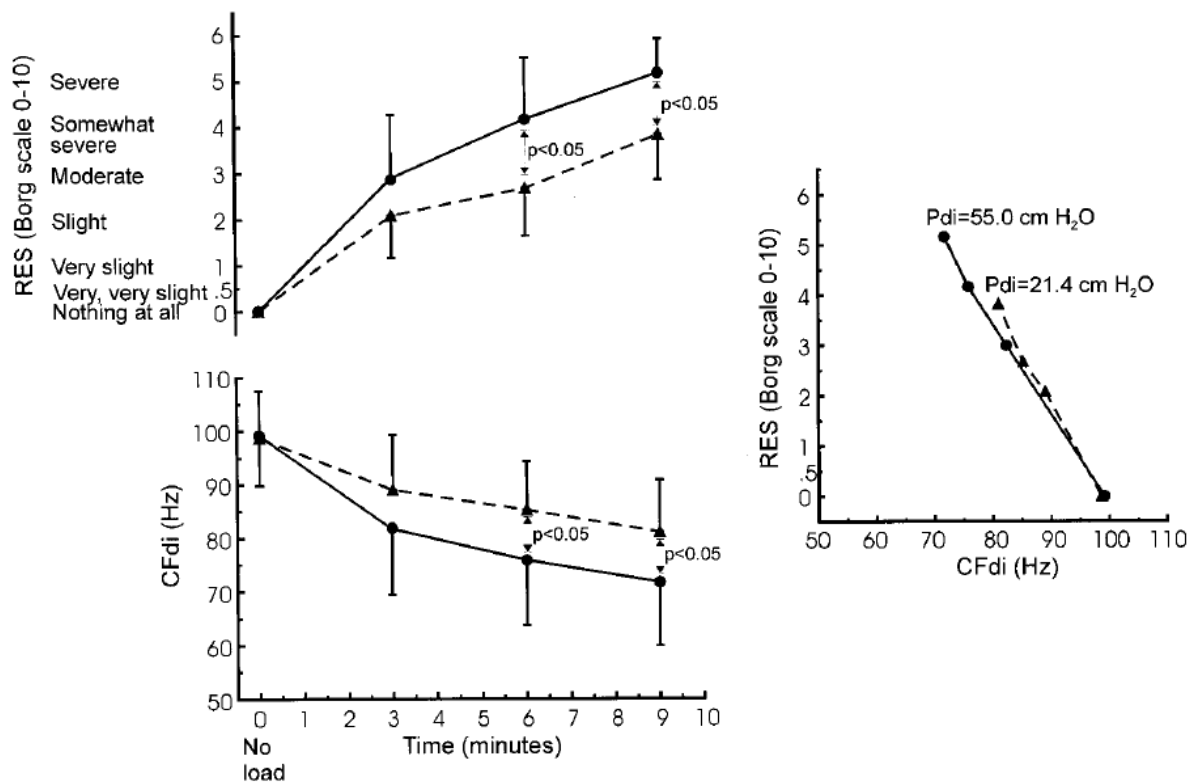
Subject No.	Twitch Pdi, cmH ₂ O		Sniff Pdi, cmH ₂ O		R				Slopes			
	Pre	Post	Pre	Post	RMS- \dot{V}_E		RMS- V_T		RMS- \dot{V}_E		RMS- V_T	
					Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	21	18	153	122	0.97	0.98	0.93	0.91	2.05	2.62	40	68
2	32	25	127	129	0.97	0.87	0.99	0.98	0.76	0.58	20	22
3	22	17	132	130	0.99	0.93	0.99	0.93	3.33	4.90	36	38
4					0.95	0.96	0.97	0.95	9.04	9.51	254	238
5	26	19	108	90	0.94	0.98	0.95	0.99	0.82	0.99	15	19
6	32	28	118	116	0.95	0.99	0.79	0.95	0.80	1.16	33	38
Mean	27	21	128	117	0.96	0.95	0.94	0.95	2.80	3.29	66	71
±SE	±2	±2	±8	±7	±0.01	±0.02	±0.03	±0.01	±1.31	±1.40	±38	±34

Ce tableau illustre la diminution du twitch Pdi après l'effort respiratoire intense (Pre vs Post) et les corrélations entre le RMS EMG du diaphragme et le volume courant ou la ventilation minute

pour chaque volontaire sain. D'après ⁷⁷

Sinderby et al. ont montré que lorsque des volontaires sains font un effort maximal important avec une Pdi stable, l'EAdi reste stable mais la sensation de dyspnée augmente alors que la densité spectrale du centre fréquence du diaphragme (CFdi) diminue de manière corrélée, **figure 33**.⁷⁹ Il ne semble pas exister de défaillance de la transmission neuromusculaire lors de ces efforts intenses.⁸⁰ Une autre explication peut être une diminution de la vitesse de conduction dans les fibres musculaires diaphragmatiques. ⁸¹ Celle-ci peut être due à l'apparition d'une ischémie musculaire lors d'un effort intense du fait d'un flux sanguin insuffisant.⁸²

Figure 33 : Fréquence de décharge dyspnée et pression trans diaphragmatique



Cette figure 33 illustre la diminution de la fréquence (CFdi) alors que la sensation de dyspnée (Respiratory Effort Sensation : RES) augmente pour une Pdi cible stable de 55 et 21,4 cmH₂O. D'après ⁷⁹.

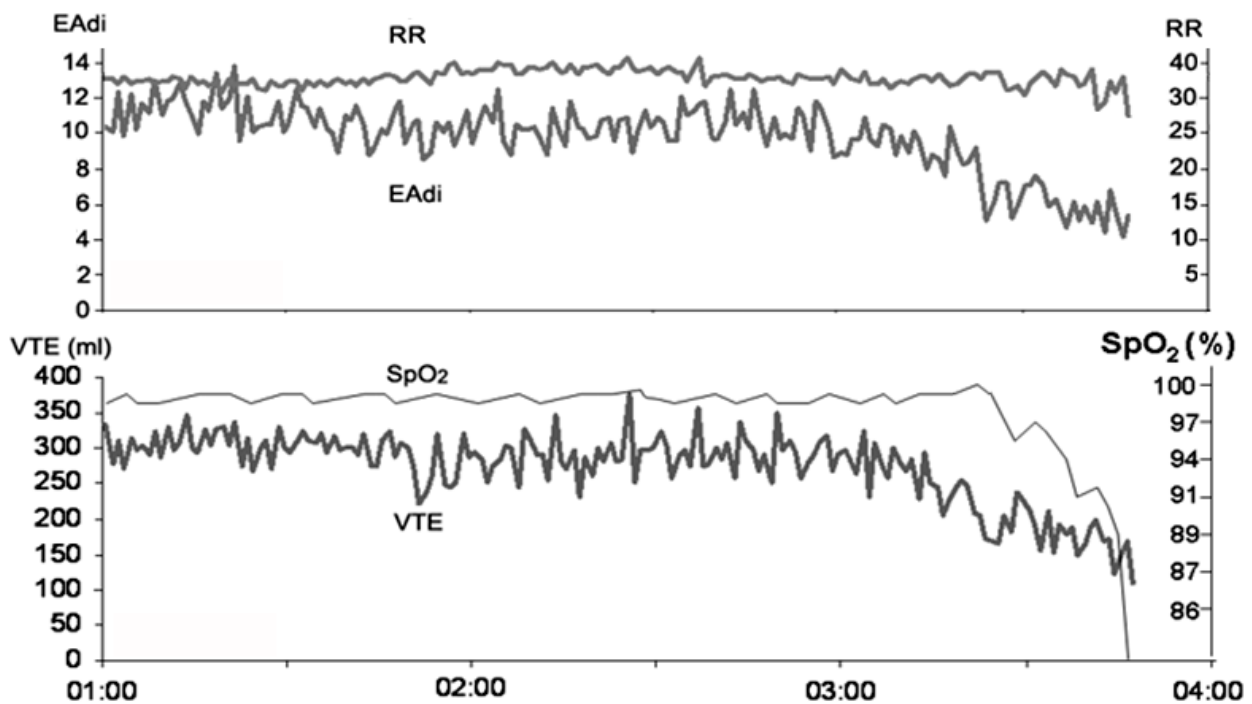
La diminution des vitesses de conduction de la fibre musculaire diaphragmatique explique probablement la diminution du CFdi. Les gradients d'ions à travers les membranes ainsi que les protéines qui constituent les canaux ioniques génèrent le flux de conduction. Par exemple,

si un déséquilibre d'électrolytes de part et d'autre du sarcolemme entraîne une légère dépolarisation de la membrane, il apparaît une inactivation du canal sodique voltage dépendant qui réduit l'excitabilité de la membrane et diminue la propagation du potentiel d'action.⁸³

Il est possible que cette fatigue à fréquence lente avec diminution de l'EAdi existe pour des situations extrêmes proches de l'arrêt respiratoire.

Nous avons observé une diminution de l'amplitude de l'activité électrique diaphragmatique enregistrée par voie oesophagienne dans les minutes qui précèdent un arrêt respiratoire sous ventilation non invasive, **figure 34**.⁸⁴

Figure 34 : Enregistrement d'une possible fatigue respiratoire avec diminution de l'EAdi



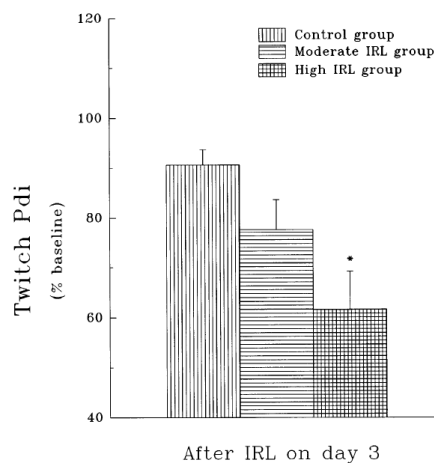
La figure 34 illustre la diminution de l'EAdi chez un patient sous VNI avec le mode NAVA qui va faire un arrêt respiratoire. D'après⁸⁴

Cela peut correspondre à une diminution de la fréquence de décharge du diaphragme. L'origine pourrait être centrale du cortex à la jonction neuro musculaire ou alors intrinsèque au muscle. La force de contraction intrinsèque au muscle diaphragmatique peut être augmentée pour une même activation avec le même type d'agent pharmacologique que pour le myocarde. Cela a été montré récemment avec le levosimendan qui augmente la sensibilité

du calcium et donc l'efficacité neuro mécanique diaphragmatique de 21% lors d'un twitch.⁸⁵

Enfin dans une situation de détresse respiratoire en rapport avec une charge trop importante, l'absence de signe de fatigue diaphragmatique ne veut pas dire que cela n'entraîne pas de lésions musculaires, **figure 35**.⁸⁶

Figure 35 : Diminution de la pression transdiaphragmatique à distance d'un effort respiratoire intense.



Cette figure illustre l'atteinte à 3 jours d'une épreuve d'effort respiratoire par résistance inspiratoire (IRL : inspiratory resistive load) chez des lapins. D'après⁸⁶.

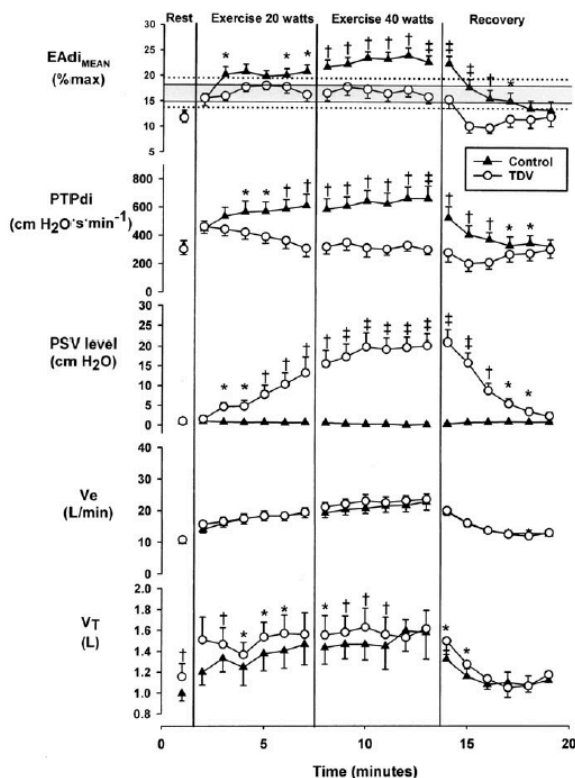
Ces études montrent qu'une dysfonction diaphragmatique peut être précoce en moins de 12 heures, qu'il ne s'agit pas uniquement d'une hypotrophie musculaire. Enfin, l'utilisation d'une ventilation assistée adaptée à l'effort et non plus uniquement contrôlée, réduit la dysfonction dès lors que le patient est capable d'assumer la charge.

La sur-assistance ou la sous-assistance lors du sevrage respiratoire peuvent donc être responsables d'une dysfonction diaphragmatique. L'utilisation d'un monitoring permettant de cibler l'effort et de l'assister en proportion pourrait limiter cette dysfonction. La mise en évidence d'une diminution de l'activité électrique diaphragmatique chez un patient en détresse respiratoire extrême pourrait correspondre à une fatigue musculaire.

F. Mode Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

La Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) est un mode assisté dont l'objectif est d'obtenir une ventilation neurale en délivrant la ventilation de manière synchrone et proportionnelle à l'EAdi.⁸⁷ Initialement, le niveau d'assistance du mode VSAI a été asservi proportionnellement à l'EAdi.⁸⁸ L'objectif était de maintenir une cible d'EAdi en asservissant la pression d'assistance. Le cyclage devenait électrique et non plus pneumatique. Le niveau d'assistance en VSAI variait de 7 5 cmH₂O/cycle respiratoire afin de maintenir une EAdi moyenne cible chez des volontaires sains lors d'un effort (vélo). La Pdi du groupe contrôle, qui recevait moins d'assistance, était plus importante lors de l'effort qu'avec la VSAI asservie à l'EAdi_{mean}, **figure 36**.

Figure 36 : Mode VSAI avec un asservissement de l'aide inspiratoire ciblant une valeur cible d'EAdi

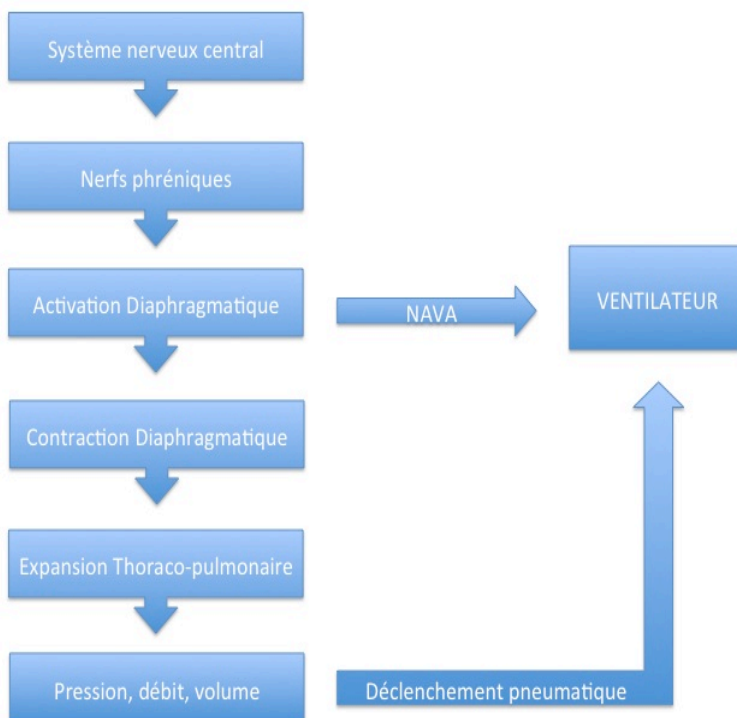


Cette figure illustre l'effet sur le niveau d'assistance du mode VSAI lorsque celui-ci est asservi à l'EAdi lors d'un effort. La Pdi du groupe contrôle est plus importante dans le groupe contrôle qu'à un niveau d'assistance fixe au cours de l'effort. D'après⁸⁸.

a) Déclenchement et synchronie

Le cyclage du respirateur est appelé électrique puisqu'il suit le signal EAdi capté au niveau de l'œsophage. L'ouverture de la valve inspiratoire va se faire pour une variation d'électricité supérieure à 0,5 μ volts. Dans la mesure où il peut y avoir un défaut de signal électrique, le système autorise aussi le déclenchement pneumatique qu'il soit en débit ou en pression avec comme règle : premier arrivé, premier servi. Comme vu précédemment, la fin de l'inspiration électrique se situe autour de 80 % de la valeur de Pic de l'EAdi. Le respirateur choisit un arrêt de cycle inspiratoire à 70 % de la valeur de pic de l'EAdi. Le temps respirateur correspond donc au temps neural donné par l'EAdi. Par rapport au déclenchement pneumatique des autres modes de ventilation, l'utilisation de l'EAdi doit raccourcir les délais de déclenchement, **figure 37**.

Figure 37 : Comparaison entre un déclenchement pneumatique et électrique



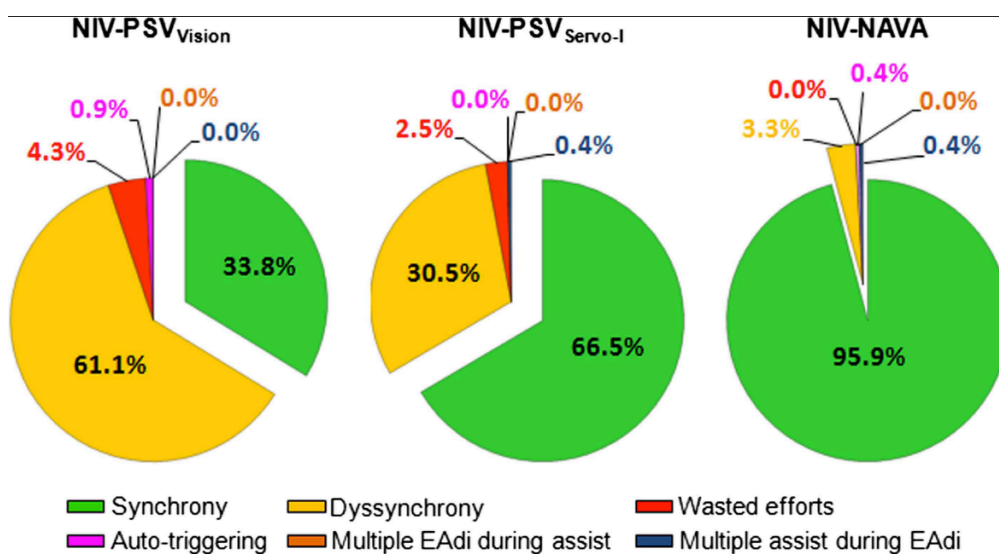
Le délais de déclenchement est plus court lorsque le cyclage est électrique avec l'EAdi en mode NAVA si on compare à un mode ayant une cyclage pneumatique.

Différentes études ont confirmé l'amélioration de la synchronie patient-ventilateur sous NAVA lorsque l'on compare au mode VSAI :

- en ventilation invasive ⁸⁹
- en ventilation non invasive ^{90 91}

Cela concerne tous les types d'asynchronie, **figure 38**.

Figure 38 : Asynchronie patient-ventilateur en ventilation non invasive (VNI) avec les modes NAVA et VSAI sur deux types de respirateur.



Cette figure illustre les asynchronies lors de la VNI avec le mode VSAI sur le respirateur Bipap Vision ou sur le respirateur Servo-i puis avec le mode NAVA.⁹²

b) Ventilation proportionnelle

Dés lors qu'une variation d'EAdi aura déclenché l'insufflation en mode NAVA, la pression délivrée va être proportionnelle à cette électricité mesurée, **figure 39**, sous la forme :

P voies aériennes = K x EAdi où K est choisi par le clinicien et représente le niveau NAVA en cmH₂O/ μvolts.

$$P_{vent} = \text{Niveau NAVA} \times EAdi - PEEP$$

Figure 39 : Ecran du respirateur Servo U lors de la ventilation sous NAVA



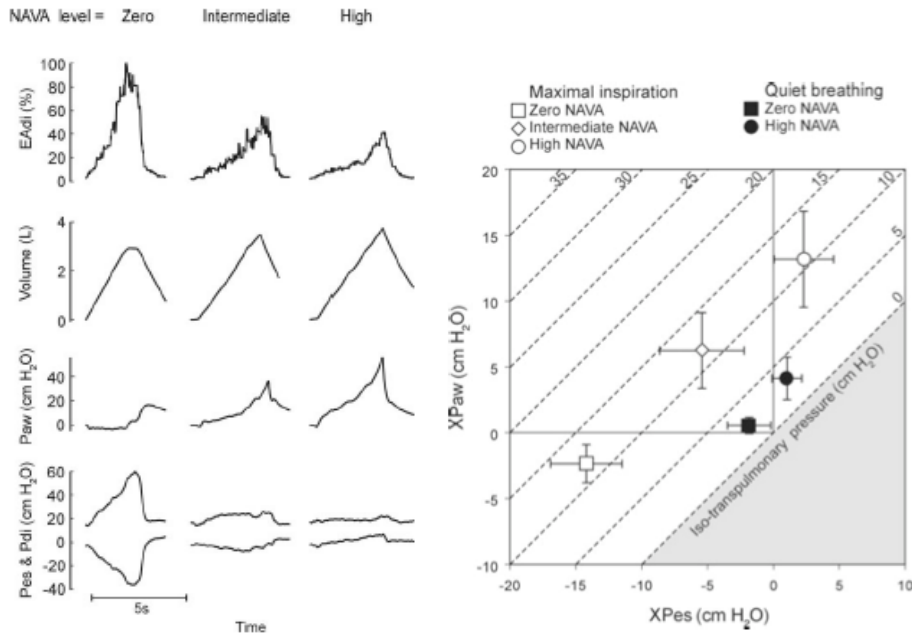
Cette figure 39 illustre le mode NAVA avec la synchronisation de la ventilation sur l'EAdi, les 3 premiers cycles ont un déclenchement électrique alors que le quatrième a un déclenchement pneumatique suivi immédiatement de l'EAdi. La ventilation en bleu est proportionnelle intra cycle à l'EAdi en vert avec un niveau NAVA de 1,6 cmH₂O/ μvolts.

Il est possible de régler une pression maximale, la valve échappera ainsi pour une valeur égale à la pression inspiratoire maximale réglée dans le menu alarme moins 5 cmH₂O. Dans cette situation, la ventilation restera synchronisée à l'EAdi mais la proportionnalité n'existera plus. En effet, dès lors que la Pmax sera atteinte, le débit sera régulé pour maintenir cette pression comme en ventilation spontanée avec aide inspiratoire.

Sous NAVA, le volume courant n'est plus déterminé par le clinicien comme en VSAI avec un lien direct entre le niveau d'assistance et le volume insufflé.⁹³ Le patient via l'EAdi va pouvoir régler son volume courant en fonction du niveau NAVA. Une augmentation du niveau NAVA et donc de la pression d'assistance au delà de la demande inspiratoire du patient va entraîner une diminution de la commande centrale et donc de l'EAdi. La pression d'assistance va diminuer proportionnellement à l'EAdi. En diminuant son EAdi, le patient diminue sa

contraction (Pmus). La valeur régulée est la pression transpulmonaire qui se maintient avec le volume inspiratoire qui en dépend, **figure 40**.⁹⁴ Les afférences permettant ce rétrocontrôle sont résumées dans le chapitre 1-b sur la commande ventilatoire.

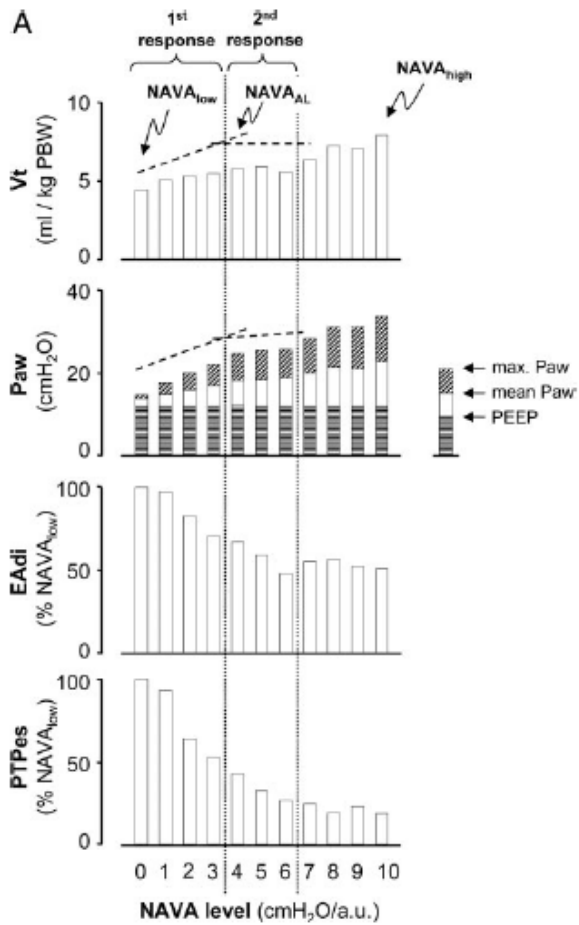
Figure 40 : Mécanique respiratoire, pression transpulmonaire et EAdi à 3 niveaux NAVA



Ces figures illustrent, chez des volontaires sains, à gauche la diminution de la pression transdiaphragmatique et de l'EAdi lorsque que le niveau NAVA est augmenté et à droite le maintien de la pression transpulmonaire avec des niveaux haut ou bas de NAVA, au repos et à l'effort. D'après⁹⁵

Ce contrôle qu'exerce la commande ventilatoire via l'EAdi sur le niveau d'assistance et donc sur la pression transpulmonaire permet de titrer le niveau NAVA afin d'obtenir un V_T stable. En effet, lorsque le niveau NAVA est insuffisant chaque augmentation va être suivie d'une augmentation de V_T jusqu'à ce que celui ci soit adapté à la demande ventilatoire. C'est l'algorithme de réglage proposé par l'équipe de Sinderby, **figure 41**.⁹⁴

Figure 41 : Protocole de titration du niveau NAVA proposé par l'équipe de Sinderby



La figure 41 illustre la titration du niveau NAVA chez un patient en partant du niveau minimum. Le niveau adapté (NAVA al) correspond au début de la phase de plateau du V_T et de la Paw . Par ailleurs, il existe pour un même V_T une différence de travail respiratoire représenté par la $PTPes$ qui peut aller du simple au double. D'après⁹⁴.

Le mode NAVA offre donc des avantages théoriques probablement intéressants lorsque la ventilation est problématique.⁹⁶ Les difficultés ventilatoires que l'on peut rencontrer avec par exemple les patients mucoviscidosiques en attente de transplantation ou la présence de fuites bronchopleurales majeures nous ont incités dans notre unité à étudier ce mode afin de maintenir la ventilation spontanée.^{97 98}

G. Utilisation clinique de l'EAdi et de ses index

Le monitoring des muscles respiratoires chez les patients de réanimations est nécessaire puisqu'une dysfonction lors de la ventilation mécanique et du sepsis a été mise en évidence.⁹⁹ Ce tableau 4, résume les différents outils disponibles.

Les outils sont divers :

Outils diagnostiques	Paramètres
Spirométrie du respirateur : Pression/Débit	Pression inspiratoire maximale Pression expiratoire maximale Commande respiratoire : P0,1 t Synchronie patient ventilateur
Pression transdiaphragmatique	Pdi max Sniff test Index de Gilbert Index Tension Temps Produit Pression Temps Diagramme de Campbell ¹⁰⁰
Electromyographie	Commande respiratoire EAdi Synchronie patient ventilateur Efficacité Neuro ventilatoire Efficacité Neuro mécanique
Stimulation du nerf phrénique	Force diaphragmatique Pdi twitch Temps de conduction phrénique
Imagerie	
• Radio standard	• Position du diaphragme

- **Scopie**
- **Echographie**
- **TDM/IRM**
- Mobilité du diaphragme
- Epaisseur du diaphragme déplacement
- Position mobilité et épaisseur du diaphragme

Pour résumer les possibilités d'évaluation liées à l'EAdi sont :

Une évaluation de la charge musculaire respiratoire : pour cela, il faut évaluer l'EAdi pour un effort maximum ou lors d'un test d'occlusion bouche fermée ou sonde d'intubation clampée. L'EAdi moyen observée sera donc interprétée en fonction de l'EAdi max préalablement définit. Sous ventilation assistée, un ratio EAdimoyen/EAdimax faible peut correspondre à une sur-assistance. Un ratio élevé peut correspondre à une assistance insuffisante.

Une évaluation de la synchronie patient ventilateur : L'EAdi donne le temps neural et permet ainsi de mettre en évidence plus facilement les asynchronies qu'avec les courbes pression ou débit en fonction du temps.¹⁰¹ Toutes les asynchronies liées à une ventilation invasive ou non peuvent être décrites.^{89 91}

L'efficacité neuro ventilatoire : Celle-ci est représentée par le ratio volume courant sur EAdi. Un index élevé correspond à une situation où un volume courant est mobilisé avec peu d'EAdi, ce qui peut faire penser à une fonction de meilleure qualité que si l'index était bas. Cependant, cet index est dépendant de la commande ventilatoire (sédation), de la charge (compliance résistances) et de la fonction diaphragmatique (atrophie, fatigue, hyperinflation). Cet index a été étudié lors du réglage de la PEEP sous ventilation avec le mode NAVA ¹⁰² et lors des tests de sevrage.^{103 104}

L'efficacité neuro mécanique : Il est représenté par le ratio entre Pdi et EAdi. Cet index fait le lien entre l'activation et la contraction. Une diminution de cet index évoque une faiblesse du diaphragme. Là encore, en cas d'augmentation de la charge, une partie de la Pdi ne correspond

pas uniquement à la contraction diaphragmatique mais aussi à celle des muscles accessoires. Il est possible de faire un test d'occlusion télé expiratoire afin de mesurer la pression négative que le patient peut générer (P_{musc}) et l'EAdi correspondant.⁶² Cette étude a permis de mettre en évidence chez des patients de réanimation ventilés, l'intérêt de l'index $P_{\text{musc}}/E_{\text{Adi}}$ (PEI). Celui-ci donne la correspondance entre les μvolts et les cmH_2O . Sous ventilation assistée, il a été trouvé un facteur de correction de 1,5 pour passer de l'EAdi à la P_{musc} après les mesures réalisées lors d'un test d'occlusion:

$$P_{\text{musc}}(t) = 1,5 \times \text{PEI} \times E_{\text{Adi}}(t)$$

La contribution patient-ventilateur de la respiration assistée : cet index cherche à quantifier la contribution du patient lors d'un effort respiratoire assisté par un ventilateur. Il se mesure sous NAVA ou l'assistance est synchronisée à l'EAdi. Le ratio entre le volume inspiratoire et la variation d'EAdi correspondante sans assistance est divisé par le ratio avec assistance : $(V_{\text{Tinsp}} / \Delta E_{\text{Adi}})$ sans assistance / $(V_{\text{Tinsp}} / \Delta E_{\text{Adi}})$ avec assistance. Lorsque cet index tend vers 0, le patient contribue peu à l'effort, et inversement. Cet index a été testé chez des lapins avec différents efforts inspiratoires dans des situations d'insuffisance respiratoire aiguë.⁶¹

II. Présentation du travail

A. Objectifs du travail de thèse

Ce travail a pour but de décrire l'activité électrique du diaphragme au cours du sevrage après insuffisance respiratoire aigue.

Les objectifs principaux sont :

- 1) Evaluer une stratégie de sevrage ventilatoire basée sur l'activité électrique du diaphragme.**
- 2) Comparer l'efficacité neuro-ventilatoire (évalué par le ratio du volume courant par l'activité électrique du diaphragme) entre le début et la fin du sevrage.**
- 3) Quantifier les effets des benzodiazépines sur l'activité électrique diaphragmatique au cours du sevrage après ventilation contrôlée prolongée et sédation.**
- 4) Décrire le volume courant sous ventilation proportionnelle asservie à l'activité électrique du diaphragme chez des patients aux poumons dénervés et les comparer à un groupe contrôle.**

B. Organisation du travail

Chacune des études est présentée et discutée dans le chapitre IV, elles sont suivies du tiré à part de l'article original. Dans les paragraphes concernant les résultats, sont référencées les figures des articles originaux identifiés par leur numéro dans l'article auxquelles elles se trouvent. L'ensemble des résultats des différentes études est résumé afin d'en dégager des perspectives.

C. Publications sur lesquelles repose ce travail

Un article original en premier auteur publié dans *Intensive care Medicine*.¹⁰⁵

Deux articles originaux en premier auteur publiés dans le *British Journal of Anesthesia*¹⁰⁶. +
BJA 2014 Ahead Of Print

Un article original en premier auteur en soumission.

D. Aspects éthiques

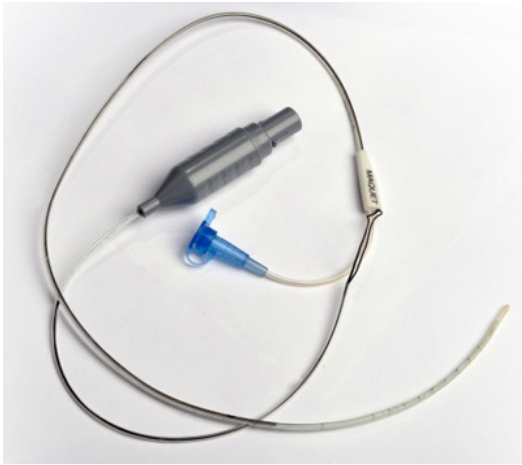
Toutes les études ont été réalisées après accord du comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre mer 3.

Les patients ou de leur personne de confiance on eu une information claire de chaque protocole de recherche et le consentement a été obtenu pour chaque patient.

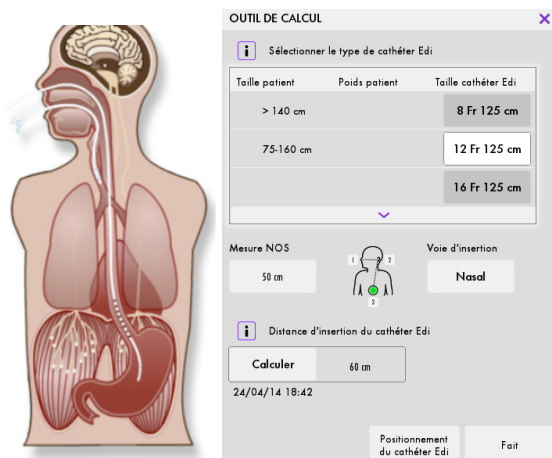
III. Outils et méthodes

A. Activité électrique diaphragmatique

L'activité électrique du diaphragme était obtenue avec une sonde oesophagienne munie de 10 électrodes à sa distalité (Maquet, Slona, Suède). Cette sonde est utilisable en clinique pour alimenter le patient intubé (photo).



Le positionnement initial était anatomique, déterminé par un abaque permettant chez l'homme ou la femme de placer la sonde (de 16 Fr chez l'adulte) en fonction de la distance appelée NEX entre le nez, le lobe de l'oreille et le creux sus xiphoïdien, **figure 42**.



Ensuite un logiciel spécifique sur le respirateur Servo-i (Maquet, Slona, Suède) permet de positionner la sonde avec un signal d'activité électrique diaphragmatique centré par rapport aux électrodes céphalique et caudale, **figure 43**.¹⁰⁷

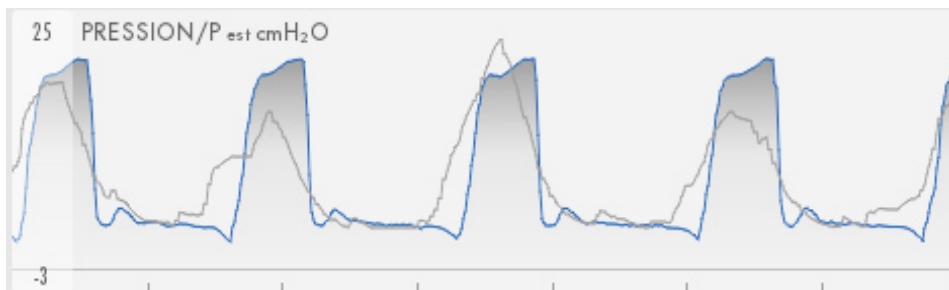
Figure 43 : Position de la sonde oesophagienne et EAdi centré au sein de l'ECG



L'EAdi apparaît en vert et la bonne position de la sonde correspond à une position sur les 2 bipoles d'électrode du milieu.

Le signal électrique amplifié par le niveau NAVA choisit s'affiche en superposition de la courbe pression temps, **figure 44** :

Figure 44 : Superposition des courbes de pression en VSAI et d'EAdi amplifiée par le niveau NAVA pré sélectionné.



La courbe bleue représente la pression des voies respiratoire en mode VSAI. La courbe grise représente la pression estimée pour un niveau NAVA pré sélectionné, cela permet de superposer l'EAdi et la Pression en VSAI et de voir une éventuelle asynchronie.

B. Recueil des données

Le recueil des données s'est fait via les électrodes de la sonde gastrique et un spiromètre du respirateur SERVO-i, le tout connecté à un ordinateur PC, avec comme interface le logiciel RCR (Maquet CC, Orléans, France). Les données ont été récupérées cycle à cycle à une fréquence de 100Hz, **figure 45 et 46**.

Figure 45 : Montage du recueil des données chez le patient ventilé

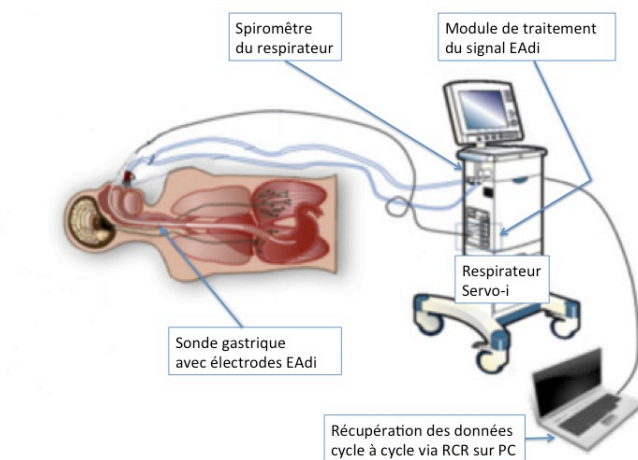
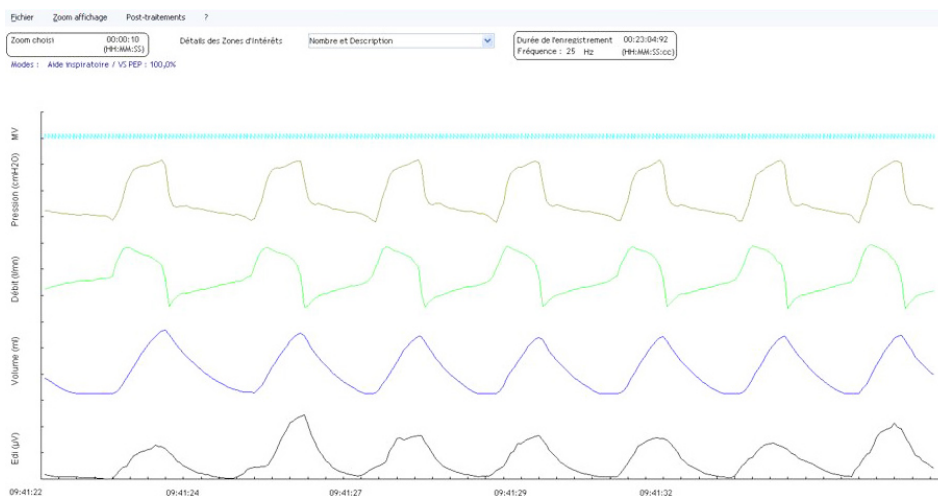


Figure 46 : Le logiciel RCR permet d'avoir de manière synchronisée la spirométrie et l'EAdi (courbe du bas).



Le logiciel RCR permet d'obtenir les courbes de spirométrie avec l'EAdi.

Le recueil des données de tendances était réalisé avec une carte PMCIA, logiciel NAVA SV 1,3. Les données étaient moyennées chaque minute pendant 24 heures glissantes, **figure 47**.

Figure 47 : Enregistrement d'un écran de tendance sur le respirateur Servo U.



Les tendances étaient récupérées au maximum jusqu'à 24 heures avec la moyenne de chaque minute pour chaque variable.

IV. Utilisation Clinique de l'activité électrique diaphragmatique lors du sevrage : Etudes 1 à 4

A. Etude 1 : Titration journalière de la NAVA en utilisant l'activité électrique diaphragmatique.¹⁰⁵

Hadrien Rozé, Abdelghani Lafrikh, Virginie Perrier, Arnaud Germain, Antoine Dewitte, Francis Gomez, Gérard Janvier et Alexandre Ouattara.

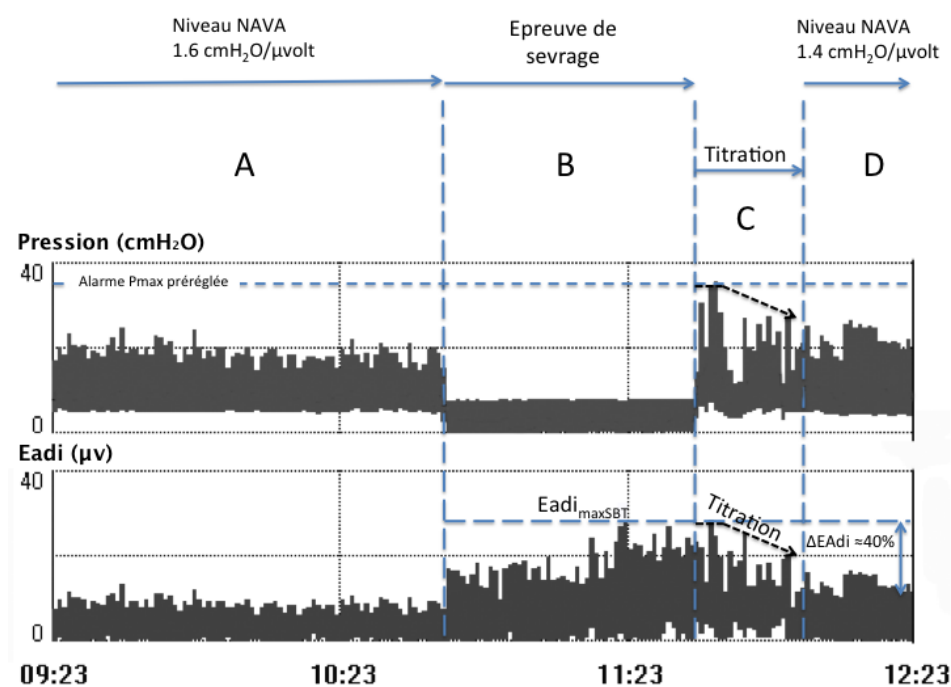
Intensive Care Medicine (2011) 37:1087-1094

Introduction:

Le sevrage de l'assistance respiratoire après insuffisance respiratoire nécessite d'optimiser l'interaction patient-ventilateur. Celle-ci concerne aussi bien la synchronie patient-ventilateur que l'adaptation de l'assistance à la demande du patient. Pour améliorer ces deux conditions « synchronie » et « demande », le mode ventilatoire NAVA asservi à l'activité électrique diaphragmatique pourrait avoir un intérêt clinique. Ce mode de ventilation est proportionnel à l'EAdi avec un facteur constant, le niveau NAVA, qui doit être déterminé par le clinicien. La question posée est comment démarrer avec un mode de ventilation proportionnel. Quel niveau NAVA utiliser et à quoi correspond la valeur d'EAdi en μ volts de chaque patient. Le fabricant a proposé un logiciel de réglage du niveau de gain permettant de se calquer sur le niveau d'assistance en VSAI : NAVA preview. Cela nécessite donc d'avoir le bon niveau d'assistance en VSAI adapté aux besoins du patient afin d'éviter la sur ou sous-assistance. De plus, l'EAdi est fournie en μ volts sans que l'on connaisse les valeurs normales pouvant servir de cible comme cela existe pour le travail respiratoire en joules/litre ou par minute. L'objectif principal a été d'évaluer un protocole clinique permettant d'apprécier cliniquement la valeur de l'EAdi et de s'en servir pour le réglage du niveau NAVA. Nous avons défini un algorithme permettant de débiter un mode de ventilation proportionnelle puis de l'adapter chaque jour en fonction de l'évolution du patient. Un des objectifs secondaires était aussi de limiter le risque de sur-assistance en garantissant une certaine valeur d'EAdi propre à chaque patient.

Chaque protocole de sevrage intègre la recherche journalière d'une ventilation spontanée en aide minimale que ce soit en tube en T, en CPAP, ou en VSAI 7/0.^{2 3} Nous avons donc intégré le mode NAVA dans ce type de protocole, figure 1, page 2 de l'article. Il existe un lien entre l'EAdi et la Pdi et donc le travail respiratoire. Même si l'EAdi ne concerne qu'une partie l'activation de la commande ventilatoire dédiée au diaphragme celle ci peut se comparer à elle même pour différent effort respiratoire. Nous avons donc utilisé la valeur maximale d'EAdi lors de l'échec d'une épreuve de VSAI 7/0 comme référentiel afin de débiter une ventilation proportionnelle avec le mode NAVA. Nous avons ainsi défini la valeur d'EAdi qui correspond à une situation de détresse respiratoire pour chaque patient (échec de l'épreuve de VSAI 7/0). Le niveau NAVA a été titré afin de réduire significativement l'EAdi de 40% par rapport à la valeur de référence en détresse respiratoire. Ce test était ensuite réalisé tous les jours et en cas d'échec la NAVA était reproposée avec une adaptation à l'EAdi maximale enregistrée pendant l'épreuve de VSAI 7/0 si celui ci avait changé de valeur, **Figure 48**.

Figure 48 : Protocole de titration du niveau NAVA de l'étude 1



Cette figure illustre la titration du niveau NAVA en fonction de l'EAdi lors de l'échec d'une épreuve de VSAI 7/0 ($EAdi_{max SBT}$). L'objectif était d'avoir un EAdi à 40% de l' $EAdi_{max SBT}$. Chaque barre représente la valeur moyenne par minute de la pression et de l'EAdi sur 3 heures.

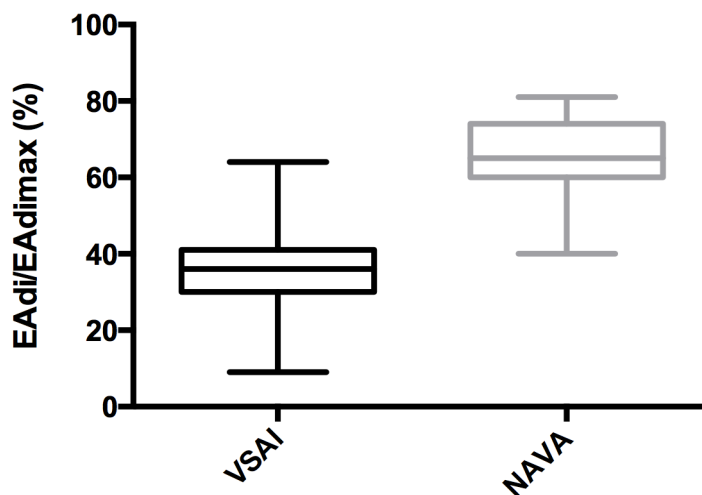
Cette cible arbitraire de 40% de l'EAdi max permettait de nous éloigner d'une situation de détresse respiratoire clinique et d'éviter le risque de sur-assistance (amplitude EAdi très faible).

Résultats

Cette étude a montré la faisabilité quotidienne de notre protocole. Les patients avaient tous eu une insuffisance respiratoire aigue sévère avec une ventilation contrôlée de 10 jours en médiane. Certains patients ont eu des SDRA sévères lors de l'épidémie de grippe H1N1 de 2009 avec recours à l'ECMO. Le niveau d'assistance à J1 était élevé et aucun patient ne réussissait l'épreuve de VSAI 7/0. La durée de sevrage des patients était de 4,5 jours en médiane.

Le premier jour les patients étaient en VSAI avant de faire leur première épreuve de VSAI 7/0 puis ils étaient ventilés en NAVA en cas d'échec. Ainsi chaque patient a pu être comparé entre la VSAI et la NAVA avec ce protocole à J1 uniquement. La valeur moyenne de l'EAdi en VSAI le premier jour du sevrage avant l'épreuve de 7/0 était à 35% de l' $EAdi_{max SBT}$. Deux patients étaient même à 10%, **figure 49**. Cela peut poser la question d'une sur assistance en VSAI et le monitoring de l'EAdi pourrait permettre de limiter cela avec les différents modes de ventilation assistée, tableau 2, P4.

Figure 49 : Comparaison du ratio EAdi/EAdimax entre le mode VSAI et le mode NAVA le premier jour du sevrage.



La figure illustre à J1 la différence d'EAdi par rapport à l'EAdi max en VSAI par rapport au mode NAVA utilisant notre algorithme, moyenne, écart type et min , max.

Nous avons mesuré une augmentation quotidienne de la valeur de l' $EAdi_{max SBT}$ tout au long du sevrage, tableau 4 et figure 4. La situation clinique d'un patient s'améliorant au cours du sevrage, nous pensions voir la commande ventilatoire diminuer et par conséquent la valeur

d'EAdi à pression d'assistance équivalente (VSAI 7/0) aussi. Nous avons donc émis deux hypothèses : la récupération d'une dysfonction diaphragmatique ou l'élimination d'une sédation résiduelle.

L'algorithme de réglage du niveau NAVA a permis de diminuer de manière significative le niveau d'assistance et le niveau NAVA du fait d'une augmentation de l'EAdi alors que le volume courant est resté constant. Dans le même temps les échanges gazeux montraient un maintien des objectifs d'hématose. Le sevrage sous NAVA a permis l'extubation des patients.

Limites :

La limite principale de cette étude est que le protocole NAVA n'a été comparé au mode VSAI de référence qu'à J1. Il serait intéressant de comparer ce protocole NAVA au mode de référence VSAI, et d'évaluer de manière randomisée s'il y a une différence de durée de sevrage. Probablement chez des patients avec des critères de sevrage difficile. Cependant il s'agira de comparer des stratégies avec des outils différents sans pouvoir faire la part des choses entre le cyclage électrique, la ventilation proportionnelle, la sédation, et le protocole NAVA basé sur l'EAdi. Cette étude se limite à décrire la faisabilité d'un protocole avec le mode NAVA. Par ailleurs nous n'avons pas enregistré les valeurs de Pdi qui auraient permises d'évaluer les variations du travail respiratoire en fonction des variations d'EAdi et ainsi de se comparer à l'autre mode de ventilation proportionnelle qu'est la PAV+. ¹⁰⁸

Il manque aussi des données sur les rares échecs de pose de sonde oesophagienne. Dans notre expérience clinique, le reflux gastro oesophagien et la hernie hiatale sont 2 facteurs limitant l'obtention d'un signal électrique par défaut de contact. Dans notre population, cela concerne par exemple certains patients mucoviscidosiques. Enfin il n'est parfois pas possible de faire diminuer la commande ventilatoire et donc l'EAdi malgré des niveaux NAVA croissants et élevés. Cela en rapport avec des situations d'insuffisance respiratoire aigue où l'intensité de la commande respiratoire est maximale. Cette problématique se retrouve aussi avec les autres modes ventilatoires et c'est le plus souvent le traitement de la cause et/ou la sédation qui permettent de passer la phase aigue.

Perspectives :

Afin d'apprécier l'augmentation que nous avons observé de l'EAdi au cours du sevrage sous NAVA, nous avons évalué l'efficacité neuroventilatoire (NVE) qui correspond au ratio $V_T/EAdi$. Le NVE a été mesuré entre le début et la fin du sevrage dans deux situations, sous NAVA et lors des épreuves de VSAI 7/0. **Etude 2.**

Hadrien Rozé
Abdelghani Lafrikh
Virginie Perrier
Arnaud Germain
Antoine Dewitte
Francis Gomez
Gérard Janvier
Alexandre Ouattara

Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity

Received: 7 December 2010
Accepted: 9 February 2011
Published online: 22 March 2011
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2011

This study was presented in part at the 2010 Annual Meeting of the French Society of Anesthesiology and Critical Care, Paris, September 23, 2010.

H. Rozé · A. Lafrikh · V. Perrier ·
A. Germain · A. Dewitte · F. Gomez ·
G. Janvier · A. Ouattara
Department of Anesthesia and Intensive
Care II, Thoracic Intensive Care Unit,
Centre Hospitalier Universitaire (CHU)
Bordeaux, Groupe Sud, Pessac,
Université Victor Segalen Bordeaux II,
Bordeaux, France

H. Rozé (✉)
Service d'Anesthésie Réanimation II,
Hôpital Haut Lévéque, Avenue Magellan,
Pessac, France
e-mail: hadrien.roze@chu-bordeaux.fr
Tel.: +33-557-656866
Fax: +33-557-656811

Abstract Purpose: To determine the feasibility of daily titration of the neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) level in relation to the maximal diaphragmatic electrical activity ($EAdi_{maxSBT}$) measured during a spontaneous breathing trial (SBT) during pressure support ventilation (PSV). **Methods:** The study included 15 consecutive patients in whom mechanical ventilation weaning was initiated with the NAVA mode. $EAdi_{maxSBT}$ was determined daily during an SBT using PSV with 7 cmH₂O of inspiratory pressure and no positive end-expiratory pressure (PEEP). If the SBT was unsuccessful, NAVA was used and the level was then adjusted to obtain an $EAdi$ of ~60% of the $EAdi_{maxSBT}$. Arterial blood gas analyses were performed 20 min after each change in NAVA level. **Results:** Three patients were dropped from the study at day 4 because of worsening of their sickness. The median duration of NAVA ventilation was 4.5 days (IQR 3–6.5).

From day 1 to extubation, $EAdi_{maxSBT}$ and $EAdi$ increased significantly from 16.6 (9.6) to 21.7 (10.3) μ V ($P = 0.013$) and from 10.0 (5.5) to 15.1 (9.2) μ V ($P = 0.026$), respectively. The pressure delivered significantly decreased from 20 (8) to 10 (5) cmH₂O ($P = 0.003$). Conversely, tidal volume, carbon dioxide tension, and pH values remained unchanged during the same period. **Conclusion:** These results suggest that daily titration of NAVA level with an electrical goal of ~60% $EAdi_{maxSBT}$ is feasible and well tolerated. The respiratory mechanics improvement and increase in respiratory drive allowed for a daily reduction of the NAVA level while preserving breathing, oxygenation, and alveolar ventilation until extubation.

Keywords Mechanical ventilation · Weaning · Respiratory monitoring

Introduction

The start of the weaning process from mechanical ventilation requires the resumption of neuromuscular activity to stimulate the respiratory system to meet metabolic demands and maintain carbon dioxide homeostasis. Currently, the established mode used in the weaning of patients from mechanical ventilation is pressure support ventilation (PSV) [1]. During this ventilatory mode, the

level of pressure is fixed and adapted to achieve a tidal volume (V_T) between 6 and 8 ml/kg [2]. The process of weaning a patient from mechanical ventilation using PSV usually includes a daily spontaneous breathing trial (SBT), which reduces the duration of mechanical ventilation in diverse populations of patients after acute respiratory failure [2–4].

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) is ventilatory mode which provides pressure in proportion to the

electrical activity of the diaphragm. Ventilator support is initiated with the detection of the diaphragmatic neural drive while the pressure assistance is automatically delivered in proportion to the EAdi intensity [5, 6]. Support is then cycled off with the termination of the respiratory output by the respiratory centers [7, 8]. With NAVA, the amount of pressure applied by the ventilator to the airway opening throughout inspiration is determined by the processed EAdi, expressed in μV , multiplied by a user-controlled gain factor (“NAVA level”), whose unit is $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$. Recent studies have demonstrated that NAVA has beneficial effects compared with standard PSV, as it can improve patient–ventilator synchrony in intubated spontaneously breathing intensive care patients [9] and oxygenation in postoperative patients [10]; but no one knows how to adjust the NAVA level.

With PSV the patient may produce a small and brief effort to breathe, just sufficient to trigger the ventilator and then relax, causing the patient to be passively ventilated for a large majority of the inspiratory phase and not in control of their breathing pattern. With NAVA, increasing the NAVA level from zero to a high level in healthy subjects can also partially unload respiratory muscle [7]. In a recent clinical study, Coisel et al. [10] proposed the initial NAVA level setting based on the inspiratory pressure level which was required to obtain a volumetric goal of V_T between 6 and 8 ml/kg of ideal body weight; however, this approach can be difficult as they described an important variability of V_T under NAVA in comparison to PSV. Another way to adapt the NAVA level for each patient has been studied. Brander et al. [11] tested a titration of the NAVA level based on both esophageal pressure time product (PTP) and EAdi. It has been also proposed to use EAdi for adapting PSV with closed-loop control of respiratory drive [12]. These findings suggest that the NAVA level could be adjusted to target an EAdi relative to the highest value obtained during a standardized intervention. Daily SBT with PSV 7/0 [pressure support of 7 cmH_2O and no positive end-expiratory pressure (PEEP)] is a reproducible effort where EAdi can easily be measured. A mean respiratory effort $\sim 60\%$ of the value developed during the inspiratory effort could be adapted to prevent respiratory muscle fatigue or limit the incidence of over-assistance [13, 14]. Patients in whom PSV 7/0 can be maintained for two consecutive hours are usually extubated [1]. In patients who did not succeed in SBT, we tested the hypothesis that the NAVA level could be adapted for each patient according to their individual highest EAdi during the daily SBT ($\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$). We proposed a protocol in which the NAVA level was titrated daily to obtain an EAdi of $\sim 60\%$ of the $\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$ value. The primary goal of this study was to evaluate the feasibility of the proposed protocol as evidenced by stable respiratory parameters, arterial blood gases, and cardiopulmonary function 20 min after each modification of the NAVA level.

Methods

This observational study was approved by the institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III) of the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Bordeaux and was conducted in the Department of Anesthesia and Critical Care between November 2009 and June 2010. Informed consent was obtained. Patients mechanically ventilated for more than 4 days who were going to be weaned from mechanical ventilation were included in the study. Patients were ventilated with a SERVO-i ventilator in the NAVA mode (maquet Critical Care, Solna, Sweden). A heated humidifier was used for gas conditioning. As previously described, EAdi was obtained through a nasogastric tube with a multiple array of electrodes placed at its distal end (EAdi catheter, Maquet Critical Care, Solna, Sweden) [6, 15]. Correct positioning of the EAdi catheter was ensured by means of a specific function of the ventilator (“EAdi catheter positioning”) [16]. Patients were initially switched from volume cycled ventilation (VCV) to PSV for 1 h (Fig. 1). The fixed level of pressure support was adapted to obtain a V_T of 7 ml/kg of ideal body weight. The EAdi was recorded. After 1 h, an SBT was performed by using PSV with 7 cmH_2O of pressure without PEEP. SBT failure was defined as the development of hypoxemia ($\text{SpO}_2 < 88\%$ for ≥ 5 min), abrupt changes in mental status, an acute cardiac arrhythmia, or two or more signs of respiratory distress, including tachycardia (>130 bpm), bradycardia (<50 bpm), use of accessory muscles, abdominal paradox, diaphoresis, or marked dyspnea. Patients who failed the SBT were reventilated immediately using the settings employed prior to the trial. If SBT was well tolerated PSV was continued for at least 2 h and extubation was discussed, otherwise the NAVA mode was used. In this case, the NAVA level was titrated to obtain EAdi values of $\sim 60\%$ of the highest EAdi measured during SBT ($\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$). As shown in Fig. 2, $\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$ was measured during an SBT. If the EAdi was inferior to 60% of the $\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$, the NAVA level was decreased. If EAdi was superior to 60% of the $\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$, the NAVA level was increased. NAVA level modification was done only once a day after the SBT. An analysis of arterial blood gases was performed 20 min after each modification of the NAVA level, but also later

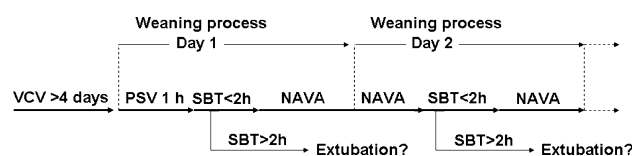
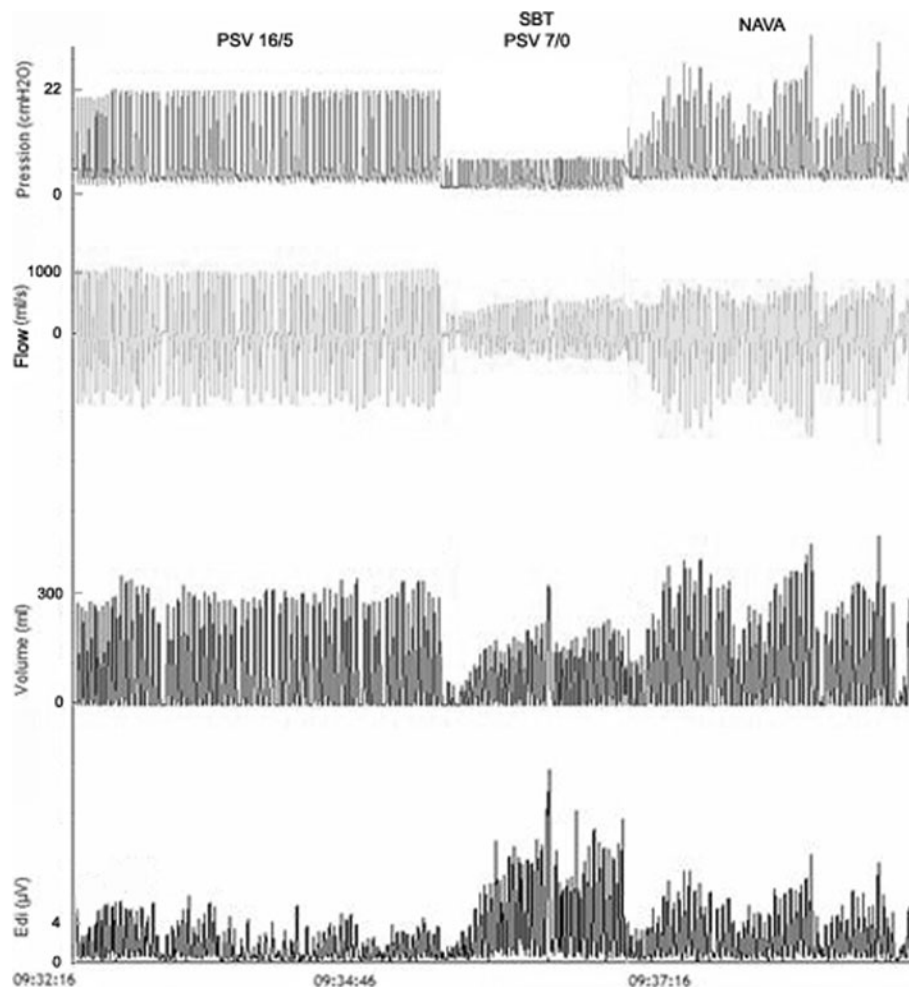


Fig. 1 Chronology of the weaning process, with initial volume-controlled ventilation (VCV) followed by 1 h of PSV the first day, then an SBT was tried every day and was followed by extubation if successful or by NAVA if unsuccessful

Fig. 2 Respiratory cycles with pressure, flow, volume and EAdi time curves during PSV 16/5 (inspiratory pressure 16 cmH₂O, PEEP 5 cmH₂O), SBT with PSV 7/0 (inspiratory pressure 7 cmH₂O, no PEEP), and NAVA 3.5/5 (NAVA level 3.5 cmH₂O/ μ volts, PEEP 5 cmH₂O)



in case a modification of respiratory setting was necessary. If the modification of NAVA level was not well tolerated because of hypoxemia or a decrease of pH with an increase of PaCO₂ the previous NAVA level was restored. All ventilatory and hemodynamic data were recorded during the analysis of arterial blood gases. The highest EAdi_{maxSBT} noticed was confirmed on the trends of the SERVO-i ventilator (Fig. 3).

Statistical analysis

Data are expressed as mean (SD) and median [interquartile range (IQR)] for non-Gaussian variables (e.g., duration of controlled ventilation and of ventilatory weaning by NAVA). The normal distribution of continuous variable was assessed by using skewness and kurtosis statistical tests. Comparison of several means used one-way analysis of variance for repeated measurements. Post hoc test analysis was performed using the Newman–Keuls test. The comparison of two means was performed by using the paired Student *t* test. All *P* values

were two-tailed and a *P* value less than 0.05 was required to reject the null hypothesis. Statistical analysis was performed with NCSS (Statistical Solutions Ltd., Cork, Ireland).

Results

Fifteen patients were enrolled in the study. Baseline characteristics are summarized in Table 1. Three patients were dropped from the study at day 3 because of worsening of their sickness. After the initial ventilation using PSV for 1 h, EAdi values were 35 (15)% of EAdi_{maxSBT}. The NAVA level at initiation was 2.6 (1.6). The switch from PSV to the NAVA mode at day 1 was associated with an increase in EAdi and ventilator respiratory frequency (RF) (Table 2). Conversely, systolic arterial pressure remained unchanged. During the first 3 days of NAVA ventilation, the NAVA level could be significantly decreased (Table 3). Between day 1 of the NAVA mode and just prior to extubation

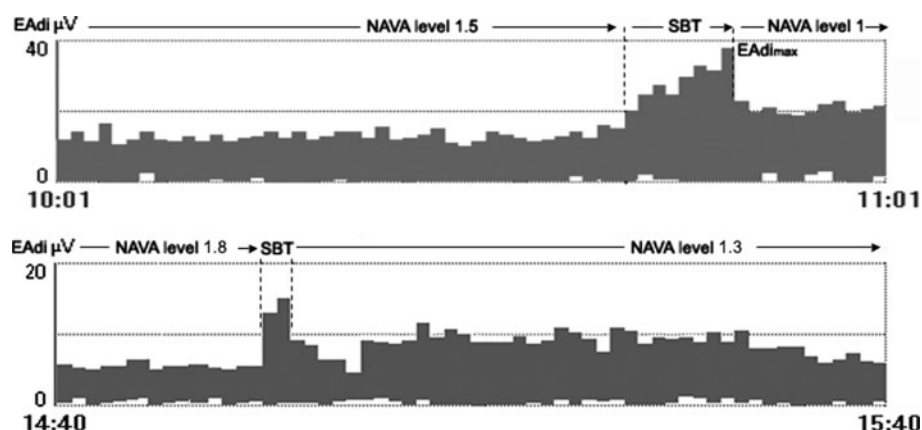


Fig. 3 Trends in two different patients as illustrated on the SERVO-i screen over 1 h. Each column represents the mean value over 1 min. For the first patient we can see EAdi variations before, during, and after an SBT. $EAdi_{maxSBT}$ was 38 μV after an SBT of 8 min and allowed reduction of the NAVA level from 1.5 to 1 $cmH_2O/\mu volts$ in order to have EAdi values after the SBT around

23 μV (60% of $EAdi_{maxSBT}$). Arterial blood gases, before and 15 min after NAVA level modification, were unchanged (PaO_2 92 vs. 90 mmHg and $PaCO_2$ 41.2 vs. 39 mmHg, respectively). The second patient did not tolerate the SBT and $EAdi_{maxSBT}$ increased immediately to 15 μV

Table 1 Characteristics of included patients ($n = 15$)

Variables	Values
Age	57 (21)
Sex M/F	8/7
Height (cm)	165 (8)
SAPS 2	47 (17)
ARDS H1N1 ECMO (n)	4
ARDS acute pancreatitis (n)	2
ARDS peritonitis	1
Traumatic pulmonary contusion (n)	2
COPD (n)	2
Cystic fibrosis (n)	1
Double lung transplantation	3

Data are expressed as mean (SD)

ARDS acute respiratory distress syndrome, H1N1 swine flu pneumoniae, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, COPD chronic obstructive pulmonary disease

(Table 4), $EAdi_{max}$ and EAdi increased significantly from 16.6 (9.6) to 21.7 (10.3) μV ($P = 0.012$) and from 10.0 (5.5) to 15.1 (9.2) μV ($P = 0.026$), respectively. The level of inspiratory pressure over PEEP significantly decreased from 20 (8) to 10 (5) cmH_2O ($P = 0.003$). Conversely, tidal volume, carbon dioxide tension, and pH values remained unchanged during the same period. No patients succeeded in an SBT of 2 h at days 1 and 2, but 5 patients succeeded at day 3 and were successfully extubated. Three patients were still intubated at 1 week. The median duration of volume-controlled ventilation before NAVA and of weaning by NAVA ventilatory mode was 10 days (IQR 9–27) and 4.5 (IQR 3–6.5), respectively. One patient was reintubated within 4 days following extubation because of pulmonary edema.

Table 2 Ventilatory parameters during the switch from pressure support ventilation (PSV) to NAVA at the beginning of the weaning process ($n = 15$)

	PSV day 1	NAVA day 1	P value
$EAdi_{maxSBT}$ (μV)	15.5 (9.7)	15.5 (9.7)	0.99
EAdi (μV)	5.5 (5.1)	9.5 (5.4)	0.0009
P_{imax} -PEEP (cmH_2O)	22 (9)	20 (8)	0.199
VT (ml)	400 (50)	396 (63)	0.710
VT (ml/kg of IBW)	6.8 (1.3)	6.7 (1.3)	0.720
RF (cycles/min)	26 (7)	29 (7)	0.046
pH	7.44 (0.05)	7.45 (0.07)	0.400
$PaCO_2$ (mmHg)	40.5 (5.2)	39.8 (4.6)	0.452
PaO_2/FiO_2	226 (76)	224 (101)	0.872

Data are expressed as mean (SD)

EAdi diaphragm electrical activity, VT expired tidal volume, IBW ideal body Weight, RF respiratory frequency, P_{imax} maximal inspiratory pressure, PEEP positive end-expiratory pressure, $PaCO_2$ carbon dioxide tension, PaO_2 arterial oxygen tension, FiO_2 oxygen inspiratory fraction, SAP systolic arterial pressure

Discussion

The major finding of this study is the feasibility of the daily evaluation of $EAdi_{max}$ with an SBT and the adjustment of the NAVA level. Each modification of the NAVA level, according to the proposed protocol, satisfied the respiratory demand of patients as evidenced by stable respiratory parameters, arterial blood gases, and cardio-pulmonary function.

The present work proposed a way for setting the NAVA level according to an electrical goal ($EAdi_{maxSBT}$) rather than to a volumetric goal (expired V_T). This protocol demonstrates that the most clinically relevant interpretation of EAdi is its daily variation during an

Table 3 Comparison of respiratory parameters during the first 3 days of NAVA ($n = 15$)

	NAVA day 1	NAVA day 2	NAVA day 3	<i>P</i> value
NAVA level (cmH ₂ O/ μ V)	2.6 (1.2)	1.8 (0.9)*	1.2 (0.6)*	0.003
EAdi _{maxSBT} (μ V)	15.5 (9.7)	22.2 (11.7)	23.6 (12.4)	0.130
EAdi (μ V)	9.5 (5.4)	11.9 (7.1)	14.0 (6.9)	0.225
P _i _{max} -PEEP (cmH ₂ O)	20 (8)	17 (10)	15 (9)	0.336
VT (ml)	396 (63)	394 (74)	426 (104)	0.552
VT (ml/kg of IBW)	6.7 (1.3)	6.6 (1.4)	7.4 (1.8)	0.911
RF (cycles/min)	29 (7)	27 (8)	26 (5)	0.455
PEEP (cmH ₂ O)	6 (2)	6 (2)	5 (2)	0.386
pH	7.45 (0.07)	7.47 (0.06)	7.45 (0.04)	0.713
PaCO ₂ (mmHg)	39.8 (4.6)	38.5 (5.5)	39.0 (6.4)	0.806
PaO ₂ /FiO ₂	224 (101)	251 (108)*	301 (105)	0.189

Data are expressed as mean (SD)

EAdi diaphragm electrical activity, VT expired tidal volume, IBW ideal body weight, RF respiratory frequency, P_i_{max} maximal inspiratory pressure, PEEP positive end-expiratory pressure, PaCO₂ carbon dioxide tension, PaO₂ arterial oxygen tension, FiO₂ oxygen inspiratory fraction

* $P < 0.05$ versus NAVA day 1. *P* value refers to one-way ANOVA

objective and reproducible inspiratory effort rather than by its value alone. The daily SBT with PSV 7 and no PEEP was chosen for this study as a reproducible inspiratory effort, but other techniques could be substituted provided that they were routinely performed and reproducible. Indeed in this study, EAdi_{maxSBT} does not represent the highest EAdi value as EAdi without any assist at all or with a clamp on the tracheal tube would be higher, but we never use these tests.

The NAVA level observed in our study when the NAVA mode was initiated seems closely similar to those recently reported by Coisel et al. [10], but differs from those found by other investigators [11]. These differences could likely be explained by differences in study population characteristics and the method of setting the NAVA level [10, 11] The high level of pressure support that we could observe in our study might be related to the severity of our patients' conditions. The mean duration of volume-controlled ventilation that preceded the ventilatory weaning was extensive and pulmonary mechanics were compromised as 4 patients had extremely severe H1N1 ARDS and exhibited a thoracopulmonary compliance less than 10 ml/cmH₂O and required extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Two other patients with ARDS had pancreatitis with abdominal compartment syndrome and one patient had exacerbation of cystic fibrosis and required mechanical ventilation prior to lung transplantation. Three patients could be defined as difficult to wean as they were unable to sustain a prolonged SBT at day 3 and were still ventilated after 7 days [1].

This protocol used a titration of the NAVA level in order to have an EAdi around 60% of EAdi_{maxSBT}. This level was arbitrarily chosen on the basis of protocols of muscular reeducation using electromyogram [10] and according to studies evaluating diaphragm activation during exercise [13] and NAVA level titration with EAdi

Table 4 Comparison between day 1 and day of extubation ($n = 12$)

	NAVA day1	NAVA extubation day	<i>P</i> value
NAVA level (cmH ₂ O/ μ V)	2.4 (1.0)	1.0 (0.7)	<0.00001
EAdi _{maxSTB} (μ V)	16.6 (9.6)	21.7 (10.3)	0.013
EAdi (μ V)	10.0 (5.5)	15.1 (9.2)	0.026
P _i _{max} -PEEP (cmH ₂ O)	20 (8)	10 (5)	0.003
VT (ml)	402 (65)	421 (93)	0.391
VT (ml kg ⁻¹ of IBW)	6.9 (1.3)	7.2 (1.5)	0.552
RF (cycles/min)	29 (8)	26 (5)	0.147
pH	7.45 (0.07)	7.46 (0.04)	0.938
PaCO ₂	39.5 (4.8)	39.7 (5.7)	0.873
PaO ₂ /FiO ₂	233 (107)	275 (106)	0.123

Data are expressed as mean (SD)

EAdi diaphragm electrical activity, P_i_{max} maximal inspiratory pressure, PEEP positive end-expiratory pressure, VT expired tidal volume, IBW ideal body weight, RF respiratory frequency, PaCO₂ carbon dioxide tension, PaO₂ arterial oxygen tension, FiO₂ oxygen inspiratory fraction

and PTP measurements [11, 17]. Brander et al. [11] suggested that the optimal NAVA level (or adequate NAVA level) was at the inflection point of the airway pressure trend during a stepwise increase in the NAVA level. Interestingly they found it to be around 75% of the highest EAdi obtained at NAVA level zero (PEEP was present) [11]. We believe that with an adequate NAVA level, the upper limit of EAdi should be around 60% of the maximum EAdi during the SBT which is close to the resting diaphragm activation observed in stable COPD patients after incremental exhaustive bicycle exercise [13]. The findings suggest that the NAVA level that we chosen is likely to be sufficient to prevent muscle fatigue. Using EAdi in order to adapt PSV with closed-loop control of respiratory drive has been already proposed by

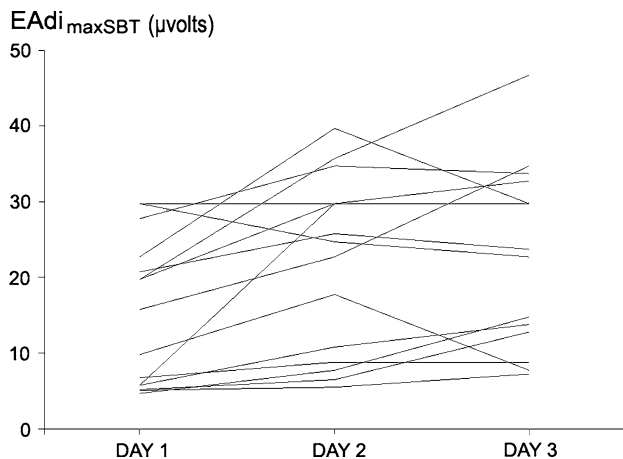


Fig. 4 Highest EAdi value measured during the daily SBT ($EAdi_{maxSBT}$) from day 1 to day 3 for all patients

Spahija et al. [12] They established a target range of EAdi, and let breath by breath changes in the EAdi above or below a certain range determine an increase or reduction of PSV.

An interesting result in our study was the daily increase in $EAdi_{maxSBT}$ (Fig. 4). This finding was unexpected and raises many questions for which answers can be only speculative. The day 1 to day 3 increase of $EAdi_{maxSBT}$ was associated with an improvement of the respiratory mechanic of studied patients, as half of them were about to be successfully extubated at day 3. Moreover, while $EAdi_{maxSBT}$ was higher at day 3, V_T (IBW) stayed stable with a lower level of inspiratory pressure over PEEP. This improvement allowed us to reduce the NAVA level while preserving both breathing and gas exchange. A residual sedative effect could participate in a decreased $EAdi_{maxSBT}$ when ventilatory weaning was initiated. Indeed, sedative drugs such as midazolam decrease respiratory drive but also diaphragmatic contraction. Consequently, elimination of sedative drugs between day 1 and 3 may be associated with an improvement of respiratory drive and thus $EAdi_{maxSBT}$ values [18]. Flumazenil could have been tested at day 1 in order to quantify EAdi modification [19]. It is also a common observation that surface electromyographic (EMG) amplitude, thus net neural drive to a muscle, increase within days of training using isometric, concentric, or other forms of contraction (more motor units could be recruited or firing faster) [20]. With an interval of 24 h between each $EAdi_{maxSBT}$ measurement, diaphragmatic function may have changed while recovering from mechanical ventilation injury [21–23]. It is possible that the reserve of the diaphragm increases, and that after 3 days diaphragm contributes more to ventilation than the accessory muscles. Of course, as no any additional measurements have been performed, these explanations are

purely speculative. If the reason is only a decrease of residual sedative drugs at the beginning of the weaning process, then EAdi monitoring and daily measurement of EAdi with the same level of pressure are useful as they unmask this side effect and allow the NAVA level to be adapted. Another beneficial aspect of this protocol was that patients were able to increase their EAdi and proportional assistance by at least 40% in the event of an increase in breathing effort because of secretions in the tube, mobilization, or other clinical situations.

The value of EAdi varied greatly between patients, confirming the hypothesis that the value of EAdi itself is not correlated with diaphragm strength, but more with its variation over time. Some patients at day 1 had higher EAdi values than other patients on the day of extubation. Patients after lung transplantation were not different from the others [15].

At day 1, PSV was used as a bridge between volume-controlled ventilation and NAVA in order to measure EAdi with a V_T of 7 ml/kg of ideal body weight. We could observe that EAdi values were dramatically low after 1 h of PSV, about one-third of the $EAdi_{max}$ measured during the SBT. This raised a question about whether or not these patients were over-assisted.

Once the NAVA level was stabilized, the majority of patients, having a high level of pressure delivery, benefited from the better synchronization of NAVA [10]. NAVA improves patient–ventilator synchrony by reducing the triggering and cycling delays, especially at higher levels of assist [9, 24]. The fact that pressure is delivered in proportion to the electrical activity of the diaphragm explains the variability observed between the two SBT pressure assist methods [10, 25]. A beneficial aspect of this protocol in terms of the duration of mechanical ventilation was that an SBT was performed every day, beginning on day 1, to measure $EAdi_{max}$ [3, 4]. Some patients had a successful SBT 2 h in duration, whereas their level of pressure assist prior to the SBT was still relatively high (12 cmH₂O). With NAVA, a daily SBT was sufficient to determine when extubation was feasible. Only one patient was reintubated within the 4 days following extubation because of pulmonary edema.

The following points should be considered in assessing the clinical relevance of this study. This was a feasibility study in which only 15 patients were enrolled. However, to our knowledge, it is the first study that evaluates the titration of NAVA guided by a standardized intervention effort during the entire weaning process. Further clinical trials are required to clarify whether or not NAVA employing this type of protocol represents an advantage compared with other forms of partial support in general and PSV in particular. This study only examined the feasibility of this specific protocol in order to determine an adapted NAVA level, which is difficult to find, for each patient everyday. Indeed, although NAVA is a new mode, the setting performed by the physician is

“fixed” (NAVA level) and needs to be adapted everyday as in PSV.

Conclusion

A simple protocol was proposed to titrate the NAVA level daily with an electrical goal ($EAdi_{maxSBT}$) rather than a V_T . The $EAdi_{maxSBT}$ is measured during a fixed SBT which may be considered as an objective and standardized intervention. The improvement of respiratory mechanics and diaphragm activity allowed a daily reduction of the NAVA level while preserving breathing and maintaining blood gases until a successful SBT was conducted.

Further studies are still warranted to clearly demonstrate the clinical benefits of such a protocol and compare it with other ventilatory weaning modes such as PSV.

Acknowledgments The authors would like to thank Erwan Floch, PharmD (Newmed Publishing Services) for reviewing the manuscript, Julie Boussuge PharmD (DRCI), Olivier Branchard and all the physiotherapists for their assistance. Each author is a member of the medical staff of the department and has played a key role in the study. We also thank the nursing staff of the thoracic intensive care unit for their valuable cooperation. This study was supported solely by the Department of Anesthesia and Critical Care.

Conflict of interest No conflict of interest has been declared by the authors.

References

1. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T (2007) Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 29:1033–1056
2. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, González M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D’Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montañez AM, Anzueto A, VENTILA Group (2008) Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 177:170–177
3. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, Ahrens TS, Shannon W, Baker-Clinkscale D (1997) A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 25:567–574
4. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonic AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 371:126–134
5. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE (1997) Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 82:1370–1377
6. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindström L (1999) Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 5:1433–1436
7. Sinderby C, Beck J, Spahija J, de Marchie M, Lacroix J, Navalesi P, Slutsky AS (2007) Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest* 131:711–717
8. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P (2008) Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 34:2010–2018
9. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF, Jolliet P, Tassaux D (2010) Neurally adjusted ventilatory assist improves patient–ventilator interaction. *Intensive Care Med* 37:263–271
10. Coisel Y, Chanques G, Jung B, Constantin JM, Capdevila X, Matecki S, Grasso S, Jaber S (2010) Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. *Anesthesiology* 113:925–935
11. Brander L, Leong-Poi H, Beck J, Brunet F, Hutchison SJ, Slutsky AS, Sinderby C (2009) Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest* 135:695–703
12. Spahija J, Beck J, de Marchie M, Comtois A, Sinderby C (2005) Closed-loop control of respiratory drive using pressure-support ventilation: target drive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1009–1014
13. Sinderby C, Spahija J, Beck J, Kaminski D, Yan S, Comtois N, Sliwinski P (2001) Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1637–1641
14. Portero P, Bigard AX, Gamet D, Flageat JR, Guézennec CY (2001) Effects of resistance training in humans on neck muscle performance, and electromyogram power spectrum changes. *Eur J Appl Physiol* 84:540–546
15. Rozé H, Janvier G, Ouattara A (2010) Cystic fibrosis patient awaiting lung transplantation ventilated with neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 105:97–98
16. Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O (2009) Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 35:1809–1814
17. Carteau G, Lyazidi A, Thille AW, Brochard L (2010) Comparison of a pressure support titrations with NAVA and PSV during the weaning process from mechanical ventilation. French Congress of Intensive Care. SRLF 2010. abstract SP 300
18. Gross JB, Zebrowski ME, Carel WD, Gardner S, Smith TC (1983) Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 58:540–544
19. Gross JB, Blouin RT, Zandsberg S, Conard PF, Häussler J (1996) Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology* 85:713–720

20. Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC (2002) Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 92:2585–2595
21. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358:1327–1335
22. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S (2010) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 16:19–25
23. Felici F (2006) Neuromuscular responses to exercise investigated through surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol* 16:578–585
24. Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, Sinderby C (2010) Patient–ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 38:518–526
25. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma MN, Straus C, Duguet A, Gottfried SB, Similowski T (2010) Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 112:670–681

B. Etude 2 : Couplage Neuro-Ventilatoire au cours du sevrage ventilatoire sous NAVA.¹⁰⁶

Hadrien Rozé, Benjamin Repusseau, Virginie Perrier, Arnaud Germain, Régis Séramondi, Antoine Dewitte, Catherine Fleureau, Alexandre Ouattara.

British Journal of Anaesthesia (2013) 111 :955-60.

Introduction :

L'efficacité neuroventilatoire V_T/E_{Adi} (NVE) représente la capacité du diaphragme à générer un volume inspiratoire. Les déterminants de la génération de ce V_T représentés par le NVE sont la commande ventilatoire, la charge respiratoire et la fonction diaphragmatique. Cet index pourrait être informatif sur la condition respiratoire du patient au cours du sevrage afin de quantifier l'amélioration clinique et de prévoir éventuellement le succès d'une épreuve de VSAI 7/0 comme avec le ratio FR/V_T .⁷²

L'étude 1 a mis en évidence une augmentation de l' E_{Adi} sous NAVA et lors de l'épreuve de VSAI 7/0 entre le début et la fin du sevrage. Le V_T et l' E_{Adi} correspondant cycle à cycle lors de l'épreuve de VSAI 7/0 n'étaient pas récupérés. Si le V_T et l' E_{Adi} augmentent que fait le NVE ? L'augmentation proportionnelle des deux avec un NVE stable pourrait faire évoquer un effet lié à l'élimination d'une sédation résiduelle.

Nous avons donc mis en place une étude clinique descriptive du NVE lors du sevrage avec le même protocole NAVA et nous avons comparé le début et la fin du sevrage.

Résultats :

L'ensemble des données individuelles se trouve dans le tableau 1, page 3.

Le NVE sous NAVA diminue entre le début et la fin du sevrage. Cela peut s'expliquer par la diminution progressive du niveau NAVA et donc de l'assistance respiratoire afin de maintenir l' E_{Adi} à 60% de l' E_{Adi} max, figure 3 panel A, page 5. Comme dans l'étude 1 cela a été possible grâce à l'augmentation de l' E_{Adi} au cours du sevrage sous NAVA.

Le fait de passer du mode NAVA à l'épreuve de VSAI 7/0 entraîne une augmentation de la charge respiratoire avec une diminution significative du NVE, figure 1, page 4. Cette diminution est encore significative le jour du succès de l'épreuve de VSAI 7/0 mais la variation est moins importante, figure 2, page 4. Par conséquent le jour du succès du test de sevrage, le NVE varie encore significativement mais la charge respiratoire responsable de cette variation est moindre et n'entraîne plus de détresse respiratoire.

Le NVE lors de l'épreuve de VSAI 7/0 est le même entre le début et la fin du sevrage. Cette situation est la plus intéressante car le patient, qui est son propre témoin, a le même niveau d'assistance (7 cmH₂O) entre le début et la fin du sevrage, figure 3, panel B, page 5. Il y a eu une augmentation significative du V_T et de l'EAdi au cours du sevrage mais dans les mêmes proportions par conséquent le NVE est resté stable. Cela peut faire évoquer une levée d'inhibition de la commande ventilatoire liée à la sédation résiduelle.

Limites :

Cette étude s'est limitée à comparer le début à la fin du sevrage du fait des limites de l'enregistrement dans le temps. Il aurait été intéressant de mesurer la cinétique jour après jour. L'objectif n'a pas été de prévoir un succès ou un échec de l'épreuve de sevrage car cela aurait nécessité un trop grand nombre de patients.¹⁰⁹ Par ailleurs, il ne semble pas nécessaire d'essayer de prévoir, avec une certaine marge d'erreur, l'échec d'un test de sevrage. En effet, dans la mesure où celui-ci n'est pas dangereux, il doit être réalisé quotidiennement. Cela permet de rechercher l'aptitude à respirer sans assistance afin d'être extubé ou alors afin de réévaluer les progrès du patient et réadapter le niveau d'assistance.

Perspectives :

Afin d'apprécier la possible inhibition résiduelle de la sédation, nous avons décidé d'observer les variations de NVE lors d'un test d'antagonisation du midazolam avec le flumazenil chez des patients en sevrage respiratoire sous VSAI qui requièrent une évaluation neurologique. **Etude**

3.

CRITICAL CARE

Neuro-ventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist

H. Rozé^{1,2,3*}, B. Repusseau¹, V. Perrier¹, A. Germain¹, R. Séramondi¹, A. Dewitte^{1,3}, C. Fleureau¹ and A. Ouattara^{1,2}

¹ CHU de Bordeaux, Service d'Anesthésie-Réanimation II, F-33600 Pessac, France

² University of Bordeaux and INSERM, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, F-33600 Bordeaux, France

³ University of Bordeaux and INSERM, Bioingénierie tissulaire, U1026, F-33000 Bordeaux, France

* Corresponding author: Service d'Anesthésie Réanimation 2, Unité de Réanimation polyvalente de la Maison du Haut-Lévêque, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France. E-mail: hadrien.roze@chu-bordeaux.fr

Editor's key points

- Neurally adjusted ventilatory assist is a recently developed mode of mechanical ventilation.
- It provides inspiratory pressure support that is time-cycled with, and proportional to, diaphragmatic electrical activity.
- Changes in respiratory and electromyographic parameters during the course of ventilatory weaning are reported.

Background. Neuro-ventilatory efficiency (NVE), defined as the tidal volume to electrical diaphragm-activity ratio ($V_T/EAdi$) at the beginning and end of the weaning process after acute hypoxaemic respiratory failure, may provide valuable information about patient recovery.

Methods. This observational study included 12 patients breathing with neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). When a spontaneous breathing trial (SBT) with pressure support of 7 cm H₂O and PEEP was unsuccessful, NAVA was used and the level was adjusted to obtain an EAdi of ~60% of maximal EAdi during SBT. V_T and EAdi were recorded continuously. We compared changes in NVE between NAVA and SBT at the first failed and first successful SBT.

Results. When patients were switched from NAVA to SBT, NVE was significantly reduced during both unsuccessful and successful SBT (–56 and –38%, respectively); however, this reduction was significantly lower when SBT was successful ($P=0.01$). Between the first and last day of weaning, we observed that NVE decreased with NAVA [40.6 (27.7–89.5) vs 28.8 (18.6–46.7); $P=0.002$] with a significant decrease in NAVA level, whereas it remained unchanged during SBT [15.4 (10.7–39.1) vs 19.5 (11.6–29.6); $P=0.50$] with significant increases in both EAdi and V_T and no difference in respiratory rhythm.

Conclusions. These results suggest that in patients after respiratory failure and prolonged mechanical ventilation, changes in V_T and NVE, between SBTs are indicative of patient recovery. Larger clinical trials are needed to clarify whether changes in NVE reliably predict weaning in patients ventilated with NAVA.

Keywords: mechanical ventilator weaning; neurally adjusted ventilatory assist

Accepted for publication: 15 May 2013

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) is a mode of mechanical ventilation in which inspiratory pressures are proportional to the electrical activity of the diaphragm (EAdi).^{1 2} Ventilator support is initiated by detecting the diaphragmatic neural drive and is cycled off with termination of respiratory output by the respiratory centres.^{3 4} Recent studies demonstrate that NAVA may have a beneficial effect compared with standard pressure-support ventilation (PSV), by reducing asynchrony in intubated and spontaneously breathing intensive care patients^{5 6} and improving oxygenation of critically ill post-operative patients.⁷ By measuring and presenting EAdi at each cycle as a waveform, the NAVA mode also allows continuous

bedside monitoring of neural respiratory drive to the diaphragm. Assuming that EAdi represents temporal and spatial summation of neural impulses, which are translated into diaphragm muscle fibre action potentials, its amplitude relates to changes in motor-unit firing rate and recruitment.⁸

Simultaneous recording of tidal volume (V_T) offers clinicians the opportunity to determine the V_T to EAdi ratio, which reflects the ability of the diaphragm to generate inspiratory volume and could be considered equivalent to neuro-ventilatory efficiency (NVE). Recently, Passath and colleagues⁹ investigated the potential of NVE to monitor PEEP levels in order to minimize the EAdi required for V_T generation. The bedside monitoring

Table 1 Characteristics of the patients included in the study ($n=10$). Data are expressed as mean (SD) or median (IQR). VCV, volume-controlled ventilation; ARDS, acute respiratory distress syndrome; H1N1, swine flu pneumonia; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; MV, mechanical ventilation; NAVA, neurally adjusted ventilatory assist; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SAPS 2, simplified acute physiology score 2

Aetiology	Patients	Age (yr)	Height (cm)	SAPS 2	Ventilation time under VCV (days)	Weaning time from MV by NAVA (days)
ARDS pneumonia after lung transplant	1	54	160	38	4	4
ARDS H1N1 ECMO	2	59	165	44	46	16
ARDS pneumonia after lung transplant	3	24	169	40	14	3
ARDS acute pancreatitis	4	35	166	50	24	5
COPD chest trauma	5	71	165	54	10	3
ARDS H1N1 ECMO	6	55	175	66	30	5
COPD pneumonia	7	83	152	34	5	8
ARDS acute pancreatitis	8	69	175	74	9	3
ARDS H1N1 ECMO	9	53	160	36	54	15
ARDS peritonitis	10	76	174	61	31	6
ARDS peritonitis	11	63	171	48	16	7
ARDS acute pancreatitis	12	74	171	62	4	3
		60 (2)	168 (7)	54 (38–65)	15 (8–30)	5 (3–7)

of NVE could also be useful to manage weaning from mechanical ventilation, as the patient's load or muscular function improves.^{10 11}

To our knowledge, no previous study has investigated the course of NVE monitoring during weaning off mechanical ventilation under NAVA. We tested the hypothesis that in patients in whom NAVA has been used to wean off prolonged mechanical ventilation for severe acute hypoxaemic respiratory failure, NVE may be significantly improved, and changed from failed to successful spontaneous breathing (SBT).

Methods

Study population

This observational study was approved by our institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III, Bordeaux, France) and was conducted in our 10-bed thoracic critical care unit. Informed consent from all patients was obtained. Patients who had been mechanically ventilated for >4 consecutive days, and who were being weaned off mechanical ventilation using the NAVA mode, were included in this study.

Ventilatory management

Patients' lungs were ventilated using a Servo-I ventilator with NAVA (Maquet Critical Care, Solna, Sweden). A heated humidifier was used for gas conditioning. EAdi was obtained through a nasogastric tube with a multiple array of electrodes placed at its distal end (EAdi catheter, Maquet Critical Care).^{2 12} Correct positioning of the EAdi catheter was ensured using a specific function of the ventilator ('EAdi catheter positioning').¹³

As previously described by our group,¹⁴ patients were initially switched from volume-cycled ventilation to PSV for 1 h. The fixed level of pressure support was adapted to obtain a V_T of 7 ml kg⁻¹ of ideal body weight. Subsequently, a 2 h SBT was performed using PSV with 7 cm H₂O of pressure support without PEEP.

Failing an SBT was defined as developing hypoxaemia ($S_{pO_2} < 88\%$ for ≥ 5 min), abrupt changes in mental status, an acute cardiac arrhythmia, or two or more signs of respiratory distress, including tachycardia (> 130 beats min⁻¹), bradycardia (< 50 beats min⁻¹), use of accessory muscles, abdominal paradox, diaphoresis, or marked dyspnoea. If SBT was well tolerated for at least 2 h, patients were considered weaned from mechanical ventilation and extubation was discussed, otherwise NAVA was used. In the latter case, NAVA level was titrated in order to obtain EAdi values of ~60% of the highest EAdi measured during SBT (EAdi_{maxSBT}).

According to our protocol, the use of NAVA was called NAVA_{60% SBT}. Each EAdi was recorded with its corresponding V_T . The V_T to EAdi ratio that represented NVE was recorded during NAVA and during SBT. Modification of NAVA level was done at least once a day after unsuccessful SBT; thus, NAVA level was titrated the day before successful SBT. Data were collected on the Servo-I using a specific PCMCIA card (Maquet Critical Care). The card recorded each respiratory parameter and gave the mean respiratory frequency per minute, V_T , airway pressure, and peak electrical diaphragm activity. Screen copies of Servo-I were also saved on the card.

Data obtained during the last minute of unsuccessful or successful SBTs were reported. The primary endpoint was the comparison of NVE during NAVA_{60% SBT} and SBT in two different clinical situations, that is, on the day of the first unsuccessful SBT and also on the day of successful SBT.

Table 2 Individual data of patients (n=12) during the switch from NAVA to SBT at the days of first failed SBT and first success. Data (in bold) are expressed as mean (sd) or median (IQR). EAdi, diaphragm electrical activity; pressure assist, maximal inspiratory pressure—PEEP; RR, respiratory rhythm; P_{aCO_2} , arterial carbon dioxide tension; P_{aO_2} , arterial oxygen tension; F_{IO_2} , oxygen inspiratory fraction; V_T , tidal volume. SBT: spontaneous breathing trial; NA, not applicable. * $P < 0.05$ vs NAVA; † $P < 0.05$ vs day of first failed SBT. All comparisons were performed by using Wilcoxon matched-pairs signed-rank test

Patients	RR		EAdi (μV)		NAVA level		V_T (ml)		V_T (ml kg^{-1})		Pressure assist (cm H_2O)		$V_T/EAdi$ (ml μV^{-1})		RR/ V_T	
	NAVA	SBT	NAVA	SBT	NAVA	SBT	NAVA	SBT	NAVA	SBT	NAVA	SBT	NAVA	SBT	NAVA	SBT
Day of first failed SBT																
1	13	24	3.0	4.9	4.0	NA	379	306	6.6	5.4	12	NA	126.3	62.4	34	62
2	26	38	4.3	6.0	2.0	NA	460	360	8.8	6.9	23	NA	107.0	60.0	57	75
3	30	33	4.0	5.4	2.3	NA	370	200	5.7	3.1	17	NA	92.5	37.0	81	100
4	30	40	3.5	5.3	3.5	NA	303	200	4.3	2.9	13	NA	86.6	37.7	99	150
5	26	26	8.0	16.0	1.0	NA	390	270	8.7	6.0	8	NA	48.8	16.9	67	96
6	36	45	16.0	28.0	1.5	NA	520	300	8.5	5.0	24	NA	32.5	10.7	69	107
7	35	35	12.0	30.0	1.2	NA	340	360	4.9	5.0	15	NA	28.3	12.0	103	39
8	36	44	16.0	21.0	1.8	NA	440	220	6.3	3.0	29	NA	27.5	10.5	82	159
9	44	43	14.0	20.0	2.2	NA	342	280	5.9	5.0	31	NA	24.4	14.0	129	143
10	30	35	18.0	30.0	1.5	NA	344	280	4.9	4.0	20	NA	19.1	9.3	87	104
11	22	28	22	36.0	0.9	NA	415	250	6.2	3.7	30	NA	18.9	6.9	53	112
12	25	30	6.5	8.3	1.5	NA	575	360	8.6	5.3	16	NA	88.5	43.0	43	77
	29	35*	10.0	18.0*	1.7		407	282*	6.6	4.6*	20		40.6	15.4*	75	102*
	(8)	(7)	(4.2–16.0)	(5.9–28.5)	(1.4–2.2)		(80)	(58)	(1.6)	(1.3)	(8)		(26.7–89.5)	(10.7–39.1)	(27)	(36)
Day of successful SBT																
1	22	28	11.0	15.0	1.5	NA	380	285	6.7	5.0	17	NA	34.5	19.0	58	98
2	28	34	9.0	13.0	0.8	NA	380	380	7.2	7.2	7	NA	42.2	29.2	74	89
3	28	25	4.5	13.0	2.3	NA	400	400	6.2	6.2	10	NA	88.9	30.8	70	63
4	31	33	6.3	7.5	2.2	NA	304	330	4.3	4.7	14	NA	48.3	44.0	102	100
5	20	24	20.0	20.0	0.8	NA	440	400	9.8	8.9	16	NA	22.0	20.0	45	60
6	27	33	30.0	39.0	0.5	NA	520	460	8.5	7.5	15	NA	17.3	11.8	52	72
7	33	26	10.0	23.0	1.0	NA	230	250	3.3	3.6	10	NA	23.0	10.9	143	104
8	23	23	13.0	24.0	0.7	NA	600	640	8.6	9.1	9	NA	46.2	26.7	38	36
9	23	28	33.0	65.0	0.1	NA	420	400	7.2	6.9	3	NA	12.7	6.2	55	70
10	31	34	24.0	33.0	1.0	NA	413	324	5.9	4.6	24	NA	17.2	9.8	75	105
11	26	26	26.0	37.0	0.6	NA	500	490	7.5	7.5	16	NA	19.0	12.5	52	53
12	14	15	12.0	18.0	0.4	NA	745	675	11.0	10.0	5	NA	62.0	37.0	19	22
	26	27†	12.5†	21.5*†	0.8†		444	420†	7.2	6.8†	12†		28.8†	19.5*	65	73
	(5)	(6)	(9.8–24.5)	(14.5–34.0)	(0.6–1.1)		(135)	(130)	(2.2)	(2.0)	(6)		(18.6–46.7)	(11.6–29.6)	(32)	(27)

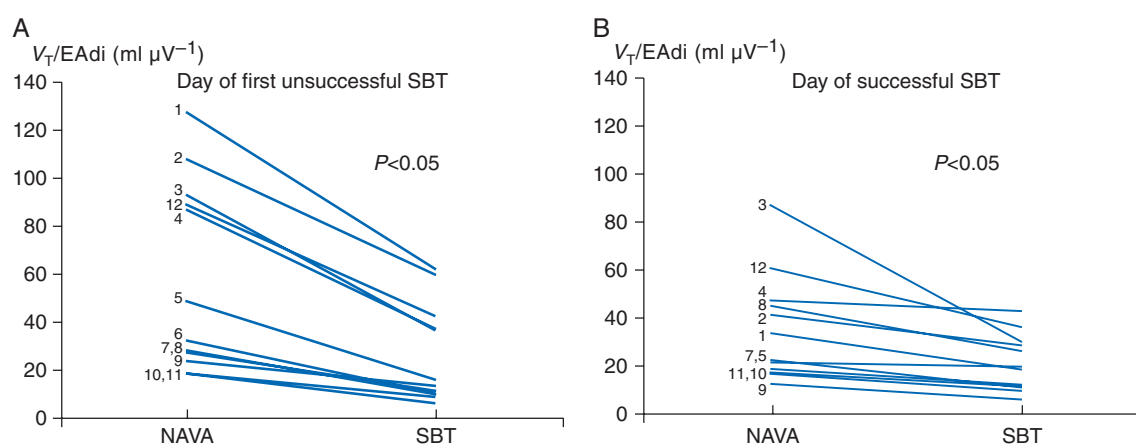


Fig 1 Individual variations of NVE ($V_T/EAdi$) between NAVA and spontaneous breathing tests (SBTs) on the day of the first unsuccessful SBT (A) and on the day of the successful SBT (B).

Statistical analyses

Data are expressed as mean (SD) for normally distributed continuous variables, median [inter-quartile range (IQR)] for non-normally distributed continuous variables, and number (% of patients) for categorical data. The normal distribution of continuous variable was assessed using skewness and kurtosis tests. A paired Student's *t*-test and Wilcoxon's matched-pair signed-rank tests were used to compare means and medians, respectively. All *P*-values were two-tailed and a *P*-value of <0.05 was required to reject the null hypothesis. Statistical analyses were performed with the NCSS software (Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland).

Results

Between February and September 2011, 12 patients who had presented with severe acute respiratory failure and could be weaned off mechanical ventilation using a NAVA ventilator were included. The patients' characteristics are summarized in Table 1. Nine of the 12 patients were men. The median time between unsuccessful and successful SBT was 5 days (range: 3–7).

Between the beginning and end of weaning, while patients were under NAVA, NVE decreased significantly (Table 2, Fig. 1A). EAdi increased significantly, whereas V_T remained unchanged (Table 2). Simultaneously, the level of pressure assist decreased significantly (Table 2). Moreover, on the day of successful SBT, the level of pressure assist under NAVA_{60% SBT} was significantly >7 cm H₂O ($P=0.01$). PEEP under NAVA was no different between unsuccessful and successful SBTs [5.5 (1.6) vs 5 (2) cm H₂O, $P=0.13$].

Between the start and end of the weaning period, when the patients were under SBT, NVE remained unchanged (Fig. 1B), whereas V_T and EAdi increased significantly (Table 2).

The switch from NAVA_{60% SBT} to SBT was associated with significant decreases in NVEs at the beginning and end of weaning (Table 2, Fig. 1). However, this decrease was smaller when SBT

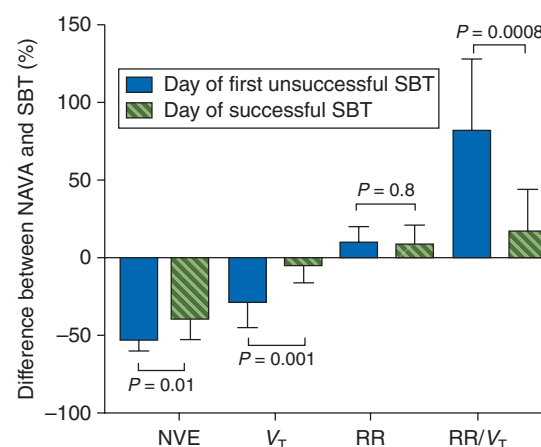


Fig 2 Variations (%) of NVE ($V_T/EAdi$), RR, V_T , and RR/V_T between NAVA ventilatory mode and spontaneous breathing test (SBT) on the day of the first unsuccessful and on the day of the successful SBT.

was successful [-56 (8)% vs -38 (17)%, $P=0.001$; Fig. 2]. No change in V_T , respiratory rhythm (RR) and RR/V_T occurred between NAVA_{60% SBT} and SBT in patients who passed their SBT, whereas a discrepancy occurs during failed SBT (Table 2, Fig. 2).

During SBT, patients failed the test within 10 min. This was associated with marked dyspnoea, high respiratory rate, and low V_T in all patients, except for two patients (Nos 1 and 7) who developed severe hypoxaemia with $SpO_2 < 88\%$.

Discussion

The major findings from our study of patients who required prolonged mechanical ventilation after severe, acute respiratory failure include: (i) during failed SBT, the switch from

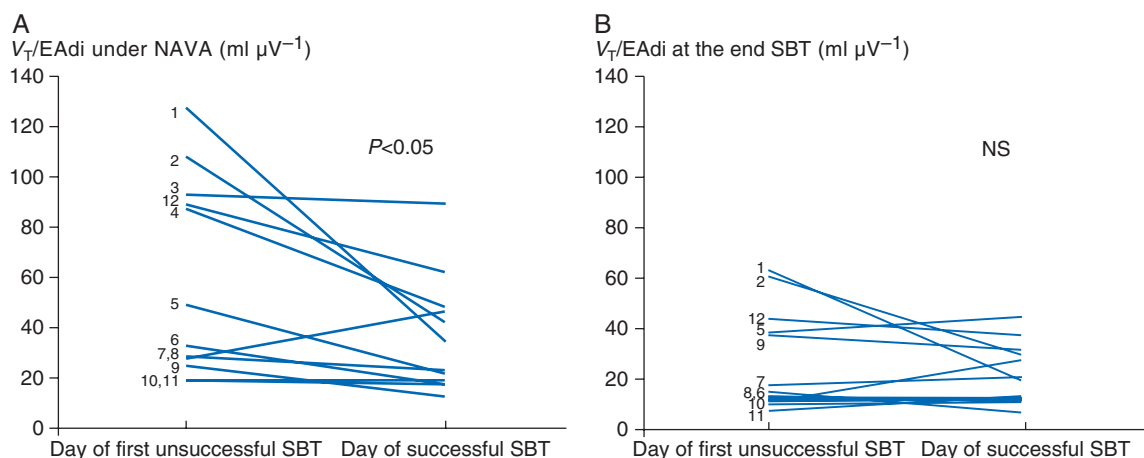


Fig 3 Individual variations of NVE ($V_T/EAdi$) between the first unsuccessful and the successful spontaneous breathing tests (SBTs) while the patient was ventilated by NAVA ventilation (A) and during SBT (B). NS, no significant difference.

NAVA_{60%} SBT to SBT was associated with decreased NVE because of removal of the NAVA pressure assist. When SBT was successful, NVE also decreased, but the variation in the index was significantly reduced, and V_T remained the same; and (ii) there was no difference in NVE during unsuccessful and successful SBTs although EAdi and V_T increased significantly.

Variations in NVE between NAVA_{60%} SBT and daily reproducible inspiratory effort (SBT) seemed to be associated with the patient's progress as they were weaned off mechanical ventilation.

The range of NVE values for the 12 patients was large. EAdi was probably affected by inter-individual anatomical differences, such as an increased distance between the electrodes in the oesophagus and/or because the crural diaphragm lowers the amplitude of EAdi.¹⁵ However, during unsuccessful SBT, NVE was lower, as described in other recent studies.^{10 11}

NVE during SBT, between the beginning and end of the weaning process, was associated with significantly increased V_T and EAdi. Thus, the ratio of $V_T/EAdi$ during SBT did not differ between the beginning and end of the weaning process (Fig. 3B).

NVE reflects the volume-generated determinants, which are respiratory drive, diaphragm function, and respiratory load. These determinants may explain why patients increase their EAdi and V_T during the same load (PSV 7 cm H₂O). The increase in EAdi_{max} during SBT during the weaning process has been already described.¹⁴ This may be because respiratory drive is inhibited by the presence of residual sedative drugs, still present at the beginning of the weaning process. Indeed, in the present study, patients had >4 days of controlled mechanical ventilation with sedation to inhibit the respiratory drive. A progressive significant increase in V_T and EAdi from first failed to successful SBT may suggest an increased degree of wakefulness.

NVE under NAVA decreased between the beginning and end of the weaning process. This was associated with the daily reduction in NAVA level and pressure assist according to our NAVA protocol. NAVA level reduction was associated with

lower pressure assist but similar V_T resulting in a well tolerated increase in the patient's breath contribution and EAdi. Thus, decreased NVE was associated with the patient's recovery and did not mean that patient's efficiency has worsened.

In the present study, PEEP was removed during SBT, which can change NVE significantly.⁹ However, the difference in pressure between unsuccessful and successful SBT was essentially the level of pressure assist above PEEP, as PEEP remained the same under NAVA.

V_T and RR/ V_T variations between NAVA and SBT could also help distinguish successful SBT as no change in V_T , RR, and RR/ V_T occurred between NAVA_{60%} SBT and SBT in patients who have passed their SBT, whereas a discrepancy in V_T and RR/ V_T was significant during failed SBT.

Many studies have assessed the possibility of reliably predicting weaning in critically ill patients, such as the ratio of respiratory frequency over expired V_T .¹⁶ However, this index, like others, is a poor predictor of weaning outcome.^{17 18} The NVE index could help distinguish extubation failure and weaning failure during NAVA,^{10 11} however, such studies need a large number of patients, as the prevalence of extubation failure is low.

It is important to think about the following points when considering the clinical relevance of our study. Here, NVE was studied during the weaning process and in a specific category of patients after severe acute hypoxaemic respiratory failure and prolonged controlled ventilation and sedation. It stands to reason that these results may be different in other clinical situations of respiratory failure. Moreover, two patients had bipulmonary lung transplantations, which changed their control over breathing, as vagal reflexes were absent. In addition, this was an observational study, with only 12 patients enrolled; therefore, it was not possible to do inter-individual comparisons. For each patient, we were only able to compare NVE on two occasions, on the day of the first unsuccessful SBT and on the day of successful SBT; which enabled us to

compare these sets of data, but not to monitor their evolutionary change. Lastly, NVE was not accurately analysed cycle-by-cycle with specific software. We used the EAdi pic and V_T data provided by the Servo-I on screen to enable measurements to be made at the clinical bedside. Consequently, a possible delay between EAdi and V_T cannot be ruled out.

The data in our study indicate that EAdi can be used as a valuable bedside monitoring tool and provide clinicians with relevant information on a patient's respiratory status during mechanical ventilation. The variations in V_T and NVE, seen between NAVA and a reproducible inspiratory effort (daily SBT), were associated with a patient's recovery from severe acute hypoxaemic respiratory failure and prolonged mechanical ventilation. Furthermore, NVE was no different during unsuccessful and successful SBTs but associated with a significant increase in both V_T and EAdi. Further clinical trials, incorporating larger cohorts and including patients with other respiratory conditions, are necessary to elucidate whether NVE differences or variations can provide enough information to diagnose patient recovery and to reliably predict weaning in critically ill patients.

Authors' contributions

H.R.: study concept and design; H.R., B.R., V.P., A.G., R.S., A.D., and C.F.: acquisition of data; H.R., B.R., and A.O.: analysis and interpretation of data; H.R. and A.O.: drafting of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank Erwan Floch, PharmD (Newmed Publishing Services) for reviewing the manuscript. We also thank all the physiotherapists for their assistance, and the nursing staff in the intensive care unit for their valuable cooperation.

Declaration of interest

None declared.

Funding

Support was provided solely from institutional, departmental sources, or both.

References

- Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 1997; **82**: 1370–7
- Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999; **5**: 1433–6
- Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest* 2007; **131**: 711–7
- Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, 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
- Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient–ventilator interaction. *Intensive Care Med* 2011; **37**: 263–71
- Spahija J, De Marchie M, Albert M, et al. Patient–ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 2010; **38**: 518–26
- Coisel Y, Chanques G, Jung B, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. *Anesthesiology* 2010; **113**: 925–35
- Sinderby C, Spahija J, Beck J, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 1637–41
- 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
- Liu L, Liu H, Yang Y, et al. Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients. *Crit Care* 2012; **16**: R143
- Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med* 2012; **38**: 2017–25
- Rozé H, Janvier G, Ouattara A. Cystic fibrosis patient awaiting lung transplantation ventilated with neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 2010; **105**: 97–8
- Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2009; **35**: 1809–14
- 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**: 1087–94
- Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1995; **79**: 975–85
- Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1445–50
- Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med* 2006; **32**: 2002–12
- Conti G, Montini L, Pennisi MA, et al. A prospective, blinded evaluation of indexes proposed to predict weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004; **30**: 830–6

Handling editor: A. R. Absalom

C. Etude 3 : Effet de la sédation résiduelle sur l'activation électrique diaphragmatique au cours du sevrage

Hadrien Rozé, Arnaud Germain, Virginie Perrier, Antoine Dewitte, Olivier Joannes Boyau, Catherine Fleureau, Alexandre Ouattara.

British Journal of Anaesthesia 2014 nov 21

Introduction:

Une des avancées majeure en terme de mortalité dans le sevrage est la mise en place de protocoles de sédation associés à des protocoles de sevrage dans les réanimations.^{5 3} Les effets respiratoires des sédatifs et des morphiniques utilisés en anesthésie et en réanimation pour sédater les patients sont connus.¹¹⁰ Cependant les benzodiazépines et notamment le midazolam ont été étudiés avec les variations de pressions gastriques et pleurales.³² Ces variations de pression ne permettent pas de différencier précisément les différents muscles de la fonction pompe accessoires et diaphragmatique. Notre objectif a été donc de montrer l'action directe du midazolam sur l'EAdi, le V_T et le NVE et surtout de quantifier celle-ci au début du sevrage en utilisant un antagoniste.¹¹¹ L'effet de cette antagonisation a été étudié chez des patients en VSAI afin de ne pas rajouter la complexité de la ventilation proportionnelle sous NAVA, le V_T étant lié à l'EAdi via la pression d'assistance. De plus le mode VSAI étant le mode de référence, la quantification via l'EAdi de la part de la sédation dans l'évaluation de la fonction respiratoire au début du sevrage est cruciale.

Résultats :

Cette étude a montré que l'antagonisation du midazolam par le flumazenil augmentait significativement l'EAdi et le V_T , figure 1. Cette augmentation du V_T à même pression d'assistance était significativement corrélée à l'augmentation de l'EAdi, figure 2. Les variations de volumes courant n'étaient pas liées à celle du temps inspiratoire.

Par contre le NVE n'est pas resté inchangé mais a diminué significativement, figure 1. L'effet quantitatif sur l'EAdi était supérieur à celui sur le V_T . Il est possible que certains patients,

malgré une augmentation de la commande, ne puissent pas, pour des raisons de mécanique respiratoire, augmenter plus leur V_T .

L'augmentation du V_T pour un même niveau d'assistance illustre bien l'inhibition de la commande ventilatoire par le midazolam. Il aurait été ainsi possible de diminuer le niveau d'assistance sous flumazenil afin de maintenir le volume courant constant. On observe ainsi la part importante qu'occupe la l'élimination de la sédation résiduelle dans le sevrage respiratoire.

Limites :

La détermination du NVE nécessite de faire le recueil cycle à cycle et non en utilisant les moyennes via les tendances de chaque minute. La présence d'asynchronie complique la détermination du NVE en VSAI car le pic d'EAdi ne correspond pas forcément au pic de V_T . Nous n'avons regardé que le pic d'EAdi, peut être que le l'aire sous la courbe de la portion de l'onde d'EAdi correspondant au T_i neural ou au temps total aurait été plus informative. Nous n'avons étudié que les effets du midazolam chez des patients qui avaient aussi reçu des morphiniques car nous ne voulions pas antagoniser un effet antalgique. L'action inhibitrice des opiacés n'a donc pas été prise en compte.

Perspectives :

Le monitoring de l'EAdi pourrait être utilisé pour quantifier et limiter les effets de la sédation résiduelle lors du sevrage. Nous l'avons utilisé comme cible pour la sédation de patients sous oxygénation extra corporelle (ECMO) afin de maintenir une ventilation spontanée sous ventilation en APRV. Les infirmières utilisaient les scores de sédation habituels avec pour consigne de ne pas faire disparaître des écrans des respirateurs les courbes d'EAdi.

Effect of flumazenil on diaphragm electrical activation during weaning from mechanical ventilation after acute respiratory distress syndrome

H. Rozé^{1,2,3*}, A. Germain¹, V. Perrier¹, A. Dewitte^{1,4}, O. J. Boyau¹, C. Fleureau¹ and A. Ouattara^{1,2,3}

¹ CHU de Bordeaux, Service d'Anesthésie-Réanimation II, Unité de Réanimation polyvalente de la Maison du Haut-Lévêque, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, F-33600 Pessac, France

² University of Bordeaux, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, F-33600 Pessac, France

³ INSERM, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, F-33600 Pessac, France

⁴ University of Bordeaux, Bioingénierie tissulaire, U1026, F-33000 Bordeaux, France

* Corresponding author. E-mail: hadrien.roze@chu-bordeaux.fr

Editor's key points

- Midazolam is known to impair diaphragmatic function and reduced tidal volumes, but the mechanisms are unclear.
- This exploratory study found that flumazenil increased diaphragm electrical activity and tidal volumes in patients previously sedated with midazolam.
- Increased diaphragmatic electrical activity correlated closely with increases in tidal volume.
- This suggests that midazolam impairs diaphragmatic function by direct effect, but more data are needed.

Background. Diaphragm electrical activation (EAdi) and the ratio of tidal volume to EAdi ($V_T/EAdi$) may provide clinical information on neuroventilatory efficiency (NVE) in patients being weaned from mechanical ventilation. We tested the hypothesis that residual sedation could interfere with respiratory recovery, by assessing the effects of flumazenil on EAdi and $V_T/EAdi$ ratio.

Methods. This observational study included 13 patients breathing with pressure-support ventilation (PSV) after a long period of controlled mechanical ventilation (i.e. >4 days) plus midazolam-based sedation for acute respiratory distress syndrome. EAdi and respiratory patterns were compared before and after a bolus of flumazenil, which was given because neurological status needed to be evaluated.

Results. Flumazenil induced a significant increase in EAdi [+71 (41–123)%, $P=0.0002$] and V_T [+17 (8–32)%, $P=0.0005$], resulting in significantly decreased NVE [–34 (15–43)%]. The increased V_T was significantly correlated with the increased EAdi ($\rho=0.70$, $P=0.009$).

Conclusions. During weaning from mechanical ventilation, the diaphragmatic contribution to the breathing process may be reduced by residual midazolam-induced ventilatory depression. The increased EAdi with reversal of residual sedation was associated with a proportional increase in V_T . These findings should be considered by the attending physician when interpreting daily EAdi and V_T changes during weaning from mechanical ventilation.

Keywords: electrical diaphragm activation; mechanical ventilation; sedation; tidal volume

Accepted for publication: 11 August 2014

The use of neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) has enabled measurement and monitoring of diaphragm electrical activity (EAdi) at the bedside during any mode of ventilation.¹ EAdi gives clinicians the opportunity to continuously monitor neural respiratory drive to the diaphragm.² This is presented as a waveform, in which the amplitude relates to changes in motor-unit firing rate and recruitment.³ Simultaneous recording of tidal volume (V_T) determine the V_T to EAdi ratio, which expresses the ability of the neural drive to generate inspiratory volume. Consequently, the V_T to EAdi ratio may be considered equivalent to neuroventilatory efficiency (NVE).

Assessment of NVE allows us to quantify the imbalance between increased neural drive, respiratory load, and diaphragm weakness. NVE has been investigated to set PEEP

levels under NAVA, with the goal of increasing NVE by minimizing the EAdi required for V_T generation.⁴ NVE monitoring has also been proposed to help the clinician decide the optimal time for extubation.^{5–7} Interestingly, a daily increase in EAdi^{7,8} and V_T ⁸ during the spontaneous breathing trial (SBT) has been described, but without any variation in NVE,⁷ which suggests residual sedatives have an effect.

The consequences of midazolam on diaphragmatic, intercostal, and abdominal muscle function have been previously reported through the $\Delta Pga/\Delta Ppl$ index, which is the ratio of gastric-pressure changes to the ratio of pleural-pressure changes during inspiration.⁹ The possible activation of accessory muscles renders it difficult to accurately determine the contribution of diaphragm contraction on changes to ΔPpl

and V_T .¹⁰ Thus, we have conducted an observational study to test the hypothesis that residual sedation induced by midazolam, which is still present at the beginning of the weaning process, may interfere with EAdi, and that diaphragmatic function may be recovered when the effects of sedative drugs are reversed. Therefore, the effects of flumazenil on EAdi, V_T and NVE were evaluated in patients being weaned from mechanical ventilation after prolonged sedation, ensured by midazolam, and in whom rapid assessment of neurological status was required.

Methods

Study population

This observational study was approved by our institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III, Bordeaux, France) and was conducted in our 22-bed intensive care unit. Informed consent from all patients or next of kin was obtained. Patients under PSV, who had been under controlled ventilation and sedated with midazolam for at least 4 consecutive days (with Ramsay scores of >3) and without a contraindication to flumazenil, were included in this study. All sedative drugs had been stopped for at least 24 h and the patients had no signs of respiratory distress under PSV. The attending physician planned an injection of flumazenil, to assess neurological status, while the patients still had positive midazolam measurements in their blood. An initial 0.5 mg bolus of flumazenil was given i.v. and could be repeated once, if necessary, until the patient awoke.

Ventilatory management

Patients were ventilated with pressure-support ventilation (PSV), using a Servo-I ventilator that integrated the NAVA module (Maquet Critical Care, Solna, Sweden). Attending physician chose the assist level under PSV.

EAdi was registered via a feeding nasogastric tube with a multiple array of electrodes placed at its distal end (EAdi catheter, Maquet Critical Care). Initial placement of the tube was done according to anatomical considerations. Then, correct positioning of the EAdi catheter was ensured using a specific function of the ventilator, entitled 'EAdi catheter positioning'.¹¹

Each EAdi peak and all corresponding respiratory parameters, such as respiratory rates (RRs), V_T , airway pressures, and flow rates, were recorded before and after flumazenil (maximal or minimal value within 5 min after the bolus was given). The NVE at EAdi peak before injecting flumazenil and at just after the injection were also calculated. Data were collected on a computer through the Servo-I using specific software: RCR (Maquet Critical Care).

Statistical analyses

Data are expressed as means (SD) for normally distributed continuous variables, and medians (inter-quartile range, IQR) for non-normally distributed continuous variables. The normal distribution of continuous variables was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. A paired Student's *t*-test and Wilcoxon's matched-pair signed-rank tests were used to

compare means and medians, respectively. Correlations between parameters were tested using Pearson's correlation test on normally distributed variables (with confidence intervals) and Spearman's correlation test for non-normally distributed variables. All *P*-values were two-tailed, and a *P*-value of <0.05 was required to reject the null hypothesis. Statistical analyses were performed with NCSST software (Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland).

Results

Between February 2011 and April 2013, we prospectively included 13 consecutive patients who were weaned-off mechanical ventilation using PSV and who had received flumazenil. The patients' characteristics are summarized in Table 1. Nine of these patients (69%) were men. The median duration of mechanical controlled ventilation was 7 days (5–11) and the median duration of PSV between until flumazenil was injected was 1 day (1–2). All patients had a Ramsay score of >3 and only one patient received 0.5 mg of flumazenil twice. The mean plasma levels of benzodiazepine were 659 (674) ng ml⁻¹.

Effects of flumazenil on EAdi, V_T , and NVE

Flumazenil provoked a significant increase in EAdi and V_T , and a decrease in NVE (Table 2). The median differences were +17 (8–32)% for V_T ($P=0.0005$), +71 (41–123)% for EAdi ($P=0.0002$), and –34 (15–43)% ml μvolt^{-1} for NVE ($P=0.0002$) (Fig. 1). These increases of EAdi and V_T with flumazenil were not correlated to the level of plasma benzodiazepine ($\rho=0.13$; $P=0.65$ and $\rho=-0.01$; $P=0.77$, respectively).

Correlations between EAdi and V_T

There was no correlation between EAdi and V_T before and after the flumazenil injection ($\rho=0.05$, $P=0.85$ and $\rho=-0.3$, $P=0.30$, respectively). However, as shown in Figure 1, changes in V_T induced by flumazenil, in each patient, were correlated to changes in EAdi ($\rho=0.70$, $P=0.009$) (Fig. 2).

Effects of flumazenil on RR and Ti

A significant increase in RR was noted after flumazenil was given [+11 (22)%, $P=0.03$]. This increased RR was associated with an almost significant decrease in Ti [–0.07 (0.12)%, $P=0.07$]. Ti was correlated with RR before and after flumazenil ($r=-0.84$, $P=0.0003$ and $r=-0.91$, $P<0.0001$, respectively), but not to V_T before and after flumazenil ($R=0.47$, $P=0.10$ and $R=0.54$, $P=0.05$, respectively). Moreover, the variation in V_T was not correlated with the variation in Ti ($r=-0.20$, $P=0.50$).

Effects of flumazenil on haemodynamics

Significant increases in heart rate and systolic arterial pressure were observed after injecting flumazenil [+7 (8)%, $P=0.007$ and +17 (10)%, $P<0.0001$, respectively].

Table 1 Characteristics of the patients included in the study ($n=13$). Data are expressed as mean (sd) or median (inter-quartile range). VCV, volume-controlled ventilation; PSV, pressure-support ventilation; ARDS, acute respiratory distress syndrome; SAPS 2, Simplified Acute Physiology Score

Patients	Aetiology	Age (yr)	Height (cm)	SAPS 2	Plasma midazolam concentrations (ng ml ⁻¹)	VCV (days)	PSV (days)	Pressure support (cm H ₂ O)	PEEP (cm H ₂ O)	P _a O ₂ /FiO ₂	pH	P _a CO ₂
1	ARDS pneumoniae	78	175	47	546	5	1	8	4	151	7.38	4.3
2	ARDS pneumoniae	79	170	35	600	9	1	10	8	270	7.42	4.8
3	ARDS pancreatitis	68	163	64	980	5	1	12	5	240	7.47	3.9
4	ARDS pneumoniae	58	157	70	10	5	1	13	4	223	7.40	5.8
5	ARDS pneumoniae	25	180	42	770	15	1	16	5	150	7.46	5.4
6	ARDS pneumoniae	68	170	56	660	11	2	12	5	151	7.50	4.1
7	ARDS peritonitis	65	170	53	2238	7	1	16	8	250	7.38	5.2
8	ARDS pneumoniae	66	161	58	1775	5	1	14	8	132	7.37	4.2
9	ARDS peritonitis	80	181	52	291	6	1	15	4	174	7.41	4.2
10	ARDS peritonitis	69	158	72	360	7	2	12	5	270	7.38	4.4
11	ARDS pneumoniae	48	175	48	258	22	1	22	6	120	7.39	6.6
12	Pulmonary fibrosis	77	164	31	53	10	2	9	2	152	7.41	5.5
13	ARDS pancreatitis	61	160	47	24	6	2	10	4	255	7.37	4.7
		64 (15)	168 (8)	52 (12)	659 (674)	7 (5–10)	1 (1–2)	13 (4)	5 (2)	195 (56)	7.41 (0.04)	4.9 (0.8)

Correlations between NVE pressure support and arterial blood gases

NVE before flumazenil was not correlated with the level of pressure support ($\rho = -0.13$, $P = 0.65$), P_{aO_2}/FiO_2 ($\rho = 0.10$, $P = 0.73$), P_{aCO_2} ($\rho = -0.17$, $P = 0.55$), pH ($\rho = 0.23$, $P = 0.35$), and RR ($\rho = -0.51$, $P = 0.07$).

After flumazenil, NVE was correlated with RR ($r = 0.58$, $P = 0.04$) but was still not correlated with the level of pressure support ($P = 0.65$), P_{aO_2}/FiO_2 ($P = 0.73$), P_{aCO_2} ($P = 0.55$), and pH ($P = 0.35$).

Discussion

In the present study, the major finding is that, after prolonged ventilation and sedation, reversal of sedation by flumazenil significantly increases EAdi and V_T , whereas NVE decreases. Moreover, this significant increase in V_T was significantly correlated with the increased EAdi: ΔV_T (ml) = $3.937 \times \Delta EAdi$ (μvolt) + 27.43.

Residual sedative drugs probably do persist while weaning from mechanical ventilation. Our patients had the same fixed pressure assist, whereas flumazenil reversed benzodiazepine-induced sedation and inhibition of respiratory drive. The consequence was increased V_T , resulting in a well-tolerated increase in the patient's contribution to breathing and EAdi.

Effects of midazolam and flumazenil on diaphragm and respiratory patterns

Numerous studies have described midazolam-induced respiratory inhibition in healthy volunteers. The primary effect of midazolam in humans is to significantly decrease V_T .¹² This reduction in V_T of ~40% is associated with an increased RR and a reduction in minute ventilation.^{10–12}

Wilkinson and colleagues¹³ found flunitrazepam binding sites in rat diaphragms, which could be receptors for the direct neuromuscular effect of benzodiazepines. It has been found, *in vitro*, that benzodiazepines inhibit diaphragm contractility with 100% depression of twitch tension.¹⁴ Moreover, Fujii and colleagues¹⁵ found a significant reduction in transdiaphragmatic pressure in dogs that had been given benzodiazepines.

Molliex and colleagues¹⁰ investigated the effects of midazolam and flumazenil on intercostal, diaphragmatic, and abdominal muscle functions using the $\Delta P_{ga}/\Delta P_{pl}$ index, and intercostal and abdominal electromyography in healthy volunteers. These authors reported decreased diaphragm contraction and increased contribution by accessory muscles to the load of the higher upper airway resistances caused by midazolam in these non-intubated patients. Interestingly, in this study, the injection of flumazenil allowed V_T to return to baseline values. It should be pointed out that these authors did not measure the diaphragm electromyography.

By measuring EAdi, which records electrical activation of the crural diaphragm, our study strongly suggests that midazolam inhibits intrinsic diaphragmatic contraction. Indeed, flumazenil induced a significant increase in EAdi and V_T . Interestingly, the increase in EAdi was significantly correlated with an increase in V_T when airway pressure remained stable. Of course, the contribution of the accessory muscle was not assessed, but none of the patients had any signs of respiratory distress from accessory muscle activation under PSV before an injection of flumazenil. Moreover, the work needed to breathe did not differ after flumazenil was injected: the patients were intubated and upper airway resistances remained stable.¹⁶ The contribution of the accessory muscle occurs essentially when the work of breathing increases significantly.¹⁷

Table 2 Individual data of patients (n=13) before flumazenil and after bolus of flumazenil. Data are expressed as mean (SD) or median (IQR). RR, respiratory rhythm; EAdi, diaphragm electrical activity; V_T, tidal volume; CR, cardiac rhythm. *P<0.05 before flumazenil vs after bolus of flumazenil. All comparisons were performed by using a paired t-test for means and a Wilcoxon test for medians

Pts	RR (cycles min ⁻¹)		Ti flow (s)		EAdi (µvolts)		V _T (ml)		V _T (ml kg ⁻¹)		V _T /EAdi (ml µvolts ⁻¹)		CR (beats min ⁻¹)		SAP (mm Hg)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	15	26	0.95	0.80	1.8	4	780	950	11.1	13.5	433.3	237.5	115	130	110	140
2	17	13	0.98	1.04	2.0	3.2	450	652	6.8	9.9	225.0	203.8	72	80	127	139
3	22	22	1.00	0.9	2.2	10	420	490	7.6	8.9	190.9	49.0	85	85	119	161
4	12	13	1.38	1.26	3.2	7.1	560	741	11.3	14.9	175.0	104.4	100	110	100	110
5	31	30	0.61	0.57	4.9	26	310	555	4.4	7.9	63.3	21.3	120	130	133	140
6	29	35	0.64	0.60	8.4	9.2	500	520	7.6	7.9	59.5	56.5	89	95	148	155
7	27	29	0.68	0.69	7.0	12	400	450	6.1	6.8	57.1	37.5	114	108	109	121
8	31	35	0.54	0.48	11.0	16	471	481	8.8	9.0	42.8	30.1	91	115	126	163
9	32	40	0.64	0.59	26.0	40	340	440	4.5	5.8	13.1	11.0	73	85	133	155
10	30	29	0.65	0.70	12.5	28	340	450	6.7	8.9	27.2	16.1	90	85	107	120
11	34	38	0.64	0.60	38.0	52	504	506	7.1	7.2	13.3	9.7	85	90	130	145
12	28	33	1.05	0.66	46.0	59	533	593	8.8	9.8	11.6	10.1	100	117	130	166
13	25	25	0.86	0.92	59.0	110	600	690	10.5	12.1	10.2	6.3	79	83	130	150
	26 (7)	28* (8)	0.85 (0.27)	0.77 (0.24)	8.4 (3.2-26.0)	16.0* (9.2-40.0)	477 (127)	578* (147)	7.8 (2.2)	9.4* (2.7)	57.1 (13.2-175.0)	29.0* (9.2-40.0)	93 (16)	101* (18)	123 (13)	144* (18)

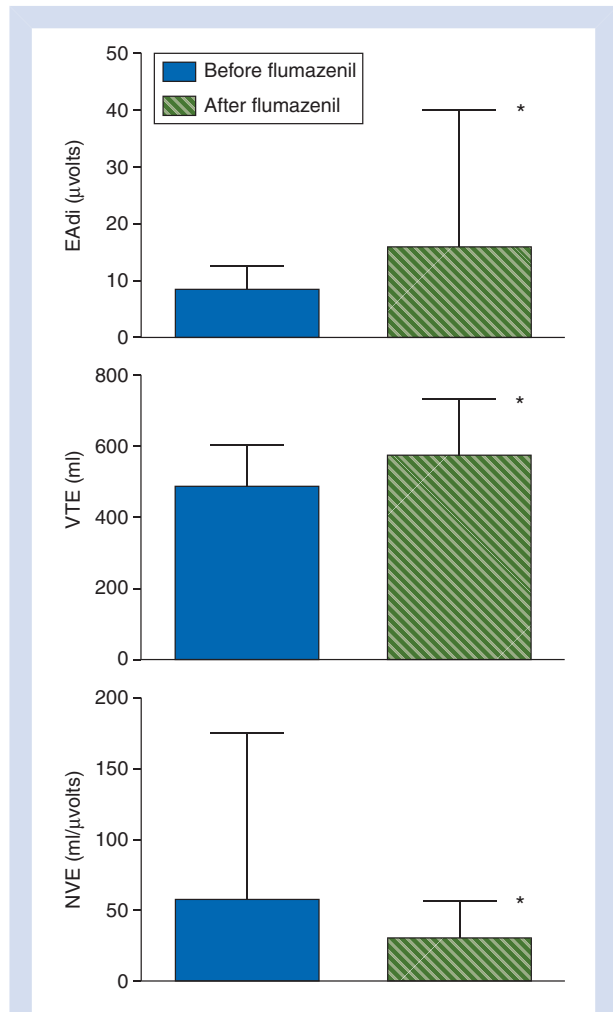
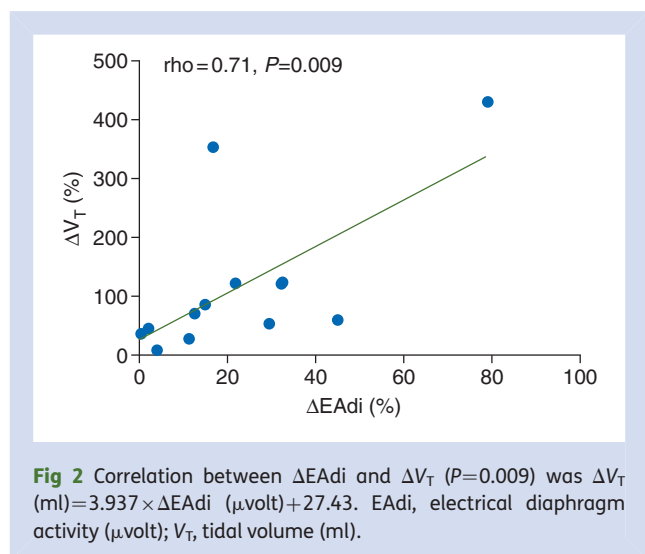


Fig 1 Comparison of expired tidal volume, diaphragm electrical activity, and NVE before and after an injection of flumazenil. Data are expressed as the mean (SD) of expired tidal volume (V_{TE}) or the median (IQR) of diaphragm electrical activity (EAdi) and NVE; *P<0.05 before flumazenil vs after a bolus of flumazenil. All comparisons were performed using a paired Student's t-test.

The decrease in V_T with midazolam probably cannot be explained by alterations to the pulmonary mechanics, as no differences in functional residual capacity and dynamic pulmonary compliance have been found.¹² Therefore, in our study, the increase in V_T after flumazenil, for the same airway pressure, cannot be explained by improved pulmonary mechanics.

Conflicting results have been found regarding the reversal effect of flumazenil.¹⁸⁻²² The fact that these studies had different protocols, doses and timings of injections, and measurements could partly explain these variations. Additionally, it may be difficult to demonstrate the effects of flumazenil when residual sedation includes opioids. Opioids induce respiratory depression with a significant decrease in RR through µ- and δ-receptors.^{23 24} Gross and colleagues²⁵ found that, in the



presence of concomitant opioid-induced depression of ventilatory drive. flumazenil only reversed the benzodiazepine-induced component of ventilatory depression.

In our study, flumazenil increased RR and decreased inspiratory time. Consequently, the increased V_T under PSV cannot be explained by an increased inspiratory time.

With the rapid reversal of midazolam-respiratory inhibition, V_T increased significantly and three patients had, transiently, a V_T of $> 12 \text{ ml kg}^{-1}$ predicted body weight. The rapid increase in EAdi and diaphragmatic muscle function with flumazenil was responsible for the increased transpulmonary pressure, as airway pressure was fixed. This highlights the risk of overdistension when patients awake under PSV.²⁶ It would have been interesting to transiently reduce the level of pressure assist under flumazenil in order to keep V_T constant and to quantify the reduction in driving pressure for a given increase in EAdi. These three patients had V_T around 10 ml kg^{-1} PBW, before flumazenil injection. It is possible that assist level chosen by the attending physician was too high for them. This illustrates the dependency of V_T on the assist level with PSV and the possible uncoupling between inspiratory effort and V_T . This might have been different with proportional assist.²⁷

Neuroventilatory efficiency

The consequence of injecting flumazenil in this population of patients was a decrease in NVE. The patients' conditions did not worsen with this reduction in NVE. We only found a significant correlation between NVE and RR after injection of flumazenil. Arterial blood gases and levels of pressure support were not correlated to NVE before or after an injection of flumazenil. The range of NVE values, for our patients, was large. Some patients had very low or high NVE values under PSV; the level of assist was chosen by the attending physician, and none of the patients had any clinical signs of respiratory distress, otherwise PSV would have been stopped. EAdi can sometimes be affected by interindividual anatomical differences, such as an

increased distance between the electrodes in the oesophagus and/or because the crural diaphragm lowers the amplitude of EAdi.¹⁵ It is therefore possible that, in this situation, its variation is more clinically relevant than its value. NVE reflects volume-generated determinants, that is, respiratory drive, diaphragm function, and respiratory load. Respiratory drive determinants may explain why patients had increased EAdi and V_T with flumazenil. Respiratory drive was inhibited by the presence of residual sedative drugs, which were still present during the weaning process. In our study, patients were maintained in a sedated state under controlled mechanical ventilation for at least 4 days before initiating the weaning-off process, this was done to inhibit respiratory drive.

In a recently published report, there was no improvement in NVE during SBTs, but there were progressive and significant increases in V_T and EAdi between the first failed and then successful SBTs.⁷ This suggests an increased degree of wakefulness. Elimination of sedation decreases ventilatory depression and increases EAdi, and the consequences on NVE depend on the ability of EAdi to generate V_T when the same level of pressure assist is used. Long periods of sedation for severe respiratory failure may have complex effects on the control and efficiency of breathing, and can alter the coupling between respiratory drive and motoneuron activation, which will generate a specific V_T .

NVE involves a complex set of interactions between the respiratory centres that feed signals to a central control mechanism, which, in turn, provides output to the effector muscles.¹⁷ For example, in exercising chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, dynamic hyperinflation reduces the transdiaphragmatic pressure for a given EAdi.⁸ It would also be interesting to study the effects of other factors, other than sedation, such as acidosis and thoracopulmonary compliance, on NVE with NAVA.

It is important to consider the following points when considering the clinical relevance of our study. Patients were sedated with benzodiazepine: the effect induced by other sedative drugs on EAdi and NVE could be different. A combination of benzodiazepine and an opioid was used during controlled mechanical ventilation. The ventilator-depressant effects of opioids are known to potentiate those of benzodiazepines;²⁸ consequently, the interaction of opioids could have limited the effect of flumazenil reversal in ventilatory depression and, thus, affected EAdi, V_T , and NVE. No opioid antagonists were given to patients. The study population was specific and consisted of intubated patients after prolonged controlled mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome.

Results are probably different with COPD patients in terms of the effect of midazolam²⁹ and NVE, as these patients have reduced pressure-generating capacities for a given drive because of disadvantageous diaphragmatic configuration.³⁰ NVE is also probably more efficient under proportional-assist modes (NAVA), as assist is delivered in synchrony and in proportion to EAdi. Indeed, the limitation of V_T observed with increasing NAVA levels in humans could suggest that the Hering-Breuer reflex is operative and reduces output from the

respiratory controller at the same V_T level, irrespective of the NAVA level.^{27,31} The same study with NAVA would be interesting, as flumazenil might have different effects on patients' control of V_T . Moreover, with NAVA, synchrony is improved as the flow is synchronized to EAdi, thus making NVE easy to measure.³² PSV asynchrony, especially regarding the trigger for expiratory flow, will not always allow correct measurement of NVE changes.

Clinical interest

This study highlights the effects of residual midazolam (for sedation) on EAdi, V_T , and NVE: these effects need to be taken into account at the bedside when interpreting the evolution of a patient's respiratory parameters during weaning from mechanical ventilation. EAdi could be an interesting tool at the bedside to assess and limit the deleterious effects of midazolam on the functioning of the diaphragmatic muscle.

Conclusion

During weaning from mechanical ventilation after respiratory failure, the effects of receiving prolonged mechanical ventilation and sedation with midazolam may cause residual midazolam-induced ventilator depression, which may contribute to a decreased diaphragmatic contribution to the breathing process. The increase in EAdi induced by reversal of residual sedation (using flumazenil) was associated with a proportional increase in V_T and a reduced NVE. Thus, residual sedation should be taken into account by the attending physician when interpreting daily EAdi and NVE changes at the bedside during weaning from mechanical ventilation.

Authors' contributions

Study concept and design: H.R.; acquisition of data: H.R., A.G., V.P., O.J.B., A.D., and C.F.; analysis and interpretation of data: H.R. and A.O.; drafting of the manuscript: H.R. and A.O.

Acknowledgements

The authors would like to thank Erwan Floch, PharmD (Newmed Publishing Services) for reviewing the manuscript. We would also like to thank all the physiotherapists for their assistance, and the nursing staff in the intensive care unit for their valuable cooperation. All authors are members of the medical staff in the department and played a key role in the study.

Declaration of interest

H.R. received honoraria for public speaking from Maquet.

Funding

Support was provided solely from institutional or departmental sources, or both.

References

- 1 Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999; **5**: 1433–6

- 2 Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 1997; **82**: 1370–7
- 3 Sinderby C, Spahija J, Beck J, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 1637–41
- 4 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
- 5 Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med* 2012; **38**: 2017–25
- 6 Liu L, Liu H, Yang Y, et al. Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients. *Crit Care* 2012; **16**: R143
- 7 Rozé H, Repousseau B, Perrier V, et al. Neuro-ventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 2013; **111**: 955–60
- 8 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**: 1087–94
- 9 Goldman MD, Grassino A, Mead J, Sears TA. Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: dynamics. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978; **44**: 840–8
- 10 Molliex S, Dureuil B, Montravers P, Desmonts JM. Effects of midazolam on respiratory muscles in humans. *Anesth Analg* 1993; **77**: 592–7
- 11 Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2009; **35**: 1809–14
- 12 Morel DR, Forster A, Bachmann M, Suter PM. Effect of intravenous midazolam on breathing pattern and chest wall mechanics in human. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; **57**: 1104–10
- 13 Wilkinson M, Grovestine D, Hamilton JT. Flunitrazepam binding sites in rat diaphragm. Receptors for direct neuromuscular effects of benzodiazepines? *Can J Physiol Pharmacol* 1982; **60**: 1003–5
- 14 Driessen JJ, Vree TB, Booij LH, van der Pol FM, Crul JF. Effect of some benzodiazepines on peripheral neuromuscular function in the rat in-vitro hemidiaphragm preparation. *J Pharm Pharmacol* 1984; **36**: 244–7
- 15 Fujii Y, Hoshi T, Uemura A, Toyooka H. Dose–response characteristics of midazolam for reducing diaphragmatic contractility. *Anesth Analg* 2001; **92**: 1590–3
- 16 Montravers P, Dureuil B, Desmonts JM. Effects of i.v. midazolam on upper airway resistance. *Br J Anaesth* 1992; **68**: 27–31
- 17 Yan S, Kayser B. Differential inspiratory muscle pressure contributions to breathing during dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 497–503
- 18 Mora CT, Torjman M, White PF. Effects of diazepam and flumazenil on sedation and hypoxic ventilatory response. *Anesth Analg* 1989; **68**: 473–8
- 19 Gross JB, Weller RS, Conard P. Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilatory depression. *Anesthesiology* 1991; **75**: 179–85
- 20 Alexander CM, Teller LE, Gross JB. Slow injection does not prevent midazolam-induced ventilatory depression. *Anesth Analg* 1992; **74**: 260–4
- 21 Mora CT, Torjman M, White PF. Sedative and ventilatory effects of midazolam infusion: effect of flumazenil reversal. *Can J Anaesth* 1995; **42**: 677–84
- 22 Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA. Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm* 1993; **12**: 483–7

- 23 Morin-Surun MP, Boudinot E, Gacel G, Champagnat J, Roques BP, Denavit-Saubie M. Different effects of mu and delta opiate agonists on respiration. *Eur J Pharmacol* 1984; **98**: 235–40
- 24 Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am Rev Respir Dis* 1990; **142**: 895–909
- 25 Gross JB, Blouin RT, Zandsberg S, Conard PF, Häussler J. Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology* 1996; **85**: 713–20
- 26 Richard JCM, Lyazidi A, Akoumianaki E, et al. Potentially harmful effects of inspiratory synchronization during pressure preset ventilation. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 2003–10
- 27 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
- 28 Gross JB, Zebrowski ME, Carel WD, Gardner S, Smith TC. Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1983; **58**: 540–4
- 29 Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2014
- 30 Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; **122**: 191–9
- 31 Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressuresupport and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2008; **34**: 2010–8
- 32 Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med* 2011; **37**: 263–71

Handling editor: J. P. Thompson

D. Etude 4 : Volume courant sous NAVA après dénervation pulmonaire en transplantation pulmonaire

Hadrien Rozé, Lise Piquilloud, Jean Christophe Marie Richard , Claire Dromer, Alain Mercat, Alexandre Ouattara, Laurent Brochard.

En soumission

Introduction :

La ventilation sous NAVA est proportionnelle à l'EAdi. Du fait de boucle de retrocontrôle de la commande ventilatoire, via des afférences mécaniques et chimiques, le contrôle du V_T se fait plus volontairement par le patient.⁹⁴ Ainsi l'augmentation excessive du niveau NAVA et donc de la pression d'assistance entraîne une diminution de la commande centrale respiratoire et donc de l'EAdi. L'ensemble des systèmes qui permettent ce contrôle est complexe¹⁵ et l'innervation pulmonaire a souvent été mise en avant avec le réflexe de Herring Breuer.¹⁸

Dans les **études 1 et 2** le mode NAVA était utilisé chez les patients du service de réanimation de la Maison du Haut Leveque dont certains étaient transplantés pulmonaires. Une des particularités de ces patients est d'avoir des poumons dénervés. L'implantation des greffons chez le receveur nécessite d'anastomoser la veine pulmonaire, l'artère pulmonaire et la bronche de chaque poumon. Le système lymphatique, les afférences nerveuses du nerf vague et les artères bronchiques ne sont pas ré-anastomosés.

Nous avons donc émis l'hypothèse que les patients transplantés aux poumons dénervés sous NAVA sont susceptibles d'avoir une augmentation du V_T par rapport à des patients non greffés au cours du sevrage. **Etude 4.**

Résultats :

Nous avons comparé les V_T de 14 patients transplantés (dont nous possédions les épreuves fonctionnelles respiratoires) avec 44 patients non transplanté en sevrage respiratoire, tous ventilés avec le mode NAVA. Le protocole NAVA des patients transplantés était celui décrit dans l'étude 1. Les indications de transplantations étaient multiples avec des patients grands ou petits, obstructifs, restrictifs ou les deux, tableau 1. Un seul patient avait un mismatch de

taille significatif avec une petite capacité pulmonaire totale (CPT) du donneur (ratio CPT donneur/receveur à 0,6, risque de surdistension). Nous avons trouvé un V_T significativement plus petit sous NAVA chez les transplantés que dans le groupe contrôle. Les patients transplantés avaient une capnie plus élevée avec une PEEP plus faible. Le groupe de patients transplantés hypercapniques n'avaient pas de V_T plus élevé, figure 4. Le V_T sous NAVA n'était pas corrélé à la taille du patient mais à sa CPT, figure 3. Ces données montrent que la NAVA chez ces patients transplantés pourrait constituer une approche intéressante où une ventilation à haut V_T doit être évitée. D'autres études de patients non transplantés pulmonaires sous NAVA ont rapporté un plus petit V_T sous NAVA comparé à la VSAI.^{89 94 112-115} La comparaison avec le mode VSAI est difficile car c'est le clinicien qui impose un niveau d'assistance fixe pour obtenir le V_T expiré qu'il souhaite. Cette stratégie de réglage de l'aide inspiratoire en fonction du V_T en ml.kg-1 de poids prédits n'est pas forcément facile en pratique puisque la CPT peut ne pas être corrélée à la taille des patients transplantés. Certaines études semblent montrer que la NAVA limite les V_T excessifs ce qui suggère que le reflexe de Herring Breuer contrôle l'EAdi afin de maintenir le V_T constant (via la pression transpulmonaire) pour différents niveaux NAVA.^{94 116} Ce reflexe est considéré comme jouant un rôle important dans le contrôle du V_T , cependant les données des études montrent un effet pour des valeurs de V_T supérieures au litre.^{18 117-119} Il est possible que lorsqu'un reflexe ne fonctionne pas (vagotomie), les autres afférences prennent le relais. Dans notre étude les patients transplantés n'ont pas eu de V_T excessifs sous NAVA, et leur V_T moyen était adapté à la taille de leur cage thoracique évaluée par leur CPT.

Limites :

Une des limites est de ne pas avoir la CPT des patients du groupe contrôle. La différence de V_T pourrait s'expliquer par une différence de CPT. C'est malheureusement une donnée qui est rarement disponible chez nos patients ventilés en réanimation. Cependant le groupe contrôle sert à confirmer le bas V_T sous NAVA et nous avons infirmé notre hypothèse de V_T élevés sous NAVA après transplantation pulmonaire. L'intérêt clinique du mode NAVA au cours du sevrage chez des patients transplantés pulmonaires reste à démontrer.

Perspectives :

La NAVA pourrait être un moyen de poursuivre une stratégie de ventilation protectrice débutée chez le donneur.¹²⁰

Tidal volume under Neurally Adjusted Ventilatory Assist after double Lung transplantation.

Hadrien Rozé, MD^{1,2} Lise Piquilloud, MD^{3,4} Jean Christophe Marie Richard , MD, PhD⁵ Claire

Dromer, MD⁶, Alain Mercat, MD, PhD^{3,4} Alexandre Ouattara, MD, PhD^{1,2} Laurent Brochard, MD^{7,8}

¹ CHU de Bordeaux, Service d'Anesthésie-Réanimation II, F-33000 Bordeaux, France

²Univ. Bordeaux, and INSERM, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, F-33600 Pessac, France

³CHU d'Angers, Département de Réanimation médicale et médecine hyperbare, F-49100, Angers, France

⁴LUNAM, Université d'Angers, F-49100, Angers, France

⁵ HUG, Anesthesiology Pharmacology and Intensive Care department ,and the School of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland.

⁶CHU de Bordeaux, Service de pneumologie, F-33600 Pessac, France

⁷St Michael's Hospital and Keenan Research Institute, Department of Critical Care, Toronto

⁸ InterDepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada

Corresponding author:

Hadrien Rozé, MD Service d'Anesthésie Réanimation 2, Unité de Réanimation polyvalente de la

Maison du Haut-Lévêque, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France.

Tel: (33) 5 57 65 68 66 Fax: (33) 5 57 65 68 11 E-mail: hadrien.roze@chu-bordeaux.fr

Author contributions: Study concept and design: H.R, JCM.R, L.B, L.P; acquisition of data: H.R, L.P; analysis and interpretation of data: H.R, L.B, JCM.R, L.P ; drafting of the manuscript: H.R, L.B, JCM.R, L.P, A.M, C.D, A.O .

Abstract: (199 words)

Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) provides assistance in proportion to diaphragm electrical activity. With NAVA the patient keeps control of tidal volume (V_T) and this usually results in a V_T smaller than usually set by clinicians. NAVA could be used in lung transplanted patients but lung denervation in these patients may hinder the control of V_T . We recorded V_T in patients after transplantation under NAVA and compared it to a non-transplant control group. The relationship between V_T and lung function was studied.

Observational study in a university hospital ICU: 14 intubated lung transplanted patients, ventilated with NAVA for weaning of mechanical ventilation after acute respiratory failure, were included. V_T was recorded and compared to a control group made of 47 non-transplanted patients under NAVA.

Mean (\pm SD) V_T was smaller in transplanted patients than in the control group (5.1 ± 1.4 vs. 6.7 ± 1.6 ml.kg⁻¹ of predicted body weight, respectively, $p=0.002$). V_T in transplanted patients was correlated to total lung capacity expressed in percent of theoretical value ($r=0.59$; $p=0.03$) and not to patient's size.

The V_T chosen by patients under NAVA after bipulmonary transplantation is similar or smaller than observed in non-transplant patients. This ventilator mode could reduce the risk of overdistension.

Abbreviations list: NAVA= Neurally Adjusted Ventilatory Assist; Eadi: Electrical Activity of the diaphragm; EAdi_{max}SBT: highest EAdi measured during a spontaneous breathing trial; V_T=Tidal Volume; PSV= Pressure Support Ventilation; PEEP: Positive End-expiratory Pressure; PBW: Predicted Body Weight; TLC: Total Lung Capacity; NVE: Neuro-Ventilatory Efficiency (V_T/EAdi ratio); PBW=Predicted Body Weight; PFTs=Pulmonary Function Tests; SD=Standard Deviation.

Main document (3016 words):

Introduction:

Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) is a form of mechanical ventilation (MV) during which assist is delivered in synchrony and in proportion to diaphragmatic electrical activity, a direct expression of the neural inspiratory activity.¹ The patient should be able keep a full control of tidal volume (V_T). As the respiratory centre output is down regulated by chemical and mechanical information directly linked to the real amount of assist delivered, overassist should theoretically be avoided during NAVA. In agreement, several studies have shown that, on NAVA, post-operative patients and patients recovering from respiratory failure spontaneously adopt a V_T around 6 ml.kg⁻¹ of predicted body weight (PBW).²⁻⁸ It has been hypothesized that the vagally mediated Hering Breuer reflex which consists of an inhibition of inspiratory muscle activity in response to lung distension could play a key role in the complex regulation loop of V_T.^{9 10} Denervated double lung transplantation is a particular clinical scenario during which the protection against large V_T that characterizes NAVA could thus be jeopardized. To address this clinically important question, we retrospectively analyzed V_T and compared the breathing pattern adopted by patients with double lung transplant undergoing NAVA ventilation to the data obtained in a previously published cohorts of non-transplanted patients ventilated with NAVA at the time of weaning. We also analyzed the

relationships between mean V_T adopted by transplanted patients during NAVA and lung volumes.

For Peer Review

Methods:

Ethic and patients characteristics

For several years, NAVA has been used in our ICU as a mode of ventilation in awake patients recovering from acute respiratory failure to favor good patient-ventilator synchrony and to better adapt assist to patient's demand.¹¹ Because of the possible occurrence of overdistension associated with high V_T is of great concern in transplanted patients with denervated lungs, we conducted this observational analysis. We wanted to assess VT during NAVA in patients with double lung transplantation requiring mechanical ventilation for acute exacerbation of varying causes. We compared the data of transplanted patients with those of non-transplanted patients ventilated with NAVA during the recovery phase after acute respiratory failure (control group). The Ethic committee of the Bordeaux University Hospital approved the study and approved a waiver of informed consent.

Pulmonary Function Tests (PFTs)

Functional respiratory tests were available for all transplanted patients as graft selection by surgeons was made according to the donor's TLC calculated with its size and matched to the recipient's TLC. Undersized graft was defined as a ratio of donor/recipient $TLC \leq 0.8$ and has been recorded as a risk factor for overdistension of the graft.¹² All transplantations were performed according to the same protocol.¹³

Transplanted patients

Patients in this series required mechanical ventilation for at least 24 hours and the majority of them (11/14) received NAVA in the first three months after lung transplantation ("early" NAVA). For these patients, pulmonary function tests done before transplantation were considered, and the timing between NAVA and lung transplantation was expressed in days.

Three patients received NAVA several years after transplantation. In this subgroup of patients (“late” NAVA), we considered both the last test available after transplantation and the pre-transplant test; the timing between NAVA and lung transplantation was expressed in years.

NAVA weaning protocol in transplanted patients

The protocol was the same regarding “early” or “late” NAVA, and all patients were ventilated with NAVA when recovering from acute respiratory failure. Sedation was stopped for all patients when FiO_2 was below 60% and positive end expiratory pressure below 7 cmH_2O . Electrical activity of the diaphragm (Eadi) was recorded through a specific feeding nasogastric tube equipped with electrodes, and using a specific NAVA software (Maquet Critical Care, Solna, Sweden). The nasogastric tube was placed in intubated patients and positioned as previously described.¹⁴ Patients were ventilated with a Servo-I (Servo-i, Maquet Critical Care, Solna, Sweden). All patients were initially ventilated with PSV without any sign of distress. NAVA was started the first day of the weaning process according to the specific protocol of the unit, described in a previous study.¹⁵ In this protocol NAVA was started after a failed spontaneous breathing trial. NAVA level was titrated in order to obtain EAdi values of ~60% of the highest EAdi measured during a spontaneous breathing trial ($\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$). If the EAdi was inferior to 60% of the $\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$, NAVA level was decreased. If EAdi was superior to 60% of the $\text{EAdi}_{\text{maxSBT}}$, NAVA level was increased. NAVA level modification was done once daily after SBT failure and patients were ventilated with NAVA during all the weaning process (Panel B of figure 1). The airway pressure alarm function of the ventilator was set for a maximal peak inspiratory pressure (P_{peak}) lower than 35 cmH_2O .

Measurements in transplanted patients

The first day under NAVA, a computer equipped with a dedicated software (RCR, Maquet Critical Care) was connected to the ventilator in order to perform a one-hour recording of

tidal volume (V_T). The coefficient of variation was calculated as the ratio of Standard Deviation (SD) to the mean value. Eadi, flow and airway pressure signals for each respiratory cycle are illustrated in the Panel B of figure 1. Simultaneous recording of V_T and EAdi allowed to calculate the V_T /EAdi ratio, which reflects the ability of the diaphragm respiratory drive to generate inspiratory volume, and could be considered a measure of neuro-ventilatory efficiency (NVE). Additionally, the 24-hour trends of V_T (one average value recorded by minute, called V_T trends) were recorded by the ventilator using a flash card and a dedicated software (NAVA SV1.3 ; Maquet Critical Care) (Figure 1, Panel C).

Control group

The control group was obtained by pooling data from three published studies of non-transplanted patients ventilated with NAVA during the recovery phase of acute respiratory failure that required MV.^{7 15 16} All patients had been ventilated with PSV without any sign of distress before NAVA was started. In two of the studies, all patients had failed a spontaneous breathing trial before being ventilated with NAVA.^{15 16} Two different NAVA protocols had been used in the control group. The same NAVA protocol as the one used with transplanted patients was used in two studies.^{15 16} V_T was recorded the first day of NAVA during one hour. In the study from Piquilloud et al, NAVA level was set in order to deliver the same peak pressure as during initial pressure support ventilation.⁷

End points

The primary endpoint of the study was the description of V_T expressed in ml.kg^{-1} of predicted body weight (PBW)¹⁷ under NAVA in transplanted patients and its comparison to a control group of non-transplanted patients. We compared V_T and factors that may influence V_T (except pulmonary function tests that were not available in patients of the control group) between transplanted and non-transplanted patients.

The secondary endpoints were the correlations between V_T and the respiratory function parameters of transplanted patients.

Statistics

Results are given as mean \pm SD for normally distributed continuous variables, median [25th-75th percentiles] for non-normally distributed continuous variables. Normal distribution was analyzed with Kolmogorov-Smirnov test. The comparison of two means was performed by Student t test in normally distributed variables and Wilcoxon test for non-normally distributed variables. A p value <0.05 was required to reject the null hypothesis. Correlations between parameters were tested using Pearson correlation test in normally distributed variables (with confidence intervals) and considered significant if $p < 0.05$; and with Spearman correlation test for non-normally distributed variables. Statistical analysis was performed with NCSS (Statistical Solutions Ltd., Cork, Ireland).

Results

Patients' characteristics and ventilator parameters

Fourteen patients transplanted between 2011 and 2012 were included in the study. Their main characteristics and ventilator parameters are summarized in table 1. All data were normally distributed except NAVA level, EAdi and NVE. Eleven patients required “early” NAVA 9 [3-30] days after bilateral lung transplantation because of primary graft dysfunction or pneumonia. Three patients “late NAVA” were ventilated 4[4-5] years after their lung transplantation, because of pneumonia and/or chronic rejection. Among these 14 transplanted patients, one patient had under-sized graft, with a ratio of donor TLC/recipient TLC =0.6. All transplanted patients had a mean peak pressure below 35 cmH₂O, FiO₂ was at 0.4 ±0.1 and a mean positive end-expiratory pressure (PEEP) at 4.1 ±2.5 cmH₂O.

Tidal volume in transplanted patients:

As shown in figure 2, the averaged individual V_T ranged from 2.9 to 7.5 ml.kg⁻¹ of ideal body weight (IBW) with a mean V_T value of 5.3±1.3 ml.kg⁻¹PBW. The mean coefficient of variation of V_T for all patients was 0.25 ± 0.14. The mean V_T Trends was 5.4±1.3 ml.kg⁻¹ PBW, not significantly different, p=0.98.

Half of the 14 transplanted patients were hypercapnic. The mean V_T was 4.8 ±1.2 and 5.9 ±1.2 ml.kg⁻¹PBW for hypercapnic and non hypercapnic patients respectively (p=0.10) (Figure

4 B). The mean V_T was not correlated to the patient's size ($p=0.48$, Figure 3 A) or to ventilator driving pressure under NAVA calculated as peak pressure - PEEP ($p=0.70$).

Correlations with PFTs

As shown in figure 3 B, we found a significant correlation between the mean individual V_T expressed in ml and the measured TLC (Pearson coefficient of correlation $r=0.66$ (0.20-0.88); $p=0.009$). We also found a correlation between the mean individual V_T expressed in ml.kg^{-1} PBW and the measured TLC ($r=0.56$ (0.05-0.84); $p=0.03$). These correlations did not change whether we included the pre-transplant PTFS or the pre-NAVA PFTs for the three "late" NAVA patients.

Regarding other parameters measured during PFTs, correlations between V_T and Forced Expired Volume in 1 second or Vital Capacity were not significant ($p=0.92$ and $p=0.53$, respectively). Of note, TLC and size were not correlated ($p=0.17$).

When only the group of 11 patients who received "early" NAVA just after lung transplantation were considered, correlation between mean V_T and the measured TLC remained significant (Pearson coefficient of correlation $r=0.77$ [0.30-0.96]; $p=0.006$).

Comparisons between transplanted and non-transplanted patients:

Results are summarized in table 2. Transplanted patients were significantly younger, with lower levels of PEEP and higher PaCO_2 . In the control group of 45 non-transplanted patients, mean V_T was $6.7 \pm 1.8 \text{ ml.kg}^{-1}$ PBW, with a mean coefficient of variation for all patients of 0.30 ± 0.20 . This mean V_T was not correlated to the patient's size ($r=0.28$; $p=0.051$). No

correlation was found between mean V_T and the driving pressure peak pressure - PEEP ($r=0.10;p=0.58$).

Mean V_T in transplanted patients was significantly smaller than in the control group: 5.3 ± 1.3 vs 6.7 ± 1.8 ml.kg⁻¹PBW respectively ($p=0.004$, figure 4 A). As PaCO₂ was different between the transplanted and non-transplanted patients we analyzed separately patients with and without hypercapnia. In the subgroup of hypercapnic patients, mean V_T was also smaller in transplanted ($n=7$) than in non-transplanted patients ($n=9$): 4.8 ± 1.2 vs. 6.2 ± 1.6 ml.kg⁻¹ PBW respectively ($p=0.07$). Three of the 7 transplanted patients with hypercapnia had acidosis. EAdi and NVE were not different between the two groups.

Discussion:

The major finding of this study is that, V_T adopted by bipulmonary transplanted patients under NAVA is significantly lower, than what we observed in non-transplanted patients despite having denervated lungs. In addition, we found that in average, their V_T was correlated to TLC. These observations suggest that NAVA may constitute a safe and interesting approach for ventilation in this specific population where high V_T should be avoided.

Reduced V_T under NAVA

One of the theoretical advantages expected with the clinical introduction of NAVA is to allow patients to control their breathing pattern.¹⁸ Because the control of V_T could be vagally mediated by the Hering Breuer reflex, the breathing pattern adopted by transplanted patients could be a matter of concern. In non-transplanted patients several studies previously reported a V_T around 6 ml/kg of PBW during NAVA, usually lower than with PSV.²⁻⁸ Our results in lung transplanted patients are of the same magnitude with even smaller V_T in transplanted patients. The trends observed over a longer period confirmed these findings. Assessing mean V_T may be not sufficient and breath by breath variability has to be taken into account. An average V_T within normal range does not exclude the intermittent occurrence of high V_T . As shown in figure 2, the coefficient of variations of V_T in this population of lung transplanted patients was similar to those observed with NAVA in recent studies with non transplanted patients.^{8 19} The risk of intermittent high V_T appears therefore limited. Moreover, variable ventilation like observed under NAVA has probably other beneficial effects and could explain then oxygenation improvement already observed with NAVA compared to PSV.⁶

Limiting excessive V_T under NAVA

The limitation of V_T observed with increasing NAVA levels in humans, could suggest that the Hering–Breuer reflex is operative to turn down the output from the respiratory controller at the same V_T level, irrespective of the NAVA level.^{2 3} This reflex is supposed to play an important role in the control of V_T but data in humans suggest that it is in reality very weak and that vagus inhibition does not change the breathing pattern.^{20 21} The Hering Breuer reflex works with slowly adapting mechanoreceptors lying along the airway smooth muscle all innervated by the vagus nerve.²² The role of lung receptors innervated by the vagus nerve has been studied in animals by blocking the vagal tract.²³ In human this reflex prolonged expiration and decreases respiratory rate in order to prevent excessive lung inflation.²⁴ The fact that a low V_T was also observed in our study with denervated lungs support the findings that it may not be a key mechanism in humans. Other mechanisms are involved in the control of V_T , including afferents from upper airways, chest wall and diaphragm provided by stretching.²⁵ Mechanoreceptors in the chest wall and diaphragm are not innervated by the vagus nerve and are located in muscles spindles endings, tendon organs and joint proprioceptors. They all play a role in the level of respiratory activity.^{25 26} Control of breathing involves a complex set of interactions and it is possible that if one system fails the other will compensate.

Denervated lungs without vagal afferents and Hering Breuer reflex do not seem to experience excessive V_T when patients are ventilated with NAVA. Considering that V_T reduction is one of the main preventive measures of ventilator induced lung injury, NAVA may be an interesting alternative to PSV in the specific population of lung transplanted patients. Initial studies described what limits the effort and depth of a voluntary maximal effort in human.^{27 28} It was important to determine with a proportional assist mode like NAVA whether or not EAdi is reduced when NAVA level is increased as it may limit the risk of overdistension.

This has been demonstrated during NAVA in healthy subjects with maximal inspirations performed with a high level of NAVA²⁹ and in intubated patients during NAVA level titration.^{2 3} Increasing NAVA levels reduce the diaphragm electrical activity, thereby self-limiting the increase in lung-distending pressures and volumes.^{2 3 29} Whether NAVA level is high or low, the subject still maintains the breathing pattern and voluntary control of the volume.^{3 8 30} Similar results have been found with proportional assist ventilation (PAV) in ventilator-dependent patients, who were found to breathe at a unique level V_T for each patient whatever the level of assistance.³¹ Compared to PSV, NAVA has the potential to limit the risk of overassistance.

Hypercapnic patients

Central and peripheral chemoreceptors, responding to abnormal PaCO_2 and PaO_2 are major components of the control of breathing.^{32 33} Oxygenation was not different between the two groups but PaCO_2 was higher in transplanted patients compared to the non-transplanted patients of the control group. Stimulation of central chemoreceptor to hypercapnia increases respiratory center output. V_T , however was not higher in transplanted patients with hypercapnia compared to normocapnic transplanted patients. Most of the hypercapnic patients had normalized their pH with an increase of HCO_3^- . This may have negated the effect of elevated PaCO_2 on ventilatory drive.

Correlation between V_T and TLC

The amount of V_T chosen by transplanted patients under NAVA was significantly correlated to their own TLC. To our knowledge, this is the first description of a correlation between V_T and TLC under a proportional ventilator mode. It is important to avoid lung size mismatch between donor and recipient during bilateral lung transplantation, as undersized allograft may

increase the risk of overdistension.^{12 34} Patients did not experiment high V_T under NAVA after lung transplantation in our study. This may be due to the fact that V_T seemed to be adapted to the patient's chest wall size since it was correlated to the last measurement of TLC.

Limits of this study

This was an observational study, with only 14 bipulmonary transplanted patients enrolled. We compared these patients to a control group of non-transplanted patients under NAVA, for whom TLC was not available. The difference in V_T might be due to a difference in TLC. In the control group, patients were older, had higher levels of PEEP, and two different ways to set NAVA level were used. Results, however, were very consistent whatever the control group and the NAVA setting protocol used.

Clinical importance

This observation is of value since transplanted patients represent a high risk population.^{35 36} Protective ventilation is even started before transplantation in brain death donors.³⁷ In the particular settings of lung transplantation, maintaining protective ventilation after lung transplantation makes physiological sense and may also protect the surgical sutures. NAVA has been described to improve patient-ventilator interaction³⁸ and reduces the risk of over assistance.² Our data suggests that it could also provide information about patient's TLC through its V_T at the bedside in intensive care. In our study the mean V_T was, on average, equal to $V_T(\text{ml}) = 217 + 20 \times \text{TLC (L)}$. Whether this protective ventilation with NAVA may improve outcome of lung transplanted patients requires further investigation. Lastly, in this specific population of lung-transplanted patients, the ideal V_T and ventilatory support with

PSV might have been difficult to choose for the clinician at the bedside, as TLC and size were not correlated.

Conclusion:

Because high V_T related to over assistance is a matter of concern in transplant patients, the use of NAVA may possibly be interesting to reduce this risk after bipulmonary transplantation. The V_T adopted by the patient under NAVA is in part adapted to its TLC. These observations demonstrate the feasibility of a ventilatory strategy based on NAVA after lung transplantation.

For Peer Review

References :

1. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999;5:1433–6
2. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, 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
3. 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
4. Spahija J, de Marchie M, Albert M, et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 2010;38:518–26
5. Terzi N, Pelieu I, Guittet L, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med* 2010;38:1830–7
6. Coisel Y, Chanques G, Jung B, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. *Anesthesiology* 2010;113:925–35
7. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med* 2011;37:263–71
8. Patroniti N, Bellani G, Saccavino E, et al. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med* 2012;38:230–9
9. Younes M, Riddle W, Polacheck J. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. III. Validation. *J Appl Physiol* 1981;51:990–1001
10. Grasselli G, Beck J, Mirabella L, Pesenti A, Slutsky AS, Sinderby C. Assessment of patient-ventilator breath contribution during neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2012;38:1224–32
11. Rozé H, Janvier G, Ouattara A. Cystic fibrosis patient awaiting lung transplantation ventilated with neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 2010;105:97–8
12. Dezube R, Arnaoutakis GJ, Reed RM, et al. The effect of lung-size mismatch on mechanical ventilation tidal volumes after bilateral lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:275–81

13. Rozé H, Thumerel M, Barandon L, et al. Cardiopulmonary bypass during a second-lung implantation improves postoperative oxygenation after sequential double-lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:467–73
14. Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2009;35:1809–14
15. Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, et al. Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med* 2011;37:1087–94
16. Rozé H, Repousseau B, Perrier V, et al. Neuro-ventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 2013;111:955–60
17. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301–8
18. Sinderby C, Spahija J, Beck J, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1637–41
19. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, et al. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 2010;112:670–81
20. Guz A, Noble MI, Trenchard D, Smith AJ, Makey AR. The Hering-Breuer inflation reflex in man: studies of unilateral lung inflation and vagus nerve block. *Respir Physiol* 1966;1:382–9
21. Guz A. Hering and Breuer revisited in humans: an invasive study before the days of ethics committees. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1110–1
22. Sant’Ambrogio G. Nervous receptors of the tracheobronchial tree. *Annu Rev Physiol* 1987;49:611–27
23. Phillipson EA, Hickey RF, Bainton CR, Nadel JA. Effect of vagal blockade on regulation of breathing in conscious dogs. *J Appl Physiol* 1970;29:475–9
24. Trippenbach T. Pulmonary reflexes and control of breathing during development. *Biol Neonate* 1994;65:205–10
25. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000;117:205–25
26. Speck DF. Respiratory Control: Central and Peripheral Mechanisms. University Press of Kentucky; 1993.

27. MILLS JN. The nature of the limitation of maximal inspiratory and expiratory efforts. *J Physiol* 1950;111:376–81
28. MEAD J, MILIC-EMILI J, TURNER JM. Factors limiting depth of a maximal inspiration in human subjects. *J Appl Physiol* 1963;18:295–6
29. Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest* 2007;131:711–7
30. Georgopoulos D, Roussos C. Control of breathing in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 1996;9:2151–60
31. Marantz S, Patrick W, Webster K, Roberts D, Oppenheimer L, Younes M. Response of ventilator-dependent patients to different levels of proportional assist. *J Appl Physiol* 1996;80:397–403
32. Honda Y. Respiratory and circulatory activities in carotid body-resected humans. *J Appl Physiol* 1992;73:1–8
33. Bruce EN, Cherniack NS. Central chemoreceptors. *J Appl Physiol* 1987;62:389–402
34. Eberlein M, Arnaoutakis GJ, Yarmus L, et al. The effect of lung size mismatch on complications and resource utilization after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:492–500
35. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161–5
36. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:371–8
37. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2620–7
38. Terzi N, Piquilloud L, Rozé H, et al. Clinical review: Update on neurally adjusted ventilatory assist - report of a round-table conference. *Crit Care* 2012;16:225

Table 1: Characteristics and mechanical ventilation of each lung transplanted patient.

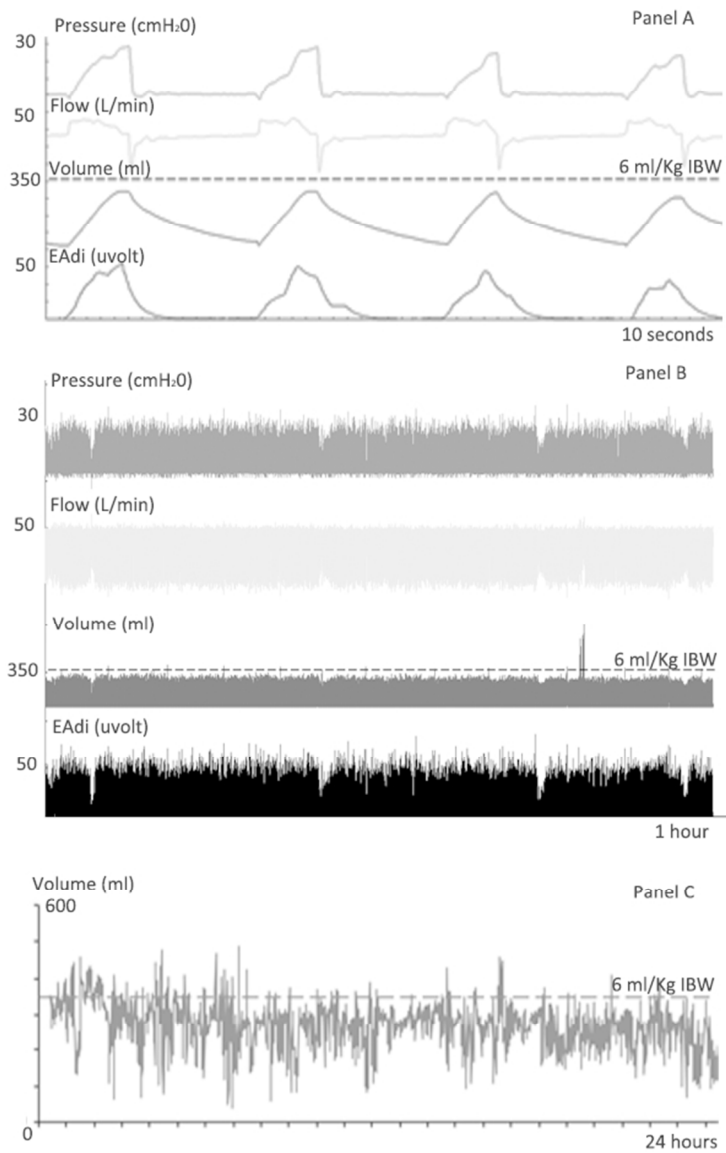
Etiology	Age	Height (cm)	TLC (L)	% TLC	Timing (d or y)	V _T (ml)	V _T (ml.kg ⁻¹)	Ppeak (cmH ₂ O)	NAVA level	RR	Eadi (μvolts)	Ph	PaO ₂ /FiO ₂	PaCO ₂ (Kpa)	HCO ₃ (mmol/l)
PF	55	180	3.6	20	7d	220	2.9	20	0.8	26	18.4	7.39	205	9.7	44.8
PF	58	162	2.6	53	4d	250	4.6	30	0.5	22	50.0	7.30	182	5.8	21.0
COPD	62	158	5.9	140	17d	351	6.9	21	1.0	21	21.0	7.45	335	7.1	36.8
CF	33	157	4.2	92	4 y	220	4.6	15	1.0	25	14.8	7.45	229	6.6	33.8
COPD	56	157	4.6	130	3d	315	6.6	12	1.0	17	6.9	7.42	366	4.7	22.8
CF	26	182	7.4	100	3d	317	4.2	15	2.6	24	3.8	7.47	463	4	22.1
CF	26	170	4.7	72	30d	290	4.4	13	1.1	27	4.4	7.53	136	6.4	40.0
PF	59	180	4.8	66	4y	374	5.0	25	0.8	23	25.0	7.30	191	8.3	30.0
CF	22	155	1.4	33	1d	256	5.3	10	2.0	16	2.2	7.32	480	7.6	29.6
COPD	51	174	6.8	100	90 d	400	5.7	6	0.7	14	5.1	7.44	150	4.8	24.3
PF	62	147	2.0	50	5y	280	7.0	25	1.3	32	15.0	7.50	258	5.2	33.0
COPD*	62	158	6.6	140	30d	372	7.4	24	0.8	20	26.0	7.35	290	4.8	30.0
PF	49	160	2.7	66	9d	300	5.8	24	3.5	24	4.2	7.42	164	5.3	26.4
PF	35	171	2.6	40	15d	290	4.3	20	1.0	30	14.0	7.32	387	6.1	23.0
Mean or Median	47	168	4.3	81	NA	303	5.3	18.9	1.0	23.1	14.4	7.40	274	6.5	31.4
SD or [Centile 25-75]	16	11	1.8	37	NA	57	1.3	6.3	[0.8-1.6]	3.2	[4.3-22]	0.10	115	1.8	8.9

Data are expressed as mean SD or median [Centile 25-75]. TLC=Total Lung Capacity (Liter), % TLC=% of Theoretical TLC, Timing (d=days, y=years) is the time between lung transplantation and NAVA, timing in days means that functional respiratory tests were done before lung transplantation, timing in years means that functional respiratory tests were done before lung transplantation. NAVA level (cmH₂O/μvolt), Ppeak=Peak inspiratory pressure, PEEP= Positive end expiratory pressure, RR=respiratory Rate per minute, V_T = tidal volume, EAdi=diaphragm electrical activity.* Under sized allograft patient.

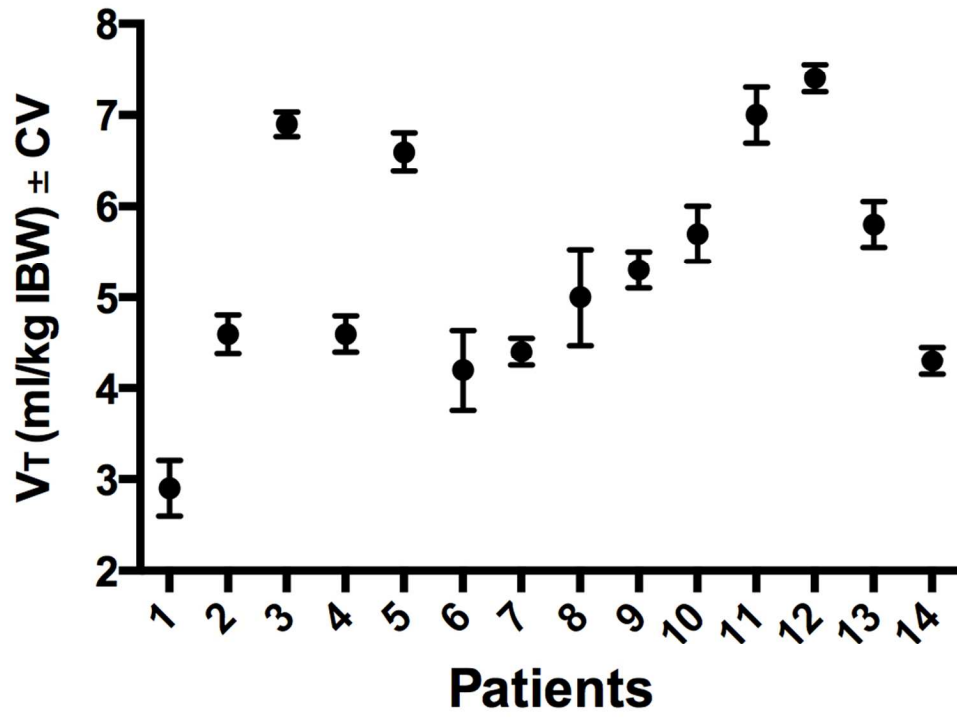
Table 2: Characteristics and mechanical ventilation of transplanted vs non-transplanted patients under NAVA.

	Non transplanted patients <i>n</i> =44	Transplanted patients <i>n</i> =14	<i>P</i> values
Age	64 (14)	47 (16)*	0.0003
Size (cm)	167 (8)	168 (11)	0.42
FiO ₂ (%)	43 (14)	40 (10)	0.43
NAVA LEVEL (cmH ₂ O/ μ volts)	1.9[1.0-2.3]	1.0[0.8-1.6]	0.05
V _T (ml.Kg ⁻¹)	6.7 (1.8)	5.1 (1.4)*	0.004
Pi-PEEP (cmH ₂ O)	13.3 (7.8)	14.5 (6.8)	0.24
PEEP (cmH ₂ O)	6.1 (2.0)	4.1 (2.5)*	0.002
RR (cycles/minute)	23 (3)	23.4 (5.4)	0.14
EAdi (μ volts)	10.8[5.2-17.5]	14.4[4.3-22]	0.69
NVE (ml/ μ volts)	39[24-71]	20[15-73]	0.11
pH	7.42 (0.07)	7.40 (0.01)	0.59
PaO ₂ /FiO ₂	285 (122)	274 (115)	0.78
PaCO ₂ (Kpa)	5.3 (1)	6.1 (1.6)*	0.02

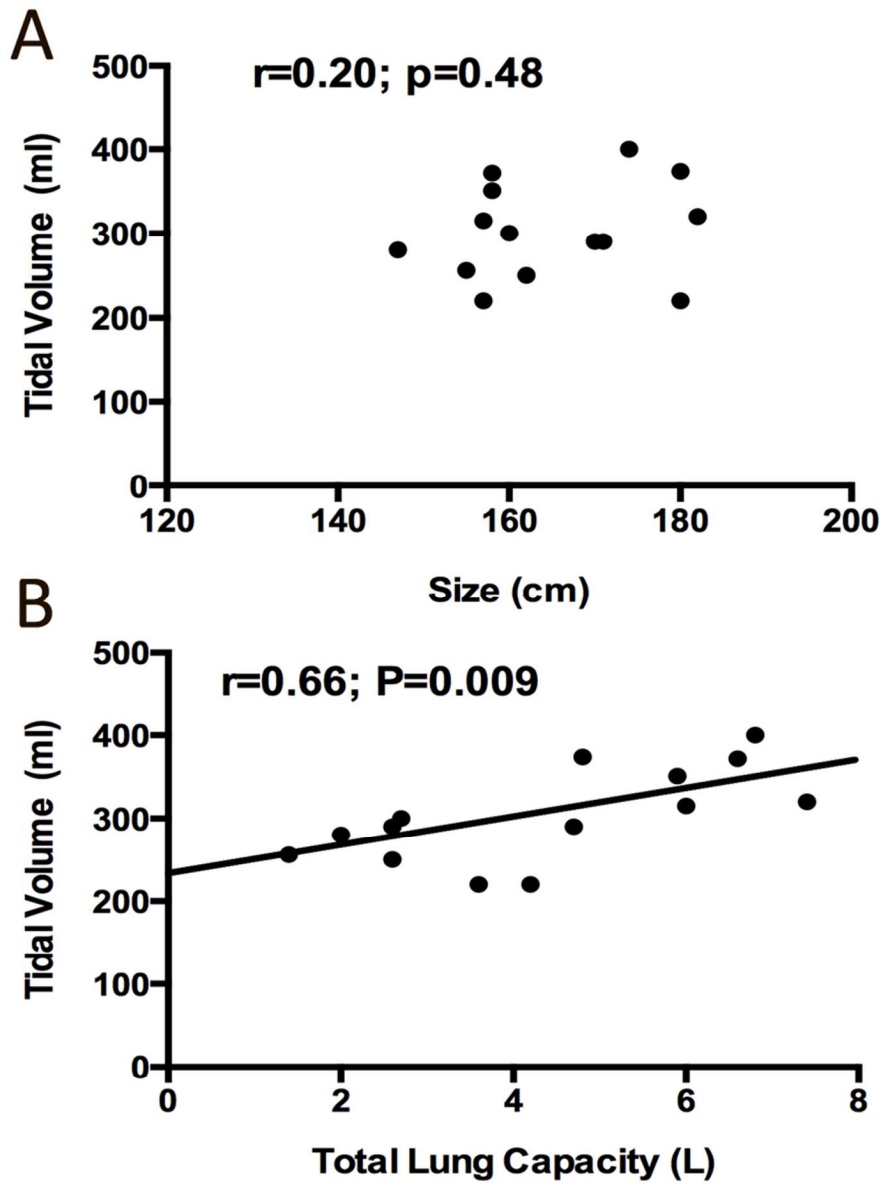
Data are expressed as mean (SD) or median [Centile 25-75]. NAVA level (cmH₂O/ μ volt),Pi=Peak inspiratory pressure, PEEP= Positive end expiratory pressure, RR=respiratory Rate, V_T = tidal volume,EAdi=diaphragm electrical activity.NVE =Neuro VentilatoryEfficiency (ml/ μ volts) * significant *p*<0.05.



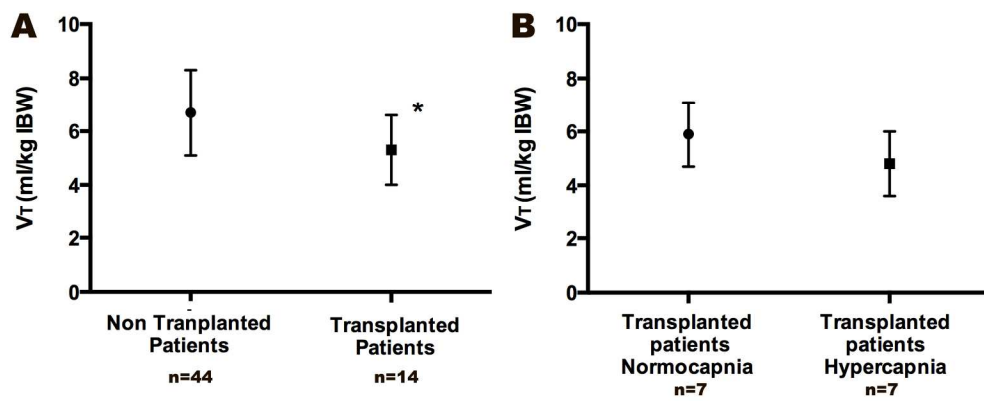
Panel A and B represent each respiratory cycle with tidal volume, Peak Pressure, Flow and EAdi of one patient under NAVA during 10 seconds (A) and 1hour (B). Panel C represents mean tidal volume measured per minute during 24 hours in one patient.
50x82mm (300 x 300 DPI)



Mean tidal volume (VT in ml/kg IBW) and associated coefficient of variation for each transplanted patient
92x70mm (300 x 300 DPI)



Correlation between tidal volume and size (panel A) and tidal volume and total lung capacity (panel B) in lung transplanted patients under NAVA. Correlation between VT and TLC ($p=0.009$) was $VT (ml)=217 + 20 \times TLC (L)$.
72x98mm (300 x 300 DPI)



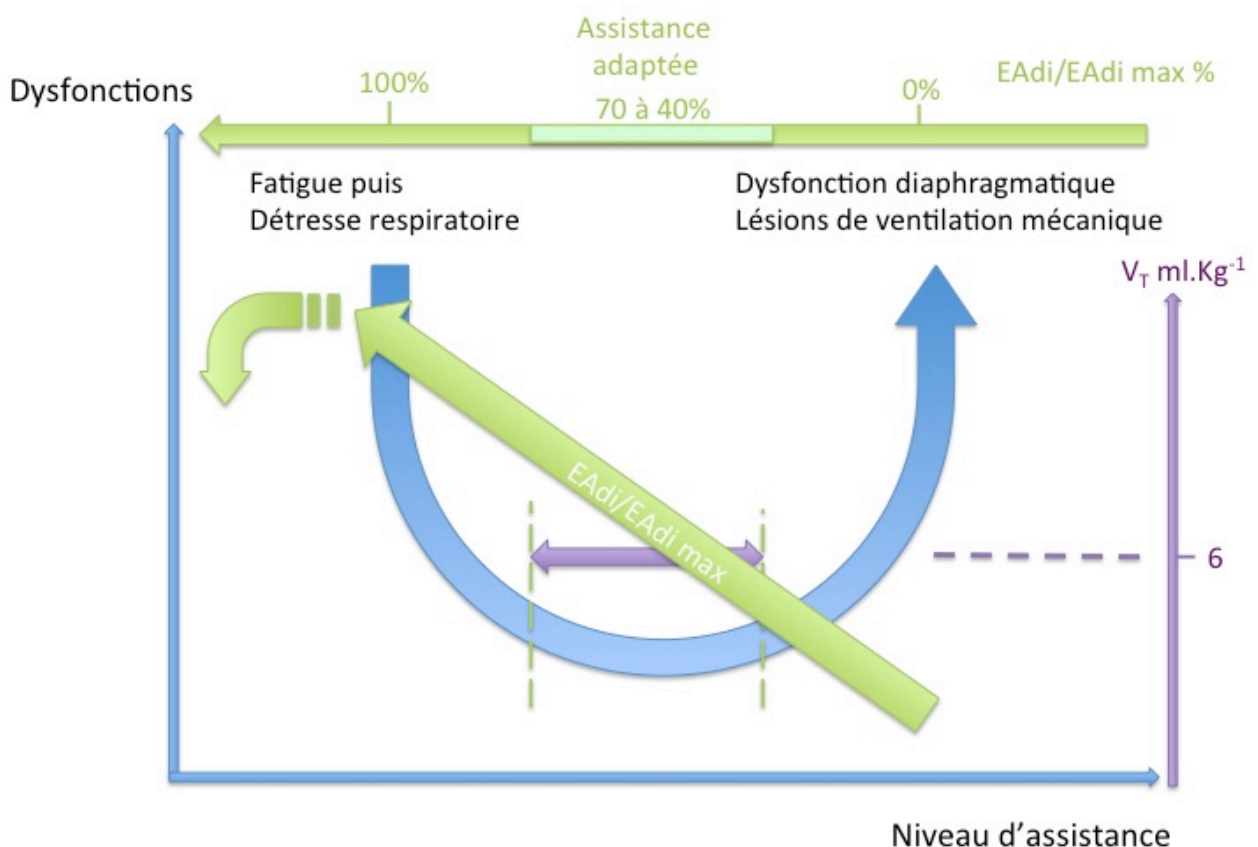
Mean VT (SD) under NAVA in transplanted and non-transplanted patients and in transplanted patients with or without hypercapnia. *p=0.004 between transplanted and non-transplanted patients.
189x77mm (300 x 300 DPI)

Peer Review

V. Synthèse des résultats concernant l'EAdi et la NAVA.

Pour faire la synthèse, l'ensemble des résultats de ces travaux nous a permis de mettre en évidence l'intérêt clinique du monitoring de l'EAdi. Celui-ci peut aider au réglage d'un mode de ventilation assisté que ce soit un mode de ventilation proportionnelle (avec le mode NAVA) ou non. Le schéma que l'on utilise habituellement pour lier le niveau d'assistance et les dysfonctions en bleu (figure 1, page 4), pourrait ainsi être modifié en rajoutant en vert l'utilisation de l'EAdi par rapport à l'EAdi max enregistré lors du test de sevrage, **figure 50**. Le V_T restant stable en violet du fait des boucles de rétro-contrôle. Par ailleurs le ratio entre l'EAdi et le V_T pour un niveau d'assistance donné permet d'évaluer l'efficacité neuro-ventilatoire.

Figure 50 : Dysfonctions lors du sevrage en fonction du niveau d'assistance, intégration de l'EAdi dans le réglage



Celle-ci permet de quantifier certains effets indésirables comme notamment l'inhibition de la commande ventilatoire liée à la sédation résiduelle. Sur le schéma, la diminution de l'EAdi

avec l'augmentation de l'assistance entraine sous NAVA une augmentation du ratio V_T/E_{Adi} et inversement. Le NVE le plus haut ne semble pas être un objectif clinique pertinent car il peut aussi être responsable de dysfonctions.

Nous avons aussi montré que l'utilisation du mode NAVA chez les patients transplantés pulmonaires n'entraine pas de volume courant plus important qu'un groupe de patients contrôle non transplanté. Le contrôle du volume courant semble préservé et adapté lorsque les poumons sont dénervés puisque nous avons trouvé une corrélation avec la capacité pulmonaire totale du receveur. Le reflexe d'Herring Breuer n'est probablement pas le seul mécanisme clé du contrôle du V_T qui se maintient autour de 6 ml.Kg^{-1} sous ventilation proportionnelle NAVA.

VI. Perspectives

Effet sur le travail respiratoire d'une optimisation des réglages du mode VSAI avec l'EAdi chez les BPCO, comparaison avec la VSAI en cyclage électrique

Dans la continuité de nos travaux, un protocole de recherche clinique a été conçu en collaboration avec le Pr Brochard pour évaluer l'intérêt du monitoring de l'EAdi et du cyclage électrique en VSAI.

PROMOTEUR	St Mickael Hospital, Toronto, Canada
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Pr Laurent Brochard
TITRE	Activation électrique diaphragmatique et VSAI chez les patients obstructifs intubés en sevrage respiratoire.
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Chez les patients avec un syndrome respiratoire obstructif sévère intubés en sevrage respiratoire après insuffisance respiratoire aigue, une partie du travail respiratoire est pris en charge par la ventilation mécanique. Ce travail respiratoire est plus important lorsqu'il existe des efforts inspiratoires non récompensés par le respirateur (efforts inefficaces) et/ou une autoPEP responsable de l'augmentation du travail respiratoire avant ouverture de la valve inspiratoire en VSAI. L'EAdi peut permettre de quantifier l'auto PEP et de régler la PEP externe en fonction afin d'améliorer le cyclage. ¹²¹ Le ventilateur Servo-i possède une sonde gastrique d'alimentation pour les patients qui est munie d'électrodes et permet d'enregistrer l'activité électrique du diaphragme crurale (EAdi). L'EAdi rend accessible la visualisation au lit du patient des asynchronies patient-ventilateur en VSAI. L'EAdi peut aussi asservir le respirateur via le mode appelé Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) afin de délivrer la pression d'aide inspiratoire de manière synchrone à l'EAdi. Le déclenchement du cycle respiratoire devient électrique et non plus pneumatique. Le niveau NAVA est réglé au maximum et la pression maximale autorisée moins 5 cmH ₂ O définit le niveau d'assistance. Cela devrait ainsi permettre d'améliorer la synchronie patient-ventilateur

	<p>en éliminant les efforts inefficaces et réduisant les délais de cyclage (figure 1). Cela peut permettre de diminuer le travail respiratoire du patient. L'hypothèse de cette étude est donc que l'optimisation du réglage du mode VSAI avec l'EAdi diminue le travail respiratoire lors d'un syndrome obstructif avec efforts inefficaces et autoPEEP</p>
OBJECTIFS	<p>L'objectif principal est de diminuer le travail respiratoire du patient obstructif avec l'EAdi:</p> <p>- Comparer le travail respiratoire avec chaque modalité de ventilation.</p> <p>Les objectifs secondaires seront de comparer les asynchronies patient-ventilateur en VSAI avec ou sans l'utilisation de l'EAdi:</p> <p>Nombre d'auto-déclenchements de double déclenchement et d'efforts inefficaces.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée des délais de cyclage du ventilateur. - Travail respiratoire des asynchronies (autoPEEP)
SCHEMA DE LA RECHERCHE	<p>Etude de supériorité prospective, bicentrique, en simple insu, comparant 4 étapes d'optimisation du réglage de la ventilation pour chaque patient ayant un syndrome obstructif.</p>
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients sélectionnés : intubés avec un syndrome obstructif sévère : $VEMS/CV < 80\%$ et $VEMS < 50\%$ de la théorique. Début du sevrage respiratoire avec le mode VSAI.</p>
CRITERES DE NON INCLUSION	<p>Contre indication à la pose d'une sonde naso gastrique NAVA, hernie hiatale.</p>
PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<p>Le schéma de l'étude comprend 4 étapes successives nécessaires à l'obtention du meilleur réglage du respirateur en mode VSAI, figure 50 :</p> <p>Temps 1 VSAI de base : Aide, PEEP, Cyclage expiratoire et pente choisis par le clinicien sans visualisation de l'EAdi.</p> <p>Temps 2 VSAI EAdi: Réglage de l'AI, et du cyclage expiratoire en fonction des données de l'EAdi si des asynchronies sont observées.</p> <p>Temps 3 VSAI EAdi: Réglage de la PEEP, de l'AI, et du cyclage expiratoire en fonction des données de l'EAdi si des asynchronies sont observées.</p>

	<p>Temps 4 Même réglage d'assistance mais VSAI électrique, figure 51.</p> <p>Temps 5 Même réglage qu'au temps 3.</p> <p>La mesure du travail respiratoire pour chaque temps se fera à l'aide d'une sonde gastrique Neurovent équipée de 2 ballonnets, un gastrique et un oesophagien ainsi que d'électrodes permettant d'enregistrer l'EAdi et de la transmettre au respirateur Servo-i. Cette sonde gastrique d'alimentation Neurovent sera posée afin de garantir les apports caloriques par voie entérale, comme à l'habitude, après l'intubation du patient alors que celui ci est encore sous sédation.</p> <p>Enregistrement, des données de ventilation et des asynchronies avec chaque modalité de ventilation.</p> <p>Des GDS artériels seront réalisés à chaque temps.</p> <p>Recueil : système Biopac MP150, logiciel Acknowledge.</p>
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Le critère principal de cette étude clinique sera le travail respiratoire entre chaque groupe:</p> <p>Pressure Time Product diaphragmatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> -PTPdi sur le temps neural et sur le temps pneumatique. -Travail respiratoire des efforts inefficaces et des délais : AUC EAdi et PTPdi. <p>Les critères secondaires seront ceux de la comparaison entre les groupes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asynchronies: <ul style="list-style-type: none"> - Nombres d'auto et double déclenchement ainsi que d'efforts inefficaces. - Durée des délais de déclenchement du ventilateur. • GDSa, autoPEP, pression transplumonaire de fin d'expiration (Paw-Pes).
TAILLE D'ETUDE	<p>Etude pilote physiopathologique de 15 patients.</p> <p>Différence significative si > 20% de travail respiratoire</p> <p>PTPdi attendue PSV temps 1 : 3,5+/-1 cmH₂O.S</p>
NOMBRE PREVU DE CENTRES	<p>1 : Toronto</p>

ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	Comparaison statistique par ANOVA : analyse de variance pour mesures répétées du travail respiratoire en VSAI et en NAVA de chaque patient.
RETOMBES ATTENDUES	L'amélioration du travail respiratoire démontrerait la supériorité de l'utilisation de l'EAdi en mode VSAI chez des patients obstructifs sévères intubés.

Figure 50 : Chronologie des différentes étapes de mesure :

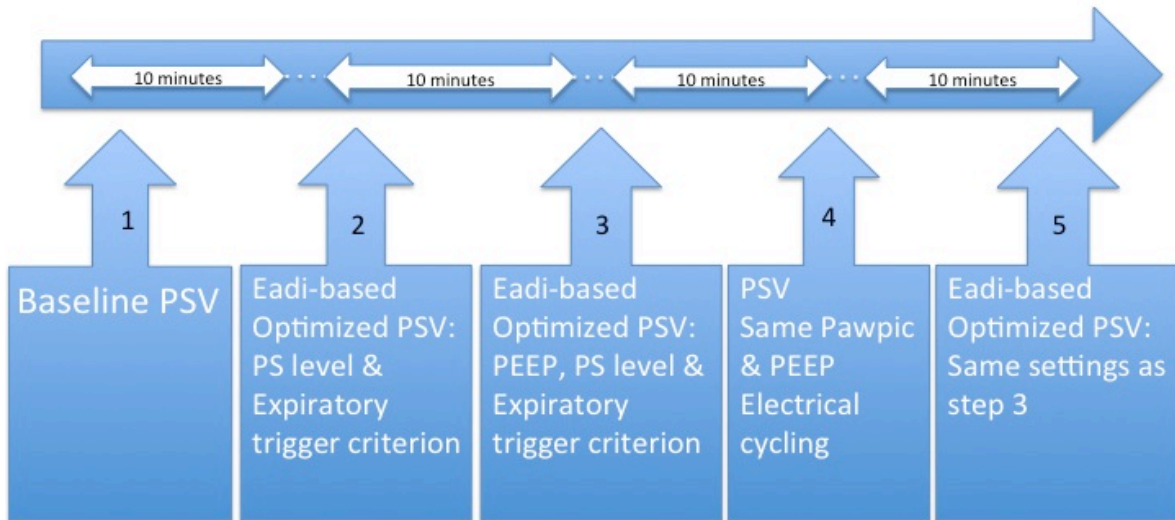
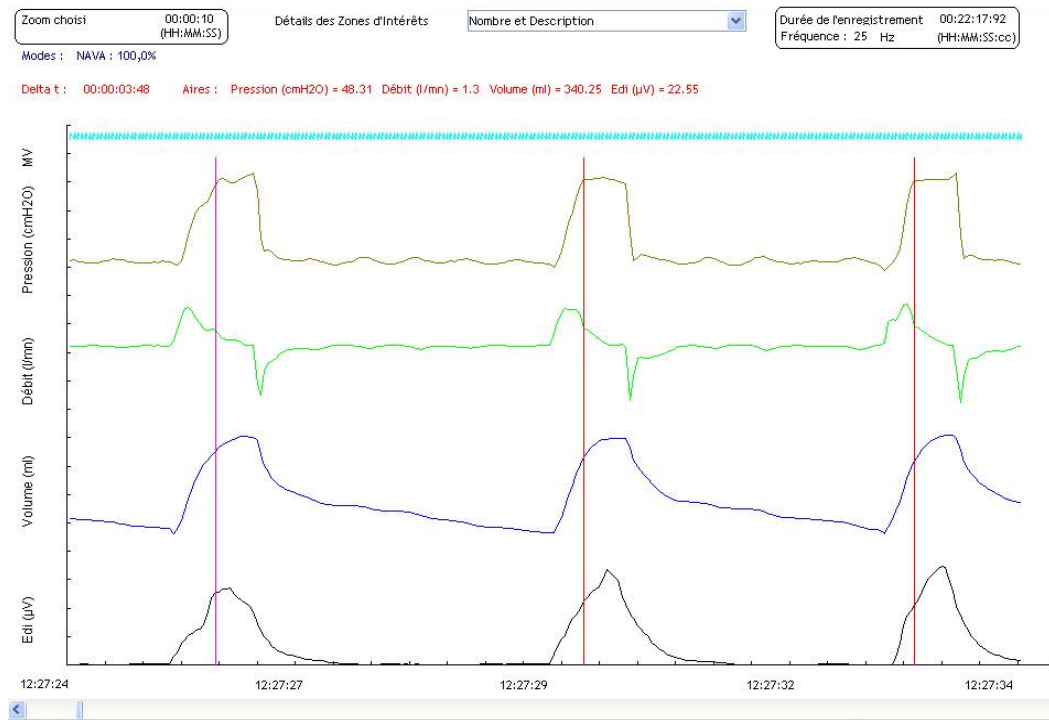


Figure 51 : Mode VSAI avec cyclage électrique



Cette figure 51 illustre le temps 4 avec le mode VSAI utilisé en cyclage électrique. Le déclenchement est électrique puis il existe un passage (trait vertical) en débit décélérant asservi à la pression qui se poursuit jusqu' à 70% du pic de l'EAdi. A partir du trait, la pression n'augmente plus alors que l'ascension de l'EAdi se poursuit, le mode est cyclé de manière pneumatique et sans assistance proportionnelle, celle-ci reste fixe à la valeur de pression maximale autorisée dans les alarmes moins 5 cmH₂O (alarmes de Pmax à 35 implique Pression à 50 cmH₂O).

VII. Résumé

Le contrôle de la ventilation procède d'une interaction complexe entre des efférences centrales à destination des groupes musculaires ventilatoires et des afférences ventilatoires provenant de mécano et de chémorécepteurs. Cette commande de la ventilation s'adapte en permanence aux besoins ventilatoires. L'activation électrique du diaphragme (EAdi) informe sur la commande ventilatoire, la charge des muscles respiratoires, la synchronie patient-ventilateur et l'efficacité de la ventilation des patients de réanimation. L'utilisation inadaptée d'un mode de ventilation spontanée avec une sur ou sous-assistance peut entraîner des dysfonctions diaphragmatiques, des lésions alvéolaires et des asynchronies. La première étude a permis de cibler l'assistance du mode NAVA en fonction de l'EAdi enregistrée lors d'un échec de test de sevrage. Nous avons observé une augmentation quotidienne de cette EAdi au cours du sevrage. La deuxième étude a montré que cette augmentation n'est pas associée à une modification de l'efficacité neuro-ventilatoire lors du test de sevrage, possiblement en rapport avec l'inhibition d'une sédation résiduelle. La troisième étude a montré l'importance de l'inhibition de cette sédation résiduelle par midazolam sur l'EAdi et le volume courant au début du sevrage ainsi que la corrélation qui existe entre les deux. Une dernière étude a montré l'absence d'augmentation du volume courant sous NAVA chez des patients transplantés pulmonaires aux poumons dénervés sans réflexe de Herring Breuer par rapport à un groupe contrôle. Par ailleurs le volume courant sous NAVA était corrélé à la capacité pulmonaire totale. Ces études ont montré l'intérêt du monitoring l'EAdi dans le sevrage.

Références bibliographiques

1. Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2013;**39**:1885–95
2. Boles J-M, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;**29**:1033–56
3. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:126–34
4. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:894–900
5. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;**342**:1471–7
6. Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2002;**92**:2585–95
7. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;**358**:1327–35
8. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:364–71
9. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:294–323
10. Richard JCM, Lyazidi A, Akoumianaki E, et al. Potentially harmful effects of inspiratory synchronization during pressure preset ventilation. *Intensive Care Med* 2013;**39**:2003–10
11. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;**32**:1515–22
12. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, et al. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med* 2008;**34**:2026–34
13. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 2003;**26**:239–66
14. Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 2006;**7**:232–42
15. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000;**117**:205–25
16. Morrell MJ, Heywood P, Moosavi SH, Stevens J, Guz A. Central chemosensitivity and breathing asleep in unilateral medullary lesion patients: comparisons to animal data. *Respir Physiol* 2001;**129**:269–77
17. Honda Y. Respiratory and circulatory activities in carotid body-resected humans. *J Appl Physiol* 1992;**73**:1–8

18. Guz A, Noble MI, Trenchard D, Smith AJ, Makey AR. The Hering-Breuer inflation reflex in man: studies of unilateral lung inflation and vagus nerve block. *Respir Physiol* 1966;**1**:382-9
19. Butler JE, McKenzie DK, Gandevia SC. Discharge properties and recruitment of human diaphragmatic motor units during voluntary inspiratory tasks. *J Physiol* 1999;**518** (Pt 3):907-20
20. Butler JE. Drive to the human respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;**159**:115-26
21. Saboisky JP, Gorman RB, De Troyer A, Gandevia SC, Butler JE. Differential activation among five human inspiratory motoneuron pools during tidal breathing. *J Appl Physiol* 2007;**102**:772-80
22. Gandevia SC, Hudson AL, Gorman RB, Butler JE, De Troyer A. Spatial distribution of inspiratory drive to the parasternal intercostal muscles in humans. *J Physiol* 2006;**573**:263-75
23. Saboisky JP, Butler JE, Fogel RB, et al. Tonic and phasic respiratory drives to human genioglossus motoneurons during breathing. *J Neurophysiol* 2006;**95**:2213-21
24. Hug F, Raux M, Morelot-Panzini C, Similowski T. Surface EMG to assess and quantify upper airway dilators activity during non-invasive ventilation. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;**178**:341-5
25. Hudson AL, Gandevia SC, Butler JE. The effect of lung volume on the co-ordinated recruitment of scalene and sternomastoid muscles in humans. *J Physiol* 2007;**584**:261-70
26. Gilbert R, Auchincloss JH, Peppi D. Relationship of rib cage and abdomen motion to diaphragm function during quiet breathing. *Chest* 1981;**80**:607-12
27. Yan S, Kayser B. Differential inspiratory muscle pressure contributions to breathing during dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**:497-503
28. Fernandez R, Mendez M, Younes M. Effect of ventilator flow rate on respiratory timing in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:710-9
29. Schmidt M, Kindler F, Gottfried SB, et al. Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2013;**39**:1368-76
30. Cecchini J, Schmidt M, Demoule A, Similowski T. Increased Diaphragmatic Contribution to Inspiratory Effort during Neurally Adjusted Ventilatory Assistance versus Pressure Support: An Electromyographic Study. *Anesthesiology* 2014;
31. Flögel CM, Ward DS, Wada DR, Ritter JW. The effects of large-dose flumazenil on midazolam-induced ventilatory depression. *Anesth Analg* 1993;**77**:1207-14
32. Molliex S, Dureuil B, Montravers P, Desmots JM. Effects of midazolam on respiratory muscles in humans. *Anesth Analg* 1993;**77**:592-7
33. Montravers P, Dureuil B, Desmots JM. Effects of i.v. midazolam on upper airway resistance. *Br J Anaesth* 1992;**68**:27-31
34. Morin-Surun MP, Boudinot E, Gacel G, Champagnat J, Roques BP, Denavit-Saubie M. Different effects of mu and delta opiate agonists on respiration. *Eur J Pharmacol*

1984;**98**:235–40

35. Morel DR, Forster A, Bachmann M, Suter PM. Effect of intravenous midazolam on breathing pattern and chest wall mechanics in human. *J Appl Physiol* 1984;**57**:1104–10
36. Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:895–909
37. Driessen JJ, Vree TB, Booij LH, van der Pol FM, Crul JF. Effect of some benzodiazepines on peripheral neuromuscular function in the rat in-vitro hemidiaphragm preparation. *J Pharm Pharmacol* 1984;**36**:244–7
38. Fujii Y, Hoshi T, Uemura A, Toyooka H. Dose-response characteristics of midazolam for reducing diaphragmatic contractility. *Anesth Analg* 2001;**92**:1590–3
39. Agostoni E, Sant'ambrogio G, Del Portillo Carrasco H. Electromyography of the diaphragm in man and transdiaphragmatic pressure. *J Appl Physiol* 1960;**15**:1093–7
40. Luo YM, Moxham J, Polkey MI. Diaphragm electromyography using an oesophageal catheter: current concepts. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2008;**115**:233–44
41. Luo YM, Polkey MI, Lyall RA, Moxham J. Effect of brachial plexus co-activation on phrenic nerve conduction time. *Thorax* 1999;**54**:765–70
42. Sinderby C, Friberg S, Comtois N, Grassino A. Chest wall muscle cross talk in canine costal diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1996;**81**:2312–27
43. Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1995;**79**:975–85
44. Bartolo A, Roberts C, Dzwonczyk RR, Goldman E. Analysis of diaphragm EMG signals: comparison of gating vs. subtraction for removal of ECG contamination. *J Appl Physiol* 1996;**80**:1898–902
45. Bartolo A, Dzwonczyk RR, Roberts C, Goldman E. Description and validation of a technique for the removal of ECG contamination from diaphragmatic EMG signal. *Med Biol Eng Comput* 1996;**34**:76–81
46. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 1997;**82**:1370–7
47. De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Macklem PT. The diaphragm: two muscles. *Science* 1981;**213**:237–8
48. Kim MJ, Druz WS, Danon J, Machnach W, Sharp JT. Effects of lung volume and electrode position on the esophageal diaphragmatic EMG. *J Appl Physiol* 1978;**45**:392–8
49. Smith J, Bellemare F. Effect of lung volume on in vivo contraction characteristics of human diaphragm. *J Appl Physiol* 1987;**62**:1893–900
50. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol* 1998;**85**:2146–58
51. Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A. Effects of lung volume on diaphragm EMG signal strength during voluntary contractions. *J Appl Physiol* 1998;**85**:1123–34
52. Spahija J, Beck J, Lindström L, Bégin P, de Marchie M, Sinderby C. Effect of increased diaphragm activation on diaphragm power spectrum center frequency. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;**146**:67–76

53. Patroniti N, Bellani G, Saccavino E, et al. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med* 2012;**38**:230–9
54. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 1966;**184**:170–92
55. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur Respir J* 1997;**10**:934–41
56. Farkas GA, Roussos C. Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomere adaptability. *J Appl Physiol* 1983;**54**:1635–40
57. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J* 1997;**10**:708–13
58. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Inspiratory muscle mechanics of patients with chronic obstructive pulmonary disease during incremental exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**:807–13
59. 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**:419–24
60. Piquilloud L, Richard JCM, Rozé H, Mercat A, Brochard L. Monitoring respiratoire par le signal électrique diaphragmatique: comparaison avec le produit temps pression oesophagien. *Réanimation* 2014;**S128–33**
61. Grasselli G, Beck J, Mirabella L, Pesenti A, Slutsky AS, Sinderby C. Assessment of patient-ventilator breath contribution during neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2012;**38**:1224–32
62. Bellani G, Mauri T, Coppadoro A, et al. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med* 2013;**41**:1483–91
63. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:906–15
64. Sinderby C, Spahija J, Beck J, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1637–41
65. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Vargas F, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Airway occlusion pressure at 0.1 s (P_{0.1}) after extubation: an early indicator of postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 1998;**24**:1277–82
66. Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, et al. Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology* 2000;**93**:81–90
67. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;**358**:1327–35
68. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:1369–74
69. Rácz GZ, Gayan-Ramirez G, Testelmans D, et al. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:297–304

70. Jung B, Nougaret S, Conseil M, et al. Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. *Anesthesiology* 2014;**120**:1182–91
71. Marini JJ. Spontaneously regulated vs. controlled ventilation of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2011;**17**:24–9
72. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;**324**:1445–50
73. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:120–7
74. Vassilakopoulos T, Zakyntinos S, Roussos C. The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:378–85
75. Bower JS, Sandercock TG, Rothman E, Abbrecht PH, Dantzker DR. Time domain analysis of diaphragmatic electromyogram during fatigue in men. *J Appl Physiol* 1984;**57**:913–6
76. Moxham J, Edwards RH, Aubier M, et al. Changes in EMG power spectrum (high-to-low ratio) with force fatigue in humans. *J Appl Physiol* 1982;**53**:1094–9
77. Luo YM, Hart N, Mustafa N, Lyall RA, Polkey MI, Moxham J. Effect of diaphragm fatigue on neural respiratory drive. *J Appl Physiol* 2001;**90**:1691–9
78. Bellemare F, Bigland-Ritchie B. Central components of diaphragmatic fatigue assessed by phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol* 1987;**62**:1307–16
79. Sinderby C, Spahija J, Beck J. Changes in respiratory effort sensation over time are linked to the frequency content of diaphragm electrical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:905–10
80. McKenzie DK, Bigland-Ritchie B, Gorman RB, Gandevia SC. Central and peripheral fatigue of human diaphragm and limb muscles assessed by twitch interpolation. *J Physiol* 1992;**454**:643–56
81. Juel C. Muscle action potential propagation velocity changes during activity. *Muscle Nerve* 1988;**11**:714–9
82. Mortimer JT, Magnusson R, Petersén I. Conduction velocity in ischemic muscle: effect on EMG frequency spectrum. *Am J Physiol* 1970;**219**:1324–9
83. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;**117**:500–44
84. Rozé H, Richard JCM, Mercat A, Brochard L. Recording of possible diaphragm fatigue under neurally adjusted ventilatory assist. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:1213–4
85. Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:90–5
86. Jiang TX, Reid WD, Road JD. Delayed diaphragm injury and diaphragm force production. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:736–42
87. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999;**5**:1433–6
88. Spahija J, Beck J, de Marchie M, Comtois A, Sinderby C. Closed-loop control of respiratory drive using pressure-support ventilation: target drive ventilation. *Am J Respir Crit Care*

Med 2005;**171**:1009–14

89. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med* 2011;**37**:263–71
90. Schmidt M, Dres M, Raux M, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2012;**40**:1738–44
91. 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**:1624–31
92. Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, van der Hoeven JG, Heunks L. Automated patient-ventilator interaction analysis during neurally adjusted non-invasive ventilation and pressure support ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care*; **18**:550
93. Kimura T, Takezawa J, Nishiwaki K, Shimada Y. Determination of the optimal pressure support level evaluated by measuring transdiaphragmatic pressure. *Chest* 1991;**100**:112–7
94. 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
95. Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest* 2007;**131**:711–7
96. Terzi N, Piquilloud L, Rozé H, et al. Clinical review: Update on neurally adjusted ventilatory assist - report of a round-table conference. *Crit Care*. 2012;**16**:225
97. Rozé H, Janvier G, Ouattara A. Cystic fibrosis patient awaiting lung transplantation ventilated with neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 2010;**105**:97–8
98. Rozé H, Ouattara A. Use of neural trigger during neurally adjusted ventilatory assist in a patient with a large broncho-pleural fistula and air leakage. *Intensive Care Med* 2012;**38**:922–3
99. Doorduyn J, van Hees HWH, van der Hoeven JG, Heunks LMA. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:20–7
100. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. *Intensive Care Med* 2006;**32**:1311–4
101. Colombo D, Cammarota G, Alemani M, et al. Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. *Crit Care Med* 2011;**39**:2452–7
102. 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
103. Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med* 2012;**38**:2017–25
104. Liu L, Liu H, Yang Y, et al. Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;**16**:R143
105. 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**:1087–94
106. Rozé H, Repousseau B, Perrier V, et al. Neuro-ventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth* 2013;**111**:955–60
 107. Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2009;**35**:1809–14
 108. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:114–20
 109. Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med* 2006;**32**:2002–12
 110. Gross JB, Blouin RT, Zandsberg S, Conard PF, Häussler J. Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology* 1996;**85**:713–20
 111. Gross JB, Weller RS, Conard P. Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilatory depression. *Anesthesiology* 1991;**75**:179–85
 112. Spahija J, de Marchie M, Albert M, et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 2010;**38**:518–26
 113. Terzi N, Pelieu I, Guittet L, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med* 2010;**38**:1830–7
 114. Coisel Y, Chanques G, Jung B, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. *Anesthesiology* 2010;**113**:925–35
 115. Patroniti N, Bellani G, Saccavino E, et al. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med* 2012;**38**:230–9
 116. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, 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
 117. Phillipson EA, Hickey RF, Bainton CR, Nadel JA. Effect of vagal blockade on regulation of breathing in conscious dogs. *J Appl Physiol* 1970;**29**:475–9
 118. Trippenbach T. Pulmonary reflexes and control of breathing during development. *Biol Neonate* 1994;**65**:205–10
 119. MEAD J, MILIC-EMILI J, TURNER JM. Factors limiting depth of a maximal inspiration in human subjects. *J Appl Physiol* 1963;**18**:295–6
 120. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;**304**:2620–7

Activité électrique diaphragmatique lors du sevrage respiratoire après insuffisance respiratoire aiguë.

Résumé : Le contrôle de la ventilation procède d'une interaction complexe entre des efférences centrales à destination des groupes musculaires ventilatoires et des afférences ventilatoires provenant de mécano et de chémorécepteurs. Cette commande de la ventilation s'adapte en permanence aux besoins ventilatoires. L'activation électrique du diaphragme (EAdi) informe sur la commande ventilatoire, la charge des muscles respiratoires, la synchronie patient-ventilateur et l'efficacité de la ventilation des patients de réanimation. L'utilisation inadaptée d'un mode de ventilation spontanée avec une sur ou sous-assistance peut entraîner des dysfonctions diaphragmatiques, des lésions alvéolaires et des asynchronies. La première étude a permis de cibler l'assistance du mode NAVA en fonction de l'EAdi enregistrée lors d'un échec de test de sevrage. Nous avons observé une augmentation quotidienne de cette EAdi au cours du sevrage jusqu'à l'extubation. La deuxième étude a montré que cette augmentation n'est pas associée à une modification de l'efficacité neuro-ventilatoire lors du test de sevrage, possiblement en rapport avec l'inhibition d'une sédation résiduelle. La troisième étude a montré l'importance de l'inhibition de cette sédation résiduelle par midazolam sur l'EAdi et le volume courant au début du sevrage ainsi que la corrélation qui existe entre les deux. Une dernière étude a montré l'absence d'augmentation du volume courant sous NAVA chez des patients transplantés pulmonaires aux poumons dénervés sans réflexe de Herring Breuer par rapport à un groupe contrôle. Par ailleurs le volume courant sous NAVA était corrélé à la capacité pulmonaire totale. Ces études ont montré l'intérêt du monitoring de l'EAdi dans le sevrage.

Mots clés : Activité électrique diaphragmatique, ventilation mécanique, Neurally Adjusted Ventilatory Assist, Insuffisance respiratoire aiguë, sevrage, commande diaphragmatique, sédation, transplantation pulmonaire.

Diaphragm electrical activation during weaning from mechanical ventilation after acute respiratory failure.

Abstract : The control of breathing results from a complex interaction involving different respiratory centers, which feed signals to a central control mechanism that, in turn, provides output to the effector muscles. Afferent inputs arising from chemo- and mechanoreceptors, related to the physical status of the respiratory system and to the activation of the respiratory muscles, modulate permanently the respiratory command to adapt ventilation to the needs. Diaphragm electrical activation provides information about respiratory drive, respiratory muscle loading, patient-ventilator synchrony and efficiency of breathing in critically ill patients. The use of inappropriate level of assist during spontaneous breathing with over or under assist might be harmful with diaphragmatic dysfunction, alveolar injury and asynchrony. The first study settled NAVA mode according to the EAdi recorded during a failed spontaneous breathing trial (SBT). An unexpected daily increase of EAdi has been found during SBT until extubation. The second study did not find any increase of the neuroventilatory efficiency during weaning, possibly because of residual sedation. A third study described the inhibition of residual sedation on EAdi and tidal volume at the beginning of the weaning, and the correlation between them. The last study did not find any increase of tidal volume under NAVA after lung transplantation, with denervated lung without Herring Breuer reflex, compared to a control group. Moreover tidal volume under NAVA was correlated to total lung capacity. These studies highlight the interest of EAdi monitoring during weaning.

Keywords : Diaphragm electrical activity, mechanical ventilation, Neurally Adjusted Ventilatory Assist, Acute Respiratory Failure, weaning, diaphragmatic command, sedation, lung transplantation.